

LABOR JOURNAL

Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 9-2017

Gene Editing

Mach Dein Gen!

ÜBERLEBEN

Tiere in der
Eiszeit

FRUST IN JENA

Amt blockiert
Tierversuche

BALD IN BASEL

US-Biotechstar
verlegt Zentrale

ENTDECKEN SIE DIE NEUE DIMENSION DES
TEMPERIERENS: LAUDA LOOP

**UNENDLICH
AGIL.
EFFIZIENT.
VIELSEITIG.**



LAUDA LOOP: Der thermoelektrische Umwälzthermostat. Neu gedacht für die Bedürfnisse von heute und morgen: ganz ohne Kältemittel, kompakt in der Größe und stark im Bereich von 4 bis 80 °C.



Neulich in der Redaktion...

„Layout wird überschätzt“, sagt der Chefredakteur lapidar.

Erstaunte Blicke der Kollegen.

„Na ja, ich meine, schaut euch doch mal unsere Leser an. Das sind Leute *in* und *um* die Wissenschaft. Die sind es gewohnt, sich intensiv mit Inhalten zu beschäftigen. Also wollen sie auch bei uns vor allem *Content*. Was im Heft daherkommt, ist wichtig – nicht, *wie* es daherkommt.“

Cheflayouter und Volontärin schauen sich erstaunt an.

„Sehe ich nicht so“, entgegnet die Volontärin schließlich. „Ich für meinen Teil finde es schon wichtig, wie die Seiten einer Zeitschrift rein optisch wirken. Und ich bin überzeugt, dass das auch am Ende eine gewichtige Rolle spielt bei der Entscheidung, ob ich einen Artikel letztlich lese – oder nicht. Wenn auch vielleicht eher unterbewusst.“

„Wenn das wirklich so wichtig wäre, würden das *Journal of Biological Chemistry*, *PNAS* und all die anderen Fachzeitschriften überhaupt nicht gelesen. Habt ihr da mal reingeschaut? Das ist optische Magerkost, wie sie unattrak-

tiver nicht sein kann. *Cell*, *Nature* und *Science* sind da zwar etwa besser – aber immer noch allenfalls Design-Bezirksliga.“

„Tja, die können sich das eben leisten“, ergreift der Wirtschaftsredakteur das Wort. „Die müssen kaum um Leser werben, da zahlen ja die Autoren – oder besser gesagt deren Institutionen – dafür, dass sie dort überhaupt veröffentlichen dürfen. Und ihren Ruf und ihr *Standing* erhalten sie nicht über Auflagenstärke und Anzeigenvolumen, sondern über Zitierungen und Journal-Impact-Faktor.“

„Stimmt, das sieht bei uns leider anders aus“, nickt der Chefredakteur. „Wir müssen schauen, dass wir so viele Leser wie möglich erreichen. *JBC* und *Co.* genügen wahrscheinlich pro Artikel ein paar hundert Leser, die wenigstens Teile davon lesen – gerade so viel, damit sie diese anschließend in ihren Artikeln zitieren können. Und die müssen die Artikel sowieso lesen, weil sie ihre eigene Forschung betreffen – egal wie sie es dargereicht bekommen. Die könnten das Zeug wahrscheinlich sogar auf Klopapier drucken, ohne dass die Leserszahlen runtergingen.“

„Dennoch modernisieren auch die hin und wieder ihr Layout – wenn auch sehr dezent, dass es kaum auffällt“, schaltet sich unser Methoden-Spezialist ein, der regelmäßig in solchen „Design-Perlen“ wie *Biotechniques* oder *Analytical Biochemistry* blättern muss.

„Genau! *Modernisieren* ist das Stichwort“, ruft unser Anzeigenleiter aus. „Man muss einfach von Zeit zu Zeit frischen Wind ins Heft bringen. Auch optisch zeigen, dass man nicht stehen bleibt. Dass man nicht von Gestern ist, sondern immer wieder mit der Zeit geht und nicht abgehängt wird.“

„Ich dachte, das zeigt man durch die Themen – inklusive der Art und Weise, wie man darüber schreibt. Und nicht, indem man Schrifttypen wechselt oder Textblöcke und Bilder woanders hinschiebt als sonst“, runzelt der Chefredakteur die Stirn.

„Mit *beidem!*“, rufen Cheflayouter, Anzeigenleiter und Volontärin zusammen aus.

„Okay, okay!“, grummelt der Chefredakteur. „Jetzt fehlt nur noch der Spruch, dass das Ende von Etwas immer auch der Anfang von Etwas ist“...

... Übrigens: Ab dieser Ausgabe erscheinen wir in komplett runderneuertem Layout!

SERIE



Erlebnisse einer TA

Naht- und reibungslos

■ Im Labor wird ja allerhand angekündigt: Seminare, Vorträge, Verteidigungen, Begutachtungen, Sicherheits-

räumen würde, ausblieb, werde einem Wischer durch die Luft, Absichten zu verdeutlichen.

SERIE



Erlebnisse einer TA

Genau auf Wellenlänge

Manchmal kommen Urlaube völlig ungeplant. So wie in diesem Jahr. Eigentlich hätte ich meine Praktikantin Laura im Labor betreuen sollen. Da bekam ich das Angebot, eine Woche lang Sonne,

turanzeige wanderte. Was verstand die denn von PCR Problemen?

Laura versicherte mir inzwischen, dass sie genau das getan hatte, aber irgendwie schien trotzdem was schief

Aus Alt (li.) macht Neu (re.)



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto:
„Tumorwelpen“
Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert:
Inkubiert /
Plastikfressende Raupen
nur eine Lüge? /
Kündigungswelle bei
Elsevier-Verträgen
- 10 Frisch gepreist:
GSCN 2017 Awards /
Bundesverdienstkreuz /
Nano Innovation Award
2017
- 11 Frisch gefördert:
Infertilität und Lysosom /
Mikroalgenforschung /
Augen auf die Leber

HINTERGRUND



- 12 Leserbrief:
Ulrich Kutschera zur
Gender-Debatte, die er
gerne begraben möchte
- 14 **Tierversuche:**
Antragsstau in Jena
– Experimente geblockt

SERIEN



- 18 Tagebuch einer
Jungforscherin (11):
Praktikum
- 21 Erlebnisse einer TA (110):
Genau auf Wellenlänge
- 22 Wissenschaftsnarr (4):
Exzellenztheater – Zeit für
einen Spielplanwechsel?

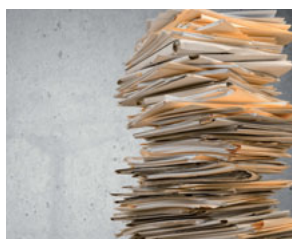
JOURNAL-CLUB



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie:
Verzerrtes Wissen?
- 26 Köln:
Kultivierung von
Haarwurzel-Stammzellen
- 28 **München:**
Tierstammbaum
- 30 Stichwort des Monats:
Egoistische Gene

STATISTIK

- 32 Publikationsanalyse:
Mikrobiologie



Die Jenaer sind stinksauer – Grund dafür ist das Thüringer Landesamt. Denn dieses kommt mit den Anträgen für Tierversuche nicht mehr hinterher, sodass sich die Forscher in Geduld üben müssen – zum Pech der Doktoranden und Postdocs, deren Arbeiten dadurch ernsthaft in Gefahr sind. Seite 16



Ein neuer Tierstammbaum verblüfft Münchener Paläontologen: Denn anders als bisher gedacht, sind die ältesten Tierstämme sehr schnell hintereinander entstanden – in einer lebensfeindlichen Umgebung voller Eis. Aber wie haben sie das geschafft? Seite 26

» Unser Titelthema: GENE EDITING

Ob in der DNA radieren, schreiben oder ersetzen wie in einem Textdokument; laut diversen Medien ist dank Gene Editing nahezu alles möglich – und das anscheinend kinderleicht. Doch inwieweit stimmt diese Wunschvorstellung mit dem tatsächlichen Forscheralltag überein? Was haben Genomeditierer schon alles erreicht, und wo geht die Reise hin? Mehr ab Seite 12

SPECIAL



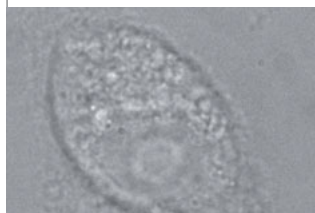
- 36 CRISPR/Cas9: Ein Überblick
- 42 Interview mit Toni Cathomen (Freiburg)
- 46 CRISPR/Cas9: Wirtschaftliche Nutzung, Projekte und Perspektiven
- 50 Charpentier, Doudna und Zhang: Der Streit ums Milliardenpatent
- 52 Firmenportrait: Eupheria – esiRNAs aus Dresden

WIRTSCHAFT



- 54 4SC (Martinsried) mit Rekord-Kapitalerhöhung
- 54 Evolva (Zürich) entlässt Hälfte der Belegschaft
- 54 **Der irre Hype um einen Biotech-Superstar und dessen Milliardendeals**
- 56 Produktübersicht: Transfektions-Systeme
- 68 Neue Produkte

METHODEN



- 65 Neulich an der Bench (173): Nanoinjektion
- 66 Interview mit Nanoinjektions-Spezialist Simon Hennig

SONSTIGES

- 31 Preisrätsel: Der bescheidene Recycling-Unternehmer
- 79 Impressum
- 84 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

BUCH ET AL.



- 70 Wie der Mensch Naturgeschichte schreibt: *Das 6. Sterben* von Elizabeth Kolbert
- 71 Rückkehr von (Frau) Dr. Faustus: *Die Unglückseligen* von Thea Dorn

SERVICE

- 72 Kongresse
- 75 Fortbildungen
- 77 Vorträge
- 80 Stellenmarkt



Vivek Ganapathy Ramaswamy ist der neue Shooting-Star der Biotech-Branche. Sein Unternehmen Roivant Science zieht es nun nach Europa – um genauer zu sein nach Basel. Zeit, den Harvard-Absolventen mal genauer unter die Lupe zu nehmen. Seite 54

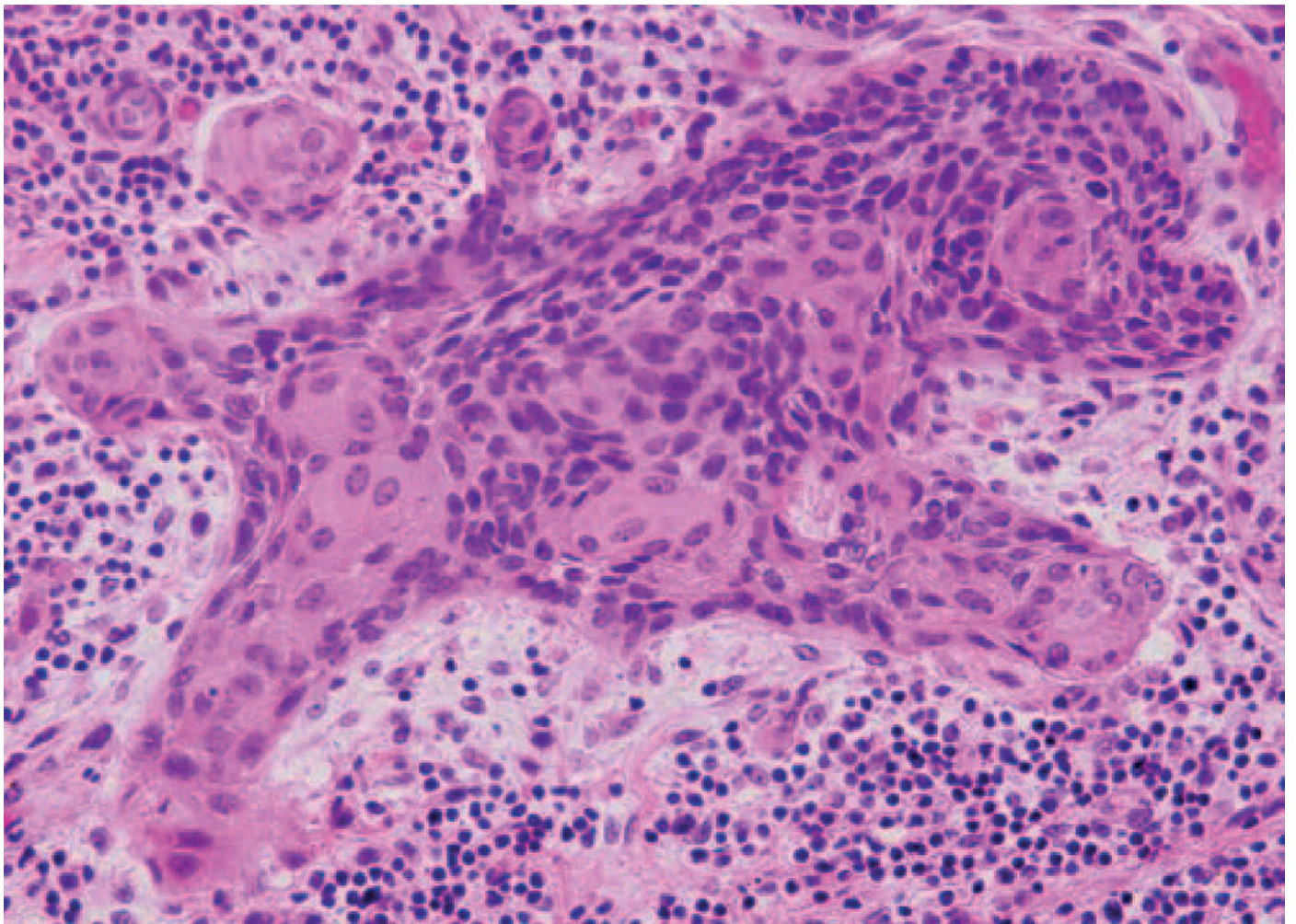


www.facebook.de/laborjournal



@Lab_Journal

www.laborjournal.de



Tumor-Welpe

(Aus Int J Surg Pathol; 14 (4): 335)

*Sieht aus wie ein Hundewelp, muss wohl was Nettes sein. Schön wär's!
Hier bietet der Schnitt durch ein Plattenepithelkarzinom der Vulva
diesen Anblick. Und das ist gar nicht nett, sondern bösartig.*

Forscher Ernst

von Rafael Florés



DU NARR! WAS HAST DU GETAN? WÜRMER, FLIEGEN
UND MÄUSE WAREN DIR WOHL NICHT GUT GENUG.
NEIN, DEIN ERSTER KNOCKOUT MUSSTE ETWAS BESON-
DERES SEIN, ETWAS WIRKLICH BEEINDRUCKENDES!
OH, DIESER VERDAMMTE EHRGEIZ DER JUGEND!!

ICH WÜNSCHTE, ICH WÜSSTE, WIE WIR
DAS DEN FAKULTÄTS-OBEREN ERKLÄREN
KÖNNEN... UND DEM BIOETHIK-KOMITEE...
UND DEM REINIGUNGSDIENST...

advantage Neue Aktion 1. September bis 31. Dezember 2017



»Liken«, kaufen, lieben!

Neue attraktive Angebote für Zentrifugen und Freezer: Jetzt zugreifen und sparen!

Sind Sie auf der Suche nach einer neuen gekühlten Zentrifuge oder einem Freezer? Dann informieren Sie sich noch heute in unserem Online-Shop über Vorteilsangebote zu Premium-Produkten von Eppendorf. Ein Knopfdruck reicht, und schon bald bereichert ein neuer Favorit Ihr Labor!

Sparen Sie 15% bei Zentrifugen-Paketen:

- > Zentrifuge 5810 R Cell Culture/Plate Package €€*
- > Zentrifuge 5430 R Tube Volume Variety Package €€*
- > Oder sichern Sie sich Ihr persönliches Aktionsangebot zu Ultratiefkühlgeräten: z. B. Innova® U725/U725-G, HEF® U410 oder Premium U410.

www.eppendorf.com/advantage

Eppendorf® and the Eppendorf Brand Design are registered trademarks of Eppendorf AG, Germany. HEF® and Innova® are registered trademarks of Eppendorf, Inc., USA. All rights reserved, including graphics and images. Copyright ©2017 by Eppendorf AG, Germany. Offers may vary by country.

*The Centrifuge 5810 R and the Centrifuge 5430 R are in vitro diagnostic devices according to Directive 98/79/EC of the European Parliament and the Council dated October 27, 1998.

Inkubiert

Es dauert einfach zu lange! Ein Standardvorwurf an das klassische Peer-Review-Verfahren. Verständlicherweise. Denn es ärgert tatsächlich, dass es manchmal ein ganzes Jahr dauert, bis man nach allem Hin und Her zwischen Editoren, Reviewern und Autoren endlich Ergebnisse lesen kann. „Frisch“ sind sie dann schon lange nicht mehr – gerade angesichts des heutzutage maximal beschleunigten Forschungstreibens.

Das Dilemma ist also offensichtlich: Einerseits sollen frische Resultate schnellstmöglich in den wissenschaftlichen Erkenntnisfluss gelangen – andererseits will man aber auch an einer Qualitätskontrolle vor deren offizieller Präsentation festhalten. Schon länger bilden Preprints eine Lösung. Die Forscher stellen ihre Manuskripte umgehend online – etwa auf speziellen Preprint-Servern wie arXiv oder bioRxiv –, so dass jeder die Ergebnisse während des laufenden Peer Reviews schon mal einsehen kann. Doch ganz problemfrei ist das auch nicht. Denn kann man unbegutachtete Preprints zitieren? Viele Journals haben jedenfalls noch Probleme damit, Zitierungen von Preprints zuzulassen.

Und so mancher Forscher ebenfalls. Kürzlich etwa berichtete einer, dass er erfolgreich eine Methode angewendet habe, die bis dahin „zum Wohle der Community“ nur auf einem Preprint-Server einzusehen war. Laut seinem Verständnis handelte es sich demnach aber um eine „unpublizierte Methode“, welche die Qualitätskontrolle (noch) nicht bestanden hatte. Und als solche wollte er sie eben nicht zitieren. Wen aber dann, denn seine Methode war es ja nicht?

Wie er sein Problem letztlich löste, ist nicht bekannt. Interessant war aber der folgende Kommentar: „Ist die erfolgreiche Anwendung der Methode in einem anderen Projekt nicht eine viel bessere Qualitätskontrolle, als wenn zwei Reviewer sie einfach nur durchlesen? Ist damit nicht gar bewiesen, dass sie funktioniert?“

Ob in dieser Anekdote nicht vielleicht eine generelle Lösung des Dilemmas steckt?

Ralf Neumann

Fokussiert

Zweifel an Studie über plastikfressende Raupenlarven

Zu schlecht, um wahr zu sein

Im Frühjahr verkündete ein englisch-spanisches Forscherteam aufregende Neuigkeiten in *Current Biology* (Vol. 27: R292-93): Larven der Großen Wachsmotte (*Galleria mellonella*) würden den Kunststoff Polyethylenglykol (PE) fressen und in Windeseile zu Ethylenglykol verdauen. Nicht schlecht angesichts dessen, dass PE rund vierzig Prozent des in Europa produzierten Kunststoffs ausmacht – und als biologisch kaum abbaubarer Plastikabfall zunehmend in unseren Gewässern treibt.

Allerdings geben Mainzer Chemiker nun die „Spielverderber“: Anfang August meldeten sie ebenfalls in *Current Biology* große Zweifel an den Ergebnissen und Schlussfolgerungen der Mottenforscher an (Vol. 27: R744-45). Im Fokus ihrer Skepsis stand vor allem die Methodik der Studie: Die Autoren hatten die Larven tiefgefroren und homogenisiert, den aufgetauten Raupenbrei auf eine PE-Folie aufgetragen – und nachfolgend via abgeschwächter Totalreflexions-Infrarotspektroskopie (ATR-IR) nachgeschaut, was die Larvenenzyme oder diejenigen ihrer Darmbakterien mit dem PE anstellen. Als sie schließlich die erhaltenen Spektren betrachteten, war für sie klar: Die Raupenlarven verfügen über Enzyme, um PE zu Ethylenglykol zu verdauen.

Gerade aber die Spektren überzeugten Till Opatz aus der Organischen Chemie der Uni Mainz überhaupt nicht. Zwar „stimmte“ der Hauptgipfel des erhaltenen Spektrums durchaus mit Ethylenglykol überein, andere charakteristische Seitengipfel fehlten darin aber. Diese tauchten indes wieder auf, als Opatz *et al.* eigens Kontrollspektren mit reinem Ethylengly-

kol wie auch mit Ethylenglykol auf einer PE-Folie „fuhren“ – ein Kontrollexperiment, das die Spanier nicht durchführten.

Doch damit nicht genug. Um dem Verdacht nachzugehen, dass die Autoren mit ihren Spektren doch nur Raupenüberreste ge-



Die Raupenlarven fräsen zwar Löcher in Plastik – aber verdauen?
Foto: César Hernández/CISC

messen hatten, rührten die Mainzer eine Protein-Fett-Mischung aus Hackfleisch und Eigelb an, strichen sie auf PE-Folie aus – und richteten erneut ihr Spektrometer darauf. Das Ergebnis: Nahezu deckungsgleiche Spektren wie mit dem Raupenlarvenbrei.

Für Opatz war spätestens damit die Anglegenheit geklärt: „Diese Studie durfte niemals veröffentlicht werden“, zitiert *SWR Aktuell* sein Fazit.

RN

DEAL-Verhandlungen mit Elsevier

Kündigungswelle

Über ein Jahr verhandeln Vertreter des DEAL-Projektes im Auftrag der Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen schon mit dem Verlag Elsevier über eine bundesweite Lizenzierung von deren Zeitschriften. Doch der weigert sich bisher, akzeptable Bedingungen für einen befriedigenden Abschluss zu schaffen. Um ein klares Zeichen zu setzen, kündigten daher schon im letzten Oktober etwa 60 Wissenschaftseinrichtungen ihre Ende 2016 auslaufenden Verträge mit Elsevier. Jetzt folgen die Einrichtungen, deren Verträge noch bis Ende dieses Jahres Bestand haben: Unter anderem die Mitglieder der als „TU9“ zusammengeschlossenen Technischen Universitäten, die Universitäten Berlins und Baden-Württembergs, das Robert-Koch- und das Paul-Ehrlich-Institut – sowie zuletzt die 16 Großforschungsinstitute der Helmholtz-Gemeinschaft. Nach heutigem Stand werden demnach zum Ende des Jahres insgesamt 128 Forschungseinrichtungen ihre Elsevier-Verträge gekündigt haben.

RN

Mastercycler X50
mit 2D-Gradient



The Next Stage

Der neue Mastercycler® X50

Extrem kurze Laufzeiten dank einer Heizgeschwindigkeit von 10°C/s und verbesserte Optimierungsfunktionen wie der 2D-Gradient machen den Mastercycler X50 zum idealen Tool für anspruchsvollste PCR. Die umfassenden Dokumentationsfunktionen helfen allen Laboren, die nach festgelegten Standards arbeiten und dokumentieren müssen.

- > Innovativer 2D-Gradient für verbesserte PCR Optimierung
- > Heizrate: bis 10°C/s
- > Große Auswahl an Blöcken, inkl. schnellem Silber- und 384er-Block
- > Intuitives Touch-Display
- > Verbinden von bis zu 10 Einheiten
- > Kleine Stellfläche



www.eppendorf.com/mastercycler

Preise kompakt

» Circa 70.000 Kinder erkranken weltweit an **Neuronaler Ceroid Lipofuszinose (NCL)** – einer Kinderdemenz. Durch die Stoffwechselkrankheit werden Protein- und Lipidablagerungen in den Zellen nicht mehr richtig abgebaut, sodass Nervenzellen allmählich absterben. Betroffene Kinder erblinden erst, erleiden dann kognitive und motorische Schäden und werden oft nicht älter als dreißig Jahre. Da der Krankheitsverlauf bisher weder verzögert noch gestoppt werden kann, setzt sich die eigens dafür gegründete deutsche NCL-Stiftung für die Erforschung der Kinderkrankheit ein und fördert national und international Forschergruppen mit dem **NCL-Forschungspreis**. Dieses Jahr geht er an die AG-Leiter **Thomas Wishart** und **Maica LLavero Hurtado** von der Universität Edinburgh, deren erstes Postdoktorandenjahr mit dem Preisgeld von 50.000 Euro gesichert ist.

» Zweimal im Jahr „lockt“ die Helmholtz-Gemeinschaft internationale Forscher nach Deutschland. Als Anreiz dient der **Helmholtz International Fellow Award** mit 20.000 Euro und eine Einladung für einen Forschungsaufenthalt an einem oder mehreren Helmholtz-Zentren. Dieses Jahr erhalten fünf Forscher aus den USA, Griechenland, Neuseeland und Frankreich diese Chance.

Mit dabei ist die Meeresbiologin **Darlene Ketten**, die bald am Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung in Bremerhaven das Unterwasser-Hören von Walen weiter untersuchen kann. **Nektarios Tavernarakis** hingegen darf seine Arbeit in molekularer Systembiologie an einem oder mehreren Standorten des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen fortsetzen. Und die Medizinerin und Genetikerin **Katia Karalis** erhält als Experte für Organ-on-a-chip-Technologien eine Einladung an das Helmholtz Zentrum München.

Außerhalb der Life Sciences sind überdies noch der Mathematiker und Informatiker **Reinhard Klette** sowie der Physiker **Jean-Michel Hartmann** mit von der Partie.

Juliet Merz

Frisch gepreist

GSCN 2017 Awards

Flüsternde Stammzellen

Das **German Stem Cell Network (GSCN)** ehrt jährlich Stammzellforscher mit drei Preisen zu je 1.500 Euro. Dieses Mal steht die zelluläre Kommunikation von Stammzellen im Fokus.

Der GSCN 2017 Young Investigator Award geht an **Francesco Neri** vom Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena. Neri erforscht epigenetische Veränderungen bei alternden Stammzellen – und wie diese Schäden in Organen und Gewebe hinterlassen können.

Über den GSCN 2017 Female Scientist Award kann sich **Elly Tanaka** vom Institut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien und der Technischen Universität (TU) Dresden freuen. Tanaka hat es der Axolotl angetan, dessen Regenerationsfähigkeit wohlbekannt ist. Die mo-



Elly Tanaka (Foto: TU Dresden)

lekularen Mechanismen bleiben jedoch ein Rätsel – das Tanaka zu lösen versucht.

Gleich mehrere Forscher erhalten den GSCN 2017 Publication of the Year Award: **J. Gray Camp** und **Barbara Treutlin**, beide vom Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig, sowie **Keisuke Sekine** und **Takanori Takebe** vom Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Der Titel ihrer *Nature*-Publikation: „*Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency*“.



Karin Lochte
Foto: AWI

Bundesverdienstkreuz

Polargebiete und Jugendhilfe

Die Biologin **Karin Lochte** hat reichlich zu tun: Als Direktorin des Alfred-Wegener-Instituts (AWI) für Polar- und Meeresforschung in Bremerhaven prägt sie die nationale und internationale Forschung zu Klimawandel und Umweltschutz der Polarregionen und Nordsee. Gleichzeitig initiierte sie privat eine Stiftung zur Förderung benachteiligter Jugendlicher. Bundespräsident Frank-Walter Steinmeier würdigt all dies, indem er Lochte das Verdienstkreuz 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland verleiht.

Nano Innovation Award 2017

Gewebeschnitt und Mikrostrukturen

Am **Center for NanoScience (CeNS)** der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München freut sich der Nachwuchs: Drei Doktoranden und ein Masterstudent erhielten den **Nano Innovation Award 2017** für ihre Arbeit in den anwendungsorientierten Nanowissenschaften.

Erster Preisträger ist **Florian Schüder** vom Max-Planck-Institut für Biochemie und der LMU München, der dafür 3.000 Euro erhält. In seiner Masterarbeit entwickelte er eine Technik, mit der Standardmikroskope superaufgelöste Daten von ganzen Zellen und Gewebeschnitten liefern.

Den Preis in der Kategorie „Doktorarbeit“ teilen sich drei Nachwuchsforscher: Erster im Bunde ist Chemiker **Stefan Datz** von der LMU München. Er synthetisiert und modifiziert Nanopartikel, um damit gezielt Zytostatika freizusetzen. **Peter Röttgermann**, ebenfalls von der LMU München, entwickelte eine Mikrostrukturierungstechnik, mit der er parallel tausende einzelne Zellen auf diverse Zelltodmarker untersuchen kann. Und *last, but not least*: **Patrick Vogel** von der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, der mit einem neuen Bildgebungsverfahren superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel in Zellverbänden dreidimensional detektieren kann. JM

Frisch gefördert

DFG Forschergruppen

Infertilität und Lysosom

Die DFG fördert sieben neue Forschergruppen und eine klinische Forschergruppe für zunächst drei Jahre mit insgesamt rund 19 Millionen Euro. Darunter sind die folgenden biomedizinisch relevanten Gruppen:

„Alters-assoziierte epigenetische Veränderungen als therapeutischer Ansatzpunkt in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie“ an der Universität Freiburg (Sprecher: **Michael Lübbert**); „Mechanismen der Lysosomalen Homöostase“ an der Universität Hamburg (**Thomas Braulke**); „Inositolphosphate und Myo-Inositol beim Geflügel: Untersuchungen an den Schnittstellen von Genetik, Physiologie, Mikrobiom und Ernährung“ an der Universität Hohenheim (**Markus Rodehutschord**); und „Male Germ Cells: from Genes to Function“ an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (**Jörg Gromoll**).

Struktur- und Investitionsfonds

Algen ahoi!

Die Hochschule Anhalt, das Fraunhofer-Zentrum für Chemisch-Biotechnologische Prozesse (CBP) in Leuna und das Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg schließen sich zusammen – denn sie wollen die **Mikroalgenforschung** kräftig aufwühlen. Ganze 1,2 Millionen Euro stehen ihnen aus dem europäischen Struktur- und Investitionsfonds zur Verfügung.

Ziel ist es, durch nachhaltige biotechnologische Produktionsmethoden Biofarbstoffe und Proteine aus Mikroalgenbiomasse herzustellen, sodass diese als ökologische Alternative der Pharma-, Nahrungsmittel- und Futtermittelindustrie zur Verfügung stehen. Die Leitung übernehmen unter anderem **Carola Griehl** von der Hochschule Anhalt, **Robert Flassig** vom MPI in Magdeburg und **Gordon Brintzer** vom Fraunhofer-Zentrum in Leuna.

Europäisches Ausbildungsnetzwerk

Augen auf die Leber

Sechs europäische Partneruniversitäten und Firmen aus insgesamt neun Ländern werden in Zukunft mit der Universität Bielefeld zusammenarbeiten. Denn im Januar 2018 startet das Projekt DeLIVER, das mit 3,7 Millionen Euro von der Europäischen Kommission gefördert wird.

Ziel ist es, mit 14 jungen Physikern und Biomedizinern neuartige optische Verfahren zu entwickeln, mit der sich die **Leber mikroskopisch-hochauflösend untersuchen** lässt – und das langfristig sogar im Körper. Koordinator **Thomas Huser** von der Fakultät für Physik der Universität Bielefeld hofft, auf diese Weise gesundes Altern besser zu verstehen.

Im Rahmen des siebten Marie-Sklodowska-Curie European Training Network profitiert der Nachwuchs an der Uni Bielefeld dabei vor allem von einer wissenschaftlichen Ausbildung auf Europa-Ebene.

Juliet Merz

PCR-Produkte

Testen:

Ihre PCR-Proben sind Gold wert! Schützen Sie deshalb Ihre wertvollen Proben vor Verunreinigung und Verdunstung und testen Sie PCR-Produkte von BRAND:

- Reinraum-Qualität für verlässliche Ergebnisse
- Optimierte Abdichtung der Wells durch perfekt passende Gefäßdeckel und Folien



Jetzt kostenlose Muster anfordern auf www.brand.de/muster
Einzelgefäße, Streifen, Platten, Verschlussfolien uvm.

www.brand.de

Ihre PCR-Proben sind Gold wert!



BRAND. For lab. For life.

Gender-Debatte: Unsinnige Glaubenslehre in der Biologie?

Der Kasseler Evolutionsbiologe Ulrich Kutschera antwortet auf Brynja Adam-Radmanics Beitrag „Biologie in der Gender-Debatte: Vom Feminismus geächtet, vom Rechtspopulismus umarmt“ aus Heft 5/2017 (S. 16 ff.). Seiner Ansicht nach gehört die sozialkonstruktivistische Gender-Lehre auf dem Friedhof unsinniger Gedankengebäude begraben. Genau so wie etwa der Kreationismus, der Wünschelruten-Glaube und die Homöopathie.

Im Mai 2017 veröffentlichte das *Laborjournal* einen Artikel mit dem Titel „Biologie in der Gender-Debatte: Vom Feminismus geächtet, vom Rechtspopulismus umarmt“. In diesem, von Frau Brynja Adam-Radmanic verfassten Kommentar wird die Tatsache aufgegriffen, dass im Rahmen der Umbenennungsaktion Freiburger Straßennamen auch der Naturforscher Carl von Linné wegen seines mutmaßlich zweifelhaften Frauenbildes ins Kreuzfeuer geriet – und im Zusammenhang mit der sozialkonstruktivistischen Gender-Ideologie thematisiert (*LJ* 5/2017: 16-19).

Die Autorin vertritt die These, dass die wenigen Biologen, die es wagen, eine Geschlechter-Irrlehre als unwissenschaftlich zu kritisieren, dem „rechtspopulistischen Spektrum“ beizu-

„Geglaubt wird in der Kirche, nicht jedoch innerhalb der Fakten-basierten Life Sciences.“

ordnen seien. Diese populäre Ansicht geht auf den amerikanischen Urvater der Gender-Dogmatik zurück: John Money (1921–2006), ein Psychologe und höchst umstrittener „Sexologe“, der die Kritiker seiner biophoben Theorie der 1950er Jahre („Babys kommen geschlechtsneutral zur Welt und werden anschließend in männlich/weibliche Richtung erzogen“) als „rechtsradikale Rassisten“ und Anti-Frauenrechtler diffamiert hat. Die Ursprünge und Kernthesen der Gender-Ideologie, von mir daher auch als *Moneyismus* bezeichnet, sind, mit vielen authentischen Quellenangaben und Zitaten versehen, in meinem Buch *Das Gender-Paradoxon. Mann und Frau als evolvierte Menschentypen* (2016) zusammengefasst.

Zurück zur Freiburger Straßen-Umbenennungsaktion. Die Autorin verweist auf die Stanford-Professorin Londa Schiebinger und verortet diese fähige Historikerin in das feministische Gender-Lager – was fragwürdig ist. Bekanntlich geht es im Schiebinger-Stanford-Pro-

jekt „*Gendered Innovations in Science, Health & Medicine*“ darum, gerade die *Unterschiede* der Geschlechter herauszustellen und somit die anti-Moneyistische *Gender-Biomedizin* zu fördern. Das beschreibe ich übrigens auch ausführlich in meinem oben genannten Buch.

Unabhängig von diesem sachlichen Irrtum wird darauf hingewiesen, dass Carl von Linné (1707–1778) das Taxon Mammalia (Säugetiere) aufgestellt hat. Seit 1758 ist bis heute aus kompetenten Kreisen keine präzisere Terminologie vorgeschlagen worden. Weiterhin hat Linné als Arzt dafür plädiert, dass Mütter ihre eigenen Kinder selbst stillen sollten; der Biologe begründete diese Ansicht stichhaltig mit Sachargumenten, die durch aktuelle Studien bestätigt werden konnten (siehe etwa Viktoria, C. G.: *The Lancet* 387: 475-90). Linné wollte damit unter anderem das damals verbreitete Ammenwesen zurückdrängen.

Wie ich bereits anderswo am Beispiel der deutsch-niederländischen Biologin und Künstlerin Maria Sibylla Merian (1647-1717) ausführlich dargelegt habe, gab es in der Linné'schen Ära selbstverständlich Vorbehalte und ernsthafte Diskriminierungen gegenüber Frauen im aufkeimenden Wissenschaftsbetrieb. Dennoch zeigt das Beispiel M. S. Merian exemplarisch, dass begabte Forscherinnen in der damaligen, von Männern dominierten Zeit akzeptiert worden sind – sofern die Leistungen wirklich originell und herausragend waren (siehe *Gender-Paradoxon*, S. 129-31 sowie *Nature Ecol. Evol.* 1: 0074).

Kommen wir zu den wesentlichen Aussagen von Frau Adam-Radmanic. Die Autorin weist darauf hin, dass von Seiten gewisser Gender-Soziologinnen behauptet wird, biologische Erklärungen des Verhaltens von Männern und Frauen wären bedeutungslos. Weiterhin wird von diesen naturwissenschaftlichen „Lai-Innen“ die naive Ansicht vertreten, die Biologie wäre ein „Ismus“ – und somit gleichzusetzen mit subjektiver Politik-Agenda oder Religion. Jeder forschende Biologe weiß, dass beide Aussagen unsinnig sind. Wir können unsere im Genom niedergeschriebene evolutionä-

ren Wurzeln nicht abschneiden; die Biologie ist, ebenso wie die Physik und Chemie, eine Ideologie-freie, ergebnisoffene Naturwissenschaft. Kurz gesagt: Geglaubt wird in der Kirche beziehungsweise in den Seminaren gewisser Geistes- und Sozialkundler – nicht jedoch innerhalb der Fakten-basierten Life Sciences!

Die *LJ*-Autorin behauptet des Weiteren, dass die Biologie von der Moneyistischen Gender-Irrlehre nicht direkt betroffen sei. Diese Ansicht wird durch Beiträge in ihrem „Mutterjournal“ widerlegt. Nachdem dort im Jahr 2015 ein Gender-kritischer Aufsatz erschienen war (Winfried Köppelle: „Glauben statt Wissen“, *LJ* 10/2015: 14), antwortete zunächst ein Gender-Befürworter aus der Biologie, um die Köppelle'schen Aussagen zu relativieren (Emanuel

„Zentrale Ergebnisse aus der Biologie werden als ‚Vermeintlichkeiten‘ abqualifiziert.“

Wyler: „Eine andere Perspektive“, *LJ* 12/2015: 11). Drei Monate später wagte es wiederum ein Klinikums-Biologe den Wyler'schen Thesen zu widersprechen (Anonymus: „Zum Thema Gender Studies“, *LJ* 3/2016: 42–43). Seinen Namen wollte dieser Herr „Dipl.-Biol. Anonymus“ allerdings nicht nennen, da er „bei Bekanntwerden seiner Identität Nachteile für sich und seinen Arbeitsgruppenleiter von Seiten der Klinikumsleitung“ befürchtete. Nachteile durch wen? Womöglich durch moneyistisch geprägte Frauenbeauftragte, die ihre hohle Ideologie vor biowissenschaftlichen Tatsachen schützen wollen?

Weiterhin möge Frau Adam-Radmanic die Marburger Schrift *Gender-Perspektiven in der Biologie* studieren. In diesem pseudowissenschaftlichen Geschlechter-Pamphlet, bezahlt vom deutschen Steuerzahler-Michel sowie verbreitet über eine hessische Landesuniversität, werden zentrale Forschungsergebnisse aus der Biologie als „Vermeintlichkeiten“ und



Foto:
iStock/Thomas Faull

somit „Geister-Erscheinungen“ abqualifiziert (siehe *Gender-Paradoxon*, S. 92-97).

Kommen wir zum *Highlight* der Adam-Radmanic'schen Ausführungen. Explizit verweist die Autorin darin auf „die Bücher“ von mir und meinem Kollegen Professor Axel Meyer (Universität Konstanz) – vermutlich bezieht sie sich auf das *Gender-Paradoxon* (2016) und Meyers exzellente Monographie *Adams Apfel und Evas Erbe* (2015). Zur Nennung der Buchtitel ist sie nicht bereit; gelesen hat sie die beiden Fachpublikationen wohl kaum – sonst würde sie uns nicht gewisse Aussagen unterstellen. Weder in meinem *Gender*-Buch, noch in Meyers *Adams Apfel* wird behauptet, es gäbe heute keine Diskriminierung mehr. Wir beide setzen uns an unseren universitären Lehrstühlen in Kassel und Konstanz seit Jahren für die Gleichberechtigung der Geschlechter ein und haben unzählige begabte-fleißige Frauen gefördert. Dennoch vertreten wir die logisch-konsistente Ansicht, dass bei der Besetzung von Professuren selbstverständlich die Qualifikation und nicht die Quote zählen sollte. Die zahlreichen, jedermann (und Frau) bekannten „Damen-Fehlbesetzungen“ sind auf Dauer für die ohnehin bescheidene internationale Reputation deutscher Universitäten von erheblichem Nachteil.

Die *LJ*-Autorin verweist am Ende ihres Textes auf „Diskriminierungsforschungen“, durchgeführt von Soziakundlern mit Gender-Perspektive im Hinterkopf. Diese „Forschungen“ sind genauso anspruchsvoll wie die von gewissen Politologen veröffentlichten „Wahlprognosen“. Es handelt sich hierbei um Fragebogen- oder Telefon-Interviews, die nach Auswertung und Interpretation als „Forschung“ verkauft werden. Dazu benötigt man keinen Uni-Lehrstuhl; das können auch wissenschaftliche Laien mit guten Noten im Schulfach Mathematik und solider Allgemeinbildung.

Der Adam-Radmanic'sche Vorwurf, Gender-kritische Biologen (beispielsweise Kutschera oder Meyer) würden – wie ihre soziakundlich „links-indoktrinierten“ Gegner – das eigene Wunschenken, und somit eine „rechts-liberale Ideologie“ ihren biologischen Schriften

zugrunde legen, entbehrt jeglicher Grundlage. Die genannten Biologen sind etwa bei *Research Gate*, dem *Web of Science* und anderen Verzeichnissen jeweils mit hunderten begutachteten Journal-Artikeln ausgewiesen und somit sehr gut in der internationalen „*World of Biosciences*“ aufgestellt. Unsere Fachbücher basieren auf diesen objektiv-wertneutral-unpolitischen Publikationen, ohne dass irgendeine Wunschorstellung einfließen würde (Zugeständnis: Jeder Research Scientist hat den völlig legitimen Wunsch, dass seine Paper gelesen und zitiert werden).

Wir respektieren daher selbstverständlich geistes- und sozialwissenschaftliche Publikationen beziehungsweise Erkenntnisse, sofern sie unseren internationalen Standards entspre-

„Als Life Scientists maßen wir uns an, die biophobe Gender-Irrlehre zurückzuweisen.“

chen. Selbst der kinderlose Gott-Vater John Money, der seinen adoptierten „Sohn Bruce (David) Reimer“ durch Kastration auf dem „Altar der Gender-Irrlehre“ geopfert hat, wird von uns anerkannt und angemessen zitiert. Da wir als produktive, das heißt neue Erkenntnisse hervorbringende Life Scientists wissen, wie die Biologie funktioniert, maßen wir uns eben auch an, die biophobe Gender-Irrlehre aufzugreifen, für Laien verständlich darzustellen und zurückzuweisen. Mit Politik jedweder Richtung (rot-grün-gelb-blau-schwarz) hat das alles nichts zu tun (siehe im Gegensatz dazu das suggestive Coverbild von *LJ* 5/2017).

Zur Verdeutlichung: Hätten der „rechte“ Adolf Hitler (1889-1945) beziehungsweise sein „linker“ Kollege Joseph Stalin (1878-1953) gesagt, „die Erde ist keine Scheibe, sondern kugelförmig“, so wäre diese Aussage auch heute noch korrekt, obwohl sie von den beiden übelsten Massenmördern der Menschheitsgeschichte getroffen worden wäre.

Fazit: Es gibt empirisch begründete Fakten und Schlussfolgerungen, die unabhängig von der politisch-religiösen Anschauung des Aussagenden richtig sind. Dazu zählt auch die naturwissenschaftliche Zurückweisung der Gender-Irrlehre – unter anderem mit folgenden Kernthesen: Geschlechtsneutrale Geburt des Menschen, Frau-gleich-Mann-Glaube, wählbarer Homo-Lifestyle, Existenz von mehr als zwei Geschlechtern, und so weiter. Diese Glaubenslehre wird seit Jahren im Rahmen der sogenannten „Gender-Mainstreaming (GM)-Agenda“ der deutschen Bevölkerung eingepflegt, glücklicherweise mit zweifelhaftem Erfolg. Der durch biowissenschaftliche Fakten widerlegte, frauen- wie männerfeindliche (das heißt: menschenverachtende) Moneyismus hat weder an Schulen, noch an Universitäten und schon gar nicht in der Biologie eine Daseinsberechtigung. Diese sozialkonstruktivistische Gender-Dogmatik sollte auf dem Friedhof unsinniger Gedankengebäude begraben bleiben – und dort neben ihren geistesverwandten Brüdern und Schwestern, wie etwa Kreationismus, Wünschelruten-Glaube und Homöopathie, in Frieden ruhen.

Prof. Dr. Ulrich Kutschera
Institut für Biologie, Universität Kassel

Literaturhinweise:

- [1] Kutschera, U. (2016) *Das Gender-Paradoxon. Mann und Frau als evolvierte Menschentypen*. LIT-Verlag, Berlin.
[2] Meyer, A. (2015) *Adams Apfel und Evas Erbe. Wie die Gene unser Leben bestimmen und warum Frauen anders sind als Männer*. C. Bertelsmann, München.

(Als „Brief an die Redaktion“ gekennzeichnete Artikel geben ausschließlich die Meinung des Autors wieder. Die Sichtweise der Redaktion kann daher eine völlig andere sein. Der Beitrag erscheint parallel auf unserem Blog unter laborjournal.de/blog, um dort dessen direkte Diskussion zu ermöglichen.)

Tierversuche in der Warteschleife

In Thüringen stapeln sich die Anträge auf Tierversuche schon seit einiger Zeit unverhältnismäßig hoch. Viele Projekte sind deshalb blockiert. Jetzt gehen die Forscher auf die Barrikaden. *Laborjournal* hat nachgefragt.

Jena ist ein schönes Städtchen mit liebevoll restaurierter Altstadt, urigen Kneipen, einem wundervollen botanischen Garten samt uraltem Baumbestand sowie der durchaus bekannten Friedrich-Schiller-Universität. Alles wirkt gemütlich. Doch hinter den Türen der Universitätsklinik brodelt es erheblich. „Insgesamt ist die Lage für die Jenaer Lebenswissenschaftler verzweifelt“, schreiben Wissenschaftler in einem Brief an den Thüringer Ministerpräsidenten Bodo Ramelow. Und: „Wir fürchten nicht bloß um den erfolgreichen Abschluss eigener Projekte, sondern um die Zukunftsfähigkeit des Standortes.“

Die Jenaer Mediziner und Biologen sind stinksauer. Sie hadern mit dem Thüringer Landesamt für Verbraucherschutz, TLV. Das steht, nagelneu und schick, in der idyllischen Rosenstadt Bad Langensalza an der Deutschen Fach-

werkstraße. Zu den hoheitlichen Aufgaben des TLV gehört es, über die Tiergesundheit und den Tierschutz zu wachen. So prüfen die TLV-Mitarbeiter etwa Schweine- oder Hühnerställe auf vorschriftsmäßige Haltung und beobachten die Verbreitung von Krankheitserregern bei Haus- und Wildtieren. Darüber hinaus sind sie aber auch für die Beurteilung von Anträgen auf Tierversuche zuständig.

Ein Amt tut nicht, was es soll

Nun sollte man meinen, dass das TLV – frei nach Schiller – „tut, was seines Amtes ist“. Doch genau das tut es eben nicht, ärgern sich die Thüringer Lebenswissenschaftler. Turmhoch sollen sich inzwischen die Anträge auf Tierversuche auf den Schreibtischen der zuständigen Tierärzte und Sachbearbeiter stapeln. Einer der

frustrierten Forscher schilderte diese Situation schließlich der *Laborjournal*-Redaktion in einer anonymen E-Mail – und wir begannen zu recherchieren.

Die Wissenschaftler, zu denen wir Kontakt aufnahmen, erklärten durchweg, das Thema sei von höherer Stelle mit dem Prädikat „nicht öffentlich“ versehen worden. Sie wollten daher ihre Namen nicht im *Laborjournal* lesen, erzählten aber dennoch, dass es mit ihren Anträgen tatsächlich nicht vorwärts ginge. Nach deren weitgehend übereinstimmender Meinung schein die Leitung der Universitätsklinik zu befürchten, dass sie beim sensiblen Thema Tierversuche eher ins Kreuzfeuer der Öffentlichkeit geraten könne, statt von den Bürgern Unterstützung zu bekommen. Tierversuche sind eben einfach kein gutes PR-Thema. Besonders nicht in Jena, wo gerade erst vor einem Jahr

Foto: iStock / filo



am Fritz-Lipmann-Institut mit der Genehmigung und Durchführung von Tierversuchen einiges durcheinander ging (siehe „Systematische Fehler bei Tierversuchen am FLI Jena“, www.laborjournal.de/editorials/1083.lasso).

Eine Dame mit Mumm

Eine Dame hat allerdings den Mumm, ihre Meinung mit Namen kundzutun: Ingrid Hilger, Leiterin der Experimentellen Radiologie am Jenaer Uniklinikum. Sie verstehe nicht, warum sie den Kopf in den Sand stecken und schweigen solle. „Die gegenwärtige Situation ist höchst bedauerlich und behindert die biomedizinische Wissenschaft in Jena in hohem Ausmaß. Das betrifft auch mein Team am Universitätsklinikum. In meiner Verantwortung gegenüber den Fördermittelgebern sowie gegenüber jungen Wissenschaftlern in den jeweiligen Forschungsprojekten sehe ich zurzeit keinen anderen Weg, als eine Entscheidung seitens des TLV gerichtlich einzuklagen.“

Von der Pressestelle der Universitätsklinik erfuhren wir, dass von Wissenschaftlern der Uniklinik wie auch des Hans-Knöll-Instituts im

letzten Jahr 132 und in diesem Jahr 50 Neu- und Änderungsanträge gestellt wurden. Aus einem *Laborjournal* vorliegenden Auszug des Protokolls einer Sitzung der Medizinischen Fakultät der Universität Jena geht hervor, dass zum 15. Mai 2017 mehr als 550 Anträge offen – also nicht entschieden – waren. Im Brief an Ramelow beklagen die etwa zweihundert Unterzeichner, „... dass 70% der im Jahr 2016 gestellten Anträge und über 90% der im Jahr 2017 gestellten Anträge auf die Durchführung von Tierversuchen bisher nicht erkennbar bearbeitet wurden“.

Die Pressestelle des TLV bestätigte den Sachverhalt. Per E-Mail teilte man mit, dass im letzten Jahr 155 Anträge auf die Genehmigung von Tierversuchen eingingen, 51 Änderungsanträge und 54 Tierversuche angezeigt wurden. In diesem Jahr, Stichtag 30. Juni, waren es 159 Anträge, wobei die Kategorien nicht weiter spezifiziert wurden. In einer Antwort des dem TLV übergeordneten Arbeitsministeriums auf eine Anfrage des Landtagsabgeordneten und Politikwissenschaftler Mario Voigt (CDU) heißt es, zum 7. Juli 2017 seien insgesamt „487 Vorgänge in der Tierversuchsbearbeitung an-

hängig und noch nicht abgeschlossen, davon 328 Vorgänge mit Antragstellung bis 31. Dezember 2016 ...“.

Inzwischen sind neun Monate vergangen! Das muss man sich mal vorstellen – vor allem angesichts der Tatsache, dass Doktoranden und Postdocs auf zwei oder drei Jahre befristete Verträge haben wie auch, dass Drittmittel für drei, maximal fünf Jahre bewilligt werden. Wie soll man da ein oder zwei Jahre auf die Entscheidung eines TLV warten? Vielmehr sind die Biographien der jungen Forscher ernsthaft bedroht, wenn sie ihre Doktorarbeiten und Postdoc-Projekte aufgrund solchen Stillstands nicht starten, fortsetzen oder beenden können.

Dann eben vor Gericht!

Kein Wunder, dass einer Antragstellerin schließlich der Kragen platzte und sie mit einer so genannten Untätigkeitsklage vor das Verwaltungsgericht in Gera zog. Denn – um noch einmal den Jenaer Uni-Namenspatron Schiller zu bemühen – auch dem Schwachen ist sein Stachel gegeben. Bevor es allerdings zum Rechtsstreit kam, einigte man sich auf ei-

AriaMx Real-Time PCR System

UP Grade
TO TOTAL CONFIDENCE qPCR

SPEED

AGILITY

PRECISION

Angebotsaktion AriaMx Real-Time PCR System

- 96 Well Block mit schneller Heizung und Kühlung
- Plug und Play optische Module
- Ideal für Expressionsanalysen mittels Sybr Green
- Geeignet für HRM Analysen mit Eva Green
- Einfach ausbaufähig auf bis zu 6 Farbmodule für Multiplex Anwendungen

Gerne stellen wir Ihnen das System vor. Fragen Sie einen Termin an unter Email: customercare_germany@agilent.com



9.700 EUR*

* Einstiegspreis für einen AriaMx mit 1 Farbe und 2 Jahren Gewährleistung
Gültig bis: 31.10.2017
DGG_1706_ARIADECH_SP_EM



Agilent Technologies



Im Thüringer Amt stapeln sich die Anträge,...
Foto: iStock / artisteer

nen Vergleich, der besagte, dass die Anträge der Klägerin innerhalb von zwanzig Tagen zu entscheiden seien. Die Richter waren der Meinung, dass Personalmangel eine Behörde nicht aus dem Amtshaftungsanspruch entlasse und betonten, es sei nicht Aufgabe der Behörde, „Antragsteller zu behelligen“ oder sich als „Stolperstein“ zu verstehen. Das sind doch mal klare Worte, oder nicht?

Trotzdem stapeln sich die Anträge weiterhin.

Auf die Frage nach dem Grund erklärte die Leiterin des TLV-Präsidialstabs, Verena Meyer:

„Die Ursache für die Nichteinhaltung der Fristen war vor allem ein erhöhtes Antragsaufkommen, unvollständige Anträge und andere außerplanmäßige Verfahren im Fachbereich. Nach intensiven Gesprächen mit mehreren Antragstellern wurde eine Priorisierung festgelegt. Es wurden mehrere Tierärzte und Sachbearbeiter auf befristete Projektstellen eingestellt, um die noch offenen Anträge aufzuarbeiten.“

Tatsächlich wurden am TLV laut deren Angaben vier zusätzliche Arbeitskräfte eingestellt und weitere aus anderen Bereichen des Am-

tes herangezogen, sodass derzeit neun Personen mit der Bearbeitung von Tierversuchen beschäftigt sind. Die „außerplanmäßigen Verfahren“, so Meyer, seien verstärkte Kontrollen in der Schweinehaltung im Jahr 2015 gewesen sowie über hundert Verfahren, die im Mai 2016 als Resultat aus der Durchsuchung des Jenaer Fritz-Lipmann-Instituts wegen Unregelmäßigkeiten bei Tierversuchen folgten.

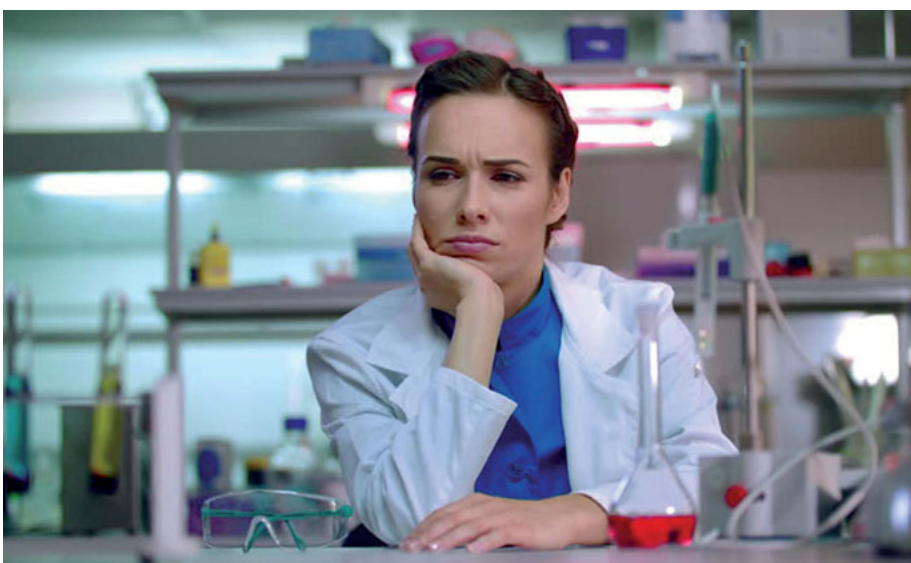
Was aber hält man eigentlich im Thüringer Wissenschaftsministerium von der Geschichte? Dessen Pressesprecher, Stephan Krauß, schrieb in einer E-Mail, man sei seit Monaten intensiv im Gespräch, was zu einer Personalaufstockung geführt habe. Doch reiche das längst nicht aus, das Verfahren sei weiterhin „deutlich verbesserungswürdig“. Man habe daher eine Reihe von Vorschlägen präsentiert, um die Verfahren transparenter zu machen und zu beschleunigen.

Das Gesetz ist der Freund des Schwachen (wiederum Schiller) – und das gilt auch für die Forscher. Nach § 32 Tierschutzverordnung muss nämlich die zuständige Behörde innerhalb von vierzig Arbeitstagen ab Eingang eines den Anforderungen des § 31 entsprechenden Antrags dem Antragsteller ihre Entscheidung über den Antrag mitteilen. Voraussetzung ist, dass der Antrag vollständig mit allen erforderlichen Dokumenten vorliegt. Und hier liegt eines der Hauptprobleme: Wer in Deutschland einen Tierversuch durchführen will, muss viel Papierkram abarbeiten.

Dreimal unverzüglich

Was wiederum zu den Fragen führt: Wann ist ein Antrag vollständig und prüffähig, und woher weiß der Antragsteller, ob und was gegebenenfalls noch fehlt? Hier jedoch ist die Behörde auskunftspflichtig. *Unverzüglich*, so heißt es in den Paragraphen, müsse sie eine Empfangsbestätigung ausstellen. Ebenso *unverzüglich* habe sie den Antrag auf Vollständigkeit zu überprüfen. Falls Angaben oder Dokumente fehlen, müsse die Behörde dies dem Antragsteller *unverzüglich* mitteilen.

„In der Vergangenheit mussten nahezu regelmäßig Unterlagen nachgefordert werden, um den Antrag ordnungsgemäß prüfen zu können“, behauptet dagegen der Pressesprecher des Arbeitsministeriums, Stefan Wogawa, in ei-



... und die Forscher warten!
Foto: iStock / stockbusters

ner E-Mail. Dem hält die Pressesprecherin der Universitätsklinik, Tanja Kotlorz, entgegen, dass es beispielsweise zu neunzig Prozent der 2017 gestellten Anträge bisher weder Rückfragen noch Bescheide gegeben habe. Schlimmer noch: Diejenigen betroffenen Forscher, mit denen *Laborjournal* sprach, erklärten, dass sie nicht einmal Eingangsbestätigungen erhalten hätten!

Service? Welcher Service?

Sicher, das Antragswesen wurde vor kurzem deutlich verschlimmbessert. Die Bundesregierung kreierte mit ihrer Umsetzung der EU-Richtlinie 2010/63/EU zu Tierversuchen eine in Teilen ans Absurde grenzende Bürokratie (siehe *LJ* 1-2/2016: 14-17), was auch in anderen Bundesländern zu Wartezeiten von zwei oder drei Monaten führte. Nicht zuletzt deshalb sucht etwa die Max-Planck-Gesellschaft aktuell einen Mitarbeiter, der den Instituten beim Ausfüllen der Anträge helfen kann. Und auch manche Behörden bieten aktiv Unterstüt-

zung an. So kann man beispielsweise bei der Regierung von Oberbayern täglich von 8 bis mindestens 14 Uhr eine telefonische Beratung in Anspruch nehmen. Die Regierung von Unterfranken hat eine Sprechstelle und stellt online einen kommentierten Tierversuchsantrag als Hilfe für unerfahrene Antragsteller zur Verfügung. So etwas nennt sich übrigens *Service* – und kennt man in Thüringen anscheinend nicht.

Fast schon ein Berufsverbot

Kein Wunder also, dass die Forscher jetzt richtig stinkig sind. Man könne das ruhig mit einem Berufsverbot gleichstellen, sagen sie – denn ohne Tierversuche kommen viele Projekte keinen Schritt voran. Wie soll man das der DFG, dem BMBF, der EU sowie Projektpartnern in anderen Bundesländern und Staaten erklären? Man müsse sich wundern, dass der Bund und die Drittmittelgeber überhaupt noch Forschungsgelder nach Thüringen vergeben, schreibt unser Anonymus. In dem Brief an den

Ministerpräsidenten beklagen die zweihundert Unterzeichner, der Image-Schaden sei bereits jetzt immens – und warnen eindringlich, dass es um die Zukunftsfähigkeit des Standortes gehe.

Man kann nun weiter darüber spekulieren, warum die Situation in Thüringen eigentlich so ist. Die zuständigen TLV-Mitarbeiter hätten, so mutmaßen manche Forscher, Angst, irgendwas falsch zu entscheiden – und darum tun sie lieber gar nichts. Ministerpräsident RameLOW hüllt sich in beredtes Schweigen und beauftragt die Arbeitsministerin Heike Werner damit, den Brief zu beantworten. In ihrem Brief steht nichts Neues, doch sie versichert schriftlich, dass ihrerseits „alle Anstrengungen unternommen werden, um den Wissenschaftsstandort Thüringen nicht zu gefährden...“ Sie lasse sich nun wöchentlich vom TLV einen Situationsbericht schicken.

Ob das alleine hilft, um den Antragsberg noch in diesem Jahr abzarbeiten?

Karin Hollricher

Unabhängig von Tages- oder Nachtzeit können Sie genau verfolgen, was Ihre Zellen wann machen.

Biologische Prozesse sind dynamisch und eine einzelne Momentaufnahme ist eventuell nicht in der Lage, selten auftretende oder transiente Ereignisse zu erfassen, sodass Sie relevante Reaktionen verpassen. Mit dem IncuCyte® S3 Lebendzell-Analysesystem und Reagenzien können Sie automatisch und kontinuierlich den Verlauf biologischer Ereignisse verfolgen. Sie können das Experiment „vor und zurückspulen“, um zu sehen, was bei Ihren Zellen in Ihrer Abwesenheit wirklich vorgegangen ist.

Das IncuCyte® S3 kombiniert bildbasierte Messungen mit einer physiologisch relevanten Umgebung und einem höheren Durchsatz durch Mikrotiterplatten, um Forschern die Visualisierung und Analyse von Zellverhalten zu ermöglichen, in einem Maßstab und auf Arten, die vorher nicht möglich waren - *und das alles, ohne die Zellen auch nur einmal aus dem Inkubator zu nehmen.*



IncuCyte®
by SARTORIUS

Besuchen Sie www.essenbio.com/IncuCyte

und erfahren Sie mehr über die nächste Generation des IncuCyte® S3-Systems und die Vorteile einer automatischen Lebendzellanalyse in Echtzeit.



Aus dem Tagebuch einer Jungforscherin

Praktikum

„Mal ganz im Ernst: Ich kenne noch nicht einmal die Namen der einzelnen Glasgeräte, die Ihr Chemiker so verwendet“, sage ich zu Peter, einem Doktoranden aus meiner Arbeitsgruppe, als wir zu den Praktikumslaboren schlendern.

„Du musst heute nur Redoxreaktionen machen. Das wird schon passen.“

„Das ist ja mein Problem, ich könnte genauso gut Ballett unterrichten. Ich weiß gar nichts über Redoxreaktionen.“

Peter lacht: „Du weißt immer noch mehr darüber als die Studenten.“

Mein Chef hatte mich für das Drittsemester-Chemiepraktikum eingetragen. Ich hatte mich zwar darum bemüht, mein Chemiewissen auf Vordermann zu bringen, doch wenn mich das bereits qualifiziert, es auch zu unterrichten, dann sind die Tage der Chemie als ernsthafter Wissenschaft wohl gezählt. Ich bin ja immer noch Biologin. Und ich habe tatsächlich Bammel vor übermotivierten Studenten, die mich mit einer Frage auf dem falschen Fuß erwischen könnten.

Als ich jedoch die Studenten in den Gängen vor dem Praktikumsraum sehe, verfliegt meine Nervosität langsam: Keiner von ihnen sieht furchtbar motiviert aus.

„Warum gehört die Lehre gleich noch mal zum Promotionserlebnis?“, murmele ich zu mir selbst, bevor ich das große neue Praktikumslabor betrete.

Zwei Damen aus der Chemie geben allen Doktoranden der Praktikumsbetreuung noch ein paar letzte Hinweise, bevor sie die großen weißen Türen öffnen, um die Studenten reinzulassen.

Langsam tröpfeln die Studenten herein, fast wie eine Herde Schafe beim Schlachter. Im Schlendergang suchen sie den Raum ab, um ihre Tischnummer zu finden.

„Was haben die denn geraucht?“, wispert mir Leszek zu, ein großer Pole, der seine Promotion in anorganischer Chemie macht. „Die hatten wahrscheinlich eine Party gestern Abend“, sage ich. „Ja, zu viel Wodka.“

Die Studenten brauchen einige Minuten, um die Herkules-Tat der Platzsuche abzuschließen und sich Laborkittel und Schutzbrillen überzuziehen. Ich erkläre in drei Sätzen, was wir am Nachmittag tun werden und wie lange das Experiment voraussichtlich dauern wird. Da sowohl die Studenten als auch ich selbst ein Interesse daran haben, die Sache so schnell wie möglich über die Bühne zu bringen, ermutige ich sie, gleich mit dem Zusammenpipettieren der Lösungen zu beginnen.

Während ich warte, bis die Studenten ihre Experimente beendet haben, höre ich, wie Leszek engagiert über sein Experiment spricht. Enthusiasmus und Leidenschaft bersten förmlich aus ihm heraus und er kritzelt das Whiteboard mit Formeln und Skizzen voll, als gäbe es

nichts Interessanteres auf der Welt. Er ist der geborene Chemielehrer. Es ist richtig und gut, dass er hier steht. Es ist falsch und unpassend, dass ich hier bin. Ich wünschte, ich wäre so fröhlich und leidenschaftlich wie Leszek, aber Redoxreaktionen sind einfach nicht meins...

Einige Studenten kommen schnell voran, die meisten aber weniger. Sie kämpfen sich durch ihr Experiment und arbeiten so langsam, als hätten wir alle Zeit der Welt. Ich schaue mich derweil ein wenig um. Leszek geht aufmerksam zwischen den Labortischen umher und beantwortet alle möglichen Fragen. Eine Studentin steht etwas ratlos am Abzug und Leszek beschließt, dass sie Hilfe braucht. Er nimmt ihr den Scheidetrichter aus der Hand und sagt: „Du musst den wirklich kräftig mit zwei Händen durchschütteln, nicht nur schwenken.“ Er hält den Trichter an beiden Enden fest und schüttelt ihn kräftig durch, damit sich die Phasen darin gut vermischen.

„So“, schließt er seine Erklärung ab, bevor er den Glastrichter an die Studentin zurückgibt.

„Aber Leszek“, sagt sie, „ich habe doch nur eine Hand.“

Meine Augen und die von Leszek wandern an ihrem Arm herunter. Sie hat in der Tat nur eine Hand, der andere Arm hört bei ihrem Handgelenk auf.

Leszek starrt sie ungläubig an, unsicher, was er sagen soll. Hilflos schaut er mich an, als ob ich eine Lösung für die Situation haben könnte. Ich zucke mit den Schultern und schüttele leicht den Kopf. „Was ist denn los mit dieser Welt?“, sagt er in viel stärker osteuropäischem Akzent als normalerweise.

„Das ist sehr gefährlich“, fügt er nach ein paar Sekunden der Stille hinzu, in denen er den Trichter wieder an sich nimmt.

Man erkennt deutliche Spuren von Schreck in seiner Stimme und Körperhaltung. „Was machst Du in einem Chemielabor?“

Die Studentin schaut niedergeschmettert drein, doch dann dringt Wut in ihre Züge. „Schon mal was vom Gleichbehandlungsgesetz gehört?“, bricht die Empörung aus ihr heraus.

„Gleichbehandlung ist sehr wichtig, keine Frage, aber ein Blinder kann kein Busfahrer werden. Und meiner Meinung nach sollte eine Einarmige nicht ohne Hilfe in einem Labor arbeiten müssen. Das gefährdet nicht nur Dich selbst, sondern auch alle anderen um Dich herum. Hat Dir niemand erzählt, dass das keine gute Idee ist?“

„Nein“, sagt sie erzürnt. Aber nach einer gewissen Pause bespricht sie sich mit einem Kommilitonen, der ihr bei den beidhändigen Schritten hilft.

Leszek kommt auf mich zu. „Was meinst Du denn dazu? Wird durch so etwas wirklich die Gleichbehandlung gefördert?“

So kommt sie also doch noch. Die Frage, die ich nicht beantworten kann.

»Wird durch so etwas wirklich die Gleichbehandlung gefördert?«

Karin Bodewits,

Autorin von 'You Must Be Very Intelligent – The PhD Delusion'



Fernstudium Biologie | Chemie

für Bio- und Chemielaborant/-innen,
TAs sowie verwandte Lehrberufe

Ihr Weg zum Bachelor

Sie stehen als Laborfachkraft mitten im Beruf und sind offen für neue Aufstiegschancen mit attraktiver Berufsperspektive und Bezahlung? Dann sind die Fernstudiengänge **Fernstudium Biologie** und **Fernstudium Chemie** von Springer Campus in Kooperation mit renommierten Hochschulen genau das Richtige für Sie!

- **Bachelor-Fernstudium Biologie**
Gemeinsam mit der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- **Bachelor-Fernstudium Chemie**
Gemeinsam mit der HS Ostwestfalen-Lippe

Die Fernstudiengänge ermöglichen es Ihnen nebenberuflich zu studieren. Sie bleiben also in Ihrem Beruf tätig und erleiden keinerlei Einkommenseinbuße. Durch die Fokussierung auf laborrelevante Inhalte sind die Fernstudiengänge die einzigen Bachelor-Fernstudiengänge, die speziell auf die Bedürfnisse von Laborant/-innen und TAs zugeschnitten sind!

Jetzt
informieren!



Unser
Service

Kein Risiko!

Sollte Ihnen das Fernstudium wider Erwarten nicht zusagen, senden Sie uns die Studienunterlagen innerhalb von vier Wochen nach Erhalt zurück. Es entstehen keine Kosten für Sie.

Kontaktieren Sie uns:



Dr. Benjamin Steeb
Fernstudium Biologie
Tel. 06221 – 487 8054
benjamin.steeb@springer.com



Dr. Doreen Pietzsch
Fernstudium Chemie
Tel. 06221 – 487 8938
doreen.pietzsch@springer.com

Fernstudium Biologie | Chemie

Ihre Chance für den beruflichen Aufstieg!

- Akademischer Abschluss an renommierten Hochschulen
- Minimale Präsenzzeit bei voller Berufstätigkeit
- Intensive Betreuung durch erfahrene Dozent/-innen
- Optimaler Start für mehr Erfolg im Beruf

Fernstudium Biologie – erfolgreich seit 20 Jahren!

Die Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU Mainz) veranstaltet gemeinsam mit dem Wissenschaftsverlag Springer ein berufsbegleitendes Fernstudium Biologie. Das Angebot richtet sich an einschlägig berufstätige Laborant/-innen und technische Assistent/-innen aus dem naturwissenschaftlichen Bereich. Das Fernstudium dauert 4 Jahre. Im Anschluss können die Absolvent/-innen an der JGU Mainz mit Zusatzleistungen berufsbegleitend den Bachelor of Science „Molekulare Biologie“ mit 180 ECTS-Punkten erwerben. **Neue Studiengruppen starten im Herbst/Winter 2017 u. a. in Nürnberg, Göttingen, Basel, Wuppertal, Hamburg, Wien und Berlin.**

Für Chemielaborant/-innen & CTAs: Fernstudium Chemie

Das Fernstudium Chemie wendet sich an Laborant/-innen und Technische Assistent/-innen, die im chemischen Bereich arbeiten, und wird gemeinsam mit der Hochschule Ostwestfalen-Lippe angeboten. In dem berufsbegleitenden, viereinhalbjährigen Studium werden die theoretischen Grundlagen für den Bachelor of Science „Chemie“ vermittelt. Durch Studienhefte und Tutorien am Studienort Ihrer Wahl in Deutschland, Österreich oder der Schweiz lernen Sie die Studieninhalte der 16 Module. Zusätzlich absolvieren Sie eine kurze praktische Phase an der Hochschule sowie eine Projekt- und Bachelorarbeit am Arbeitsplatz. Mit 180 ECTS-Punkten erhalten Sie den Bachelor of Science „Chemie“ von der Hochschule Ostwestfalen-Lippe.

Im Herbst starten neue Studiengruppen u. a. Berlin, Darmstadt, Göttingen, Hamburg, Nürnberg, Basel und Wien. Im Frühjahr 2018 starten weitere Studiengruppen in Leverkusen und München.

Ausführliche Infos & Anmeldung unter
springer-campus.de



Erlebnisse einer TA

Genau auf Wellenlänge

Manchmal kommen Urlaube völlig ungeplant. So wie in diesem Jahr. Eigentlich hätte ich meine Praktikantin Laura im Labor betreuen sollen. Da bekam ich das Angebot, eine Woche lang Sonne, Meer und Strand genießen zu dürfen.

Ich fragte also meinen Chef, ob er einverstanden sei, Laura nach nur zwei Wochen Einarbeitung für eine Woche alleine im Labor zu lassen. „Ja, das geht bestimmt, nach zwei Wochen ist sie doch eingearbeitet.“

Ich dachte ähnlich, nur sollte eben nichts Unvorhergesehenes dazwischen kommen. Also sprach ich die Klonierung nochmal detailliert mit ihr durch – nicht ohne zu erwähnen, dass sie mich ja jederzeit kontaktieren könnte, falls eine Frage auftauchen sollte...

Kurz darauf befand ich mich im „La Paloma-Modus“ an der spanischen Küste wieder. Zu solchen Zeiten schalte ich meine berufliche Hirnaktivität für gewöhnlich auf nahe Null runter und benutze auch mein Handy maximal, um zu schauen, wie viele Sonnenstunden mich die nächsten Tage erwarten.

Am dritten Tag prangte auf meinem Display jedoch neben dem lieb gewonnenen Sonnenbildchen ein irgendwie unpassend wirkendes Brief-Symbol: „Neue Nachricht von Laura“. Und die lautete: „Hey, Annette! Ich hab leider Probleme mit der Klonierungs-PCR, kann ich dich mal kurz anrufen?“

Nachdem ich „Ja, klar!“ in mein Handy getippt hatte, überlegte ich noch krampfhaft, wie ich den „La Paloma-Modus“ kurz ausgesetzt bekam. Da klingelte Laura auch schon an. Nach kurzer Begrüßung kam sie gleich zum Thema. Sie habe neue Primer angesetzt und wollte wissen, bei wie viel Grad ich die denn lösen würde. „37°C“, antwortete ich. Die Dame, die neben mir auf der Liege lag, schaute mich etwas irritiert an, bevor ihr Blick Richtung Tempera-

turanzeige wanderte. Was verstand die denn von PCR-Problemen?

Laura versicherte mir inzwischen, dass sie genau das getan hatte, aber irgendwie schien trotzdem was schief zu laufen, da die Bande der PCR auf einer falschen Höhe lief. Wie ich dann weiter gemacht hätte mit den Primern? Gleich auf Eis? „Ja, genau!“, versicherte ich. „Die Röhrchen immer auf Eis.“ Die Dame neben mir grinste nun über das ganze Gesicht und prostete mir mit ihrem Mai Tai (mit Röhrchen und Eis) zu.

Welche Größe denn nochmal die Bande haben sollte? Vielleicht, so meinte Laura, hatte sie sich das falsch notiert. „Die Größe?“ Mein Hirn arbeitete nur langsam. „Das müssten so etwa 700 sein.“ Die Dame neben mir saugte am Röhrchen, blickte aufs Meer und prüfte den Horizont ihres Cocktail-Glases, der sich bedrohlich dem Normal-Null des Meeresspiegels näherte.

Zweierlei Fachsimpeleien

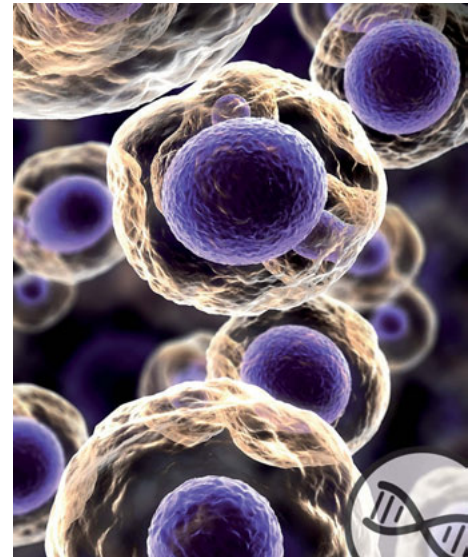
Laura gab indes zu bedenken, dass ihre Bande bei 250 bp lag. „250 nur? Nein, das ist zu klein“, bestätigte ich ihre Befürchtung, dass da irgendwas schief lief. Von rechts neben mir kam auch ein zustimmendes Nicken. Die Dame hatte nun wohl genug von meinen Fachsimpeleien und verschwand vom Strand.

Ich besprach noch ein paar Details mit Laura und hoffte, dass die PCR bald wieder rund lief. Kurz nachdem ich mein Handy weggelegt hatte, kam die Dame mit zwei Cocktails wieder zurück zur Strandliege und drückte mir das eine Glas in die Hand. „Sie sind ja genau auf meiner Wellenlänge! Ich hab’ Ihnen den in XXL mitgebracht, bin mir aber nicht sicher, ob das auch wirklich 700ml sind! Auf jeden Fall sind aber Röhrchen und Eis drin!“, zwinkerte sie mir zu.

Annette Tietz

Programming the GENOME

ADD, DELETE or MODIFY Any Gene at Will!



Transfection Solutions

ANY DELIVERY METHOD

- Chemical Transfection
- Viral Transduction
- Electroporation

ANY CELL TYPE

- Broad Spectrum Delivery Systems
- Cell-Type Specific Reagents

ANY NUCLEIC ACID

- DNA
- siRNA, miRNA, Oligonucleotides
- CRISPR Guide RNA & Cas9 RNP
- mRNA

Request Your Free Sample Today!

Mirus[®] distributed by

www.mobitec.com



Mo Bi Tec
MOLECULAR BIOTECHNOLOGY



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (4)

Exzellenztheater: Zeit für einen Wechsel im Spielplan?

Im letzten Heft warb der Wissenschaftsnarr prinzipiell für eine Grundförderung, die alle Forscher antragsfrei erhalten sollten (LJ 6/17: 22-23). Damit hat er sich den Boden bereitet für einen weiteren Frontalangriff auf Altbewährtes: Das Mantelra von der Exzellenz. Ist der Ruf erst ruiniert, schreibt sich's eben gänzlich ungeniert!

Viel ist schon zum Thema „Exzellenz“ geschrieben worden – nicht zuletzt in der diesjährigen Sommeressay-Ausgabe des *Laborjournals* (7-8/17) das Remake eines Plädoyers des Konstanzer Philosophen Jürgen Mittelstraß aus dem Jahr 2000. In diesem wirbt er, *horribile dictu*, für mehr Mittelmaß in der Wissenschaft, und dafür weniger Exzellenz und Evaluation. Oder die fast 500 Seiten füllende Abrechnung mit der „akademischen Elite“ des Bamberger Soziologen Richard Münch. In ihr charakterisiert er den Exzellenzbegriff als soziale Konstruktion zur Verteilung von Forschungsmitteln, geißelt die mit diesem Begriff vergesellschafteten Sprechblasen – und kritisiert von DFG bis zum Prinzip der außeruniversitären Forschung sämtliche heiligen Kühe der deutschen Wissenschaftslandschaft. Im Jahr 2007, kurz nach dem Auftakt der Exzellenzinitiative auf fast 500 Seiten bei Suhrkamp erschienen, empörte sein Buch die Vertreter der von ihm geißelten „Kartelle, Monopole und Oligarchien“ und führte zu gewaltigem Rauschen in den Feuilletons der Republik.

Am Vorabend der dritten Runde der Exzellenzinitiative (jetzt: Exzellenzstrategie) erinnern sich wohl nur noch die Älteren daran. Gerade deswegen will ich mich dem Thema noch einmal ganz grundsätzlich nähern. Und weil es möglicherweise einen, für Herrn Mittelstraß damals noch nicht fassbaren, direkten Zusammenhang zwischen der derzeit allenthalben beklagten Krise der (Lebens)Wissenschaften und der Exzellenzrhetorik gibt.

Was ist mit „Exzellenz“ eigentlich gemeint? Ist doch eigentlich ganz einfach, oder? Die Spit-

ze, das Außerordentliche, die Elite, etwas Hervorragendes, und so weiter... Bei näherem Hinsehen fällt allerdings auf, dass der Begriff keinen Inhalt hat. In der Wissenschaft gibt es exzellente Biologen, Physiker, Germanisten, Soziologen. Dass sie exzellente sind, oder hervorragend, bedeutet nur, dass sie im Vergleich zu anderen sehr viel besser dastehen – aber woran gemessen? Wir erfahren nur, dass es um die Wenigen am linken Rand einer Gaußschen Verteilung geht. Diese Wenigen werden für wert erachtet, belohnt zu werden – durch Professuren, mehr Forschungsmittel, ja ganze Initiativen. Und das ist beileibe kein deutsches Phä-

»Die Falsch Positiven ziehen nur Ressourcen aus dem System.«

nomen. Die Engländer haben beispielsweise ihr *Research Excellence Framework (REF)*. Ganze Universitäten erhalten ihre Mittel relativ zu ihrer wissenschaftlichen Exzellenz. Und alle werden sie sagen: Das ist doch gut so!

Ich sage: Täuschen Sie sich da nicht!

Es stellt sich zunächst die Frage, wer eigentlich die Forscher, Projekte und Universitäten nach exzellenten und nicht-exzellenten sortiert. Und nach welchen Kriterien dies geschehen könnte.

Jack Stilgoe formulierte das im englischen *Guardian* 2014 so: „Exzellenz‘ ist ein altmodisches Wort, das ein altmodisches Ideal anspricht. ‚Exzellenz‘ sagt uns nichts darüber, wie wichtig die Wissenschaft ist, aber alles darüber, wer die Auswahl trifft“. Denn es ist ganz einfach so: Die Suche nach Exzellenz wird bei den Kriterien fündig, die hierfür aufgestellt wurden. In der Biomedizin sind dies Publikationen in einer Handvoll ausgewählter Journale. Oder noch praktischer: Man befragt die abstrakteste aller Metriken, den *Journal Impact Factor (JIF)*.

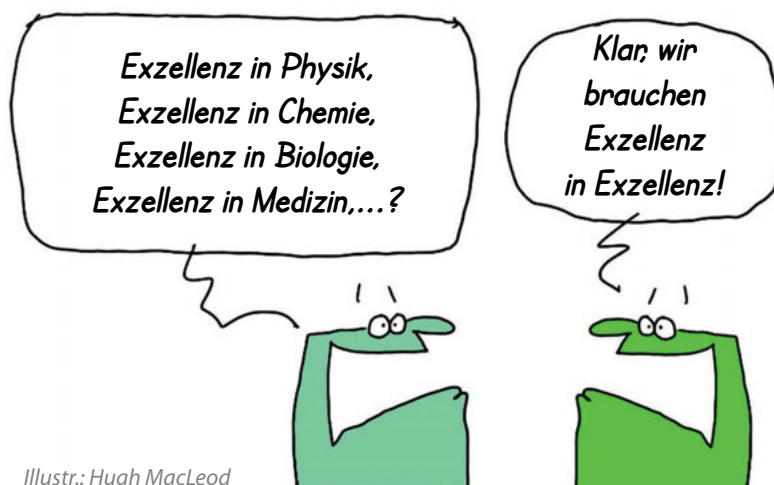
Was also ist exzellente? Publikationen in Journalen mit sehr hohem *Impact Factor*. Und wie wählen wir exzellente Forscher und de-

ren Projekte aus? Durch Zählen von Publikationen mit hohem JIF. Worin zeigt sich die Exzellenz im geförderten Projekt? Durch Publikationen mit hohem JIF. Wem diese selbstreferentielle Schleife zu simplistisch ist: Na klar, da kann man noch ein paar Kriterien dazunehmen – und damit die Schleife nur vergrößern. Was ist exzellente? Viele Drittmittel, bevorzugt von der DFG. Wie bekommt man viele Drittmittel? Durch Publikation in Journalen mit hohem JIF. Und so weiter und so fort.

Aber sind nicht Spitzenpublikationen ein guter Prädiktor für künftige bahnbrechende Ergebnisse? Leider nein, denn wir Wissenschaftler, die wir die Arbeit im Peer Review als publikabel eingestuft haben, tun uns schwer darin, die Bedeutung und künftige Relevanz von Forschung zu beurteilen. Dies belegen viele Studien, wie zum Beispiel diese: Die Bewertung von NIH-Anträgen (genauer: der „percentile“ score) korreliert sehr schlecht mit der auf Basis von Zitationen extrapolierten Relevanz der geförderten Projekte. (Hier nur als Fußnote: Für DFG-Anträge könnte man so einen Zusammenhang gar nicht untersuchen, denn die DFG stellt die relevanten Informationen gar nicht zur Verfügung.) Am plakativsten zeigt sich unsere Unfähigkeit, Projekte oder Publikationen mit hoher Relevanz zu erkennen, in der „Ablehnungshistorie“ einer Vielzahl von Arbeiten, die dann Jahre oder Jahrzehnte später mit dem Nobelpreis gekürt wurden. „*Breakthrough Findings*“ werden nicht über Förderprogramme ausgeschrieben oder durch die Beschwörung von Exzellenz herbeigeredet. Sie „passieren“ einfach – meist wenn „Zufall begünstigt wird durch den vorbereiteten Geist“, wie es Louis Pasteur formulierte.

Die Sensitivität und Spezifität der Begutachtung von Spitzenforschung ist also ausgesprochen unbefriedigend. Von den Falsch Negativen werden vielleicht manche noch Jahre später entdeckt, die Falsch Positiven ziehen bloß Ressourcen aus dem System.

Darüber hinaus hat die Rhetorik der Exzellenz aber noch weitere, korrosive Effekte. Sie fördert Narrative der übertriebenen Wichtig-



Illustr.: Hugh MacLeod

keit und Effektgrößen der eigenen Ergebnisse. Sie belohnt „Abkürzungen“ in Form von „flexibler“ Analyse und Publikation auf dem Weg zum vermeintlich spektakulären Resultat. Dies erklärt die Inflation der signifikanten p-Werte und Effektgrößen, der behaupteten unmittelbar bevorstehenden Durchbrüche in der Therapie von Krankheiten und so weiter... Mancher Forscher erliegt gar der Verlockung, durch Wissenschaftsbetrug garantiert und schnell exzellente Resultate zu erhalten.

Während der Drang zur Exzellenz also viele Anreize für fragwürdige wissenschaftliche Praxis bietet, ist er ein Hemmnis für „normale Wissenschaft“. Normale Wissenschaft meint nach Thomas Samuel Kuhn das alltägliche, unspektakuläre Theoretisieren, Beobachten und Experimentieren von Forschern, womit sie Wissen

schaffen und konsolidieren. Normale Wissenschaft wird nur sehr gelegentlich durch „Paradigmenwechsel“ durchgeschüttelt und dabei neu aufgestellt. Normale Wissenschaft führt nicht zu spektakulären Befunden („Stories“), sie basiert auf kompetenter Methodik, hohem Rigor und Transparenz – sie ist replizierbar. Also all das, was bei der Suche nach Exzellenz unter den Tisch fällt.

Gleichzeitig ist normale Wissenschaft das Substrat für „Breakthrough Science“, eben den Paradigmenwechsel. Dieser ist nicht steuerbar, erfolgt per Zufall und ist auch nicht per Ausschreibung zu erzwingen. Daher, auch wenn es paradox klingt: Wer Spitzenforschung will, muss normale Wissenschaft fördern! Wer dagegen Exzellenz fördert, erhält Exzellenz – mit allen ihren Wirkungen und Nebenwirkungen.

Dazu zählen natürlich Top-Publikationen, welche für sich ja keinen Wert darstellen. Außer den, dass sie Forscher, Initiativen, Unis, Länder in Exzellenz-Rankings nach oben bringen. Zudem führt die Auswahl nach Exzellenzkriterien zu Förder-Homophilie, also der Tendenz von Gutachtern, Wissenschaftler zu fördern, wenn diese ähnliche Forschung machen wie sie selbst. Auch kommt es zur Konzentration von Ressourcen (Matthäus-Effekt: „Wer hat, dem wird gegeben“) – zumeist auf Kosten nicht-exzellenter Bereiche, also der normalen Wissenschaft.

Die Exzellenzrhetorik ist vom Wesen her rückwärts gewandt: Sie urteilt auf Basis vorausgegangener Exzellenz. Dadurch verringert sich die Chance, wirklich Neues zu fördern, während Rigor, Kreativität, Diversität durchs Raster fallen. Die Rhetorik der Exzellenz hat allerdings noch eine wesentliche, auf den ersten Blick kaum zu ersetzende Funktion. Sie liefert der Wissenschaft vor der Politik ein einfaches und jedermann einleuchtendes Kriterium für die Verteilung oder gar den Aufwuchs von Forschungsmitteln. Schaut her: Bei uns fördert ihr Exzellenz! Und mit exzellenten Forschern wollen auch Politiker aufs Foto. Wie unattraktiv wäre dagegen der Ruf nach Förderung von „normaler Wissenschaft“!

Wir spielen also Exzellenztheater. Wäre es nicht an der Zeit, das Stück zu wechseln, oder zumindest das Bühnenbild? Man könnte, ganz sachte, der Rhetorik von der Exzellenz ei-

ne Rhetorik der „fundierte Wissenschaft“ beistellen. Im Englischen eignet sich hierfür der Begriff „Soundness“. Denn *Soundness* bedeutet Schlüssigkeit, Stichhaltigkeit, Fundiertheit und Zuverlässigkeit. Förderung von *Sound Science* wäre demnach ein pluralistischer Ansatz zur Verteilung von Ressourcen. Er schließt die vielen Qualitäten, welche (gute) Wissenschaft ausmachen, mit ein.

Kann man *Soundness* bewerten, oder ist das nicht genauso ein „Empty Signifier“, also ein inhaltsleerer Bedeutungsträger, wie „Exzellenz“? *Team Science* und Kooperation, *Open Science*, Transparenz, Adhärenz zu wissenschaftlichen und ethischen Standards, Replizierbarkeit – all dies und noch eine Menge mehr lässt sich nicht nur benennen, sondern sogar bis zu einem gewissen Grad quantifizieren. Dies wä-

»Der Drang zur Exzellenz ist ein Hemmnis für normale Wissenschaft.«

ren dann Kriterien für eine Förderung in der Breite. Dafür braucht es keine zusätzlichen Mittel, denn es würde weniger Exzellenz gefördert. Als Nebeneffekt kaufen die Förderer damit auch mehr „Tickets“ in der Lotterie, welche die Forschungsförderung in Ermangelung von prädiktiven Kriterien für *Breakthrough Science* nämlich tatsächlich ist. Und wer mehr Tickets hat, gewinnt häufiger. Die Spitzenforschung, die neuen Therapien, die Paradigmenwechsel erwachsen dann aus einer größeren Anzahl von qualitativ hochwertigen Projekten normaler Wissenschaft.

Wohl nur ein Narr hält das für machbar, oder?

(Sollten Sie die hier nur angerissenen Überlegungen nicht für völlig abwegig halten, sind sie herzlich eingeladen, weiterführende (und hier teils ohne Angabe zitierte) Literatur unter <http://dirnagl.com/lj> einzusehen. Insbesondere sei Ihnen dann der Beitrag „Excellence R Us: University Research and the Fetishisation of Excellence“ von Moore et al. anempfohlen, der mich zu diesen Überlegungen angeregt hat.)



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des 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.

Frisch erforscht

» Pappsatt – dieses Gefühl entsteht im Zentralnervensystem (ZNS), wenn Sensorzellen bei der Analyse des Darminhalts feststellen, dass jetzt wirklich genug geschlemmt wurde. Die Kommunikation zwischen diesen enteroendokrinen Zellen und dem ZNS funktioniert über Sättigungshormone, und davon produzieren stark übergewichtige Menschen oft vergleichsweise wenig. Warum ist das so? Ein Basler Team um **Bettina Wölnerhanssen** fand jetzt heraus, dass Übergewichtige oft weniger enteroendokrine Zellen aufweisen – und das wiederum scheint mit der Expression von Transkriptionsfaktoren zusammenzuhängen, welche die Differenzierung dieses Zelltyps steuern (Sci Rep, 7: 8174).

» „Magic mushrooms“ verdanken ihre psychedelische Wirkung dem Psilocybin – einem Wirkstoff, dessen Struktur schon 1958 vom Schweizer Chemiker Albert Hofmann aufgeklärt wurde. Was die Substanz im Hirn anrichtet, wurde seitdem weitgehend erforscht. **Dirk Hoffmeister** und sein Team an der Uni Jena haben nun aber nicht nur vier Enzyme charakterisiert, die am Syntheseweg des Psilocybins beteiligt sind, sie konnten mit diesen Enzymen den magischen Wirkstoff auch aus 4-Hydroxy-L-tryptophan in vitro erzeugen (Angew Chem, DOI: 10.1002/ange.201705489). Vielleicht der Grundstein für eine künftige biotechnische Großproduktion?

» Erlanger und Bayreuther Forscher wollen künstliches Herzgewebe herstellen – aus Spinnenseide. Biomaterialforscher der Uni Bayreuth um **Thomas Scheibel** haben dazu nun ein Verfahren entwickelt, um rekombinantes Seidenprotein der Gartenkreuzspinne in größeren Mengen zu produzieren. Erste Versuche, Strukturen aus diesem Material mit Bindegewebszellen oder Blutgefäßzellen zusammenzuführen, verliefen recht vielversprechend (Adv Funct Mat, DOI: 10.1002/adfm.201701427). Der Weg in die klinische Anwendung dürfte aber noch lang sein.

Hans Zauner

Oldenburg

Go West!

Der 22. Oktober 1707 war ein Desaster für die britische Marine. Gleich vier Kriegsschiffe rammten Klippen vor den Scilly-Inseln und sofften ab. Die Ursache für die Tragödie: Die Seeleute Ihrer Majestät wussten nicht, wo sie waren – sie konnten es mit den damaligen Mitteln auch gar nicht genau wissen. Wie man den Breitengrad anhand der Gestirne ermittelt, war zwar lange bekannt, die Bestimmung des Längengrads auf See war dagegen ein vertracktes Problem. Denn die Positionsbestimmung anhand der Gestirne alleine gab keine klare Auskunft über die Position auf der Ost-West-Achse. Dazu hätte man genaue Uhren an Bord benötigt, mit denen man den Längengrad unter Bezug auf die „Heimatzeit“ bestimmen könnte. Uhrwerke, die auch auf schwankenden Schiffen präzise ticken, wurden aber erst später entwickelt.

Zugvögel wie die Teichrohrsänger (*Acrocephalus scirpaceus*) dagegen haben offenbar keine Navigationsprobleme, weder in Nord-Süd-, noch in Ost-West-Richtung. Sowohl ein Magnet- als auch ein astronomischer Kompass helfen den Vögeln dabei. Aber wie lösen die Teichrohrsänger das Längengradproblem? Eine Taschenuhr haben sie jedenfalls nicht dabei – sie nutzen vielmehr eine Besonderheit des Erdmagnetfelds aus, wie Forscher um den Oldenburger Ornithologen **Henrik Mouritsen** jetzt in *Current Biology* erklären (DOI: 10.1016/j.cub.2017.07.024).

Der geographische und der magnetische Nordpol befinden sich bekanntermaßen nicht am gleichen Ort. Den Winkel zwischen magnetischem und geografischem Nordpol können die Vögel offenbar bestimmen und zur Längengradbestimmung nutzen. Die Oldenburger Biologen demonstrierten diese Fähigkeit, indem sie Vögel virtuell von Russland nach Schottland versetzten – durch ein experimentell „verdrehtes“ Magnetfeld. In sogenannten Registrierkäfigen konnten die Forscher dann die geänderte Zugpräferenz nachweisen.

Schön wäre natürlich noch, wenn man den Magnetsinn auch mechanistisch-molekular verstehen würde. Aber wie der postulierte Magnetrezeptor aussieht und funktionieren könnte, ist nach wie vor ein Thema kontroverser Debatten (siehe *Laborjournal* 3/2016, S.18). *Hans Zauner*



Teichrohrsänger (Foto: iStock/Andyworks)

Heidelberg

Chaos-Chromosomen

Menschliche Zellen haben 46 Chromosomen, die bei der Zellteilung verdoppelt und ordentlich paarweise aufgeteilt an Tochterzellen weitergegeben werden. Normalerweise jedenfalls. In Krebszellen ist die Mitose jedoch oft gestört, es kommt zu Chaos bei der Zuteilung der Chromosomen. Eine häufige Ursache dafür: Tumorzellen haben oft mehr als zwei Zentrosomen, an denen die Zugseile der Mitose aufgehängt werden. Die überzähligen Zentrosomen lagern sich dann zu Aggregaten zusammen und machen Ärger.

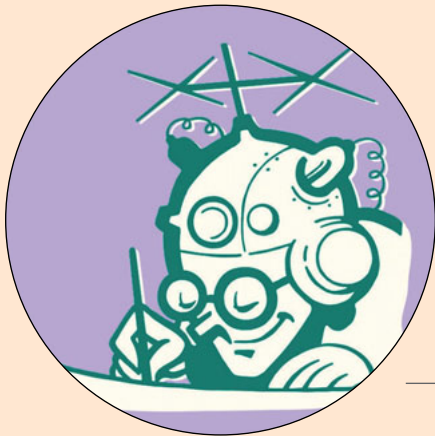
Aber wie kommt es zu dieser Fehlregulation an den Spindel-Polen? Und woher stammen die überzähligen Strukturen eigentlich? Eine Ursache für die Zentrosomen-Häufchen sind frühzeitig abgebrochene Zellteilungen der Krebszellen – die Zentrosomen bleiben nach solch einem Fehlversuch quasi übrig.

Der Heidelberger **Alwin Krämer** vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)

beschreibt mit Kollegen nun allerdings einen Mechanismus, der schon früher im Zellzyklus ansetzt (*Cell Rep*, 20(8): 1906-20). Normalerweise besteht jedes Zentrosom aus zwei zylinderförmigen Zentriolen, die bei der Mitose ebenfalls auf die Tochterzellen aufgeteilt werden. Gleich nach Abschluss der Zellteilung verdoppeln sich die Zentriolen. In manchen Krebszellen läuft diese Verdopplung aber im Turbo-Modus ab, statt nur einer Tochterzentriole entstehen gleich mehrere. Das wiederum kann fatale Folgen haben – in Form asymmetrischer „Rosetten-Mitosen“, die zu ungleichmäßiger Chromosomen-Verteilung führen.

Der neu entdeckte Mechanismus könnte auch Folgen für die Erforschung künftiger Krebstherapien haben, denn die Zentrosomenaggregate sind ein möglicher Ansatzpunkt für medikamentöse Interventionen.

Hans Zauner



Schöne Biologie

Verzerrtes Wissen?

Kürzlich sagte Attila Becskei vom Biozentrum der Uni Basel den Satz: „Manchmal ist kaum zu glauben, dass Wissenschaftler rund dreißig Jahre unwissentlich mit Methoden arbeiten, die verzerrte Ergebnisse liefern.“

Wissen die Forscher tatsächlich öfter *nicht* um die Verzerrungsgefahr ihrer Ergebnisse? Oder ist ihnen nicht doch viel häufiger klar, dass die Ergebnisse womöglich nicht ganz sattelfest sind – eben *weil* sie genau wissen, dass die Methodik nicht hundertprozentig reif für die Klärung des Problems ist? Aber immerhin besser als gar nix – und da schaut man sich natürlich trotzdem an, was damit rauskommt...

So in etwa muss es beispielsweise gewesen sein, als Theophilus Painter 1923 einen diploiden menschlichen Chromosomensatz von 48 verkündete. Zuvor hatte er Hodengewebe in Paraffin eingebettet, Dünnschnitte hergestellt und gefärbt – und dann versucht, unter dem Mikroskop in dem Durcheinander unkondensierter DNA-Fäden diskrete Chromosomen zu zählen. Nach den Bildern, die Painter von seinen Schnitten zeichnete, *musste* ihm damals klar gewesen sein, dass seine Methodik kein klares Ergebnis liefern konnte. Aber besser ging es eben nicht.

Endlich war die Methodik reif

Umso mehr staunen die Experten noch heute, wie denkbar knapp Painters Zahl bei *diesen* Bildern am Ende daneben lag. Nicht zuletzt deshalb gelang es auch dreißig weitere Jahre keinem, das falsche Ergebnis zu entzerrern. Erst als Joe Hin Tjio und Albert Levan im Jahre 1956 Zellen durch Colchicin in der Metaphase einfroren und die somit kondensierten Chromosomen nach hypotoner Vorbehandlung spreiteten, konnten sie die Zahl unseres diploiden Chromosomensatzes auf 46 korrigieren – und immer wieder zuverlässig reproduzieren.

Die Methodik zur Chromosomendarstellung war also endlich zur Reife gebracht –

nicht zuletzt, weil man genau *wusste*, dass die bisherigen Verfahren nur sehr ungenaue Ergebnisse liefern konnten.

Warum aber hat jetzt Attila Becskei den eingangs zitierten Satz vom *unwissentlichen* Arbeiten mit verzerrenden Methoden gesagt? Die Antwort liegt nahe: Seine Gruppe hatte gerade selbst eine entsprechende Erfahrung gemacht. Und die lag vielleicht tatsächlich ein wenig anders.

Die Frage von Becskei *et al.* war nicht neu: Wie lange halten sich mRNAs als Vorlagen für die Proteinproduktion, bis sie wieder abgebaut werden? Die bisherigen Antworten schienen ihnen jedoch offenbar nicht präzise genug. Mit gutem Grund, denn immerhin reguliert die Zelle ja vor allem über die Lebensdauer der mRNA-Matrizen, welche Mengen des jeweiligen Proteins sie tatsächlich produzieren will.

Also begaben sich die Basler auf eine Art experimentelle Ochsentour: Mit der vergleichsweise aufwendigen *Multiplexed-Gene-Control*-Methode manipulierten sie rund fünfzig Gene, so dass sie hernach für jedes einzelne separat den Schicksalsweg der abgelesenen mRNA verfolgen konnten. Schlussendlich hielten sie fest: Über achtzig Prozent der untersuchten mRNAs überlebten nicht mal zwei Minuten in der Zelle, der Rest schaffte zwischen fünf und zehn Minuten (*Science Advances* 3(7): e1700006).

Was aber hat das jetzt mit dem Nichtwissen um verzerrte Ergebnisse zu tun? Dreißig Jahre lang galt für mRNAs eine Halbwertszeit von etwa zwanzig Minuten. Diesen Wert hatten zwei Methoden geliefert, die allerdings entweder die ganze Zelle oder die untersuchten mRNA-Moleküle deutlich stärker „störten“ als das jetzige Basler Verfahren. Da sich jedoch beide Methoden so gut gegenseitig zu bestätigen schienen, glaubten die meisten, dass sie tatsächlich „wahre“ Ergebnisse lieferten, und keine verzerrten. Und arbeiteten wohl tatsächlich *unwissentlich* weiter mit ihnen.

Ralf Neumann



Axel Semrau®

Präparative HPLC



ACCQ Prep
HP125

ein neues Konzept!

breiter Einsatzbereich
bestechend einfach
beste Performance

Zum Video!



analytica 2018
Halle A2.306

info@axel-semrau.de

Haarwurzelstammzellen in 3D

KÖLN: Forscher um Sara Wickström entwickelten eine einfache Methode, Stammzellen von Haarwurzeln zu kultivieren. Das eröffnet neue Möglichkeiten zur Erforschung vom Leben und Sterben dieser Zellen.



Stammzellen lieben es kuschelig. Für das richtige Wohlfühl sorgen passende Nischen, die aus verschiedenen Zelltypen bestehen. Nur sie bilden diejenigen Moleküle und Strukturen, die Stammzellen benötigen, um ihre Aufgabe zu erfüllen: nämlich für Nachschub an Zellen zu sorgen und dabei sich selber zu erhalten.

Aber auch Stammzellen altern. Nur wie, ist nicht wirklich klar. Um das Leben und Sterben von Stammzellen zu untersuchen, ist es nötig, die natürlichen Bedingungen so gut wie möglich *in vitro* nachzubilden. Ein wichtiger Schritt dahin war die Etablierung von dreidimensionalen (3D) Zellkulturen in Matrigel. Das ist eine gallertartige Substanz, die verschiedene Proteine der extrazellulären Matrix von Basalmembranen tierischer Zellen enthält. Zellen haben darin offensichtlich das Gefühl von „zu Hause“ und bilden auch in Kultur 3D-Strukturen mit Eigenschaften ihrer natürlichen Vorbilder.

Fünf Zutaten zum Erfolg

Inzwischen gibt es einige 3D-Zellkulturen für verschiedene Gewebe- und sogar Organ-Typen, aber eine wichtige fehlte bislang: Die für Haare. Das ist umso erstaunlicher, denn Hautzellen kann man bereits seit langem kultivieren, vermehren und sogar erfolgreich transplantieren. Jetzt aber gibt es ein Kulturmodell: Einem interdisziplinären Forscherteam aus Köln und Dresden gelang es, sich regenerierende und differenzierende Populationen von Haarfollikeln mit den dazu gehörenden Stammzellen dauerhaft zu vermehren (*EMBO J.* 36: 151-64).

„In der Haut sind etwa zehn Prozent der Zellen Stammzellen, in unserer Kultur sind es die Hälfte“, erklärt Sara Wickström vom Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns in Köln. Die Seniorautorin des Papers betont, wie wichtig es sei, dass ihr Modell ohne Futterzellen auskomme. Darauf konnten bisherige

Protokolle nicht verzichten, man möchte aber diese Zellen eigentlich nicht in der Kultur haben, um die natürlichen Bedingungen in der Stammzellnische möglichst genau nachzuahmen.

Wenn man das Paper liest, fragt man sich unwillkürlich, warum es nicht schon längst gelungen ist, ein Modell für Haarfollikel-Stammzellen (HFSC) zu etablieren. „Ich weiß auch nicht, warum man dieses Experiment nicht schon früher gemacht hat“, sagt die 40-jährige Finnin.

Die Kölner Forscher, allen voran Erstautor Carlos Chacón-Martínez, benötigten lediglich fünf Zutaten: frisch isolierte epidermale Zellen mit Stammzellen von Mäusen, Keratinozyten-Wachstumsmedium, Matrigel und die seit langem bekannten Moleküle ROCK-Inhibitor, FGF-2 und VEGF-A.

Ersterer verhindert, dass die Zellen absterben, weil sie keinen Kontakt zu Nachbarzellen haben, und ist seit 2007 in der Zellkultur im Einsatz. Die beiden anderen sind ebenfalls seit über zehn Jahren bekannte Wachstumsfaktoren. Diese Kulturbedingungen nannten die Forscher „3C“. Die Identität der Stammzellen machten die Forscher an der Expression des Moleküls CD34 fest; ein Marker, der speziell in HFSCs vorkommt und *in vitro* unter Standardbedingungen zügig verloren geht. Die in 3C kultivierten Zellen wuchsen prima und bildeten in der nackten Haut von Mäusen neue Haarpapillen, aus denen kräftige braune Büschel sprossen.

Wie sich neue Haarpapillen bilden, weiß man heute ziemlich genau. In der Haut werden schlummernde Follikelstammzellen in zwei Schritten aktiv: Zunächst bilden sie aktivierte HFSCs, daraus entwickeln sich dann so genannte TACs, *Transit-Amplifying Cells* (*Cell* 157: 935-49). TACs leben im Transit zwischen den Welten von Stammzellen und differenzierten Zellen. Interessanterweise kann man die ruhen-

*Möglicherweise gibt es bald neue Therapieansätze für Haarausfall und Hautkrebs.
Foto: iStock / manop1984*

den Stammzellen aus den Nischen entfernen und dennoch bilden sich neue Haare. Sie können sich aus TACs unter der positiven Steuerung des Moleküls Sonic Hedgehog (Shh) regenerieren. „Wir glauben, dass die Nische die Informationen zur Verfügung stellt, die nötig sind um, TACs zu Stammzellen zu reprogrammieren“, erklärt Wickström. „Wie das funktioniert, wissen wir noch nicht, aber wir hoffen natürlich, dass unser neues Modell hilft, diese Mechanismen aufzuklären.“

Ein Hin und Her

Ein wichtiges und interessantes Resultat haben sie bereits. Etwa die Hälfte der in der 3C-Kultur vermehrten Zellen war CD34-positiv und ihr Transkriptom ähnelte dem frisch isolierter, adulter HFSCs. Die andere Hälfte war CD34-negativ und exprimierte TAC-typische Gene. Das ist insofern erstaunlich, als frisch in Kultur genommen fast alle CD34 bildeten, aber die Apoptoseraten von beiden Zelltypen ähnlich hoch waren. Dies ließ nur den Schluss zu, dass HFCSs sich zu TACs in der 3C-Kultur differenzierten. Das ist erst mal nicht überraschend. Interessanterweise aber fanden die Forscher dieses halbe-halbe Verhältnis auch dann, wenn sie die Kulturen aus ausschließlich CD34-negativen Zellen starteten oder beide Zelltypen in unterschiedlichen Verhältnissen miteinander kombinierten. „Das heißt, dass die Stammzellen sich nicht nur zu TACs differenzieren, sondern dass die TACs sich auch wieder zu Stammzellen dedifferenzieren konnten“, erklärt Wickström. „Und somit erklärt sich auch der frühere Befund, dass HFSCs für die Neubildung von Haaren nicht unbedingt nötig sind. Die Zellen



AG Wickström mit Sara Wickström (links) und
Erstautor Carlos Chacón-Martínez (4. v. l.)
Foto: MPI for Biology of Ageing / Katharina Link

können ganz offensichtlich zwischen den beiden Zuständen hin und her schwingen. Wir können mit diesem System jetzt analysieren, welche Moleküle und Netzwerke benötigt werden, um die wechselseitige Differenzierung und De-differenzierung zu steuern.“

Das konnten die Forscher in der Kultur darstellen. Sie behandelten die 50-50-Kulturen mit einem Inhibitor für Sonic Hedgehog. Daraufhin sank der Anteil der CD34-negativen Zellpopulation, ein Indiz dafür, dass sich neue HFSCs bildeten. Umgekehrt stieg er drastisch, wenn die Forscher den BMP-Signalweg unter-

brachen. BMP hält die HFSC-Population in einem ruhenden Zustand (*Cell Stem Cell* 15: 619-33). Diese Veränderungen der CD34⁺/CD34-Verhältnisse entpuppten sich als komplett reversibel: Nachdem die Inhibitoren entfernt worden waren, stellte sich in der Kultur wieder das 50-50-Verhältnis ein.

Murks oder Brillanz?

Da *EMBO* die Gutachter-Kommentare veröffentlicht, hat sich *Laborjournal* diese mal angesehen. Einer von drei Gutachtern hielt von dem eingereichten Manuskript gar nichts. Er könne die *In-vivo*-Relevanz der beschriebenen Experimente nicht erkennen. Und überhaupt sei darin hinsichtlich der Nischen und

Stammzelldynamik keine signifikante biologische Entdeckung enthalten. Dass diese Arbeit ja die Voraussetzung ist für die Untersuchung von Stammzellnischen, ist ihm anscheinend zunächst verborgen geblieben. Das immerhin haben die anderen beiden Gutachter erkannt. Einer meinte gar, die Studie sei „*impeccable*“, also einwandfrei. Was wieder einmal zeigt, dass die Verlage gut daran tun, sich mehr als ein Gutachter-Urteil einzuholen.

Wickström und ihre Kollegen werden ihr Modell nun nutzen, um herauszufinden, welche Moleküle und Strukturen die Schicksale der Zellen in der Haarfollikel-Nische steuern und wie diese auf die Entstehung beziehungsweise Therapie von Hautkrebs oder Haarverlust Einfluss nehmen. *Karin Hollricher*



Objektträger - Trockenbank

Die Assistent® Objektträger-Trockenbank dient der Beschleunigung der Präparation von Objektträgern.

Heizleistung max. 150 W, 230 V 50/60 Hz.

Heiztemperatur: bis ca. 100°C; Gewicht ca. 1,5 kg

Größe der Heizplatte ca. 400 x 186 mm.

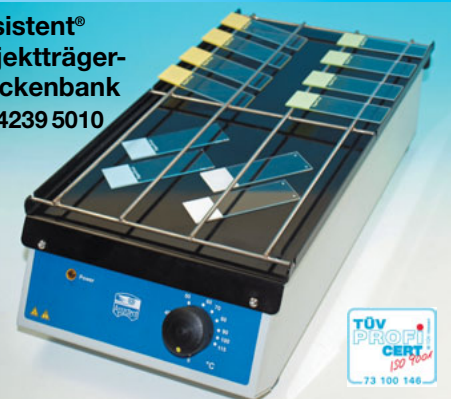
Detail-Informationen bei Ihrem Labor-Fachhändler

Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH & Co KG
Präzisions-Instrumente und -Geräte für Arzt und Labor

97647 Sondheim/Rhön - Germany · Tel. + 49 (0)97 79-808-0 · Fax + 49 (0)97 79-808-88

Assistent®
Objektträger-
Trockenbank
Nr. 4239 5010

CE



Alle Assistent®-Produkte auch im Internet: www.assistent.eu

E-Mail: info@hecht-assistent.de

Besuchen Sie uns im Internet – oder auf der MEDICA in Düsseldorf (13.-16.11.2017)

Evolution im Schnellverfahren

MÜNCHEN: Anders als bisher gedacht sind die ältesten Tierstämme wohl sehr schnell hintereinander entstanden. Dies geschah vor einer Phase der globalen Vereisung und wirft die Frage auf: Wie konnten die frühen Tiere in dieser lebensfeindlichen Umgebung überleben?

Die Entstehung der Tiere reicht weit ins Neoproterozoikum zurück – ein Erdzeitalter, das eine Spanne von 1.000 bis 541 Millionen Jahre vor unserer Zeit umfasst. Da tierische Überreste aus dieser Zeit so gut wie unbekannt sind, liegen die Anfänge der Tierevolution noch weitgehend im Dunkeln.

Reiche Fossilfunde sind dagegen aus dem sich zeitlich anschließenden Kambrium (vor 541 bis 485 Millionen Jahren) bekannt, in welchem bereits die Mehrzahl der heutigen Tierstämme existierte. Aufgrund der explosionsartigen Zunahme der Tiere, die aus dieser Zeit fossil dokumentiert ist, spricht man auch von der „Kambrischen Explosion“. Allerdings wiesen die kambrischen Vertreter der ältesten Tierstämme schon eine komplexe Morphologie auf, was auf eine deutlich frühere Entstehung hindeutet.

Davor, im sogenannten Ediacarium (vor 635 bis 541 Millionen Jahren), dem jüngsten Abschnitt des Neoproterozoikums, sind tierische Spuren jedoch rar. Es finden sich lediglich Hinweise auf tierische Hinterlassenschaften wie bestimmte organische Moleküle im Sediment oder Abdrücke auf Sandsteinoberflächen von Lebewesen, die als „Ediacara-Fauna“ bekannt wurden und wohl über keine mineralischen und somit fossil erhaltungsfähigen Körperbestandteile verfügten.

Genau für diese Anfänge der Tiere, sozusagen die Wurzel ihres Stammbaums, interessiert sich Gert Wörheide, Inhaber des Lehr-

stuhls für Paläontologie und Geobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität und Leiter der Bayerischen Staatssammlung für Paläontologie und Geologie in München. „Dass die Tiere schon lange vor dem Kambrium entstanden sind, haben schon frühere Studien anhand molekularer Uhren gezeigt“, erläutert Wörheide. „Warum wir dann keine Fossilien aus dieser Zeit finden, ist allerdings noch ein Rätsel.“

Stammbaum-Detektivarbeit

Möglicherweise waren die damaligen Tiere einfach zu klein oder es herrschten für die Fossilbildung ungünstige Bedingungen in den Gegenden, in denen Tiere vorkamen. Mit seinem Mitarbeiter Martin Dohrmann hat Wörheide nun einen mit Hilfe einer molekularen Uhr geeichten Stammbaum vorgelegt, der vor allem die Evolution der frühen Tiere auflöst (*Sci Rep* 7: 3599).

Dank ihrer molekularen Uhr konnten Dohrmann und Wörheide – beide Spezialisten für den mutmaßlich ältesten Tierstamm, die Schwämme (Porifera) – insbesondere die genaue Zeitspanne errechnen, innerhalb der sich die frühesten Tierstämme entwickelt haben. Das Prinzip der molekularen Uhr beruht darauf, dass sich mit der Zeit genetische Veränderungen im Erbgut ansammeln.

So unterscheidet sich das Erbgut zweier Arten umso mehr voneinander, je länger die

gemeinsame Abstammung von einem Vorfahren zurückliegt. „Dabei galt die Annahme, dass die Mutationsrate gleich bleibt“, erklärt Wörheide. „Dies ist aber meist nicht der Fall. In der Regel unterscheiden sich die Raten zwischen den Arten und verändern sich auch über die Zeit.“

Die Wissenschaftler verwendeten deshalb ein Computermodell für die Stammbaumdatierung, das eine veränderliche Mutationsrate zulässt. Als Grundlage für die Berechnungen der Astlängen der einzelnen Tierstämme im Stammbaum dienten Genomdaten von heute lebenden (rezenten) Tieren. „Für die anschließende zeitliche Kalibrierung der Abzweigungsereignisse einzelner Tiergruppen benötigten wir dann gut datierte Fossilien“, so Wörheide. „Leider gibt es diese aber nicht für jedes Abzweigungsereignis.“ „An diesen Stellen mussten die Daten extrapoliert werden“, ergänzt Dohrmann, der die Stammbaumdatierungen durchgeführt hat.

Frühere Studien zur Tierevolution hatten sich meist auf die vergleichsweise jüngeren Zweiseitentiere (Bilateria) konzentriert und gerade die früh abzweigenden Tierstämme, die Schwämme (Porifera), Plattentiere (Placozoa), Rippenquallen (Ctenophora) und Nesseltiere (Cnidaria), vernachlässigt.

*Rippenqualle der Art Lampea panzerina.
Foto: iStock / RiberiodosSantos*



Studien, die ältere Tiergruppen einbezogen hatten, waren wiederum mit genetischen Daten von nur wenigen proteinkodierenden Genen durchgeführt worden. Dagegen stützten sich die Münchner Forscher für die Datierung auf einen von ihnen schon früher publizierten Datensatz aus 128 proteinkodierenden Genen von 55 Arten. Diese repräsentieren alle Großgruppen der frühen Tierstämme und enthalten zusätzlich repräsentative Daten aus den drei großen Untergruppen der Bilateria. Zu diesen gehören die Lophotrochozoa, einer evolutiv uneinheitlichen Gruppe, in der wurmartige Tiere und Weichtiere zusammengefasst sind, die Häutungstiere (Ecdysozoa), zu denen unter anderem Insekten und Krebstiere gehören und die Deuterostomia, aus denen letztlich die Chordatiere und noch später die Wirbeltiere hervorgegangen sind.

Zwei Jahre Rechenarbeit

Die Stammbaumdatierung erfolgte auf dem Rechen-Cluster des Lehrstuhls von Wörheide in München. Dort wurden verschiedene Varianten durchgerechnet, die auf unterschiedlichen Grundannahmen beruhten. So wurden beispielsweise die Kalibrierungsmethoden für die Fossilien, die Annahmen für das Alter der Wurzel des Stammbaums und die Stellungen der Rippenquallen im Stammbaum variiert. Diese ungewöhnlichen Tiere wurden lange Zeit als die Schwestergruppe der Nesseltiere angesehen. Inzwischen gibt es alternative Hypothesen: Unter anderem die, dass die Rippenquallen als erstes von der Stammlinie der Tiere abzweigten und damit älter sind als die Schwämme.

„Unsere bisherigen vielfältigen Publikationen zu dem Thema konnten diese Hypothese allerdings widerlegen“, erklärt Wörheide, „aber wir wollten eventueller Kritik der Gutachter zuvorkommen und haben Stammbäume mit allen drei Möglichkeiten der phylogenetischen Einordnung der Rippenquallen erstellt.“

Am Ende hatte dies aber kaum einen Einfluss auf die Ergebnisse. Insgesamt nahm die Erstellung des kalibrierten Stammbaums auf dieser Datengrundlage über zwei Jahre in Anspruch. „Die längste Einzelanalyse hat etwa zwölf Monate gedauert“, erzählt Dohrmann.

Obwohl die Zeitpunkte der Abzweigungsereignisse in Abhängigkeit der gewählten Grundannahmen variierten, zeigten alle errechneten Stammbäume eine Entstehung aller frü-



Gert Wörheide (links) und Martin Dohrmann (rechts) vor dem Schauaquarium des Lehrstuhls der Ludwig-Maximilians-Universität München.
Foto: Larissa Tetsch

hen Tierstämme in der ersten Hälfte des Neoproterozoikums, und damit deutlich vor Kambrium und Ediacarium. Ergebnisse früherer Studien wurden damit weitgehend bestätigt.

Bemerkenswert ist dabei, dass die ersten Tiere wohl schon vor der ersten Eiszeit (Sturtische Eiszeit, vor etwa 720 bis 635 Millionen Jahren) in einer längeren Phase globaler Vereisungen existiert haben. Diese „Schneeball-Erde“ war wahrscheinlich extrem lebensfeindlich, sodass man sich fragen muss, wie die frühen Tiere damals überleben konnten.

„Es ist noch unklar, ob wirklich die ganze Erde von einem Eispanzer bedeckt wurde oder ob zum Beispiel die Ozeane zum Teil frei blieben. Diese hätten dann als Refugien für die ersten Tiere zur Verfügung stehen können“, spekuliert Wörheide. Bei einer kompletten Vereisung wären dagegen wohl die globalen Stoffkreisläufe zusammengebrochen, sodass selbst in den Ozeanen kaum noch Nahrung für die ersten Tiere zur Verfügung gestanden hätte. „Immerhin weiß man, dass auch andere Lebewesen diese Zeit überlebt haben“, ergänzt Dohrmann. Dies gilt insbesondere für Algen, die bekanntlich Licht benötigen und folglich unter einem dicken Eispanzer wahrscheinlich nicht überlebt hätten.

Überleben auf dem Schneeball

„Die Erkenntnis, dass die Tiere vor der ‚Schneeball-Erde‘ entstanden sind, ist nicht neu“, fasst Wörheide zusammen. „Nur wissen wir noch nicht, wie, wo und auf welcher Organisationsstufe sie überlebt haben. Das Neue an unseren Ergebnissen ist aber, dass die frühen Tierstämme alle offensichtlich in einem sehr kurzen Zeitraum entstanden sind.“ Früher war man stattdessen davon ausgegangen, dass die Stämme nach und nach über einen längeren Zeitraum von der Stammlinie abzweigten. Die fünfzig Millionen Jahre, in denen sie sich laut des kalibrierten Münchner Stammbaums her-

ausgebildet haben, ist geologisch gesehen dagegen eine sehr kurze Zeitspanne.

Eine mögliche Erklärung für diese Evolution im Schnelldurchlauf könnte der steile Anstieg des Sauerstoffgehalts in der Atmosphäre und den Meeren sein. „Tierisches Leben braucht nun einmal Sauerstoff“, so Wörheide. „Wenn zuvor ein eher anoxisches Milieu geherrscht hat, könnte ein Anstieg der Sauerstoffkonzentration die Evolution der Tiere beschleunigt haben.“

Darüber hinaus bilden sich in der Anwesenheit von Sauerstoff auch vermehrt freie Radikale, welche die Mutationsrate erhöhen und so die Evolution gefördert haben könnten.

Innovationsschub durch O₂

Ob dies so war, lässt sich heute kaum untersuchen. In seinem Labor züchtet Wörheide Schwämme und analysiert ihre Fähigkeit, mit erdgeschichtlich früheren Umweltbedingungen zurechtzukommen. „Es ist natürlich schwierig, die Ergebnisse heutiger Lebewesen auf die Lebewesen der vorkambrischen Zeit zu übertragen“, schränkt er ein. „Immerhin haben inzwischen etwa 800 Millionen Jahre Evolution stattgefunden. Doch es ist die einzige Möglichkeit, die wir haben, um etwas über die metabolischen Kapazitäten der damaligen Tiere herauszufinden.“

Für die Zukunft hoffen die Wissenschaftler auf bessere Evolutionsmodelle für die Berechnung und zeitliche Kalibrierung von Stammbäumen sowie auf den Fund neuer Fossilien insbesondere aus vorkambrischer Zeit, um auch Aussagen über das Aussehen und die Lebensweise der damaligen Tiere machen zu können – Eigenschaften, die sich alleine aus genetischen Daten nicht erschließen lassen.

So lässt sich hoffentlich irgendwann aufklären, was die Entstehung der verschiedenen Tiergruppen so schnell hintereinander auslöste, und wie diese die Zeit der globalen Vereisung überleben konnten. Larissa Tetsch



Stichwort des Monats

Egoistische Gene

Häufig gewinnt der, der am meisten die Ellenbogen einsetzt – das scheint sich auch in der Genetik zu bewahrheiten. Egoistisch nennt man diese Gene, deren einziger Zweck in ihrer Verbreitung liegt, auch wenn das keinen Vorteil für den Organismus mit sich bringt. Oftmals ist sogar das Gegenteil der Fall. Um sich unter diesen Umständen trotzdem evolutionär durchsetzen zu können, müssen sie besondere Tricks auf Lager haben. Manche dieser egoistischen Gene gehen subtil vor, beispielsweise indem sie Eigenschaften hervorbringen, durch die sich ihre Träger gegenseitig als Sexualpartner favorisieren. Andere gehen schon härter zur Sache: Da werden schlicht alle Zellen oder Nachkommen vergiftet, die nicht Träger des egoistischen Gens sind. So verschaffen sie sich ihren eigenen Vorteil bei der Fortpflanzung und erhöhen ihre Chance, an die Nachkommen weitergegeben zu werden.

Gift oder Gegengift ...

Zwei dieser „selbstsüchtigen“ Gene sind schon lange aus dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* bekannt, als *egoistisches* Genpaar wurden *sup-35* und *pha-1* aber erst kürzlich entlarvt. Zuvor schrieb man ihnen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Wurms zu. Bei dem Versuch, den wilden *C. elegans*-Stamm DL238 aus Hawaii mit dem Standard-Laborstamm N2 zu kreuzen, entdeckten der Amerikaner Eyal Ben-David *et al.*, dass die hawaiianischen Würmer das Genpaar *sup-35/pha-1* überhaupt nicht exprimierten, obwohl Würmer ohne *pha-1* bis dahin als nicht lebensfähig galten (*Science* 356: 1051-6).

Auffällig war auch, dass bei der Kreuzung überdurchschnittlich viele Nachkommen mit N2-Gensatz überlebten, während gemischte Kreuzungen starben. Welche Rolle spielten die beiden also wirklich? Das Gen *sup-35* kodiert in Wahrheit ein Protein, das toxisch auf Embryonen wirkt – bis auf diejenigen, die ein Antidot haben: nämlich das zygotisch exprimierte *pha-1*. Embryonen, die *pha-1* nicht tragen,

entwickeln eine deformierte Speiseröhre und sterben. Deshalb wurde dem Gen lange eine essenzielle Funktion in der Entwicklung zugeschrieben. Tatsächlich wirkt es aber als Gegenpart zum toxischen *sup-35* und schützt den Träger vor der Vergiftung. Wie das „wahre Ich“ des Genpaars im intensiv untersuchten *C. elegans* so lange unentdeckt bleiben konnte, lässt sich leicht erklären: Durch den hohen Selektionsdruck, der unter Laborbedingungen herrscht, wurden beide Gene fixiert – so gab es keine Würmer, die *sup-35/pha-1* nicht trugen.

Nun da klar ist, dass *pha-1* und *sup-35* ihren Egoismus so lange vor der Wissenschaft verbergen konnten, stellt sich die Frage, ob auch andere Gene, die bisher als essenziell für die Entwicklung gelten, sich nicht doch nur einfach besser durchboxen können?

... und manchmal sogar beides

Auch in der Spaltheife *Schizosaccharomyces kambucha* gibt es eine Genfamilie, die sich durch das Vergiften der Nicht-Träger einen Vorteil verschafft hat. Hier greifen die Betrüger gleich am Ursprung des Geschehens an: der Meiose, in der aus dem elterlichen diploiden Chromosomensatz haploide Gameten gebildet werden. Nach den Mendel'schen Regeln haben dabei mütterliche und väterliche Gene jeweils die gleiche Chance, an die Nachkommen weitergegeben zu werden. Sogenannte „*meiotic drive*“-Gene können diese Verteilungswahrscheinlichkeit allerdings zu ihren Gunsten verschieben. Die Amerikanerin Nicole Nuckolls *et al.* identifizierten bei *S. kambucha* den *wtf*-Genkomplex auf Chromosom drei als Mitglieder dieser Familie (*eLife* 6: e26033).

Das Gen *wtf4* beispielsweise produziert ein Protein, das den Gameten verlassen kann und generell alle Keimzellen erst einmal vergiftet. Diese können durch ein Antidot gerettet werden, welches allerdings nur in den *wtf4*-Gameten produziert wird. Keimzellen ohne *wtf4* sterben. Realisiert wird dies durch die Expression zweier überlappender RNA-Transkripte. Das kurze Transkript kodiert das Gift, während

aus dem langen das Antidot hervorgeht. Da in jedem Fall eine Vielzahl an Gameten sterben muss, liegt auf der Hand, dass die Verbreitung von *wtf4* zulasten der Fertilität geht.

Wie effektiv die genetische Ellenbogenmentalität sein kann, zeigten Genetiker am Beispiel von *R2d2*. Dieses egoistische Element sitzt auf dem murinen Chromosom zwei in Form von multiplen Kopien des *Cwc22*-Gens. Trägt ein Chromosom sieben oder mehr Kopien von *Cwc22*, setzt der Egoismus-Modus ein und Chromosomen, die weniger Kopien tragen, werden verdrängt – so wird *R2d2* präferiert in die Eizelle aufgenommen.

Wer setzt sich durch?

Um herauszufinden, wie weit sich *R2d2* unter verschiedenen Mausstämmen schon verbreitet hatte, analysierten John Didion aus den USA und seine Kollegen wilde Mäuse aus ganz Europa und Nordamerika (*Mol Biol Evol* 33: 1381–95). Außerdem kreuzten sie verschiedene Laborstämme, um zu untersuchen, wie schnell sich das egoistische Element verbreiten konnte. In einer Population dauerte es gerade mal 13 Generationen, bis sich die Träger von 18 auf 62 Prozent verdreifacht hatten. Nach 15 Generationen war *R2d2* in den Nachkommen fixiert. Allerdings scheint es sich auch nicht immer durchsetzen zu können. So hatten die untersuchten wilden Mauspopulationen teilweise sehr unterschiedliche Anteile an *R2d2* – Mäuse in Kalifornien trugen das Genelement überhaupt nicht.

Es scheint also auch Möglichkeiten zu geben, der Verbreitung der egoistischen Gene entgegenzuwirken. Ihre Mechanismen weiter zu untersuchen, wird in mehrerlei Hinsicht interessant sein: Zum einen um die Entstehung von Infertilität besser zu verstehen und zum anderen um sie sich selbst zu Nutzen zu machen. Möglicherweise indem man favorisierte Eigenschaften schneller verbreiten oder unerwünschte leichter ausmerzen könnte.

Melanie Erzler



Kennen Sie den?

Der bescheidene Recycling-Unternehmer

Ignoriert von Kollegen und Fachmagazinen, forschte er mit einer Handvoll Studenten drei Jahrzehnte lang an einem Thema, das sonst niemanden interessierte – und wird seit einigen Jahren dafür mit Wissenschaftspreisen überschüttet.

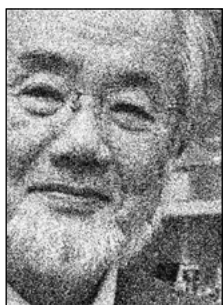
Nachhaltigkeit ist wichtig, 82 Millionen deutsche Umweltexperten können nicht irren. Deshalb achten wir darauf, dass die Kinder klimafreundlich mit dem schadstoffarmen Hybrid-Zweitonner zur Schule gekarrt werden und die gespülte Biokäseverpackung sauber getrennt vom ausrangierten Vorjahres-Smartphone auf Afrikas Mülldeponien landet. Manche jedoch geben sich mit dem schönen Schein nicht zufrieden – so auch der hier gesuchte Wissenschaftler. Der wollte wissen, was mit dem Inhalt passiert. Und weil er Zellbiologe war, nahm er sich in den 1980er-Jahren das Recyclingsystem eukaryotischer Zellen vor. Eine karrieretechnisch fatale Entscheidung übrigens – jeder, der damals unbedingt aufs naturwissenschaftliche Abstellgleis wollte, der forschte an ähnlich abseitigen Themen. Sprich: außer ihm so ziemlich niemand. Christian de Duve, gut, der hatte das in den 1950ern auch gemacht, aber der war ja auch Belgier und zudem als Entschädigung mit dem Nobelpreis bedacht worden.

„Ich kämpfe nicht gern, und deshalb habe ich mir etwas gesucht, das niemanden sonst interessiert und wo es keine Konkurrenz gibt“, so beschreibt der Gesuchte seinen Charakter, und dass er „einfach gerne Zellen unter dem Mikroskop betrachtet“. Dazu hatte er auch mehr als genug Zeit in den knapp 30 Jahren, in denen er, weitgehend unbeachtet vom Rest der wissenschaftlichen Gemeinschaft, seinem skurrilen Hobby frönte: nachzusehen, was mit nicht mehr benötigten Zellfragmenten passiert und auf welche Weise diese ab- beziehungsweise in neue

Moleküle umgebaut werden. Kurz, wie Zellen ihre zelluläre Müllabfuhr organisieren. Der erwähnte Christian de Duve hatte dafür einst sogar einen eigenen Fachterminus erfunden; er nannte den physiologischen Putzplan der Zellen „Autophagie“, zu deutsch: das „Sich-Selbst-Essen“.

Den Putzplan der Zelle erforscht

Es dauerte eine Weile, ehe der im Jahr der Atombombenabwürfe geborene Gesuchte zu seinem Thema fand. Das zunächst ergriffene Chemiestudium war ihm bald zu überlaufen; die in den Kinderschuhen steckende Molekularbiologie erschien ihm gefälliger, zumal es in Japan nur wenige Labore gab, die darin zuhause waren. Ein Wechsel nach Amerika jedoch war nicht zu vermeiden, und glaubt man den Worten des Gesuchten, so müssen die Jahre in Übersee für den scheuen Asiaten eine qualvolle



Zeit der Misserfolge gewesen sein. Ins kalte Wasser der Zellbiologie geworfen, in einem fremden Land und mit enormen Sprachproblemen, kam unser Postdoc immerhin in Kontakt mit Hefezellen – die er fortan, nach Japan zurückgekehrt, als Modellsystem nutzte. Doch während fast alle Kollegen damals den Ionentransport quer durch Plasmamembranen erforschten, versuchte er, einen Blick ins Innere der Zelle zu erhaschen, um herauszufinden, was zwischen den Organellen, speziell in und an der Vakuole, eigentlich passiert.

„Mit 43 Jahren hielt ich endlich die ersten Ergebnisse in Händen, doch zuvor war mir kaum etwas geglückt“, erinnert er sich. Doch nun ging es Schlag auf Schlag: Seine kleine Gruppe charakterisierte mehr als ein dutzend für die Autophagie zuständigen Gene und begann die molekularen Abläufe zu begreifen, wie Organismen durch den Ab- und Umbau körpereigener Proteine auf veränderte Umweltbedingungen, etwa Nahrungsmangel, reagieren. Die Konsequenzen dieser Forschungen betreffen jeden von uns – egal, ob es um Diabetes, Krebs, Altersprozesse oder Alzheimer geht.

Vor Kurzem hat der Gesuchte, dessen Resultate jahrelang von den großen Fachmagazinen ignoriert wurden, den weltweit höchstdotierten Wissenschaftspreis erhalten. Nein, es ist nicht der Nobelpreis – den hatte er schon. Wie heißt der Mann, der von sich selbst sagt, er habe nur Glück gehabt, und den ein Nobelpreis-Kollege beschreibt als den „schlechtesten und langweiligsten Redner“, den er jemals in einem Vortrag erlebt habe? WK

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: wk@laborjournal.de. Wir verlosen mehrere Laborjournal-T-Shirts.

In LJ 5/2017 war **Heinrich Matthaei** gesucht. Gewonnen haben **Kuno Kirschfeld** (Tübingen), **Ralf Baumeister** (Freiburg) und **Beatrice Kisser** (Greifswald).

Auflösung aus LJ 6/2017:

Der gesuchte, furchtlose Tiefsee-Pionier ist der Schweizer Meeresforscher **Jacques Piccard** (1922–2008). Der Sohn des Rekord-Ballonfahrers Auguste Piccard widmete sich ab seinem 29. Lebensjahr der Tiefsee und brach im Laufe der Jahre sämtliche bis dahin bestehenden Tiefenrekorde. Legendär machte ihn vor allem die Tauchfahrt mit dem von ihm selbst konstruierten U-Boot Trieste, mit dem er am 23. Januar 1960 die tiefste Stelle der Weltmeere, das Challengertief im Marianen-Graben (10.916 Meter Tiefe) erreichte. Angeblich diente Piccard als Vorbild für „Professor Bienlein“ in den „Tim und Struppi“-Comics von Hergé.

Erratum: Es wurde behauptet, das Bravourstück Piccards sei nie wiederholt worden. Dies ist falsch: Hollywood-Regisseur James Cameron war 2012 ebenfalls am Challengertief. WK

Publikationsanalyse 2011 – 2015: Mikrobiologie

Sequenzen über Sequenzen

Mikrobiome und ökologische Themen, sowie Antibiotikaresistenzen und Bakteriengemeinschaften, die als nützliche Untermieter mit uns zusammenleben – das waren zuletzt die top-zitierten Themen. Im deutschsprachigen Raum waren die meisten vielzitierten Forscher in Bremen tätig.

Sie kommen überall auf der Erdoberfläche vor, besiedeln unseren Körper, leben in heißen Quellen, überdauern Jahre im Eis und überstehen mitunter sogar das Vakuum. Für unser bloßes Auge sind sie unsichtbar, und doch beeinflussen sie unser Leben in jedem Augenblick – als Krankheitserreger, Symbionten, Stickstofffixierer oder als industriell und medizinisch wertvolle Synthesemaschinen.

Zugegeben, Mikroorganismen sind ein Sammelsurium unterschiedlichster Lebewesen, die evolutionär so weit auseinander liegen, wie man es sich nur vorstellen kann: Bakterien, Archaeen und einzellige Eukaryoten. Einzig ihre geringe Größe ist ihr gemeinsames Merkmal.

Diesen Monat widmen wir unsere Publikationsanalyse denjenigen, die solche Winzlinge erforschen. Dabei galt unser Augenmerk in erster Linie den Autoren, die in mikrobiologischen Journalen publizieren oder an mikrobiologischen Instituten tätig sind. Die Virologen aber haben wir hier bewusst ausgeklammert, denn sie bilden eine eigene Community und sind bei uns auch in einem eigenen Ranking berücksichtigt (siehe *LJ* 5/2017: 38-41). Stattdessen soll es vor allem um Wissenschaftler gehen, die Bakterien und Archaeen auf der Spur sind. Auch Pilzforscher haben wir berücksichtigt, sofern sie in den Mikrokosmos schauen – hier bleiben jedoch die Hefe-Modellierer außen vor, die in der Genetik oder der Zellbiologie ihre Heimat haben.

Mit diesen Kriterien im Hinterkopf war es vergleichsweise leicht, eine ganze Liste von Mikrobiologen für die Reihe der fünfzig meistzitierten Köpfe ausfindig zu machen (siehe *Tabelle Seite 35*). Unter ihnen Infektionsbiologen wie Patrice Nordmann (2.) aus Fribourg in der Schweiz, der Antibiotikaresistenzen gramnegativer Bakterien erforscht. Auch die grampositiven multiresistenten Staphylokokken sind ein beliebtes Forschungsfeld, beispielsweise für den Tiermediziner Stefan Schwarz (28.) von der FU Berlin, der zuvor innerhalb des Analysezeitraums auch am Friedrich-Loeffler-Institut in Neustadt-Mariensee tätig war.

Andere Infektionsforscher interessieren sich für humanpathogene Pilze, so etwa Cornelia Lass-Flörl (16.) von der Uni Innsbruck. Sie publi-

zierte unter anderem zu *Aspergillus*- und *Candida*-Infektionen. Drei Forscher von der DSMZ in Braunschweig schaffen es ebenfalls in die Top-50, angeführt von Hans-Peter Klenk auf Platz 14, der mittlerweile an die Universität Newcastle umgezogen ist. Die DSMZ (das Kürzel steht für „Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen“) versteht sich als weltweites biologisches Ressourcenzentrum und sammelt und katalogisiert Mikroorganismen aller Art, darunter laut eigener Angaben 27.000 Bakterienarten. Für die taxonomische Einordnung greifen die Forscher natürlich auch auf Sequenzieretechniken und bioinformatische Methoden zurück.

Zwar haben die Molekulargenetiker und Sequenzierexperten ihr eigenes Ranking, doch unsere hier gelisteten DSMZ-Forscher platzierten den Löwenanteil ihrer Artikel in mikrobiologischen Zeitschriften. Bei anderen Forschern fällt die Abgrenzung nicht ganz so leicht. Das betrifft auch die *Pole Position* unserer Köpfe-Liste: Peer Bork leitet am EMBL in Heidelberg die Abteilung Strukturbiologie und Bioinformatik und wartet unter anderem mit vielzitierten Veröffentlichungen über Protein-Protein-Interaktionen auf. Einige Paper handeln vom Ratten-Proteom, ein anderes geht viralen Communities im Meer auf den Grund; immer wieder steht in seinen Arbeiten die Auswertung von *Omic*s-Daten im Mittelpunkt. Tatsächlich hatten wir Bork bisher nicht im Mikrobiologen-Ranking gelistet und sehen ihn als Vertreter der Molekulargenetik und Genomik.

Mikrobiome und Metagenomik

Im aktuellen Analysezeitraum aber publizierte Bork auch zum menschlichen Mikrobiom; sein meistzitiertes Artikel trägt den Titel „*Enterotypes of the human gut microbiome*“ und steht auch auf Platz 2 der von uns ermittelten meistzitierten Mikrobiologie-Artikel. Auch andere Arbeiten Borks widmen sich dem Zusammenleben zwischen Menschen und Bakterien sowie den individuellen Unterschieden menschlicher Mikrobiome. Bork sequenziert also nicht einfach nur als blinder Dienstleister, der dann auch schon mal ein Bakterium im Tube hat, sondern



einer seiner Forschungsschwerpunkte ist das Verständnis von Bakteriengemeinschaften im Zusammenleben mit vielzelligen Organismen. Deswegen führen wir ihn diesmal auch bei den Mikrobiologen.

CRISPR dabei, oder nicht?

Dass die Grenze zwischen Molekulargenetik und Mikrobiologie stellenweise verwischt, zeigt sich besonders in der Metagenomik. Die zentrale Idee der Metagenomik ist das Erfassen der (im Idealfall) gesamten genomischen Information einer Probe – zum Beispiel Wald-erde, Wassertropfen oder Kot. Und diese Herangehensweise ist eben insbesondere bei Mikrobiologen beliebt, die ihre Forschungsobjekte ja nicht direkt sehen und oft auch nicht im Labor kultivieren können. Metagenomische Informationen erlauben dann Rückschlüsse auf die Mikrobengemeinschaften eines Biotops. Deshalb schafft es Elmar Pruesse vom Bremer MPI für Marine Meeresbiologie mit nur sieben Artikeln auf Platz 11 und verfehlt damit nur knapp die Top Ten. Rund die Hälfte seiner Zitierungen verdankt Pruesse einem einzigen Paper, welches den dritten Platz unserer Artikel-Charts belegt (siehe *Tabelle Seite 34*). Darin geht es um die Auswertung von Sequenzdaten zu ribosomaler RNA – auch diese Methode hilft vor allem Mikrobiologen weiter, die Prokaryoten phylogenetisch vergleichen oder in einer Probe identifizieren wollen.

So landen wir dann auch bei Ökologen wie Andreas Richter (20.) von der Uni Wien, oder Michael Schloter (23.) vom Helmholtz Zentrum

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

*Mikrobiom einer Kinderhandfläche
– jedenfalls der Bruchteil davon,
der auf einer Platte mit Standard-
nährmedium wächst.
Foto: Tasha Sturm*



von 16S-rRNA-Daten sind in Bremen besonders beliebt. Sechsmal, und damit am zweithäufigsten, taucht übrigens das EMBL Heidelberg als Standort auf – wie Peer Bork haben all diese Autoren auch zum Darm-Mikrobiom publiziert.

Um an dieser Stelle das Siegereppchen in Sachen regionaler Verteilung abzuschließen, sei erwähnt, dass auch der Standort Wien sechsmal vorkommt, wobei im Analysezeitraum fünf Autoren an der Universität der österreichischen Hauptstadt beschäftigt waren. Am erfolgreichsten nach Zitierungen schnitt in dieser Riege Krzysztof Chylinski ab, der Platz 12 belegt und zu CRISPR/Cas und bakteriellen Abwehrmechanismen veröffentlicht hat.

Nun haben wir nicht jeden CRISPR/Cas-Forscher als Mikrobiologen einsortiert, denn im Großteil der Publikationen mit diesem Stichwort geht es ja um einen molekularbiologischen Werkzeugkasten. Anders jene Autoren, die CRISPR/Cas als bakterielles Immunsystem studieren und beispielsweise die Evolution der Cas-Moleküle erforschen; hier liegt das Interesse ja bei den Bakterien. So finden wir auch Emmanuelle Charpentier (5.) vom Berliner MPI für Infektionsbiologie in unserer Köpfe-Liste. Ihre meistzitierte Publikation, an der auch Chylinski mitgeschrieben hat, führt gleichzeitig unsere Artikel-Liste an: Es handelt sich um jenes für die Genomeditierung wegweisende Paper, in dem die Autoren zeigen, dass man die beiden für die Cas9-Funktion notwendigen RNA-Moleküle auch künstlich in einer einzigen Sequenz kodieren kann. Man mag darüber streiten, ob diese Arbeit schon zu weit ins Genre der Molekularbiologie abschweift, doch wir

sahen hier noch einen klaren Bezug zur Welt der Bakterien.

Grundsätzlich haben wir in der Listung der Artikel darauf geachtet, dass ein Interesse an den Mikroorganismen im Vordergrund steht. Deswegen haben wir immunologische Arbeiten mit mikrobiologischem Bezug nur dann berücksichtigt, wenn der Fokus nicht allzu sehr auf den Vorgängen im Immunsystem lag – sondern stattdessen auf den infektiösen Bakterien. So etwa im zweitplatzierten Review: Hier thematisieren die Autoren das Wechselspiel zwischen Mikrobiom und dem Immunsystem des Wirts – es steht also die Regulation des Zusammenlebens von *beiden* im Vordergrund.

Die Mikrobiologie baut also mehr und mehr auf den Fortschritten der Sequenziertechniken auf und ist somit nicht immer scharf von der Molekulargenetik zu trennen. Hätte man bei Bakterien früher vor allem an Infektiologie gedacht, so interessieren sich Forscher heute mehr und mehr für die nützlichen Funktionen der Mikroorganismen, die wir als Untermieter beherbergen. Mikrobiome und Entertypen erweitern damit unser Bild von Gesundheit – und Krankheit.

Mario Rembold

München-Neuherberg. Beide erforschen Mikroorganismen im Boden, wobei Richter an Stoffkreisläufen interessiert ist und Schlöter mehr über die Interaktion zwischen Bakterien und deren tierischen oder pflanzlichen Wirten erfahren möchte. Größere Abgrenzungskonflikte für unsere Analyse ergeben sich in diesem Fall nicht, denn unser separates Ökologie-Ranking konzentriert sich bewusst auf Autoren, die Tiere und Pflanzen erforschen.

Am häufigsten, nämlich ganze neun Mal, stoßen wir in der Köpfe-Liste auf Forscher, die während des Analysezeitraums in Bremen tätig waren – sechs von ihnen am MPI für Marine Mikrobiologie, angeführt von Frank Glöckner auf Platz 7. Auch hier schließt sich wieder der Kreis zur Genomik, denn Sequenzierung, Bioinformatik und insbesondere die Auswertung

Korrektur

*In der Publikationsanalyse „Pflanzenforschung“ (LJ 6/2017: 38-41) übersehen wir **Michael Melkonian** aus der Botanik der Universität Köln. Mit **1.271 Zitierungen seiner 30 Artikel** aus den Jahren 2011 bis 2015 belegt er **Platz 40** unter den meistzitierten Forschern seiner Zunft. Wir bitten um Entschuldigung.*



 **Semadeni**
Plastics Group



Präzise Volumetrieprodukte aus
Kunststoff und tausende weitere
nützliche Artikel für Ihr Labor!
www.semadeni.com/webshop

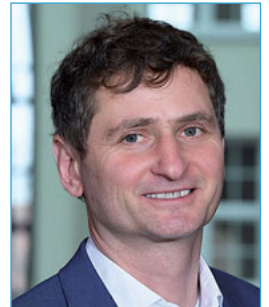
Semadeni (Europe) AG | D-40219 Düsseldorf | Tel. +49 211 3003 423
europe@semadeni.com | www.semadeni.com

Mikrobiologie

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. Jinek, M; Chylinski, K;...; Charpentier, E A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. <i>SCIENCE</i> 337(6096): 816-21 (17 AUG 2012)	2.450
2. Arumugam, M;...; [+ 41 Koautoren, darunter 6 aus D – z. B. Bork, P] Enterotypes of the human gut microbiome. <i>NATURE</i> 473(7346): 174-180 (12 MAY 2011)	1.814
3. Quast, C; Pruesse E; Yilmaz P; ...; Yarza P; Peplies J; Glöckner FO The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. <i>NUCLEIC ACIDS RES</i> 41(D1): D590-96 (JAN 2013)	1.524
4. Pruesse, E; Peplies, J; Glöckner, FO SINA: Accurate high-throughput multiple sequence alignment of ribosomal RNA genes. <i>BIOINFORMATICS</i> 28(14): 1823-29 (15 JUL 2012)	698
5. Deltcheva, E;...; Sharma, CM;...; Chao, YJ;...; Vogel, J; Charpentier, E CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III. <i>NATURE</i> 471(7340): 602+ (31 MAR 2011)	676
6. Le Chatelier, E;...; Arumugam, M;...; Sunagawa, S; Tap, J;...; Bork P;...; Pedersen, O Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. <i>NATURE</i> 500 (7464): 541+ (29 AUG 2013)	663
7. Arpaia, N;...; Pfeffer, K;...; Rudensky, AY Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. <i>NATURE</i> 504(7480): 451+ (19 DEC 2013)	593
8. Huson, DH; Mitra, S; Ruscheweyh, HJ; Weber, N; Schuster, SC Integrative analysis of environmental sequences using MEGAN4. <i>GENOME RES</i> 21(9): 1552-60 (SEP 2011)	568
9. Rinke, C;...; Sczyrba, A;...; Woyke, T Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. <i>NATURE</i> 499(7459): 431-37 (25 JUL 2013)	533
10. Klindworth, A; Pruesse, E; Schweer, T; Peplies, J; Quast, C; Horn, M; Glöckner, FO Evaluation of general 16S ribosomal RNA gene PCR primers for classical and next-generation sequencing-based diversity studies. <i>NUCLEIC ACIDS RES</i> 41(1): e1 (JAN 2013)	466



Mikrobielle Metagenomforschung:
Peer Bork (li., 1.), Christian von Mering (re., 3.)



Kollegen bei CRISPR und kleinen RNAs:
Emmanuelle Charpentier (li., 5.), Jörg Vogel (re., 15.)



Aus der Medizinischen Mikrobiologie:
Cornelia Lass-Flöhl (li., 16.), Alex Mellmann (re., 29.)



Als Pilzinfektions-Experten quasi „Mikrobio-Exoten“:
Oliver Cornely (li., 24.), Christian Kubicek (re., 38.)

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. Malfertheiner, P;...; Kuipers, EJ Management of <i>Helicobacter pylori</i> infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. <i>GUT</i> 61(5): 646-664 (MAY 2012)	603
2. Hooper, LV;...; Macpherson, AJ Interactions Between the Microbiota and the Immune System. <i>SCIENCE</i> 336(6086): 1268-1273 (8 JUN 2012)	533
3. Lehmann, J; Rillig, MC;...; Crowley, D Biochar effects on soil biota - A review. <i>SOIL BIOLOGY & BIOCHEMISTRY</i> 43(9): 1812-1836 (SEP 2011)	512

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2015 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 18. August 2017. Die „Köpfe“ publizierten zw. 2011 und 2015 bevorzugt in Fachblättern zur Mikrobiologie oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews o.ä. zählten nicht. **Wichtig:** Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen.
Listen: Mario Rembold

Publikationsanalyse 2011 – 2015 Von Mario Rembold



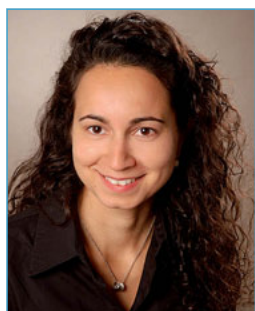
Humaninfektionen und Antibiotikaresistenz:
Patrice Nordmann (li., 2.), **Laurent Poirel** (re., 4.)



Nochmal mikrobielle Metagenome:
Shinichi Sunagawa (li., 6.), **Alex. Goemann** (re., 36.)



Mikrobielle Ökologie:
Michael Schloter (li., 23.), **Michael Wagner** (re., 27.)



Zwei von insgesamt sechs Mikrobiologinnen:
Cynthia Sharma (li., 33.), **Christa Schleper** (re., 40.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

	Zitate	Artikel
1. Peer Bork , EMBL Heidelberg & Max-Delbrück-Centrum Berlin	14.056	84
2. Patrice Nordmann , Mikrobiol. Univ. Fribourg	5.743	147
3. Christian von Mering , Mol. Lebenswiss. Univ. Zürich	5.407	34
4. Laurent Poirel , Mikrobiol. Univ. Fribourg	5.055	117
5. Emmanuelle Charpentier , MPI f. Infektionsbiol. Berlin	4.465	16
6. Shinichi Sunagawa , Mikrobiol. ETH Zürich (bis 2016 EMBL Heidelberg)	4.423	29
7. Frank O. Glöckner , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	4.407	44
8. Manimozhiyan Arumugam , Univ. Kopenhagen (bis 2012 EMBL Heidelberg)	4.017	17
9. Jörg Peplies , Ribicon GmbH Bremen	3.753	15
10. Julien Tap , Danone Nutricia Research Palaiseau (bis 2012 EMBL Heidelberg)	3.401	12
11. Elmar Pruesse , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	3.188	7
12. Krzysztof Chylinski , Protein Technol. Vienna Biocenter Core Facilities	3.115	5
13. Daniel R. Mende , Mikrob. Ozeanograph. Univ. Hawaii (bis 2015 EMBL Heidelberg)	2.837	14
14. Hans-Peter Klenk , Univ. Newcastle (bis 2014 DSMZ Braunschweig)	2.836	244
15. Jörg Vogel , Mol. Infektionsbiol. Univ. Würzburg	2.680	40
16. Cornelia Lass-Flörl , Hyg. & Med. Mikrobiol. Med. Univ. Innsbruck	2.511	106
17. Rolf Müller , Helmholtz-Inst. f. Pharmaz. Forsch. Saarland (HIPS) Saarbrücken	2.450	139
18. Christian Quast , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	2.327	9
19. Rudolf Amann , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	2.254	55
20. Andreas Richter , Mikrobiol. & Ökosystemforsch. Univ. Wien	2.208	61
21. Stefan H. E. Kaufmann , MPI f. Infektionsbiol. Berlin	2.163	72
22. Dörte Becher , Mikrobiol. Univ. Greifswald	2.151	73
23. Michael Schloter , Umweltgenomik Helmholtz Zentr. München Neuherberg	2.117	99
24. Oliver A. Cornely , CECAD Univ. & Univ.-klin. Köln	2.107	81
25. Michael Hecker , Mikrobielle Physiol. & Mol.-biol. Univ. Greifswald	2.068	88
26. Markus Goeker , DSMZ Braunschweig	2.039	145
27. Michael Wagner , Mikrobielle Ökol. Univ. Wien	1.982	41
28. Stefan Schwarz , Mikrobiol. & Tierseuch. FU Berlin (bis 2016 FLI Mariensee)	1.947	88
29. Alexander Mellmann , Krankenhaus- & Umwelthyg. Univ. Münster	1.913	62
30. Manfred Rohde , Helmholtz Zentr. f. Infektionsforsch. Braunschweig	1.881	187
31. Stefan Niemann , Exp. & Mol. Mykobakteriol. Forschungszentr. Borstel	1.880	47
32. Rolf Daniel , Genom. & Angew. Mikrobiol. Univ. Göttingen	1.797	90
33. Cynthia M. Sharma , Mol. Infektionsbiol. Univ. Würzburg	1.780	32
34. Helge Karch , Hyg. Univ. Münster	1.702	50
35. Marcel M. M. Kuypers , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen	1.701	52
36. Alexander Goemann , Bioinformatik. & Syst.-biol. Univ. Gießen	1.697	85
37. Thomas Rattei , Mikrobiol. & Ökosystemforsch. Univ. Wien	1.633	48
38. Christian P. Kubicek , Biochem. Technol. & Mikrobiol. TU Wien	1.623	52
39. Alfred Pühler , CeBiTec Univ. Bielefeld	1.532	85
40. Christa Schleper , Archäen-Ökol. & -Evol. Univ. Wien	1.496	36
41. Tilmann Weber , Mikrobiol. & Infektionsmed. Univ. Tübingen	1.468	20
42. Kai-Uwe Hinrichs , Zentr. f. Marine Umweltwiss. Univ. Bremen	1.463	78
43. Roger Stephan , Lebensmittelsicherheit & -hyg. Univ. Zürich	1.460	135
44. Georg Peters , Med. Mikrobiol. Univ. Münster	1.446	65
45. Klaus Pfeffer , Med. Mikrobiol. & Krankenhaushyg. Univ.-klin. Düsseldorf	1.372	38
46. Antje Boetius , MPI f. Marine Mikrobiol. Bremen & AWI Bremerhaven	1.351	45
47. Axel A. Brakhage , Mikrobiol. Univ. Jena	1.336	59
48. Jens R. Kultima , Human Microbiome Inst. Boston (bis 2015 EMBL Heidelberg)	1.327	13
49. Harald Seifert , Med. Mikrobiol., Immunol. & Hyg. Univ.-klin. Köln	1.324	69
50. Wolfgang Witte , Robert-Koch-Inst. (RKI) Wernigerode	1.323	42

Illustr.: Davide Bonazzi



SPECIAL:

Gene Editing

Genauer zielen, besser schreiben

Per Gene Editing in der DNA herumschreiben wie in einem Textdokument – glaubt man diversen Medien, scheint die Sache kinderleicht. Im echten Forscherleben gibt es hierbei allerdings noch immer zahlreiche Stolpersteine. Dennoch ist mit CRISPR und Co. heute eine Menge möglich, wovon Genetiker vor 15 Jahren nicht mal zu träumen gewagt hätten. Und es wird stetig mehr...

Es beginnt mit einem zielsicher gesetzten Schnitt im Genom durch eine Nuklease. Anschließend repariert die Zelle den Doppelstrangbruch wieder. Dabei können zufällige Mutationen entstehen, oder die Zelle baut von außen zugegebene Fremd-DNA zwischen die Schnittstellen ein. So der grobe Ablauf bei den meisten *Gene-Editing*-Methoden.

Der besondere Kniff im ersten Schritt besteht darin, den Ort des Doppelstrangbruchs genau festzulegen – sodass die Nuklease also nicht bloß nach dem Zufallsprinzip schneidet. *Transcription Activator-like Effector Nucleases* (TALENs) und Zinkfinger-Nucleasen finden ihr Ziel über spezifische Wechselwirkungen zwischen Protein und DNA (siehe *LJ* 5/2014: 36-38). Im Jahr 2012 stellten Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier dann die Methode vor, die heute fast immer in einem Atemzug mit „*Gene Editing*“ genannt wird: CRISPR/Cas9 (*Science* 337: 816-21).

Hinter CRISPR und Cas steckt eigentlich ein prokaryotisches Abwehrsystem gegen virale Eindringlinge, um deren Erbgut spezifisch zu erkennen, zu zerschneiden und damit unschädlich zu machen (siehe „Stichwort des Monats“ *LJ* 12/2012). Die von Charpentier und Co. für die Molekularbiologie adaptierte Version braucht zwei Komponenten: Eine Leit-RNA oder sgRNA (für *single guide RNA*), die am 5'-Ende mit zwanzig frei wählbaren Basen beginnt. Diese Basenfolge muss komplementär zur Zielsequenz im Genom sein. Besagten Abschnitt auf der sgRNA nennt man auch *Spacer*, während man das Ziel auf der DNA als *Protospacer* bezeichnet (Im Prokaryoten-Genom liegen die Spacer innerhalb der namensgebenden „*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*“, also der CRISPR).

Zielen per Basenpaarung

Am 3'-Ende der Spacer-Basen besteht die sgRNA aus einer konstanten Sequenz, deren chemische Eigenschaften für die Bindung an die Nuklease mit dem Namen CRISPR-assoziiertes (Cas) Protein verantwortlich sind. In der Molekularbiologie kommt häufig ein Cas9 aus Streptokokken zum Einsatz. Die Cas9-Schere kann nur dort an die DNA binden und schneiden, wo eine zu den ersten zwanzig sgRNA-Ba-

sen komplementäre Sequenz liegt. Ähnlich wie bei einer PCR muss man also nur die richtige Basenfolge festlegen, um sein Ziel auf der DNA anzusteuern. Und Oligonukleotide lassen sich heute leicht und kostengünstig herstellen.

Wichtig zu wissen ist noch, dass eine Cas-Nuklease nur schneidet, wenn auf die Erkennungssequenz der Ziel-DNA, also auf den Protospacer, ein spezielles Motiv folgt – das *Protospacer adjacent motif* oder PAM. Streptokokken-Cas9 verlangt beispielsweise zwei Guanine, die auf eine beliebige erste Base folgen (NGG). Der Schnitt erfolgt dann nahe des PAM innerhalb des Protospacers. Wer eine geeignete sgRNA designt, muss also sicherstellen, dass im Zielgenom an dieser Stelle auch ein PAM vorhanden ist. Klingt nach einer Einschränkung, hat aber den Vorteil, dass man in seinem Modellorganismus zusammen mit dem Cas9-Gen auch die sgRNA-Sequenzen im Genom platzieren kann, ohne dass diese herausgeschnitten werden (ihnen fehlt ja das PAM).

Mehrfachtreffer möglich

CRISPR/Cas9 ist als Werkzeugkasten vielseitig einsetzbar. Pflanzengenetiker bringen die zugehörigen Gene gern ins Pflanzengenom ein und entfernen die Kasette nach erfolgreichem Editieren wieder durch Auskreuzen und Selektieren. Mausforscher hingegen injizieren Nuklease-Protein und sgRNA häufig direkt in die Zygote, sodass die Genschere unmittelbar und nur für kurze Zeit aktiv ist. Wie man CRISPR/Cas9 konkret einsetzt, hängt immer von den Anforderungen an den Organismus und der spezifischen Fragestellung ab.

In jedem Fall aber steht und fällt das perfekte *Gene Editing* mit dem Design der sgRNA. Nur mit eindeutiger Sequenz kann man die DNA zielgenau treffen und unerwünschte *Off-Target*-Effekte anderswo im Genom vermeiden. Auf den ersten Blick scheinen Sorgen fehl am Platz, wenn man zwanzig Basenpositionen für die Spezifität zur Verfügung hat: Die Wahrscheinlichkeit für eine zufällige Übereinstimmung mit einer anderen 20-Basen-Region errechnet sich aus den 4²⁰ Möglichkeiten für solch eine Basenfolge – man kommt auf astronomisch geringe Eins zu einer Billionen. Innerhalb eines menschlichen Genoms mit „nur“ rund drei Mil-

liarden Basenpaaren scheint das Risiko eines Zufallstreffers also gering.

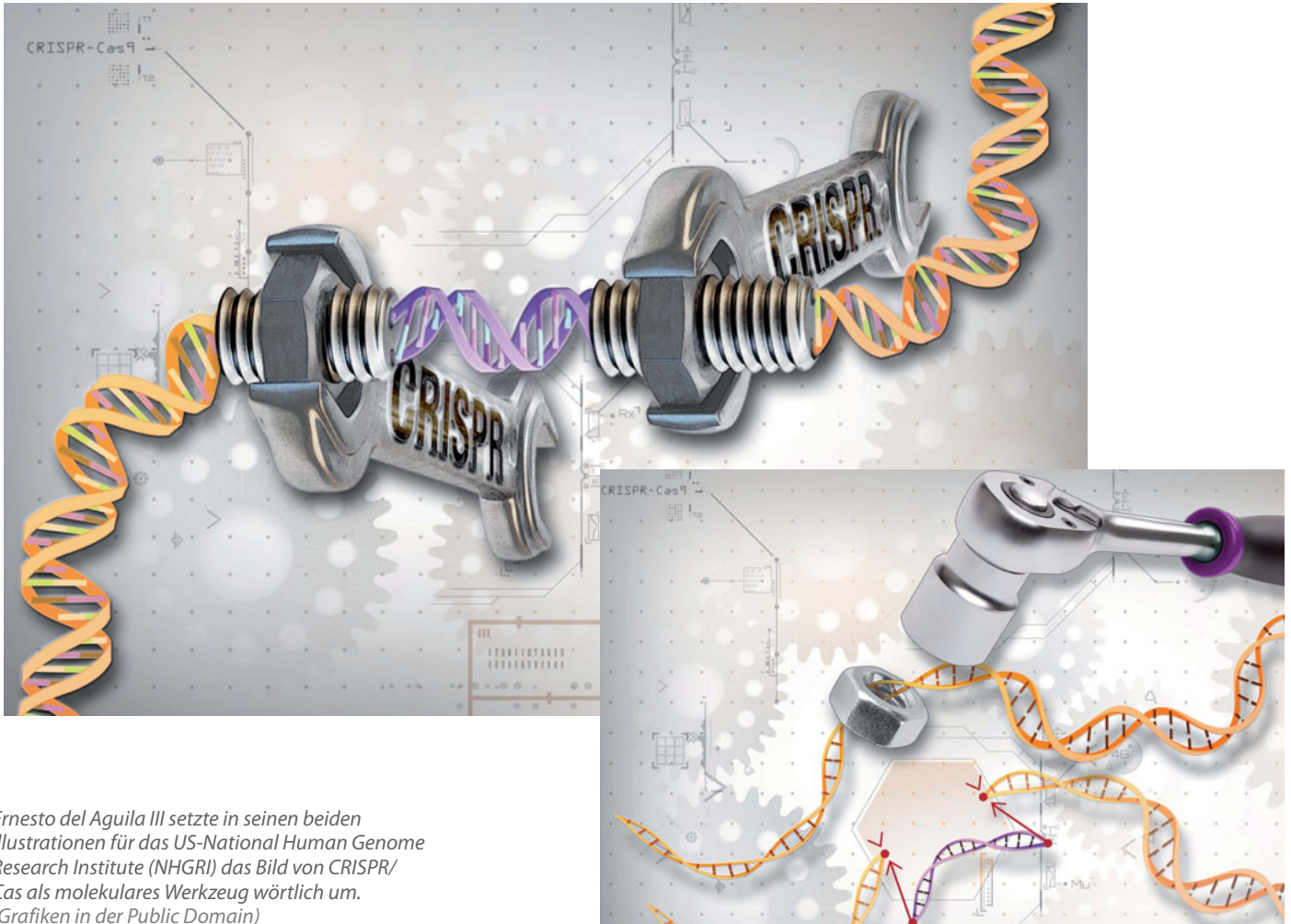
Jedoch steckt in den Annahmen zur obigen Rechnung ein Denkfehler: Genome bestehen ja nicht bloß aus Zufallssequenzen, sondern zahlreiche Abschnitte sind evolutionär aus Duplikationen hervorgegangen. So stößt man auf diverse repetitive Regionen, und auch bei den proteinkodierenden Sequenzen ist Vorsicht geboten, wenn hochkonservierte Domänen innerhalb von Proteinfamilien hohe Übereinstimmungen zeigen. Es reicht also nicht, blind zwanzig beliebige Basen seines Zielgens herauszupicken, denen ein PAM folgt.

Trügerische Rechnung

Und es kommt noch schlimmer: „Cas9 braucht gar keine perfekte Übereinstimmung, um zu schneiden“, verrät Robin Graf, Doktorand in der Arbeitsgruppe von Klaus Rajewsky am Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin. „Manche Fehlpaarungen führen zu sogenannten *Wobble Matches*, die von Cas9 besonders gut toleriert werden“, erklärt Graf. „Außerdem toleriert Cas9 Sequenzabweichungen am Beginn der sgRNA viel besser als am Ende der Zielsequenz nahe des PAM.“

So bleiben unter dem Strich deutlich weniger als zwanzig Basen, auf die man sich in Sachen Spezifität wirklich verlassen kann. Man muss also bei ähnlichen Sequenzen im Genom mit *Off-Target*-Effekten und unerwünschten Schnitten rechnen. Auf solche möglichen ungewollten Ziele hin gilt es, das Genom zuvor zu untersuchen. Dabei kann eine sgRNA, die in einer Maus spezifisch genug ist, in menschlichen Zellkulturen zu falschen Treffern führen – und umgekehrt.

Außerdem weist Graf darauf hin, dass RNA zum Ausbilden von Sekundärstrukturen neigt. Eine der Basenfolge nach eindeutige Sequenz könnte chemisch zu Problemen führen, wenn sich die sgRNA so verformt, dass die Nuklease nicht mehr an die DNA herankommt oder gar nicht erst an die sgRNA bindet. „Die sgRNA sollte einen ausgeglichenen Anteil an Nukleotiden haben“, nennt Graf einen wichtigen Aspekt, um unerwünschte Schlaufen und Knoten der Leit-RNA zu vermeiden. Ähnliche Regeln kennt man vom Primer-Design für die PCR.



Ernesto del Aguila III setzte in seinen beiden Illustrationen für das US-National Human Genome Research Institute (NHGRI) das Bild von CRISPR/Cas als molekulares Werkzeug wörtlich um. (Grafiken in der Public Domain)

Bei vielen *Gene-Editing*-Versuchen möchte man ein Gen ausschalten oder zumindest dafür sorgen, dass das Genprodukt nicht mehr funktionsfähig ist. Dabei spekuliert der Experimentator darauf, dass bei Reparatur des Cas9-Schnitts ein Fehler unterläuft und es zu einem *Frameshift* kommt; verrutscht das Leserahintergrund um einen Wert, der nicht durch drei teilbar ist, werden bei der Proteinsynthese hinter der Mutation nur noch falsche Aminosäuren angehängt, sofern die Translation nicht sogar komplett abbricht.

Wo setze ich die Mutation?

„Deshalb ist es sinnvoll, eine Mutation möglichst weit vorne im Protein zu erzeugen – und nicht erst irgendwo am Ende der Aminosäurefolge“, resümiert Graf. Andernfalls erhält man womöglich ein Genprodukt, das noch immer über funktionsfähige Domänen verfügt. Außerdem sei die Wahl des richtigen Exons wichtig, ergänzt er – und nennt ein hypothetisches Beispiel: „Wenn Exon 3 des Proteins gar nicht von allen Splice-Varianten des Genprodukts genutzt wird, hat man unter Umständen noch Restaktivität“. Im Idealfall wird man die Mutation al-

so in einem Exon erzeugen, das in allen Varianten des Proteins vorkommt.

Off-Target-Effekte, Sekundärstrukturen und dann noch die richtige Position im Gen ansteuern – auch wenn man die grundlegenden Regeln für jedes Einzelproblem kennt, ist es extrem aufwändig, alle Parameter bei einem sgRNA-Design „von Hand“ zu berücksichtigen. Daher gibt es in den letzten Jahren immer mehr Software-Helferlein, die beim Basteln der sgRNA unter die Arme greifen. Auch Robin Graf war an der Entwicklung solch eines Programms beteiligt. CrispRGold nennt sich der Algorithmus, den die Forscher vor rund einem Jahr in *PNAS* vorgestellt haben (113(44): 12514-19). „Das Tool behandelt die Spezifität mit höchster Priorität, filtert jedoch auch ineffiziente Kandidaten heraus“, so Graf über das Programm. Wer CrispRGold selbst testen will, kann online über eine Eingabemaske ein Gen oder eine Sequenz zum Ausknocken eingeben und zwischen den Organismen Maus, Mensch und *C. elegans* wählen. Anschließend errechnet CrispRGold geeignete sgRNA-Sequenzen (<http://crisprgold.mdc-berlin.de/>).

Forscher, die mit unsterblichen Zelllinien arbeiten, werden womöglich mit *Off-Target*-Ef-

fekten leben können. Man kann ja unter zahlreichen Klonen in aller Ruhe diejenigen herausselektieren, die eine Mutation an der richtigen Stelle tragen. Manchmal aber braucht man eine einzigartige sgRNA und muss sehr effizient schneiden – zum Beispiel bei Anwendungen im lebenden Organismus, oder wenn man mit aus Gewebe isolierten primären Zellen arbeitet, die sich nicht über lange Zeit kultivieren lassen. „Die sind oft viel näher an der Physiologie, und deswegen sind die Erkenntnisse aus solchen Experimenten sehr relevant“, meint Graf. Wer solche sterblichen Zellen in Kultur hat, möchte daher sicher sein, dass CRISPR/Cas9 möglichst effizient das erwünschte Resultat bringt. In ihrem Paper haben Graf und seine Mitstreiter CrispRGold für das Design von sgRNAs genutzt, um Gene in isolierten Immunzellen auszuschalten. Für B-Zellen berichten die Autoren von einer durchschnittlichen Knockout-Effizienz von achtzig Prozent.

Auch aus der Schweiz gibt es Neuigkeiten in Sachen CRISPR/Cas9 und Bioinformatik. Rory Johnson forscht an der Uni Bern in einem Labor, das zum Swiss National Center of Competence in Research (NCCR) RNA & Disease gehört. Zusammen mit Kollegen aus Spanien hat

er ein Software-Tool namens CRISPETa entwickelt und Anfang des Jahres vorgestellt (*PLoS Comput Biol* 13(3): e1005341). Auch diese Software ist als Web-Applikation für jeden zugänglich (<http://crispeta.crg.eu/>).

Die Tüftler um Johnson haben es auf nicht-proteinkodierende Regionen im Genom abgesehen. „Da gibt es einen fundamentalen Unterschied zu kodierenden Zielen“, erklärt Johnson, denn nicht-kodierende DNA hat kein Leseraster, das man unterbrechen kann. „Eine kleine Abweichung wird die Funktion dieser Sequenz wahrscheinlich nicht signifikant verändern.“ Daher ist CRISPETa darauf spezialisiert, Paare von sgRNAs zu designen, deren Protospacer die Zielsequenz flankieren. Dadurch kann die Cas9-Schere zwei Schnitte setzen und so auch größere Abschnitte aus dem Genom entfernen.

Hilfe vom Programmierer

Prinzipiell könne man natürlich auch andere Algorithmen verwenden, um passende sgRNAs für nicht kodierende Abschnitte zu finden, räumt Johnson ein. „CRISPETa ist aber spe-

ziell designt, um direkt Paare von sgRNAs zu liefern“, fährt er fort und verweist auf großangelegte Deletions-Projekte mit Bibliotheken, in denen zehntausende von Zielen herausgeschnitten werden sollen. Da sei eine speziell darauf optimierte Software viel praktikabler.

Was kommt nach dem Schnitt?

Was die *Off-Target*-Effekte durch Fehlpaarungen betrifft, gibt es auch Cas9-Nukleasen, die weniger fehlertolerant sind. So etwa Cas9 aus *Francisella novicida*, mit der Fuqiang Chen *et al.* für die Firma Merck experimentiert haben und in einer aktuellen Publikation darüber berichten (*Nat Commun* 8: 14958). Die Autoren rufen in Erinnerung, dass die Cas-Nukleasen evolutionär nicht auf Eukaryoten optimiert sind, und so arbeite das weniger fehlertolerante *Francisella*-Cas9 zwar im Reagenzglas zuverlässig, komme aber *in vivo* nicht gut durch das Chromatin hindurch. Daher haben sie gleichzeitig ein inaktives Streptokokken-Cas9 in die Nachbarschaft des eigentlichen Ziels im Genom gelotst. Dieses modifizierte Cas9 bindet zwar, schneidet aber nicht. Dafür öffnet

es anscheinend das Chromatin für die *Francisella*-Nuklease, die dadurch häufiger ihr Ziel auf der DNA erreicht und dort schneidet. Die Autoren schreiben, dass inaktives Streptokokken-Cas9 und aktives *Francisella*-Cas9 gemeinsam zuverlässiger arbeiten als jedes einzelne Protein allein. *Proxy-CRISPR* nennt Merck diesen Kniff und hat hierfür laut Pressemitteilung schon Patentanträge gestellt.

Optimierte Cas-Proteine und clevere Algorithmen erlauben also, immer zielgenauer an die DNA heranzukommen. Bei aller Euphorie sei aber erwähnt, dass man hierbei ja nur den ersten Schritt des *Gene Editings* verbessert. „Wenn wir das mit *Text-Editing* vergleichen, ist das so, als hätten wir in unserem Textverarbeitungsprogramm gerade mal herausgefunden, wie man den Cursor setzt“, bringt es Molekularbiologe Ralf Kühn auf den Punkt. Kühn leitet die Transgene Core Facility am Max-Delbrück-Centrum in Berlin. Für Arbeitsgruppen am Institut stellen er und sein Team genetisch veränderte Mäuse her – und dabei kommt Kühn natürlich nicht mehr um CRISPR/Cas9 herum.

So sicher man die Nuklease zu ihrem Ziel auf der DNA lotsen kann, umso mehr ist man

MACH MEHR
aus deinen
zellbasierten Assays!

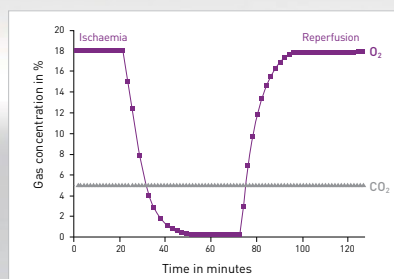


CLARIOstar® mit ACU

Volle Flexibilität für zellbasierte Assays dank neuer Gasrampen-Funktion

Erstmalig lassen sich die physiologischen Bedingungen von Hypoxie und Ischämie/Reperfusion *in vitro* innerhalb eines Mikroplatten-Readers reproduzieren.

Der CLARIOstar mit LVF-Monochromatoren™ ist nicht nur der sensitivste Monochromator-basierte Mikroplatten-Reader auf dem Markt, er bietet auch einzigartige Möglichkeiten für zellbasierte Assays. Mit der Atmospheric Control Unit (ACU) kann der O₂- und CO₂-Gehalt innerhalb des Readers völlig unabhängig voneinander reguliert werden. Neu, und nur möglich mit dem CLARIOstar, ist die automatische und schnelle Wiederherstellung der Umgebungsatmosphäre.



Gas-Regulierung mit dem CLARIOstar mit ACU: Herabsenken und Zurücksetzen des O₂-Gehalts bis auf 0.2% (Lila) bei einem stabilen CO₂-Gehalt von 5% (Grau).

Kühn vermutet, dass man mit der Ligase IV zu spät im Signalweg der DNA-Reparatur ansetzt. „Wir müssen zum Schlüsselprotein gelangen, zu dem Kippschalter, der die Entscheidung entweder in Richtung HDR oder in Richtung NHEJ lenkt“. Denn offenbar hat eine Säugerzelle sich schon gegen HDR entschieden, wenn die Ligase IV rekrutiert wird. Blockiert man das Enzym, hemmt man zwar NHEJ, fördert aber nicht HDR.

Heute experimentieren Kühn und Kollegen mit einem künstlichen Peptid namens i53. Dieses inhibiert das zelluläre 53BP1-Protein. „53BP1 ist der Entscheider“, so Kühn. „Gewinnt dieses Schlüsselprotein die Oberhand an einem Doppelstrangbruch, geht die Reparatur in Richtung NHEJ.“ Demnach lenkt man die Reparatur mittels i53 in Richtung HDR. Erste Ergebnisse aus HEK- und iP5-Zellen seien vielversprechend und Experimente an Mauszygoten in Planung, verrät Kühn.

Vielleicht brauche man irgendwann die lästige HDR-Methode gar nicht mehr, hofft Kühn – und verweist auf Ergebnisse eines Teams um Juan Izpisua Belmonte vom Salk-Institut in Kalifornien. In einer Arbeit vom letzten Dezember

berichtet die Gruppe über ihre *Homology-independent targeted integration* (HITI): Nach dem Cas9-Schnitt setzt die NHEJ-Reparatur ein Insert zwischen beide Schnittstellen (*Nature* 540: 144-49). Eigentlich eine naheliegende Idee – denn weil sich NHEJ ohnehin nicht um Homologie schert, sollte man über diesen Weg auch Fremd-DNA ins Genom hineinligieren können. Allerdings sei es nicht effizient, einfach nur ein lineares Stück DNA in die Zelle zu injizieren, erklärt Erstautor Keiichiro Suzuki. „Der Trick des HITI-Systems ist, dass Genom und Donor zur selben Zeit geschnitten werden.“

Knock-ins ohne Zellteilung

Gute Ergebnisse brachte ein zirkuläres Plasmid, das nur die gewünschte Spender-DNA enthält wie auch die passende sgRNA-Zielsequenz gefolgt von einem PAM. Erst wenn Cas9 aktiv ist, wird auch das Plasmid geschnitten und somit linearisiert. Damit bestimmt man sogar eine favorisierte Richtung, denn wird das Insert „falsch herum“ eingesetzt, entstehen wieder zwei neue Cas9-Ziele; nur in einer Ausrichtung liegen an der einen Ligationsstelle beide PAMs

sowie an der anderen beide Protospacer beieinander, sodass Cas9 an der einen Seite nicht mehr binden und an der anderen nicht mehr schneiden kann.

Sogar Neuronen im Rattengehirn konnten Suzuki *et al.* mit HITI editieren – also Zellen, die keine Mitose mehr durchlaufen. Ebenso versuchte das Team, Ratten mit Retinitis pigmentosa per Gen-Reparatur zu heilen. Drei Wochen alten Tieren injizierten sie entsprechende Vektoren ins Auge – und immerhin war die Mutation später in einigen Zellen behoben, auch wenn die Tiere dadurch nicht geheilt waren. „Wir hatten eine Knock-in-Effizienz von drei bis zehn Prozent“, fasst Suzuki diesen Teil der Ergebnisse zusammen. „Leider immer noch zu gering, um bei den meisten Krankheiten einen wirklichen Heileffekt zu erzielen.“

Rund um CRISPR/Cas9 gibt es also weiterhin noch eine Menge zu optimieren, gerade wenn man an Gentherapien am Menschen denkt. Dennoch kann man bei allen Hürden, die noch warten, bereits festhalten: Die Werkzeuge, um die DNA zielgerichtet zu verändern, werden gerade immer schneller immer besser.

Mario Rembold

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

Creating a Selection to Fit Your Needs

- Scissors
- Retractors
- Magnifiers
- Probes & Hooks
- Bone Instruments
- Animal Identification
- Hemostats
- Forceps
- Surgical & Laboratory Equipment
- Feeding Needles
- Spatulae & Spoons
- Wound Closure
- Surgical Plates
- Instrument Care & Sterilization
- Rongeurs
- Scalpels & Knives
- Clamps
- Pins & Holders
- Needles & Needle Holders
- Student Quality Instruments
- And Much More



FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

Visit us at finescience.de or call +49 (0)6221 90 50 50



Illustr.: Harvard.edu

IM GESPRÄCH: TONI CATHOMEN, FREIBURG

Vom therapierten zum optimierten Mensch?

Genome Editing erlebt seit der Entdeckung von CRISPR/Cas im Jahr 2012 neuen Aufschwung. Doch neben den vielversprechenden Möglichkeiten bergen die neuen Techniken nach wie vor Risiken – insbesondere wenn man die klinische Anwendung anpeilt. Toni Cathomen, Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie der Uniklinik Freiburg, hat mit Laborjournal gesprochen – über Chancen, Schwierigkeiten und Zukunftsmusik der Genomeditierung.

Laborjournal: Herr Cathomen, bringen Sie uns auf den neusten Stand. Mit welchen Werkzeugen arbeiten Genomeditierer aktuell am häufigsten?

Toni Cathomen » Am wichtigsten sind sicherlich die Genschere, von denen es drei Hauptklassen in die Klinik geschafft haben: Die Zinkfinger-Nukleasen, die *transcription activator-like effector*-Nukleasen, kurz TALENs, und die CRISPR/Cas-Nukleasen. Allerdings darf man bei den CRISPR/Cas-Nukleasen noch mal differenzieren zwischen dem CRISPR/Cas9-System, das 2012 das erste Mal beschrieben wurde, und dem „zwei Jahre alten“ CRISPR/Cpf1-System. Dieses ist insbesondere für die therapeutische Applikation sehr interessant, weil mehrere Publikationen zeigen konnten, dass CRISPR/Cpf1 spezifischer ist als CRISPR/Cas9.

Wie funktionieren diese Werkzeuge?

Cathomen » Grundsätzlich bestehen Genschere aus zwei unterschiedlichen Domänen. Die eine ist für die Erkennung der Zielsequenz zuständig und eine zweite, die Nukleasedomäne, schneidet die DNA. Die Zinkfinger-Nukleasen und TALENs sind rein Protein-basiert: Sowohl DNA-Erkennung als auch DNA-Schneiden werden durch Proteine durchgeführt. Bei CRISPR/Cas hingegen erkennt ein kurzes RNA-Stück – die Leit-RNA oder *guide* RNA – die DNA. Die Nukleasedomäne selbst ist dann wieder ein Protein.

Trotz des unterschiedlichen Aufbaus ist das Ergebnis der Nukleasen aber dasselbe: ein Doppelstrangbruch. Inwieweit unterscheidet sich die Qualität der Scheren?

Cathomen » Es kommt natürlich immer darauf an, wie viel Arbeit man investiert, um eine gute Nuklease herzustellen. Nimmt man sich die Zeit, dann unterscheiden sich die verschiedenen Nukleasen bezüglich der Aktivität kaum. Bei der Spezifität ist das anders. Die CRISPR/Cas-Systeme sind bis heute von allen Genschere am besten untersucht worden – und man weiß: die Spezifität könnte besser sein. Die CRISPR/Cpf1-Systeme hingegen sind fortgeschrittener.

Woran erkennen Sie, ob eine Nuklease sehr spezifisch ist?

Cathomen » An den *Off-Targets* (Anm. d. Red.: fälschlicherweise geschnittene Sequenzen), die es bei CRISPR/Cpf1 kaum zu geben scheint.

Und wie sieht es mit Zinkfinger-Nukleasen und TALENs aus?

Cathomen » Auch hier entscheidet der Arbeitsaufwand bei der Produktion. Unsere eigenen Erfahrungen mit TALENs zeigen, dass sie sehr spezifisch sein können. Zinkfinger-Nukleasen hingegen haben wir schon lange keine mehr hergestellt. Allerdings werden diese bereits in der Klinik angewendet, weshalb ich

davon ausgehe, dass ihre Spezifität sehr hoch sein muss. Obwohl es eine Zinkfinger-Nuklease für die Behandlung von HIV in die klinische Anwendung geschafft hat, wurde publiziert, dass die Spezifität dieser Zinkfinger-Nuklease noch Luft nach oben hat. Das heißt, dass tatsächlich auch deutliche *Off-Target*-Aktivitäten nachgewiesen worden sind.

Wir haben gerade schon besprochen, dass die Genschere die DNA schneiden. Was passiert anschließend?

Cathomen » Nachdem die Nuklease einen spezifischen Doppelstrangbruch in unserem Ziellokus gesetzt hat, aktiviert dieser Vorgang DNA-Reparaturprozesse. Nun kann man zwischen zwei Hauptprozessen unterscheiden: die nicht-homologe Endenverknüpfung, auf Englisch *nonhomologous end-joining* (Anm. d. Red.: abgekürzt NHEJ), und die Homologie-vermittelte Reparatur, auf Englisch *homology-directed repair* (Anm. d. Red.: abgekürzt HDR).

Wie unterscheiden sich diese Reparaturprozesse?

Cathomen » NHEJ erfolgt nicht immer präzise, denn es kommt bei der Bruchstelle häufig zu kleinen Insertionen und Deletionen. Deshalb setzen wir diesen Reparaturweg hauptsächlich ein, wenn wir Genfunktionen ausschalten wollen, denn die häufig vorkommenden Insertionen und Deletionen führen zu einem funkti-

onellen Knock-out. HDR hingegen basiert auf der homologen Rekombination. Zusätzlich zur Nuklease bringen wir in die Zelle einen sogenannten DNA-Donor ein, welcher zur Zielsequenz homolog sein muss. Die Sequenzinformation des Donors wird anschließend in das Erbgut der Zelle übertragen. Weil HDR sehr präzise ist, können wir diesen Weg einsetzen, um Gene zu korrigieren, zum Beispiel bei Mutationen, die eine Erbkrankheit auslösen.

Noch mal zu NHEJ: Wenn dieser Prozess so fehleranfällig ist, warum „macht“ das die Zelle überhaupt?

Cathomen » Im Vergleich zu HDR ist NHEJ ein extrem schneller DNA-Reparaturprozess. Wenn ein Doppelstrangbruch natürlicherweise oder durch Nukleasen induziert vorkommt, ist es für die Zelle am wichtigsten sicherzustellen, dass das Chromosom nicht auseinanderbricht. Denn das wäre das Schlimmste, was passieren könnte. Die Zelle muss also extrem schnell reagieren. In diesem Fall ist es nicht tragisch, wenn die Reparatur nicht so präzise ist. Während der DNA-Replikation in der S-Phase hingegen, ist das natürlich etwas anderes. Zu diesem Zeitpunkt entstehen sehr oft Doppelstrangbrüche, weil die DNA aufgetrennt wird um den Einzelstrang zu vermehren. Dann ist es vor allem wichtig, korrekt mit HDR zu reparieren.

»Die Spezifität der CRISPR/Cas-Systeme könnte besser sein«

Für die Klinik hat NHEJ aber einen entscheidenden Vorteil: Sie kann Knock-outs induzieren. Können Sie Beispiele nennen, wo die Technik eingesetzt wird?

Cathomen » Mir würden spontan drei interessante Beispiele einfallen. Vorhin habe ich die HIV-Studie schon kurz erwähnt. Das HI-Virus dringt mit Hilfe des Hauptrezeptors CD4 und einem von zwei Co-Rezeptoren – CCR5 oder CXCR4 – in die Zelle ein. Wobei die meisten HI-Virusstämme an CCR5 andocken.

Nun können wir CCR5 genetisch ausschalten. Auf die Idee ist man gekommen, weil es Menschen mit einer natürlichen Mutation in eben diesem Gen gibt. Diese Personen leben fast ausschließlich in Nord- und Osteuropa, sind kerngesund und zudem resistent gegen Infektionen mit dem HI-Virus. Dieses Wissen kann man sich zunutze machen, indem man Blutstammzellen entnimmt, das CCR5-Gen in ihnen ausschaltet und den HIV-Patienten nach einer Chemotherapie diese Blutstammzellen transplantiert. Aus den Gen-editierten Blutstammzellen entsteht dann ein HIV-resistentes Immunsystem.

Hat CCR5 im Organismus keine Funktion?

Cathomen » Die genaue Funktion von CCR5 ist nicht geklärt. Wahrscheinlich ist CCR5 noch wichtig für das menschliche Immunsystem, weil die Mutation eben nur in Nord- und Osteuropa vorkommt – sonst nirgendwo auf der Welt. Epidemiologische Studien zeigen, dass CCR5 für die Abwehr bestimmter Viren wichtig ist. Dazu gehört das West-Nil-Virus, welches hauptsächlich in der südlichen Hemisphäre und im Süden der USA vorkommt.

In den genannten Gebieten wäre dieser Therapie-Ansatz also keine Lösung?

Cathomen » In West-Nil-Virus-Endemiegebieten müsste für jeden Patienten eine sorgfältige Risikoabwägung durchgeführt werden, denn fehlt CCR5, kann eine solche Infektion einen schweren Verlauf nehmen.

Sie wollten noch zwei andere Anwendungs-Beispiele nennen.

Cathomen » Ja genau, ein zweites Beispiel bezieht sich auf die Krebstherapie. Man kann patienteneigene T-Zellen, mit einem CAR-Molekül ausrüsten. Diese CAR, also chimären Antigen-Rezeptoren, erkennen Tumorantigene oder tumorassoziierte Antigene und können dadurch die Zerstörung der Tumorzelle einleiten. Das funktioniert sehr gut bei bestimmten Leukämien und Lymphomen, allerdings noch nicht bei soliden Tumoren, da diese eine Mikroumgebung bilden, die das Immunsystem davon abhält, den Tumor zu eliminieren. Um diese Hürde zu überwinden, können Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den CAR-T-Zellen genetisch ausgeschaltet werden. Da diese Immun-Checkpoints die Immunantwort gegen die Krebszellen bremsen, greifen die CAR-T-Zellen nach einem entsprechenden Knock-out den Tumor aggressiver an. Dieser Ansatz ist bereits in der klinischen Erprobung, Daten dazu gibt es allerdings noch nicht. Aus Mausexperimenten weiß man aber, dass solche CAR-T-Zellen tatsächlich aggressiver sind und den Tumor effizienter wegräumen.

Dann wollte ich Ihnen noch ein drittes Beispiel nennen: Bei Erbkrankheiten, die autosomal dominant vererbt werden, können Nukleasen allelspezifisch hergestellt werden. Die Nukleasen unterscheiden dann zwischen gesundem und krankem Allel und können das kranke gezielt ausschalten, sodass nur noch das gesunde zur Expression kommt.

Können Sie ein Beispiel für eine solche Krankheit nennen?

Cathomen » Das autosomal dominante Hyper-IgE-Syndrom, abgekürzt AD-HIES. Dominante Mutationen im STAT3-Gen lösen diese Erbkrankheit aus. Wenn wir das Allel mit der dominanten Mutation ausschalten, kön-

nen wir damit vermutlich einen Therapieerfolg herbeiführen.

Zurück zu den Reparaturprozessen: Kann man in einer Zelle beeinflussen, ob NHEJ oder HDR abläuft? Unabhängig von der Beigabe eines Donors?

Cathomen » Wir wissen aus DNA-Reparatur-Analysen und -Studien, dass NHEJ immer aktiv ist und HDR wie erwähnt nur kurz vor der Zellteilung während der DNA-Replikation. Das heißt im Umkehrschluss, dass HDR sehr wahrscheinlich nur gut funktioniert, wenn die Zelle sich teilen kann oder sich tatsächlich teilt. Somit ist HDR viel schwieriger für die Genomeditierung „einzufangen“ als NHEJ. Mit NHEJ können wir 90 Prozent der Allele verändern, über HDR sind es nur 10 bis 20 Prozent.

Wie gelangen die Werkzeuge denn überhaupt in die Zelle?

Cathomen » Jetzt müssen wir unterscheiden, ob wir eine Genomeditierung *in vivo* oder *ex vivo* durchführen wollen. Beim *Ex-vivo*-Ansatz entnehmen wir dem Patienten beispielsweise bei der HIV-Therapie Blutstammzellen oder bei der Krebstherapie CAR-T-Zellen und bringen sie in Kultur. Die Genscheren schleusen wir anschließend meistens durch Elektroporation in Form von mRNA ein. Bei CRISPR/Cas belädt man vorzugsweise das Cas9-Protein mit der Leit-RNA und transfiziert den Proteinkomplex direkt in die Zelle. *In-vivo*-Ansätze sind schwieriger. Um die Zellen im Körper zu erreichen, müssen meist Virusvektoren eingesetzt werden, wie zum Beispiel Adeno-assoziierte Viren. Durch diese Methode können wir die Werkzeuge gut in Leberzellen, bestimmte Kompartimente des Auges und Muskelzellen einbringen. Andere Bereiche des Körpers sind viel schwieriger zu erreichen, wie zum Beispiel das zentrale Nervensystem oder die Lunge.

»Off-Target-Effekte werden erst nach Jahren wirklich sichtbar – deshalb brauchen wir dringend Langzeitstudien.«

Warum gerade die Lunge?

Cathomen » Die Lunge scheint von außen recht gut zugänglich zu sein. Allerdings hat sie gelernt, sich effektiv gegen Krankheitserreger von außen zu schützen. Deshalb ist sie von der Atemwegsseite kaum zu transduzieren und falls man Zellen erreicht, sind diese in der Regel nur sehr kurzlebig. Das zeigen Gentherapie-Studien zu Mukoviszidose. Eine Möglichkeit ist wahrscheinlich, von der Blutseite her zu

transduzieren. Aber auch da ist es nicht ganz trivial, weil vieles, was wir in die Blutbahn spritzen, von der Leber aussortiert wird – so auch die Virusvektoren.

Da ist also auf Organ- und Zellebene aktuell Schluss. In einem größeren Kontext: Bei welchen Krankheiten stößt Genome Editing an seine Grenzen?

Cathomen » Nicht behandelbar sind Krankheiten, bei der jede einzelne Zelle im Körper korrigiert werden müsste. Ich denke da zum Beispiel an Mutationen im *p53*-Gen, die mit einem sehr hohen Krebsrisiko einhergehen. Um in diesem Fall einen Therapieerfolg zu erzielen, müsste man jede einzelne Zelle im Körper korrigieren. Das ist illusorisch. In ferner Zukunft könnte das möglich sein, aber aktuell ist das ein Ding der Unmöglichkeit.

»Die Genomeditierung wird zukünftig die Blutversorgung wesentlich vereinfachen.«

Wir haben bezüglich der Genscheren schon über das Risiko der Spezifität gesprochen, gibt es noch andere Schwierigkeiten?

Cathomen » Obwohl es noch nicht gezeigt wurde, kann ich mir als weiteres Risiko die Immunotoxizität vorstellen. Denn wenn Sie *In-vivo*-Genomeditierung durchführen, dann müssen Sie Werkzeuge in den Menschen einbringen, die von unserem Immunsystem sofort als fremd erkannt werden. Ich könnte mir zum Beispiel bei einer Genomeditierung in der Leber vorstellen, dass das Immunsystem Zellen erkennt, die Genscheren exprimieren, und die korrigierten Leberzellen dann abstößt. Wie gesagt, das ist ein theoretisches Risiko, das so noch nicht publiziert wurde. Allerdings ha-

ben wir noch relativ wenige Daten bezüglich Genomeditierung in klinischen Studien. Deshalb können wir auch die Langzeitfolgen nur schwer abschätzen. Was wir wissen ist, dass *Off-Target*-Effekte erst nach Jahren wirklich sichtbar werden. Deshalb brauchen wir dringend Langzeitstudien und Langzeit-Nachbeobachtungsstudien.

Wie versuchen Forscher aktuell das Risiko von Off-Targets zu minimieren?

Cathomen » Dazu brauchen wir erst einmal gute Methoden, um *Off-Targets* überhaupt detektieren zu können. Erst dann können wir die Genscheren verbessern. Inzwischen gibt es glücklicherweise einige sehr gute Methoden, die auf *Next Generation Sequencing* also Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren beruhen. Dadurch können wir überprüfen, was an bestimmten Stellen im Erbgut passiert, indem wir gezielt bestimmte Genombereiche absequenzieren.

Und damit Risiken vorher einschätzen?

Cathomen » Genau. Und wir haben Hilfsmittel, um eine gute von einer schlechten Genschere unterscheiden und ihre Spezifität einschätzen zu können. Ein Restrisiko bleibt immer, weil all diese Nachweismethoden eine Sensitivität von 0,1 Prozent haben. Damit sind infrequente *Off-Target*-Aktivitäten nicht mehr nachweisbar und deshalb brauchen wir in Zukunft dringend biologische Assays. Aktuell gibt es die leider noch nicht, weil ihre Entwicklung extrem komplex ist. Soweit ich weiß, arbeiten bereits viele Labore daran – trotzdem bleibt es eine sehr große Herausforderung.

Gibt es neben der Therapie von Krankheiten noch andere Anwendungsgebiete, in denen Genome Editing zum Einsatz kommt?

Cathomen » In der Transfusionsmedizin ist die Genomeditierung von induzierten pluripotenten Stammzellen (*Anm. d. Red.:* kurz iPS-Zel-

len) sehr interessant. Es gibt viele Ansätze, in denen aus iPS-Zellen bestimmte Blutprodukte hergestellt werden, wie zum Beispiel Erythrozyten oder Thrombozyten. Durch Genomeditierung könnten wir universal verträgliche Blutprodukte, wie etwa 0-negative Erythrozyten-Konzentrate herstellen. Oder in Thrombozyten können wir bestimmte Gewebe-Merkmale genetisch so verändern, dass auch sie universal verträglich sind. Das wird zukünftig die Blutversorgung wesentlich vereinfachen. Denn gerade die Zahl der jungen Menschen, die Blut spenden, wird immer weniger, obwohl wir gleichzeitig immer mehr Blutprodukte brauchen. Die Zukunft liegt meiner Meinung nach in der Herstellung von Blut im Reagenzglas.

»Genscheren in Embryonen sind überflüssig – denn wir haben gute Alternativen.«

In den letzten Wochen wurde die Diskussion um Genomeditierung erneut entfacht. Auslöser war das Nature-Paper von Ma et al. (548: 413-9), in welchem die Forscher beschrieben, wie sie erfolgreich einen erblichen Herzfehler in einem Embryo durch CRISPR/Cas therapieren konnten. Welche Auswirkungen hat die Veröffentlichung?

Cathomen » Ich kann die Sorgen, die durch die Ergebnisse ausgelöst wurden, durchaus nachvollziehen. Denn wenn wir diese Technologien in der Keimbahn oder im menschlichen Embryo einsetzen, bewegen wir uns weg vom therapierten zum optimierten Menschen. Es ist sehr wichtig, dass wir eine gesellschaftliche Diskussion führen, wie wir Genomeditierungs-Technologien in der Zukunft einsetzen wollen und dass jedes Land eine rote Linie zieht, die nicht überschritten werden darf. Da stehen wir noch ganz am Anfang der Debatte. Und ich mache mir ein bisschen Sorgen, dass die Technologie sich schneller entwickelt und Tatsachen schafft, bevor wir die Diskussion wirklich zu Ende gebracht haben. Denn je mehr Fakten geschaffen werden, desto schwieriger wird es, die Diskussion noch nachzuziehen und zu einem brauchbaren Ergebnis zu kommen.

Welchen Schluss können wir aus dem Experiment ziehen?

Cathomen » Ich glaube, wir haben aus dem Experiment schon sehr viel gelernt. Zum einen, dass die DNA-Reparaturprozesse in einem ganz frühen embryonalen Stadium ganz anders verlaufen als in der entwickelten Körperzelle. In unseren Körperzellen scheint NHEJ viel effizienter zu sein als HDR. Im Ein-



Zur Person

Der gebürtige Schweizer Toni Cathomen studierte Biologie und promovierte an der Universität Zürich. Nach seiner Postdoktorandenzeit am Salk Institute in San Diego, Kalifornien, zog es Cathomen 2003 nach Deutschland – erst an die Charité Berlin, dann zur Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2012 ist Cathomen Professor für Zell- und Gentherapie und Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin und Gentherapie des Universitätsklinikums Freiburg.

Foto: Universitätsklinikum Freiburg

zell-Embryo hingegen scheint das umgekehrt zu sein: Jeder Doppelstrangbruch wird über HDR korrigiert und interessanterweise dient das zweite Allel als Reparaturvorlage – und nicht etwa ein hinzugefügter Donor, denn dieser wird ignoriert. Sprich, wenn der Doppelstrangbruch im väterlichen Allel gesetzt wurde, nimmt der Embryo das mütterliche Allel als Vorlage – und umgekehrt. Das kennen wir so aus Körperzellen nicht. Das ist bestimmt eine Kernaussage dieses Papers: DNA-Reparaturprozesse verändern sich während der Embryogenese sehr stark.

Also wissen wir immer noch sehr wenig über die humane Embryogenese. Da wären Genscheren zur Untersuchung sicher nützlich.

Cathomen » Ja, das stimmt. Solche Ansätze, in denen wir den humanen Embryo genetisch verändern und dadurch die weitere Entwicklung beobachten können, sind wissenschaftlich sicherlich interessant. In Deutschland sind diese Ansätze allerdings nicht zugelassen. Von einem therapeutischen Gesichtspunkt her finde ich solche Experimente ohnehin sehr überflüssig, weil wir noch sehr weit davon entfernt

sind, solche Eingriffe im Embryo anzuwenden. Außerdem haben wir gute Alternativen.

Zum Beispiel?

Cathomen » Träger einer schweren Erbkrankheit, die trotzdem ein gesundes Kind zur Welt bringen möchten, haben die Möglichkeit ihren Embryo durch Präimplantationsdiagnostik untersuchen zu lassen. Deshalb brauchen wir kein CRISPR/Cas oder andere Genscheren, um das Problem anzugehen.

Und was, wenn die Eltern nicht in der Lage sind, einen gesunden Embryo zu zeugen?

Cathomen » Das kommt in den seltensten Fällen vor, da sowohl bei Erbkrankheiten mit rezessivem als auch dominantem Erbgang eine Präimplantationsdiagnostik die Auswahl von „gesunden“ Embryonen erlaubt. Eine Ausnahme wären zum Beispiel Erbkrankheiten, die über die mitochondriale DNA vererbt werden. Aber in diesen Fällen stößt auch die Genscheren-Technologie an ihre Grenzen, da mitochondriale DNA kaum korrigiert werden kann. Abhilfe könnte hier die Ei-Spende einer gesunden Mutter leisten, allerdings sind die sogenannten Drei-Eltern-Babys ethisch auch umstritten.

Was würden Sie Genome-Editing-Kritikern sagen?

Cathomen » Ich glaube, Genscheren gehören zum medizinischen Fortschritt. In Zukunft werden wir tatsächlich in der Lage sein, Infektionskrankheiten, Krebserkrankungen oder Erbkrankheiten mit CRISPR/Cas und anderen Genscheren therapieren zu können. Wir müssen uns allerdings die Frage stellen, wo wir die Grenze setzen.

Wo setzen Sie Ihre?

Cathomen » Ganz klar in der Verwendung von CRISPR/Cas und anderen Genscheren in humanen Embryonen – davon halte ich sehr wenig. Denn es gibt andere Möglichkeiten, die meines Erachtens besser zum Ziel führen. Der deutsche Gesetzgeber sieht das aktuell genauso, aber vielleicht wird das in Zukunft mal anders sein. In Großbritannien ist das *Genome Editing* in humanen Embryonen mit dem Argument zulässig, dass wir die Embryogenese so besser studieren können. Das ist eine nachvollziehbare Begründung; trotzdem bin ich mit der deutschen Gesetzgebung sehr zufrieden und kann hervorragend damit leben.

Interview: Juliet Merz

PIPETTIEREN IN MULTIWELLPLATTEN EINFACH UND PREISWERT

VIAFLO 96 | 384 Die Elektronische Handpipette

Zahlreiche Betriebsmodi wie Mehrfachdispensieren, Verdünnungsreihen und kundenspezifische Programme vereinfachen Ihre Pipettierungen mit 96 und 384 Kanälen und sorgen für gesteigerte Produktivität. Austauschbare Pipettierköpfe ermöglichen präzises Pipettieren in Volumenbereichen von 0,5 bis 1250 µl.



EVOLVE

VIAFLO II

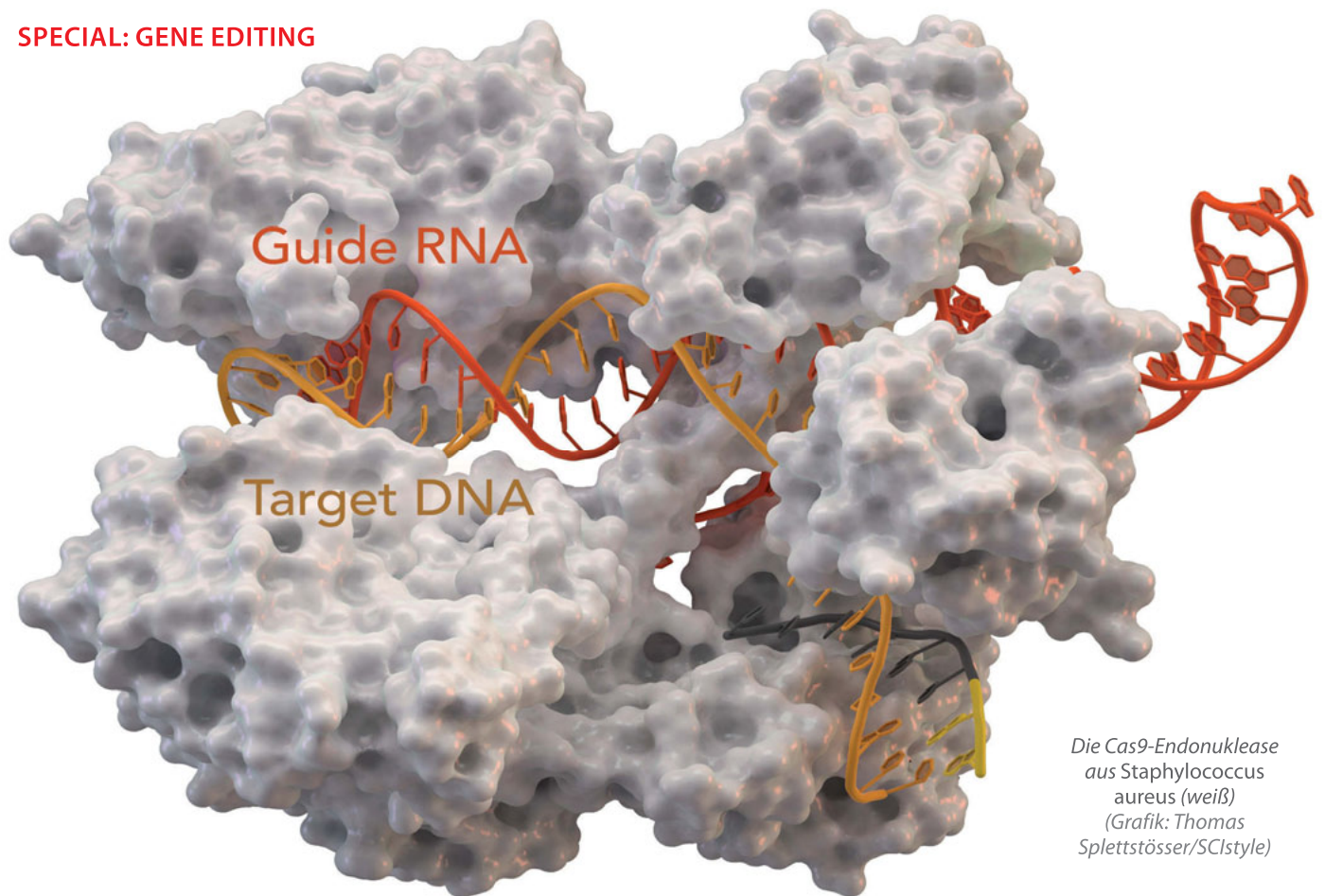
VOYAGER II

ASSIST

INTEGRA



www.integra-biosciences.com



Die Cas9-Endonuklease aus *Staphylococcus aureus* (weiß)
(Grafik: Thomas Spletstösser/SClstyle)

WIRTSCHAFTLICHE NUTZUNG, PROJEKTE, PERSPEKTIVEN

Krebs ade – dank Gene Editing?

Genverändernde Therapien stecken – zumindest in der humanen Anwendung – noch in den Kinderschuhen, erleben aber auch dank CRISPR wieder mehr Aufmerksamkeit. Stehen wir kurz vor dem Durchbruch?

Dank CRISPR ist *Gene Editing* in aller Munde. Die Heilung von Krebs, AIDS und allerlei genetischen Krankheiten scheint in greifbarer Nähe. Je nach Quelle liegen deshalb die Marktpotentialprognosen von CRISPR für die nächsten zehn Jahre zwischen fünf und acht Milliarden US-Dollar. Da wundert es nicht, dass sich auch Pharmaindustrie und Biotechunternehmen für die Gen-Schere interessieren.

Ganz vorne mit spielen natürlich die zahlreichen Firmen der CRISPR-Entdecker(innen) Emmanuelle Charpentier (jetzt MPI für Infektionsbiologie, Berlin), Jennifer Doudna (University of California, Berkeley) und Feng Zhang (Broad Institute, Massachusetts Institute of Technology). Ob klinische Forschung oder Landwirtschaft – es geht um Lizenzen, und dementsprechend um eine Menge Geld. Und so steht bereits seit einiger Zeit jedem der Startups mindestens ein großer Begleiter zur Seite, der sicherlich nicht nur unternehmerischen Rat-schlag für die Lizenzgeber hat. Man darf mutmaßen, dass in dem Zusammenhang der ein oder andere Euro seinen Besitzer wechselte.

Die CRISPR Therapeutics AG (Basel), gegründet unter anderem von Charpentier und mit dem RNAi-Pionier Craig Mello im wissenschaftlichen Beirat, hat bereits 2015 gemeinsam mit Bayer (Leverkusen) das Joint Venture Casebia ins Leben gerufen. Man will möglichst bald neue Behandlungsmethoden für Blut- und Herzerkrankungen entwickeln. Zudem kooperiert das Basler Unternehmen mit Vertex Pharmaceuticals bei der Bekämpfung der genetischen Ursachen von Sichelzellanämie und zystischer Fibrose. Die zweite Charpentier-Firma ERS Genomics (Irland) hat sich DuPont Pioneer (USA) mit ins Boot geholt. Letztere halten dadurch Lizenzen auf die Vermarktung von CRISPR/Cas9-modifizierten landwirtschaftlichen Produkten wie trockenheitstolerantes Getreide oder besonders stärkehaltigen Mais. Auch Bayer hat bei ERS Genomics seine Finger im Spiel und sicherte sich Rechte für Forschungsutensilien, Zelllinien und Enzyme.

Ebenfalls aufs Feld zieht es Bayer Monsanto (Leverkusen/USA), die gemeinsam mit Editas Medicine und dem Broad Institute den CRISPR/Cas9-Nachfolger CRISPR/Cpf1 zum Ge-

nome Editing in der Agrarwissenschaft nutzen wollen. Intellia Therapeutics und Caribou Biosciences (USA, beide UC) gehen zusammen mit Novartis (Schweiz) immun-onkologische Ansätze an, um auf Einzelpersonen zugeschnittene Therapien zu entwickeln.

Ähnliche Geschäftspläne

Die Pipelines der klinisch-therapeutischen CRISPR-Startups zeigen dabei überraschend viele Überlappungen. Zum Beispiel wollen sowohl CRISPR Therapeutics als auch Editas Medicine Sichelzellanämie und Muskeldystrophie heilen. Frei nach dem Motto: Konkurrenz belebt das Geschäft? Zumindest herrscht zwischen den Firmen (Inhabern) schon länger dicke Luft.

Da die Patentstreitigkeiten zwischen Charpentier, UC und Broad Institute nach wie vor nicht geklärt sind (siehe hierzu auch „CRISPR/Cas - sch(n)eiden tut weh“, Seite 50), stellt sich die Frage, ob potentielle Nutzer der Technologien demnächst zwei Lizenzen erwerben müssen. Sicher ist nur, dass zumindest alle

therapeutischen Ansätze noch in den Kinderschuhen stecken und weit entfernt von einer Anwendung am Menschen sind; wengleich sich Editas Medicine vor kurzem weit aus dem Fenster lehnte und versicherte, innerhalb der nächsten zwei Jahre eine CRISPR-basierte Therapie für eine seltene Augenkrankheit (Lebersche Kongenitale Amaurose, LCA) zu präsentieren.

Nicht der einzige Weg

CRISPR ist aber nicht die einzige *Gene-Editing*-Methode, die ihren Weg in die Humanmedizin sucht. Es ist noch gar nicht so lange her, da füllten Zinkfinger-Nukleasen (ZFN) die *Nature*-Artikel; ihnen wurde in der Genterapie eine rosige Zukunft vorhergesagt (zum Beispiel hier: [doi:10.1038/nature10177](https://doi.org/10.1038/nature10177)). Auch andere Designer-Endonukleasen wie Meganukleasen (modifizierte *Homing*-Endonukleasen) und TALEN (*Transcription Activator-like Effector Nucleases*) reihen sich ein in die Truppe von *Gene-Editing*-Werkzeugen. Der molekulare Ablauf ist immer ähnlich: Nukleasen bewirken einen Doppelstrangbruch an definierter Stelle; während des zelleigenen Reparaturprozesses

lassen sich Mutationen einbauen, zum Beispiel durch Deletion oder Insertion von Genabschnitt(en) oder einzelnen Basen.

Während Meganukleasen wegen ihres komplexen Aufbaus keine große Rolle in der klinischen Forschung spielen, sind ZFN und TALEN mitteldrin. Beide Technologien basieren auf nicht-spezifischen DNasen, die an sequenz-erkennende Peptide gebunden sind. Dadurch sind sie einfacher zu konstruieren als Meganukleasen; zum Beispiel, um einen Mangel an Faktor IX zu reparieren. Dieser wird normalerweise in der Leber synthetisiert. Passiert dies nicht, ist die Blutgerinnung gestört (Hämophilie B).

Das 1995 gegründete US-Unternehmen Sangamo Therapeutics (Richmond, Kalifornien) strebte im Mai 2017 die erste Studie zum *In-vivo-Genome-Editing* an. Bisher wurden nur Zellen außerhalb des Körpers behandelt; erstmals sollen nun adeno-assoziierte Viren Hepatozyten aus dem Blut heraus infizieren und das mutierte Gen für den Faktor IX wiederherstellen. Zudem hat Sangamo 2009 begonnen, mittels ZFN einen Co-Rezeptor für HIV von T-Zellen und hämatopoetischen Stammzellen zu entfernen, um sie immun gegen das Virus zu machen.

Immuntherapien mit TALEN werden seit 2015 im Menschen getestet, allerdings bisher in nur sehr wenigen (genauer: zwei) Patienten. Einer davon war ein Baby mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL). Entwickelt wurde diese „UCART19“ getaufte TALEN-Methode von der französischen Biopharmaziefirma Cellectis (Paris/New York). Dem kleinen Patienten wurden T-Zellen entnommen und modifiziert, sodass sie einerseits einen krebsspezifischen Rezeptor exprimieren (CAR-T, *Chimeric Antigen Receptor*) und andererseits resistent gegen das lymphodepletierende Krebstherapeutikum Alemtuzumab sind. Die derart veränderten T-Zellen wurden dem Baby injiziert, sodass sie ihrer Aufgabe – die Krebszellen zu attackieren – nachgehen konnten. Bis heute ist das Kind gesund.

Trotz Erfolg am Abgrund

Von diesem Erfolg hat Cellectis bislang allerdings nur wenig. Gebeutel vom CRISPR-Hype, mussten die Franzosen 2013 beinahe Insolvenz anmelden. Erst Kooperationen mit den Pharmariesen Pfizer (USA) und Servier (Frankreich), einhergehend mit der Auslizen-

Zuverlässigkeit und Sicherheit im Laborbereich

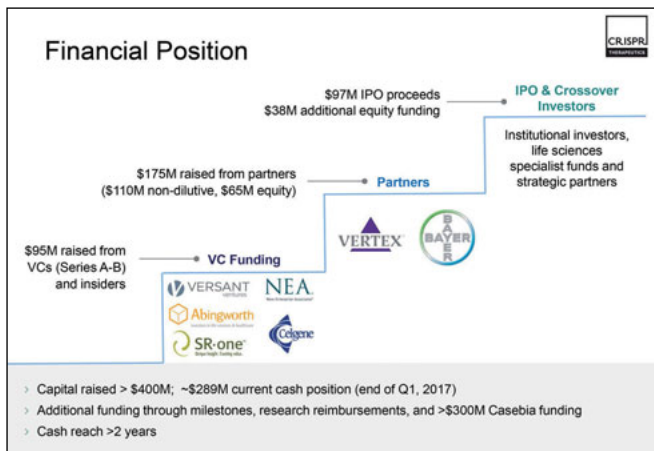
- Menügeführte Profi-Elektronik mit Klartext-Anzeige zur präzisen Temperatureinstellung
- Optischer und akustischer Temperatur-, Türöffnungs- und Netzausfallalarm
- Integrierter 12 Volt Akku zur Stromversorgung der Elektronik bei Netzausfall
- Integrierter Datenspeicher zur Dokumentation von Alarmereignissen und Innenraumtemperaturen
- Infrarot-Schnittstelle, serielle Schnittstelle RS 485 und potentialfreier Kontakt zur externen Temperatur- und Alarmdokumentation
- 3-Punkt-Kalibrierung zur äußerst präzisen Temperatursteuerung



www.lab.liebherr.com

LIEBHERR

Qualität, Design und Innovation



Program	Editing approach	Research	IND-enabling	Ph III	Partner	Structure
Ex vivo: Hematopoietic						
CTX001: β -thalassaemia	Disruption	█	█	IND/CTA filing in late 2017	VERTEX	Collaboration
CTX001: Sickle cell disease (SCD)	Disruption	█	█		VERTEX	Collaboration
Hurler syndrome (MPS-1)	Correction	█	█			Wholly-owned
Severe combined immunodeficiency (SCID)	Correction	█	█		Casebia	Joint venture
Ex vivo: Immuno-oncology						
CTX101: CD19-positive malignancies	Various	█	█			Wholly-owned
Immuno-oncology - Other	Various	█	█			Wholly-owned
In vivo: Liver						
Glycogen storage disease Ia (GSD Ia)	Correction	█	█			Wholly-owned
Hemophilia	Correction	█	█		Casebia	Joint venture
In vivo: Other organs						
Duchenne muscular dystrophy (DMD)	Disruption	█	█			Wholly-owned
Cystic fibrosis (CF)	Correction	█	█		VERTEX	License option

(Links) Kapitalanleger haben binnen vier Jahren rund 400 Millionen Euro allein in CRISPR Therapeutics investiert. (Rechts) Die therapeutische Pipeline der Baseler Firma: Zehn Projekte, aber vor Ende 2017 noch keine klinischen Tests. Grafiken: CRISPR Therapeutics

sierung von UCART19, konnten das Unternehmen retten.

Einen anderen Weg gehen Rekombinasen, die allerdings in der *Gene-Editing*-Welt eher ein Schattendasein führen (ein Beispiel für eine Rekombinase in klinischer Anwendung schildert Frank Buchholz in *LJ-online*-Interview; erschienen am 14.09.2017). Der Ansatz ist hier weniger die Veränderung des humanen Genoms, sondern vielmehr die Wiederherstellung des Ursprungszustands zum Beispiel nach der Insertion viraler Gensequenzen aufgrund einer HIV-Infektion.

Bei aller Berechtigung für ZFN, TALEN & Co, CRISPR/Cas9 ist anders. CRISPR rockt. Daran lässt ein Blick in die Medien weltweit keinen Zweifel.

Das liegt an der Einfachheit des Systems. CRISPR/Cas lässt sich durch seinen modularen Aufbau (Nuklease + *guide RNA*; gRNA) in so gut wie jeder Spezies einsetzen, die für die Forschung interessant ist. Man denke nur an die Herstellung transgener Krankheitsmodelle in Tieren wie Schweinen oder Primaten, die dem Menschen ähnlicher sind als das Standardmodell Maus.

Die Entwicklung immer neuer Systeme überschlägt sich förmlich. Beispielsweise *dead Cas9* (*dCas9*), eine katalytisch inaktive Cas9-Nuklease, die aber aufgrund der gRNA trotzdem an der Ziel-DNA bindet. Gekoppelt an Aktivierungsdomänen oder Repressoren eignet sich der Komplex zur Transkriptionsregulation; ein *dCas9*-Demethylase-Hybrid erlaubt epigenetische Modifikationen.

Da hilft es auch nicht, dass ZFN und TALEN weniger *Off-Target*-Effekte und eine höhere Spezifität nachgesagt werden. Einen Vorteil jedoch haben TALEN und ZFN: sie sind CRISPR in der therapeutischen Forschung zehn bis 15 Jahre voraus, was bei den langwierigen Zulassungsverfahren nicht zu vernachlässigen ist. Dennoch, CRISPR ist unschlagbar schnell und einfach zu bedienen, kostengünstig und flexibel. Während Forscher für die Konstruktion spezifischer ZFN

und TALEN Erfahrung sowie Fachkenntnis in Molekularbiologie und Proteinengineering benötigen, kann sich jeder Laborhansel eine passende gRNA synthetisieren lassen. Firmen, die das nur allzu gerne erledigen, gibt es reichlich auf dem Weltmarkt, etwa Synthego (USA) und Eurofins (Frankreich). Generell hat sich die Unternehmenswelt zügig auf den wachsenden Bedarf an CRISPR-assoziierten Services und Reagenzien eingestellt: passende Transfektionsreagenzien gibt es beispielsweise bei PAN Biotech (Aidenbach) und Genaxxon Bioscience (Ulm); Biocat (Heidelberg), Metabion (Planegg), Eupheria (Dresden; siehe auch Firmenportrait auf Seite 52) sowie NEB (USA) bieten Kits, Reagenzien oder Enzyme rund um CRISPR an; Precision Biosciences (USA) ermöglicht mit ihrer DNE (*Directed Nuclease Editor*)-Technologie die Produktion von *Genome-Editing*-Enzymen; das US-Bioinformatik-Unternehmen Kbiobox hilft bei der Entwicklung präziser *Gene-Editing*-Werkzeuge; und Horizon Discovery (UK) haben Zelllinien für Forschung und klinische Anwendungen im Programm, an welchen zum Beispiel Resistenzen oder die therapeutische Aktivität von Substanzen getestet werden können.

Exponentielle Paper-Zunahme

Der CRISPR-Hype schlägt sich auch in dem Mitteilungsbedürfnis der Forscher nieder. Während die Anzahl der Publikationen mit CRISPR-Hintergrund seit 2009 exponentiell zunimmt (alleine 2015 über tausend Veröffentlichungen), dümpeln ZFN und TALEN bei (weit) unter zweihundert herum. Täglich gibt es neue CRISPR-Meldungen sowie Nachweise, dass zelltherapeutische Ansätze im Experiment funktionieren, in Zellkultur wie auch im Tiermodell. Just im August 2017 gelang es Wissenschaftlern von der Oregon Health & Science University in Portland sogar, in menschlichen Embryonen einen Gendefekt zu reparieren, der im Zusammenhang mit der hypertrophen Kardiomyopathie steht (*doi:10.1038/nature23305*).

Bei all der Euphorie darf nicht vergessen werden, dass die routinemäßige Anwendung von *Gene Editing* in Patienten noch in ferner Zukunft liegt. In umfangreichen Studien muss sich erst einmal zeigen, inwieweit diese Methoden sich gegenüber bereits bestehenden Therapien behaupten können. Es gibt noch etliche Baustellen: die Spezifität muss besser und *Off-Target*-Effekte müssen reduziert werden; ein effizienter Transport des *Editing*-Komplexes zu den Zielzellen muss gewährleistet sein; die Reparaturmechanismen nach einem DNA-Doppelstrangbruch sind nach wie vor schwer steuerbar. Bisher gibt es zudem keine Studien zu möglichen Langzeitfolgen von *Gene Editing* im Menschen.

Diese Bedenken gelten sicherlich für alle Therapien, die das Genom des Menschen auf irgendeine Art und Weise beeinflussen; so auch für Therapien, die sich meist auf das Einbringen intakter Gene oder spezifischer Rezeptoren beschränken. Dennoch haben Gentherapien bereits ihren Weg in die Klinik gefunden. Laut einer Veröffentlichung des *Journal of Gene Medicine* (2017) sind momentan knapp 2.500 klinische Studien angemeldet, davon immerhin 93 in Phase III und drei in Phase IV (www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/). Zwei Drittel dieser zumeist virenbasierten Therapien knüpfen sich Krebszellen vor.

Im Juli 2017 zum Beispiel empfahl ein Beratungsausschuss der FDA, der US-amerikanischen Zulassungsbehörde für Medikamente und Co., die Zulassung einer von Novartis und der Universität Pennsylvania entwickelten Gentherapie gegen ALL. Den Patienten werden T-Zellen entnommen; diesen wird ein krebsspezifischer Rezeptor eingepflanzt und die modifizierten Zellen werden anschließend wieder ins Patientenblut zurück gegeben, wo sie im optimalen Fall die Krebszellen attackieren. Diese CAR-T-Zelltherapie ist eine vielversprechende Methode zur Bekämpfung bösartiger Leukämien. In der Regel wird eine solche Gentherapie aber erst in Betracht

gezogen, wenn Standardtherapien mit Chemotherapeutika versagt haben.

Ein anderes Beispiel ist die *Ex-vivo*-Stammzelltherapie Strimvelis (GlaxoSmithKline), welche gegen die seltene, tödlich verlaufende Krankheit ADA-SCID (*Severe Combined Immunodeficiency due to Adenosine Deaminase deficiency*) entwickelt und bereits 2016 für den europäischen Markt zugelassen wurde. Ohne Adenosin-Desaminase (ADA) fehlen dem Blut reife Lymphozyten. Den jungen Patienten werden zuvor entnommene und mit einer intakten Kopie des ADA-Gens versehene Vorläuferzellen refundiert.

Am ehesten sind (schnelle) Erfolge von *Gene Editing* in der Agrarindustrie zu erwarten, denn die Behandlung von Tieren und Pflanzen mit artifiziellen Genen hat bereits eine längere Tradition, als dies beim Menschen der Fall ist. Der Vorteil des *Gene Editing* in der Pflanzen- und Tierzucht liegt auf der Hand: Mutationen lassen sich gezielt und somit mit weit weniger Zeitaufwand hervorrufen als mit konventionellen Zuchtmethoden. CRISPR/Cas ist bereits fester Bestandteil der modernen Nutztier- und -pflanzenzucht, und die Ideen gehen nicht aus: transgene Schweine, Nutztiere mit Resistenzen gegen virale Tierseuchen, Getrei-

de mit mehr Nährstoffen und Toleranz gegen Trockenheit, ...

Die britische Nutztiergenetik-Firma Genus beispielsweise hat Schweinen mittels CRISPR/Cas das Membranprotein CD163 entfernt, welches eine Schlüsselrolle bei der Infektion durch das PRRS-Virus spielt. Die Tiere sind hernach resistent gegen das Reproduktions- und Atemwegssyndrom (*Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome*), welches jährlich für empfindliche Verlust in der Schweinezucht verantwortlich ist.

Agrarindustrie schon weiter

Die konventionelle Getreidezüchtung ist mitunter kompliziert, weil die Pflanzen oft polyploid sind, das heißt, es müssen immer mehrere Allele berücksichtigt werden. CRISPR/Cas jedoch ist es egal, wie viele Chromosomenpaare eine Zelle hat. So lange die Erkennungssequenz vorhanden ist, wird geschnitten und modifiziert. Das macht Getreide zu einem dankbaren Ziel für *Gene Editing*. So überrascht es nicht, dass mittels CRISPR und TALEN mehltolerante Weizensorten generiert werden (*doi:10.1038/nbt.2969*). Die US-Firma Calyxt (ehemals Collectis Plant Science) baut ei-

nen solchen Weizen bereits in Freilandversuchen an. Außerdem probiert Calyxt sich an Soja und Kartoffeln. Das UK-Start-up Aranex hingegen plant, mittels CRISPR die Erdnuss von bekannten Allergenen zu befreien.

Ob CRISPR sich in der Agrarindustrie in Europa auf Dauer halten kann, hängt auch davon ab, ob CRISPR-behandelte Pflanzen und Tiere als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) eingestuft werden oder nicht, und dementsprechend genehmigungsfrei wären. Die USA haben entschieden: keine GMO. Europa zaudert noch.

Die Argumente: Es werde keine Fremd-DNA eingeführt, eine durch CRISPR/Cas eingeführte Mutation hätte auch zufällig entstehen können. Damit stünden die mittels *Gene Editing* entstandenen Kreaturen in einer Reihe mit denen konventioneller Züchtung, ergo keine GMO. Ob die Verbraucher des CRISPR-Getreides das allerdings genauso sehen, ist fraglich. Gerade in Europa sind die Bedenken gentechnisch veränderten Lebensmitteln gegenüber nach wie vor hoch. Das musste zum Beispiel auch BASF Plant Science erfahren, die sich nach ewigem Hickhack (Zulassung, Klage, zerstörte Versuchsfelder) 2012 mit ihren Genkartoffeln Fortuna und Amflora vom europäischen Markt verabschiedeten.

Sigrid März

Infinite[®] 200 Pro –

kompakt, zuverlässig, leistungsstark.

Den **Infinite 200 Pro** Multimode Reader, zitiert in über 1.800 wissenschaftlichen Artikeln, gibt es jetzt in sechs verschiedenen Konfigurationen für Absorption, Fluoreszenz und Lumineszenz Messungen.

Werden Sie Teil der Erfolgsgeschichte mit ihrem eigenen Infinite 200 Pro!

BEISPIELE

Infinite M Nano mit NanoQuant Plate™

- Monochromator basierte Absorption
- Spektralmessungen von 230 – 1.000 nm
- DNA/RNA & Protein Analyse in 2µl

11.960 €

Infinite Lumi

- Ein- & Zweifarben Lumineszenz
- BRET² & NanoBRET
- Glow & Flash* Messungen

10.920 €



* Injector Modul notwendig. Preise in Euro.

www.tecan.com/plate_readers/infinite_200_pro

TECAN.

DER STREIT UMS MILLIARDENPATENT

CRISPR/Cas – sch(n)eiden tut weh

Die DNA-Schere CRISPR/Cas zerschneidet nicht nur Gene, sondern auch Forscherfreundschaften – wie seit Jahren schwelende Patentkonflikte zeigen.

CRISPR/Cas für alle? Herrscht Friede, Freude, Eierkuchen im *Gene-Editing*-Himmel? Nicht wirklich. Hinter den Kulissen der Weltretter-Euphorie, irgendwo zwischen „CRISPR/Cas heilt Krebs“ und „CRISPR/Cas beendet den Hunger auf der Erde“, toben seit nunmehr fünf Jahren erbitterte Kämpfe um Rechte und Patente. Die Kontrahenten sind auf der einen Seite die als CRISPR/Cas-Entdeckerinnen gefeierten und vielfach mit Wissenschaftspreisen ausgezeichneten Emmanuelle Charpentier (Frankreich/Deutschland) und Jennifer Doudna (USA), auf der anderen Seite der möglicherweise unternehmerisch pfiffigere US-Biotechnologe Feng Zhang vom Broad Institute des Massachusetts Institute of Technology (MIT).

Hat Feng Zhang vom Broad Institute als Zweiter letztlich doch die Nase vorne?

Foto: Kent Dayton/NSF

Wie kam es dazu? Wieso zoffen sich erwachsene Menschen, hoch angesehene Forscherpersönlichkeiten noch dazu, wegen einer schlichten wissenschaftlichen Methode wie die Kinder im Sandkasten?

CRISPR-Krawall: Was soll das?

Für die berühmte Veröffentlichung der CRISPR/Cas-Idee in *Science* im Jahr 2012 (*doi: 10.1126/science.1225829*) kooperierten seinerzeit Doudna von der University of California (UC) in Berkeley sowie Charpentier, die zu diesem Zeitpunkt an der Umeå University in Schweden forschte. Noch im gleichen Jahr meldeten einerseits die UC als auch Charpentier die Gen-Schere CRISPR/Cas, das „bakterielle Immunsystem“, für alle Arten von Zellen in den USA zum Patent an. Da Charpentier damals in Schweden angestellt war (seit 2015 ist sie Direktorin am MPI für Infektionsbiologie in Berlin), ging das Patent nach Landesrecht nicht an ihren ehemaligen Arbeitgeber in Umeå, son-

dern an sie persönlich. In den meisten anderen Ländern ist dagegen der Arbeitgeber, sprich: das Forschungsinstitut, Träger der Patente, die „ihre“ Forscher erarbeitet haben.

Eilantrag: Unfair oder clever?

Zur gleichen Zeit tüftelte Zhang in seinem MIT-Labor und zeigte nur wenige Monate nach Charpentier/Doudna, dass die ursprünglich prokaryotische Genschere auch in eukaryotischen Zellen funktioniert (*doi: 10.1126/science.1231143*). Und so wandte sich auch das Broad Institute an die Patentzulassungsbehörde, und zwar – hier wird es pikant – mit einem Eilantrag. Ein solcher kostet zwar mehr als ein normaler, wird dafür aber auch schneller bearbeitet.

Clever, mag man denken. Andererseits: Das Gespann Charpentier/Doudna hatte ihren Antrag ja nun einmal eher eingereicht und die Methode nicht nur als erste veröffentlicht, sondern auch allumfassend zum Patent angemeldet. Logisch, wer da das Patent bekommt. Oder?



Doch es kam anders: Bereits 2014 erteilte das US-Patentamt Feng Zhang, sein' CRISPR/Cas9-Patent für eukaryotische Zellen. Auch Nicht-BWLER werden begreifen, dass diese Entscheidung der Türöffner zur äußerst lukrativen medizinischen und pharmazeutischen Industrie ist. Es winken Lizenzdeals in Milliardenhöhe.

1:0 für Zhang...

Bei dieser Nachricht entglitten sicherlich nicht nur Charpentier und Doudna die Gesichtszüge. Auch bei zahlreichen Firmen, die sich für die kommerzielle Nutzung der Technologie bereits in Stellung gebracht hatten, machte sich angesichts der nach der Patenterteilung plötzlich wieder nebulösen Rechtslage Verunsicherung breit.

Alles bestimmt nur ein Missverständnis, dachten sich wohl auch die Anwälte, die nun im Auftrag von Doudnas Arbeitgeber UC aktiv wurden – und widersprachen dieser Zulassung. Doch das US-Patentgericht entschied Anfang 2017: Die Patenterteilung an das Broad Institute sei in Ordnung; die Klage der University of California abgelehnt. Die Begründung mutet skurril an:

Das Broad-Patent beziehe sich ausschließlich auf eukaryotische Zellen (also pflanzliche, tierische und humane) und unterscheide sich damit trotz der offensichtlichen Überlappungen ausreichend vom UC-Patentantrag, welcher alle möglichen Zelltypen umfasst (also, pflanzliche, tierische, humane UND bakterielle).

Diese Entscheidung war ein derber Schlag für die UC und natürlich auch für Doudna und Charpentier – zumal jene bis heute auf eine Entscheidung des US-Patentamts über ihren eigenen Antrag warten.

In Europa sieht man's anders

Ihnen half auch nur bedingt, dass man in Europa eine andere Sicht auf die Dinge hat: Im Mai 2017 erteilte das europäische Patentamt (EPA) dem Duo Charpentier/Doudna ein breites Patent auf die CRISPR/Cas9-Technologie – für bakterielle, pflanzliche, tierische und menschliche Zellen. Denn laut EPA umfasse das UC-Patent sehr wohl alle Systeme, pro- und eukaryotisch. Das gleiche Amt beschied aber – ebenfalls Anfang 2017 – dem Broad-Institut und Zhang, genauer deren Firma Editas Medicine, die Rechte auf den CRISPR/Cas9-Nachfolger CRISPR/Cpf1 (*doi: 10.1016/j.cell.2015.09.038*).



Die ökonomische Verwertung ist das eine. Doch zumindest die wichtigsten wissenschaftlichen Auszeichnungen haben Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna (hier mit Twitter-CEO Dick Costolo und der Schauspielerin Cameron Diaz bei der Verleihung des Breakthrough Prize 2015) ohne Feng Zhang erhalten: den Gruber-Preis für Genetik, den Paul-Ehrlich-und-Ludwig-Darmstaedter-Preis und den Japan-Preis.

Foto: Breakthrough Foundation

Diesen Spruch kann man als weiteren Etappensieg für Zhang und Co. werten, zumal laut Zhang das Cpf1-System sowieso besser und einfacher zu handhaben sei.

Ein Ende der Patentstreitigkeiten ist noch lange nicht in Sicht, weder in Europa noch in den USA.

Und was ist mit den Statisten?

Bei all der Rumhackerei werden allzu gerne die Statisten auf den wissenschaftlichen Nebenschauplätzen vergessen – Forscher wie Francisco Mojica, der Anfang der 1990er-Jahre erstmals sich wiederholende Sequenzabschnitte in Archaeen beschrieb, denen er später den Namen ‚Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats‘ gab. Oder die französischen Wissenschaftler Philippe Horvath und Rodolphe Barrangou, die 2007 CRISPR/Cas9 als bakterielle Anti-Phagen-Trutzburg entlarvten: eine Art simples Immunsystem – und später gemeinsam mit dem Litauer Virginijus Šikšnys das System funktionell von einem Bakterium in ein anderes transferierten. Oder Luciano Marraffini und Erik Sontheimer, die bereits vier Jahre vor Charpentier, Doudna und Zhang CRISPR/Cas9 als äußerst prä-

zise Genscherer eine rosige Zukunft vorher sagten. Oder George Church von der Harvard University, der gleichzeitig mit seinem ehemaligen Postdoc Zhang das CRISPR-System in eukaryotische Zellen hievte.

Einen kleinen Teil vom Kuchen – wenn schon nicht vom Ruhm – sichern sich einige von ihnen immerhin als Firmenteilhaber und/oder -mitgründer. Der UC-Ableger Intellia Therapeutics beherbergt nicht nur Doudna, sondern auch Barrangou, Marraffini und Sontheimer. Wie Intellia fischen auch das Broad-Unternehmen Editas Medicine mit Zhang und Church sowie Charpentiers CRISPR Therapeutics (Basel) im gleichen Teich, dem Markt der Humanmedizin. Caribou Bioscience (UC und Doudna) sowie Charpentiers zweite Firma ERS Genomics (Irland) hingegen beschäftigen sich mehr mit Agrar- und Materialwissenschaften.

Das klingt nach viel Konkurrenz und ist es auch. Selbst Charpentier und Doudna haben sich inzwischen überworfen, schweigen sich aber professionell über die Gründe aus. Wie erwähnt: Es geht um Milliardenumsätze. Und wie bei einer Dauer-Seifenoper mit viel Drama, Eifersucht und Missgunst heißt es auch hier: *To be continued ...*

Sigrid März



Frank Buchholz
– Molekularbiologe,
Firmengründer und
Gene-Silencing-Pionier
der ersten Stunde.

Foto: Eupheria

FIRMENPORTRAIT: EUPHERIA (DRESDEN)

Gene-Silencing? Easy!

RNAi lebt, behaupten euphorische Geschäftsleute aus Sachsen – und versorgen Forscher weltweit mit easy-, pardon, esiRNAs.

„Euphoric about Phenotypes“ prangt unter dem Schriftzug des Dresdner RNAi-Startups Eupheria. Aber was hat RNAi, also RNA-Interferenz, eigentlich mit Phänotypen zu tun?

Molekularbiologe und Eupheria-Gründungsmitglied Frank Buchholz treibt bereits seit seiner Doktorarbeit am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg die Frage um, wie man Gene in Zellen und Organismen stilllegen oder gar abschalten kann, zum Beispiel mit Rekombinasen (siehe hierzu auch das Interview mit Frank Buchholz auf *LJ online*, 14.09.2017) oder eben RNAi.

RNA-Interferenz, auch *RNA Silencing* genannt, erlaubt es eukaryotischen Zellen, zum Beispiel virale Gene gezielt abzuschalten. Lange doppelsträngige RNA (dsRNA) wird mithilfe von Typ3-RNasen wie Dicer in kurze dsRNA-Fragmente zerschnitten. In ihre Einzelstränge zerlegt, binden diese mithilfe des Enzymkomplexes RISC (*RNA-induced silencing complex*) an komplementäre Boten-RNAs (mRNA). Als Folge können diese mRNAs nicht mehr translatiert werden: Die Expression des entsprechenden Proteins ist unterdrückt.

Bald wurde das Potential des *Gene-Silencing-Mechanismus* als Werkzeug zum experimentellen Stummschalten von Genen (Knockdown) erkannt und RNAi hielt Einzug in die La-

bore weltweit. Forscher transfizieren künstliche *short interfering RNAs* (siRNAs) in Zellen ihrer Wahl und beobachten, wie sich der Phänotyp verändert. Daraus lassen sich dann Rückschlüsse auf die Funktion der anvisierten Proteine ziehen. Gewürdigt wurde die Technologie im Jahr 2006 mit dem Nobelpreis für Physiologie/Medizin.

Ganz easy zu esiRNAs

Anfang der 2000er-Jahre war die Blütezeit der RNAi. Jedes Labor ‚silence‘, was das Zeug hielt. Dafür benötigten die Forscher chemisch synthetisierte siRNAs, und die sind teuer. Buchholz diskutierte – damals noch in San Francisco – das Problem mit Kollegen, bis ihnen eine Idee kam: Wir reinigen das Enzym Dicer auf und zerschneiden damit *in vitro* doppelsträngige RNA. Es funktionierte. Das Ergebnis waren kurze siRNA-ähnliche RNA-Moleküle, welche sie esiRNA (gesprochen easyRNA) nannten, also endoribonuklease-präparierte siRNAs.

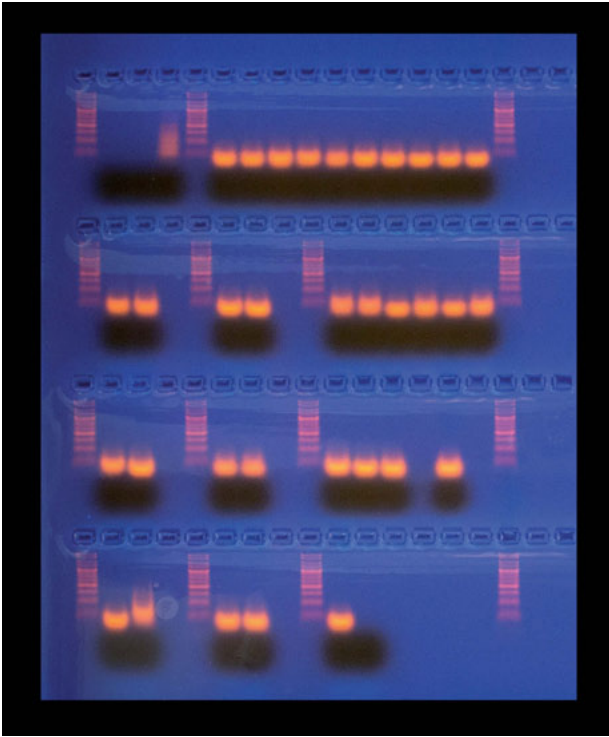
Buchholz – inzwischen als Arbeitsgruppenleiter am Dresdner Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) – entwickelte die Technik weiter und machte sie hochdurchsatzfähig. Damit eignete sie sich beispielsweise für hochspezifische Screenings

der zellulären Genexpression in Mensch und Maus. „2004 haben wir das in *Nature* publiziert, als eine der ersten Gruppen, die genomweite RNAi-Screens in Säugetierzellen gemacht haben“, so Buchholz.

Plötzlich wollten viele Kollegen diese neuen „Wunder-siRNAs“ für ihre Experimente nutzen. Das wurde Buchholz und seinen Mitstreitern bald zu viel, denn an einen normalen Laborbetrieb war kaum mehr zu denken. Da kam es gelegen, dass 2007 das BMBF ihre Wissenschaftstransferförderung GO-Bio auslobte. Kurzerhand wurde aus der wissenschaftlichen Idee ein marktfähiges Produkt. Mit 2,4 Millionen Euro Preisgeld in der Tasche stand 2010 der Firmengründung von Eupheria als Spin-off des MPI-CBG nichts mehr im Wege. Im gleichen Jahr wurde Buchholz Professor für Medizinische Systembiologie an der Technischen Universität (TU) Dresden. Seitdem ist er als wissenschaftlicher Berater bei Eupheria tätig, während Mitgründer und Betriebswirt Thomas Hadlak die Firma als Geschäftsführer leitet.

Und wie machen die das?

Wie genau entstehen esiRNAs? Als Vorlage dient eine cDNA-Sequenz. Mittels PCR wird die Zielregion amplifiziert und mit T7-Promotoren



Nett anzusehen,
praktisch sowieso:
esiRNAs auf einem
mit UV beleuchtetem
Agarose-Gel

Foto: Eupheria

flankiert. Das Ergebnis sind 300 bis 600 Basenpaare lange DNA-Stücke mit sogenannten T7-Tags. Letztere ermöglichen der T7-RNA-Polymerase eine *In-vitro*-Transkription der DNA in dsRNA, welche komplementär zur Ziel-cDNA ist. Beim Verdau dieser langen dsRNA-Stücke mit RNase III entstehen kurze überlappende RNA-Fragmente von 18 bis 25 Basenpaaren Länge: die esiRNAs.

Bei der Entscheidung, welche Zielsequenz sich besonders gut für RNAi eignet, greifen die Dresdner auf das Programm DEQOR (*Design and Quality Control of RNAi*) zurück: „Wir haben einen Algorithmus generiert, der zum einen vorhersagt, welches die beste Region mit der größten Dichte an potenten Silencern ist, und gleichzeitig ausschließt, dass dort homologe Regionen anderer Gene vorkommen, die zu unspezifischem *Cross Silencing* führen könnten“, fasst Buchholz zusammen. Insbesondere letzteres sei extrem wichtig.

Die Crux der *Off-Target*-Effekte

Anfangs galt RNAi mit siRNAs als sehr spezifisch. Erst langsam kristallisierte sich heraus, dass sogenannte *Off-Target*-Effekte existieren. Das bedeutet, dass eingesetzte siRNAs neben dem Zieltranskript auch noch andere binden. Das ist ein Dilemma, welches insbesondere bei Genom-Screenings Probleme bereitet und Aufwand und Kosten in die Höhe treibt.

„Dadurch, dass wir lange dsRNA mit der RNase verdauen, generieren wir einen sogenannten Pool, also eine Sammlung von vielen unterschiedlichen siRNA-ähnlichen Mole-

külen, die dann in die Zellen transfiziert werden. Gibt es auch hier *Off-Target*-Effekte?“, fragte sich Buchholz und kontaktierte deshalb Aimee Jackson von der US-Biotechfirma Rosetta Inpharmatics (Kirkland, Washington), die diese Effekte 2003 erstmals beschrieben hatte (*doi: 10.1038/nbt831*).

Jackson jedoch wies nach, dass sogar das Gegenteil der Fall war; die esiRNAs fielen durch besonders hohe Spezifität auf. Buchholz erklärt das so: „Jede einzelne siRNA hat einen *On-Target*-Effekt, der additiv ist, wenn man verschiedene siRNAs gegen die gleiche Zielsequenz mischt.“ Natürlich habe auch jede dieser siRNAs einen *Off-Target*-Effekt, so Buchholz, der sei jedoch für jede siRNA unterschiedlich und verdünne sich so praktisch raus. Denn die Konzentration jeder einzelnen siRNA im Vergleich zur RNA-Gesamtkonzentration ist sehr gering. Die Folge ist eine höhere Spezifität eines siRNA-Pools verglichen zu einzelnen siRNAs. Messbar ist ein solcher Effekt ab ungefähr zwölf siRNAs. Die esiRNAs basieren auf dem Verdau von langen dsRNA-Fragmenten, sodass sich laut Buchholz in einem esiRNA-Pool etwa einhundert unterschiedliche siRNA-Moleküle befinden.

Dieses Ergebnis war auch für den GO-Bio-Antrag wichtig, ist sich Buchholz sicher, denn so konnte sich das Start-up mit ihrer Technologie von anderen Produkten auf dem umkämpften siRNA-Markt abheben.

Das sehen laut den Dresdnern auch die Kunden weltweit so. Primär fänden sich diese in der Grundlagenforschung, erklärt Hadlak, sowohl in Forschungsinstituten als auch

in Firmen, die Grundlagenforschung machen. „Wir finanzieren uns im Wesentlichen aus dem laufenden Geschäft“, erläutert er nicht ohne Stolz. „Wir hatten ja von Anfang an ein marktfähiges Produkt, welches wir verkaufen konnten.“ Beim Verkauf wird Eupheria unterstützt von Distributoren wie Sigma-Aldrich, mit denen das Unternehmen bereits seit der Firmen-gründung kooperiert.

Inzwischen können die Kunden auf ein umfangreiches Portfolio zurückgreifen: artspezifische Genom-Bibliotheken oder RNA-Pools sortiert nach Proteinfamilien wie beispielsweise Phosphatasen oder Ionenkanäle. Kundenwünsche werden ebenfalls berücksichtigt. Auf der Webseite der Dresdner lässt sich nachlesen, dass eine beliebige Sequenz als Vorlage reicht, um spezifische esiRNAs zu synthetisieren. Das führt hin und wieder zu Kooperationen, die mit eher exotischem Getier zu tun haben: In einem DFG-geförderten Projekt des Entwicklungsbiologen Gregor Bucher von der Uni Göttingen stellte Eupheria die RNAi-Reagenzien zur Charakterisierung des Genoms von *Tribolium castaneum*, dem Rotbraunen Reismehl-käfer, zur Verfügung.

Das Genom des Reismehlkäfers

Aber auch *Gene-Editing*-Werkzeuge in Form von Reagenzien für CRISPR/Cas9 halten Einzug in das Produktangebot von Eupheria. Einerseits ist der Schritt naheliegend, braucht der Forscher für CRISPR/Cas9 doch auch RNA, die sogenannten *guide RNAs* (gRNA), welche die Nuklease an ihren Zielort leitet. Eine erfolgreiche gRNA zu kreieren bedürfe jedoch Expertise und Erfahrung, ist Buchholz sicher, und beides habe Eupheria. So finden Kunden bei Eupheria esiCRISPR-Kits für Gen-Knockouts oder -Knockins, Transfektionsreagenzien und eine Vielzahl unterschiedlicher Cas9-Proteine. Natürlich alles ‚easy‘ to use.

„Der große Vorteil von Crispr ist, dass wirklich jeder diese Technologie im Labor leicht und sehr effizient anwenden kann“, so Buchholz.

RNAi läuft nach wie vor

Hadlak bringt eine weitere Überlegung ins Spiel: „Wir haben uns die Frage gestellt, inwieweit RNAi als Technologie überhaupt noch interessant sein würde und ob hier etwas Neues entsteht, was unser bisheriges Brot-und-Butter-Geschäft gefährden könnte. Die Herausforderung war also, unser Portfolio abzurufen und etwaigen strategischen Risiken entgegenzutreten.“ Bisher war die Sorge jedoch unberechtigt, so Hadlak. Das RNAi-Geschäft sei nach wie vor stark. Auch das ist sicherlich ein Grund zur Euphorie.

Sigrid März

Wirtschafts-Ticker

» Mit einem fiskalischen Paukenschlag hat der Martinsrieder Krebsmedikamente-Entwickler **4SC** das eigene Fortbestehen für die kommenden drei Jahre gesichert: Die bisherigen Großaktionäre der Firma griffen tief in die Tasche, zusätzliche institutionelle Kapitalisten investierten ebenfalls – und sorgten für die bislang größte Kapitalerhöhung der deutschen Biopharmazetik des Jahres 2017. Mit den daraus resultierenden **41 Millionen Euro** wollen die Oberbayern ihre drei vielversprechendsten experimentellen Wirkstoffe fortentwickeln: den tumorwachstumshemmenden Immunaktivator Resminostat (in Phase I getestet gegen Morbus Hodgkin und Leberkrebs), den Signalwegs-Inaktivator 4SC-202 (in Phase I bei Blutkrebs-Patienten getestet) sowie den derzeit erst präklinisch untersuchten Wirkstoff 4SC-208, der offenbar den Hedgehog/GLI-Signalweg hemmt – und somit Krebsstammzellen daran hindert, neues Krebsgewebe entstehen zu lassen.

» Die Europäische Investitionsbank (EIB) spendiert der österreichischen Biotechfirma **Apeiron Biologics** ein Darlehen über **25 Millionen Euro**. Apeiron befasst sich mit seltenen Krebserkrankungen, an denen speziell Kinder erkranken; der erwähnte Kredit soll die Entwicklung entsprechender Medikamente beschleunigen. Zu diesem Zweck werden die Wiener Immun-Onkologen ihre Belegschaft demnächst um 25 Prozent aufstocken und ihre F&E-Aktivitäten laut Geschäftsführer Hans Loibner „deutlich“ hochfahren.

» Schock für die Zürcher Biotechnologie: Der Süßstoff-Hersteller **Evolva** will **44 Prozent der Mitarbeiter entlassen**, um endlich wieder in die schwarzen Zahlen zu kommen. Das Geschäft mit biotechnologisch hergestellten Nahrungsmittelzusätzen scheint nicht zu laufen bei den Eidgenossen. Dabei hatten sie erst im April mit dem amerikanischen Coca-Cola-Zulieferer **Cargill** vereinbart, dass dieser künftig den Süßstoff Stevia (Markenname „EverSweet“) vermarktet und produziert – und Evolva ab nächstem Jahr 30 Prozent des Gewinns kassiert. WK

ROIVANT SCIENCES: DER HYPE UM VIVEK RAMASWAMY

Biotech-Star im Dreiländereck

Der erst 32-jährige Harvard-Absolvent Vivek Ramaswamy ist der neue Star der US-Biotechnologie. Nach einem Rekord-Börsengang vor zwei Jahren steigt derzeit ein neuer Milliardeninvestor in seine Dachgesellschaft Roivant ein – während Ramaswamy deren Hauptsitz nach Basel verlagert. Was ist das für ein Typ?



Biotech-Großunternehmer Vivek Ramaswamy
Foto: Forbes

Die Namen „Roivant“ und „Ramaswamy“ dürften den meisten hierzulande nichts sagen. In den USA hingegen ist der 32-jährige Harvard-Absolvent Vivek Ganapathy Ramaswamy, ältester Sohn einer indischen Einwanderer-Familie, der neueste Shooting-Star auf dem Biotech-Kapitalmarkt, dem man das Geld nur so nachwirft – für nicht existente Produkte und spekulative Hoffnungen. Nach zwei von ihm veranlassten Rekord-Börsengängen wird Ramaswamy in der neuesten Forbes-Liste der „Richest Entrepreneurs Under 40“ auf Platz 24 gelistet – mit einem geschätzten Privatvermögen von 600 Millionen US-Dollar. Zum Vergleich: Ein deutscher Postdoc gleichen Alters verdient im öffentlichen Dienst derzeit brutto zwischen 3.600 und 4.900 Euro monatlich. In ungefähr 12.000 Jahren hat ein fleißiger Kollege hierzulande also ähnlich viel auf dem Bankkonto wie Ramaswamy schon jetzt (Alterszulagen und Ortszuschläge nicht mit eingerechnet).

Der smarte Jungunternehmer aus Übersee allerdings hat wohl schon seit Jahren keine Pipette mehr bedient. Ramaswamy trägt Maßanzüge, erscheint auf den Titelseiten von Hochglanzmagazinen (siehe oben), und sein Lebenslauf ist mit „schillernd“ nur höchst unzulänglich beschrieben: Abgegangen von seiner Highschool in Cincinnati als Jahrgangsbes-

ter, soll er schon in jungen Jahren ein hervorragender Pianist sowie ein talentierter Tennis-Ranglistenspieler gewesen sein. In Harvard glänzte Ramaswamy in seiner Freizeit als Hip-Hop-Künstler, sammelte Laborerfahrung beim Stammzell-Pionier Douglas Melton – und betätigte sich auch als Firmengründer. Sein Start-up „StudentBusinesses.com“ (heute: iStart) lieferte Ramaswamy erste Erfahrungen in der rauen Wirtschaftswelt – sowie beim späteren Verkauf Startkapital für seine nachfolgenden Biotech-Unternehmungen.

Nach einem „summa cum laude“-Abschluss in Biologie entschied sich Ramaswamy 2007 gegen niedrige Bruttolöhne, verbunden mit einem Dasein als staatlich gegängelter Wissenschaftler – und verschmähte die Offerte seines Professors für eine PhD-Position. Stattdessen wechselte er als Investmentbanker vom Großraum Boston an die New Yorker Wallstreet.

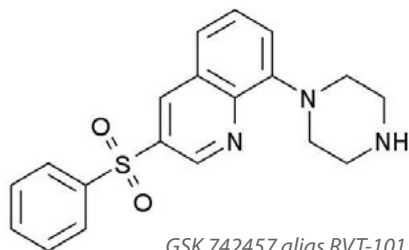
Glück mit riskanten Aktien-Deals

Seine naturwissenschaftliche Ausbildung kam ihm dabei zupass: Die nutzte er für geschickte Aktiengeschäfte. Beispielsweise soll er 2008 – damals war er 23 Jahre jung – im großen Stil Anteile der Biotechfirma Pharmasset aufgekauft haben, zum Preis von rund fünf Dollar das Stück. Als der Hersteller antiviraler HIV- und Hepatitis-Medikamente vier Jahre später von Gilead übernommen wurde, waren diese Anteile 137 Dollar je Aktie wert. Ähnliches gelang ihm wenig später im Rahmen der Inhibitor-Milliardenübernahme durch den Pharmakonzern Bristol-Myers Squibb. Kein Wunder, dass ihn sein Arbeitgeber, die New Yorker Investmentfirma QVT, bereits mit 28 als „Partner“ in den Führungsstab holte. Parallel erwarb Ramaswamy einen Abschluss in den Rechtswissenschaften. Einer seiner damaligen Professoren schwärmt, sein Student sei der einzige gewesen, der „wirklich alles“ gelesen habe, was ihm an Fachliteratur empfohlen worden sei. Und er habe mit Enthusiasmus darüber debattiert.

Wenig später begann Ramaswamy endgültig, die Biotechnologie aufzumischen.

Möglicherweise beeinflusst durch Jugenderlebnisse (seine Mutter behandelt als Psychiaterin Demenzzranke, denen der Sohn einst auf dem Klavier Liedchen vorgespielt haben soll), traf Ramaswamy die nächste überraschende

Entscheidung: Er gab seine lukrative Tätigkeit als Hedgefonds-Manager auf und erwarb die Rechte an einem längst aufgegebenen, hypothetischen Wirkstoff zur Alzheimer-(AD)-Behandlung. Bei GlaxoSmithKline war man da-



mals, 2014, vermutlich sprachlos vor Entzücken über diesen unverhofft dahergeschneiten amerikanischen Rotzlöffel ohne Dokortitel, der unbedingt fünf Millionen Dollar an einen pharmazeutischen Ladenhüter namens „GSK 742457“ verschwenden wollte.

Rekord-Börsengang im Juni 2015

Die Schadenfreude der Briten dürfte sich recht bald gelegt haben. Spätestens im Juni 2015, als Ramaswamy inmitten eines zusammengewürfelten Zehn-Personen-Grüppchens (darunter zwei Familienmitglieder) die berühmte Glocke an der New York Stock Exchange klingen ließ – und in den Tagen darauf 360 Millionen Dollar einsammelte (siehe Foto unten). Sein acht Monate zuvor gegründetes Start-up namens Axovant Sciences hatte damit den bis dato größten Börsengang der amerikanischen Biotech-Geschichte hingelegt – gebaut auf ein bis dahin erfolgloses Präparat und die Hoff-

nung, damit irgendwann Alzheimer-Symptome lindern zu können.

Niedermolekularer Hemmstoff

Waren die Anleger total verrückt geworden? Um was für ein Präparat ging es da überhaupt?

GSK 742457 ist ein kleines, biogenes Amin, das strukturell an den Neurotransmitter Serotonin erinnert (siehe Abbildung links). Das Small Molecule fungiert als Antagonist (sprich: Hemmstoff) des Serotonin-Rezeptors 5-HT₆, der vor allem im zentralen Nervensystem vorkommt.

Seit ungefähr zehn Jahren weiß man, dass eine Blockade der 5-HT₆-Rezeptoren die kognitiven Fähigkeiten (Personenerkennung, Gedächtnis, Lernen) von Alzheimer-Patienten verbessert. Was liegt da näher, als in GSK 742457 ein potentes Medikament zu vermuten? Unter der Regie von GSK liefen bis 2011 diverse präklinische und zuletzt insgesamt vier Phase-II-Studien an einigen hundert AD-Patienten. Die Ergebnisse allerdings waren mäßig; aus den veröffentlichten Studienergebnissen spricht gar die blanke Enttäuschung: „The compound was well-tolerated“ [but], „showed small treatment effects“, „That trial reported a small but dose-dependent benefit.“ (Quelle: www.alzforum.org/therapeutics/intepirdine). Kein Wunder, dass GSK nie eine teure Phase-III-Studie riskierte, sondern stillschweigend das Projekt einstampfte und sich vielversprechenderen Vorhaben zuwandte.

Hedgefonds-Star Ramaswamy hingegen erspähte – wie und warum auch immer – bislang unentdecktes Potenzial in GSK 742457 und kontaktierte London; der Rest ist bekannt. Mit den Millionen aus dem Börsengang finanziert Axovant Sciences inzwischen mehrere Phase-II- und -III-Studien, in denen der mittlerweile in

„RVT-101“ umbenannte Hoffnungsträger an rund 2.500 AD-Patienten getestet wird.

Mitte August wurde zudem bekannt, dass der weltweit größte Technologie-Fonds, Softbank Vision aus Japan, rund 1,1 Milliarden Euro in Ramaswamys Firmenkonglomerat investiert.

So manchem Experten scheint der Hype um Axovant und die ebenfalls 2014 gegründete Dachgesellschaft Roivant Sciences stark übertrieben. John Carroll von *FierceBiotech* etwa hält den beim Börsengang 2015 für die Axovant-Anteile bezahlten Preis für weit überzogen, „angesichts der Unerfahrenheit Ramaswamys und der niedrigen Qualität [von RVT-101]“.

Weil's so schön war...

Diese von vielen Profis geteilte Skepsis hielt zahlreiche Anleger nicht davon ab, auch beim nächsten Coup Ramaswamys mit dabei zu sein: Am 27. Oktober 2016 ging Myovant Sciences an die Börse, wie einst Axovant erst wenige Monate zuvor gegründet und mit lediglich zwei Frühphase-Präparaten in der Pipeline, die der smarke Amerikaner dem japanischen Pharmakonzern Takeda abgehandelt hatte. Der Erlös: 218 Millionen Dollar – und damit erneut der größte Biotech-Börsengang des Jahres. Zudem gelang es Ramaswamy, Lynn Seely als CEO zu verpflichten. Die Dame ist eine der profiliertesten Biotech-Managerinnen der USA.

Well, this is America, könnte man achselzuckend sagen. Ab sofort nicht mehr. Denn Ramaswamy verlegt sein Hauptquartier derzeit nach Europa, genauer nach Basel. Richtig gelesen: Roivant Sciences und sämtliche Tochterunternehmen werden ab Herbst 2017 von schweizerischem Boden aus operieren. Das kann ja heiter werden. *Winfried Köppelle*



Der Axovant-Börsengang an der New York Stock Exchange am 11. Juni 2015 erbrachte den Rekorderlös von 360 Millionen Euro.

Foto: NYSE

PRODUKTÜBERSICHT: TRANSFEKTIONS-SYSTEME

Eiskalt auf's Glatteis geführt

Auch in Zeiten automatisierter Labore und vernetzter Geräte besteht ein Großteil des Laboralltags noch immer aus Routinearbeiten. Zu diesen zählt auch die Transfektion eukaryotischer Zellen beziehungsweise die Transformation von Bakterien mit Nukleinsäuren.

In der Literatur tauchen immer wieder neue, teils sehr exotische Methoden für den Transfer von Nukleinsäuren in Zellen auf – und wenn man den Transfektionsbegriff etwas weiter fasst, auch von Proteinen und anderen Makromolekülen. Die meisten Biologen bleiben jedoch den altbewährten Techniken treu, die inzwischen bereits vierzig Jahre und mehr auf dem Buckel haben.

Ein Klassiker ist zum Beispiel die zu den chemischen beziehungsweise Reagenzien-basierten Transfektions-Methoden zählende Calcium-Phosphat-Präzipitation, die der niederländische Molekularbiologe Alex van der Eb gemeinsam mit seinem Postdoc Frank Graham bereits 1973 vorstellte.

Verblüffende Beobachtung

Bei ihren Versuchen, Bruchstücke von Adenoviren-DNA in Nierenzellen einzuschleusen, machten die beiden eine verblüffende Entdeckung: Mischten sie die Virus-DNA mit einer Calcium-Phosphat-Lösung und inkubierten den entstandenen feinen Calcium-Phosphat-DNA-Niederschlag mit den Nierenzellen, so integrierte sich die DNA in das Ge-

nom der Zellen, die hierauf Adenoviren produzierten. Den exakten Weg der winzigen Calcium-Phosphat-DNA-Partikel in die Zelle kennen Forscher auch 40 Jahre nach den Experimenten von Eb und Graham noch nicht genau. Den überwiegenden Teil der Partikel nehmen die Zellen aber offensichtlich durch Endocytose beziehungsweise Phagocytose auf.

Über die Jahre wurde die Calcium-Phosphat-(CP)Transfektion optimiert und natürlich sind inzwischen auch entsprechende ‚Kits‘ erhältlich. Viel mehr als eine CaCl_2 -Lösung und einen Phosphat-Puffer enthalten diese in der Regel aber nicht. Und auch am Prinzip der CP-Transfektion hat sich seit Ebs und Grahams Pionierarbeit nichts grundlegendes geändert.

Leider ist auch ihr größter Schwachpunkt noch immer der gleiche: Nur leichte Veränderungen von pH-Wert, Temperatur oder Pufferkonzentration führen zu erheblichen Schwankungen der Transfektions-Effizienz. Da die Calcium-Phosphat-Präzipitation aber konkurrenzlos billig und einfach durchzuführen ist, nehmen Wissenschaftler dieses Manko gerne in kauf. Zumal die Methode sich auch an moderne Anwendungen adaptieren lässt. Modifiziert man die Calcium-Phosphat-Partikel zum Bei-

spiel mit Polyethylenglycol, so sind sie auch als Lastesel für siRNA-Moleküle geeignet.

Ganz ähnlich wie die CP-Transfektion funktioniert auch die Transfektion mit Hilfe kationischer Lipide: Die aus einer kationischen Kopfgruppe sowie einer hydrophoben über einen Linker mit der Kopfgruppe verbundenen Domäne bestehenden Lipide bilden zusammen mit einem entsprechenden neutralen Co-Lipid positiv geladene Liposomen-Vesikel.

Lipide als Nukleinsäure-Träger

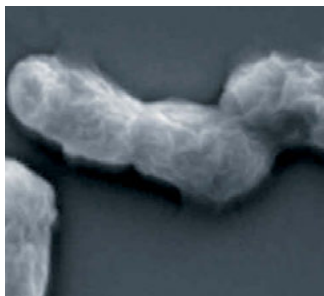
Die Nukleinsäuren binden an die Liposomen, die zunächst an der Zellmembran adsorbieren und schließlich durch Endocytose von der Zelle einverleibt werden. Vermittelt durch das neutrale Co-Lipid fusionieren die Endosomen hierauf mit der Zellmembran und entlassen ihre DNA-Fracht ins Cytosol.

Die seit Ende der achtziger Jahre entwickelten kationischen Lipide basieren meist auf positiv geladenen Kopfgruppen aus tertiären oder quartären Aminen. Ein typischer Vertreter ist das auch heute noch sehr populäre Lipofectin. In vielen modernen Lipofektions-Reagenzien ersetzen jedoch kationische Polymere, wie



Generationen von Forschern kühlten sowohl die Zellen als auch die Elektroporations-Küvetten bei der Elektroporation von E. coli und anderen Bakterien (im Bild Dyctiostelium discoideum) auf Eis. Warum sie das taten, wussten sie vermutlich selbst nicht so genau – und offensichtlich ist es auch völlig unnötig.

Foto: Bio Potocol



Die Oberflächenstruktur gekühlter *E. coli* präsentiert sich unter dem Elektronenmikroskop rauer als bei Raumtemperatur.
Foto: Tu et al.

zum Beispiel Polyethylenimin, die geladenen Lipide. Ihre Strukturen sind erstaunlich vielfältig und reichen von einfachen oder verzweigten Polyethyleniminen bis zu cyclischen Oligosacchariden oder baumartigen Dendrimeren.

Etliche Schwachpunkte

Die Transfektion mit kationischen Lipiden ist genauso simpel und günstig wie die CP-Transfektion, hat aber ebenfalls ein paar Schönheitsfehler. So sind zum Beispiel die Transfektionsraten in primären Zellen sowie in Suspensionskulturen aufgrund cytotoxischer Effekte ziemlich mies. Zudem beeinträchtigt das in vielen Zellkulturmedien enthaltene Serum den Transfer der Liposom-Nukleinsäure-Komplexe in die Zellen.

Ganz ohne chemische Hilfsmittel kommen physikalische Transfektions-Methoden aus, bei denen die Nukleinsäuren zum Beispiel mit einer Genkanone in die Zellen geschossen oder mit einer feinen Kapillare injiziert werden. Die am weitesten verbreitete physikalische Transfektions-Methode ist aber die Elektroporation, die Eberhard Neumann und Tai-Kin Wong 1982 am MPI für Biochemie in Martinsried erstmals für die Transfektion von Säugerzellen einsetzten.

Der Elektroporator der beiden bestand im wesentlichen aus einem Spannungsgenerator sowie einem Kondensator, der sehr kurze (5 μ S) aber knackige Spannungspulse von 8 kV abfeuern konnte. Zwischen die Elektroden des Apparats platzierten die beiden eine Lösung, in der sich Tymidin-Kinase (TK)-defiziente Mausfibroblasten (LTK-) sowie ein Plasmid mit dem TK-Gen befanden. Nach drei Spannungsstößen bei 20 °C warteten Neumann und Wong einige Minuten. Anschließend strichen sie die Zellen auf TK-Selektionsplatten aus und stellten sie in den Inkubator. Und tatsächlich wuchsen die LTK- Zellen auf den Platten: Offensichtlich führten die Spannungsstöße zu kurzzeitigen Löchern in der Zellmembran, über die das TK-Plasmid in die Zelle gelangen konnte.

Einige Jahre später zeigte eine Gruppe der Firma Bio-Rad, dass die Elektro-Transformation mit einem kommerziellen Elektroporator auch

bei *E. Coli* funktioniert und meldete hierauf ein Patent an. Das wäre nicht weiter erwähnenswert, hätte die Gruppe nicht ein kleines Detail des Elektroporations-Protokolls verändert, das Generationen von Forschern übernahmen, ohne groß darüber nachzudenken: Das Bio-Rad-Team lagerte die für die Elektroporation vorbereiteten Zellen auf Eis und kühlte auch die Elektroden während der Elektroporation.

Warum die Zellen kühlen?

Dieses Kühl-Prozedere, bei dem selbst die Reaktionsgefäße vorgekühlt werden, ist ziemlich umständlich und erschwert die eigentlich simpel durchzuführende Elektroporation beträchtlich.

Eine Gruppe um die Recombineering-Experten Francis Stewart, Rolf Müller sowie Youming Zhang von der Technischen Universität Dresden, dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland beziehungsweise der chinesischen Shandong Universität hatte offensichtlich keine Lust mehr auf die nervige Kühlerei. Zumal sie in der Literatur auch keinen vernünftigen Grund fand, der diese rechtfertigte.

Das deutsch-chinesische Team führte die Elektro-Transformationen von *E. Coli*-Zellen für ihre Recombineering-Experimente ganz einfach bei Raumtemperatur durch – und staunte nicht schlecht, dass diese nicht nur problemlos funktionierten, sondern auch zu deutlich höheren Transfektions- sowie Rekombinationsraten führten. Und zwar nicht nur in *E. coli*, sondern auch in etlichen anderen Gram-negativen oder -positiven Bakterien (*Sci Rep*, 6:24648, DOI: 10.1038/srep24648).

Raumtemperatur fördert Poren

Die Gruppe untersuchte gekühlte und nicht-gekühlte Zellen unter dem Elektronenmikroskop und stellte fest, dass die gekühlten Zellen etwas zusammengeschrumpelt waren und die Oberfläche bei Raumtemperatur deutlich glatter wirkte. Die Forscher vermuten, dass dies auch Auswirkungen auf die Bildung von Poren in den Membranen und Wänden der Zellen hat – und diese bei Raumtemperatur leichter entstehen können.

Die im letzten Jahr publizierte Raumtemperatur-Elektroporation hat sich aber anscheinend noch nicht überall herumgesprochen. In so gut wie allen Anwendungsratgebern, Weiß-Papieren oder Protokollen, die man auf den Webseiten der einschlägigen Hersteller findet, ist noch von Bakterien-Zellen auf Eis sowie gekühlten Elektroporations-Küvetten die Rede.

Harald Zähringer

NEPAGENE Xceltis

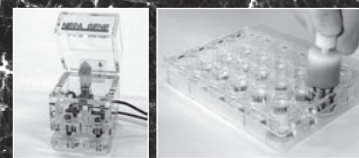
NEPA21 Transfection System



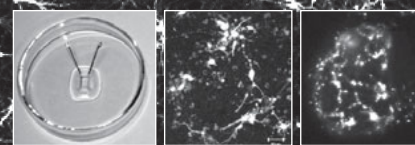
Super Electroporator NEPA21

Versatile Applications

■ Difficult-to-Transfect Cells



■ In Vitro Tissues/Organs



■ In Vivo Mice/Rats



High Efficiency
High Viability
Without Special Buffers

Xceltis GmbH

Pirnaer Strasse 24, 68309 Mannheim/Germany
Phone: +49-621-872096-0
Fax: +49-621-872096-29
E-Mail: info@xceltis.de, web: www.xceltis.de

Transfektions-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Active Motif La Hulpe, Belgien www.activemotif.com Kontakt: Stefan Dillinger Tel. +49 941 9925 1135 dillinger@activemotif.com	Chariot Protein	Zelllinien und primäre Zellen	Transfektion von aktiven Proteinen, Peptiden und Antikörpern 60–95 % Transfektionseffizienz Schnelle und einfache Durchführung (weniger als 2 Stunden) Keine toxischen Effekte Ermöglicht funktionelle Untersuchungen in lebenden Zellen	385,- (25 Reaktionen) 785,- (100 Reaktionen)
Amsbio Abingdon (Großbritannien) www.amsbio.com Kontakt: Tel. +49 69779099 info@amsbio.com	Bioporter	Zelllinien	Transfektion von Peptiden, Proteinen und Antikörpern Effiziente Transfektion von Biomolekülen Schnell und einfach	Ab 370,-
	GenePorter Gold	Viele verschiedene Zelllinien	Hohe Transfektionseffizienz Einfach durchzuführen	Ab 395,-
	GenePorter 3000	s.o.	Transfektionsreagenz mit niedriger Toxizität	Ab 265,-
	Perfectin	Optimiert für CHO-, COS-, 293-, NIH-3T3-, HeLa- & Jurkat-Zellen	Preiswertes Transfektionsreagenz Geeignet für <i>in-vivo</i> - und <i>in-vitro</i> -Studien Spezialpuffer für bessere Effizienz	Ab 150,-
	NeuroPorter	Neuronale Zelllinien	Auch in Medium mit Serum Gute Effizienz, niedrige Toxizität	Ab 450,-
	GeneSilencer	Zelllinien	Transfektion von siRNA Effizient und einfach Niedrige Toxizität	Ab 150,-
	BaculoPorter	Insektenzellen	Transfektion von Plasmiden, Vektoren und Bacmid-DNA Hohe Effizienz, einfaches Protokoll, niedrige Toxizität	Ab 365,-
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: info@bio-budget.de Tel. +49 2151 6520830	My-Budget o-fekt	Primärzellen, Zellkulturen (adhärent oder in Suspension)	Transfektion mit großen Nukleinsäuren Hohe Effizienz Einfache, reproduzierbare Handhabung Kompatibel mit Seren und Antibiotika	Ab 179,-
	My-Budget m-fekt	Primärzellen, Zellkulturen (adhärent oder in Suspension)	Transfektion mit kleinen Nukleinsäuren wie siRNA und miRNA Hohe Effizienz Einfache, reproduzierbare Handhabung Kompatibel mit Seren und Antibiotika	Ab 199,-
Bio-Rad Laboratories München www.bio-rad.com Kontakt: Tel. 00 800 00246723 info.sales.LSG@bio-rad.com	Gene Pulser Xcell Electroporation Syst.	Alle Zellarten, primäre / Stammzellen, Bakterien / Hefezellen	Protokolle für die meisten Bakterien- und Säuger-Zellen Speichert alle Parameter der letzten 100 Experimente Reproduzierbarkeit	Ab 7.940,-
	MicroPulser Electroporator	Bakterien, Hefe und andere Zellarten	„One-Button“-Pulse und schnelle Ladezeiten Vorgefertigte Protokolle Kompaktes Design Hör- und sichtbare Puls-Indikatoren 200–3.000 V mit 10 V Genauigkeit und Pulsen (1,0–4,0 ms) mit 0,1 ms Präzision	Ab 2.548,-
	Helios Gene Gun System	Prokaryotische und eukaryotische Zellen	Schnelle, einfache <i>in-vivo</i> - oder <i>in-vitro</i> -Zelltransformation Benötigt nur geringe Zell- und DNA-Mengen; keine Carrier-DNA Ermöglicht Co-Transfektion Transfer großer DNA-Fragmente	Auf Anfrage
	Gold Microcarriers Helios Gene Gun Syst.	Prokaryotische und eukaryotische Zellen	Goldpartikel in Größen: 0,6 / 1,0 / 1,6 µm	380,-
	PDS-1000 / He und Hepta Systems	Zellen, Gewebe oder Organellen	Reproduzierbare Transformation Für Zellen mit speziellen Anforderungen Maximale Kontrolle	Auf Anfrage
	TransFectin Lipid Reagent	--	Hohe Reproduzierbarkeit Hohe Effizienz, geringe Toxizität Exzellente Performance bei einer Zellkulturdichte von 40–90% in Medien mit oder ohne Serum	Ab 188,-
	SiLentFect Lipid Reagent for RNAi	--	Effektive Übertragung in Säugetier-Zellkulturen Nur geringe Lipidmengen nötig Spezifischer Knock-Down ohne Off-Target-Effekte Geringe Zelltoxizität	Ab 210,-
	Bio & Sell Feucht www.bio-sell.de Kontakt: Tel. +49 9128 724 32 32 info@bio-sell.de	Trans m-fect	Adhärente Zellen, Suspensions-Zellen, schwer zu transfizierende Zellen	Transfektion von siRNAs/microRNAs Sehr einfache Handhabung, wenig toxisch Kompatibel mit Serum, Antibiotika und Differenzierungsfaktoren 25 µl entspricht 50 Transfektionen im 24-Well-Format
Trans o-fect		s.o.	Transfektion von Plasmid-DNA/ mRNA Hohe Transfektionsraten, einfache Handhabung Reproduzierbare Ergebnisse Kompatibel mit Serum, Antibiotika und Differenzierungsfaktoren	59,- (20 µl)
BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Elke Gamer Tel. +49 6221 7141516 gamer@biocat.com	Reagenzien für die Transfektion mit DNA, siRNA, miRNA, mRNA, viral RNA, CRISPR/Cas9 etc.	Gängige und leicht zu transfizierende Zellen, schwierige Zellen, Säugerzellen, primäre Zellen, Stammzellen etc.	Hohe Transfektionseffizienz Geringe Toxizität Wenig Optimierungsbedarf	Auf Anfrage
Biontex Laboratories München www.biontex.com Kontakt: Tel. +49 89 32479950 contact@biontex.com	DOTAP	Zelllinien	Altbewährtes Transfektionsreagenz mit vielen Literaturzitationen	89,- (1 ml)
	Insectogene	Insektenzellen	Transfektion von DNA, Baculovirusexpression	150,- (1 ml)
	Metafectene	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion von DNA und siRNA, Virusexpression Application Notes: www.biontex.com/references.html	170,- (1 ml)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Biontex Laboratories Fortsetzung Kontakt siehe Seite 58	Metafectene Easy	Zelllinien	Transfektion von DNA Application Notes: www.biontex.com/references.html	222,- (1 ml)
	Metafectene SI	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion von siRNA Application Notes: www.biontex.com/references.html	235,- (1 ml)
	Metafectene Fluor	s.o.	Fluoreszenzgelabeltes Transfektionsreagenz	198,- (1 ml)
	Metafectene PRO	Zelllinien, primäre Zellen, schwer zu transfizierende Zellen	Transfektion von DNA und siRNA, Virusexpression Application Notes: www.biontex.com/references.html	205,- (1 ml)
	K2 Transfection Syst.	s.o.	s.o.	200,- (0,75 ml)
	Proteofectene	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion von Peptiden und Proteinen (Proteofektion)	172,- (100 µl)
	Proteofectene AB	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion von Antikörpern (Proteofektion)	172,- (100 µl)
	µ-Transfection Kit IV	Zelllinien, primäre Zellen	Life Cell Imaging (hochauflösend) und Transfektion	345,- (100 µl)
	µ-Transfection Kit IV Fluor	Zelllinien, primäre Zellen	Life Cell Imaging (hochauflösend) und visualisierbare Transfektion	395,- (100 µl)
	µ-Proteofektion Kit IV / Kit IV AB	Zelllinien, primäre Zellen	Life Cell Imaging (hochauflösend) und Proteofektion Life Cell Imaging (hochauflösend) und Proteofektion von Antikörpern	545,- (250 µl)
Biozol Diagnostica Vertrieb Eching www.biozol.de Kontakt: Tel. +49 89 37996666 info@biozol.de	Dreamfect Gold 500, 1000, 5000	Zelllinien mit hohem Transgen-Expressionslevel	Basiert auf der TEE-Technologie (Triggered Endosomal Escape) Biologisch abbaubar – Vermeidung sekundärer Effekte Transiente und stabile Transfektion Für alle Nukleinsäuren	168,- (0,5 ml) 315,- (1 ml) 1.376,- (5 x 1 ml)
	Dreamfect 500, 1000, 5000	Breites Spektrum an Säuger-Zelllinien	Basiert auf der TEE-Technologie Für alle Nukleinsäuren Hohe Reproduzierbarkeit Transfektion von Zelllinien und Suspensionszellen	142,- (0,5 ml) 266,- (1 ml) 1.166,- (5x1 ml)
	Ecotransfect 500, 1000, 300	Ideal für einfach zu transfizierende Säuger-Zelllinien	Lipofektion Serumkompatibel Für alle Nukleinsäuren Transiente und stabile Transfektion	97,- (0,5 ml) 177,- (1 ml) 473,- (3 ml)
	CaPo Transfection Kit	HEK-293-Zellen	Ideal für die Virusproduktion Hohe HEK-293-Transfektionseffizienz Geeignet für die Produktion rekombinanter Proteine	244,- (15 ml x 4)
	PolyMag Transfection Starting Kit	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende adhärenente Zellen	Magnetofektion Für alle Nukleinsäuren Serumkompatibel	525,-
	PolyMag Neo 100, 200, 1000	s.o.	Magnetofektion Für alle Nukleinsäuren Für alle Transfektionen (stabil, transient, Gene Silencing) Serumkompatibel	112,- (100 µl) 209,- (200 µl) 930,- (1 ml)
	LipoMag Kit 250, 500 Starting Kit	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende Zellen	Kombinierte Lipofektion und Magnetofektion Für alle Nukleinsäuren Für alle Transfektionsanwendungen Höchste Effizienz	260,- (250 µl) 473,- (500 µl) 586,-
	PolyMag 100, 200, 1000 Starting Kit	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende adhärenente Zellen	Magnetofektion Für alle Nukleinsäuren Für alle Transfektionen (stabil, transient, Gene Silencing) Serumkompatibel	108,- (100 µl) 200,- (200 µl) 893,- (1 ml) 525,-
	CombiMag 100, 200, 1000	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende Zellen	Ideal, um die Effizienz des Transfektionsreagenz zu erhöhen Für alle Nukleinsäuren Für alle Transfektionen	55,- (100 µl) 97,- (200 µl) 420,- (1 ml)
	Magnetofectamine O2 Starting Kit	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende adhärenente Zellen	Zur Erhöhung der Transfektionseffizienz Magnetofektion Für alle Nukleinsäuren Für alle Transfektionen	340,- 646,-
	NeuroMag 200, 500, 1000 Starting Kit	Primäre Neuronen, neuronale Stammzellen, embryonale DRG (Dorsal Root Ganglion), neuronale Zelllinien	Magnetofektion Für alle Nukleinsäuren Für alle Transfektionen (stabil, transient, Gene Silencing) Nicht toxisch und biologisch abbaubar	158,- (200 µl) 352,- (500 µl) 636,- (1 ml) 505,-
	Dreamfect Stem 500, 1000	Adulte, multipotente Stammzellen, embryonische Stammzellen	Basiert auf der TEE-Technologie Nicht toxisch und biologisch abbaubar Zell-Phänotyp und Differenzierungspotential werden nicht beeinträchtigt Serumkompatibel	193,- (500 µl) 347,- (1 ml)
	Cosfect 500, 1000, 5000	COS-Zelllinien	Basiert auf der TEE-Technologie Kompatibel mit jedem Kulturmedium	142,- (500 µl) 266,- (1 ml) 1.166,- (5 ml)
	Helafect 500, 1000, 5000	HeLa-Zellen	Basiert auf der TEE-Technologie Kompatibel mit jedem Kulturmedium Mehr als 80% transfizierte HeLa-Zellen	142,- (500 µl) 266,- (1 ml) 1.166,- (5 ml)

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Biozol Diagnostica Vertrieb Fortsetzung Kontakt siehe Seite 59	Verofect 250, 500, 1000, 5000	Vero-Zellen	Nicht toxisch Serumkompatibel Für alle Transfektionen (stabil, transient, Gene Silencing)	114,- (250 µl) 210,- (500 µl) 405,- (1 ml) 1.902,- (5 ml)
	Flyfectin 500, 1000, 5000	Insektenzellen	Basiert auf der TEE-Technologie Nicht toxisch Serumkompatibel Für alle Nukleinsäuren	136,- (500 µl) 252,- (1 ml) 1.103,- (5 ml)
	Glial-Mag 250, 500 Starting Kit	Mikrogliazellen, primäre Mikroglia	Magnetofektion Kompatibel mit jedem Kulturmedium Für transiente und stabile Transfektion	198,- (200 µl) 352,- (500 µl) 545,-
	3D Fect 250, 500, 1000	Zellen in 3D-Scaffolds	Für alle Nukleinsäuren Serumkompatibel Biologisch abbaubar Spezifisch für 3D-Scaffolds entwickelt	100,- (250 µl) 190,- (500 µl) 360,- (1 ml)
	3D Fectin 250, 500, 1000	Zellen in 3D-Hydrogelen	Für alle Nukleinsäuren Serumkompatibel Biologisch abbaubar Spezifisch für 3D-Hydrogele entwickelt	104,- (250 µl) 199,- (500 µl) 378,- (1 ml)
	Hype 5 reagent + Hype Blast	HEK-293- und CHO-Zellen in Suspension	Hohe Ausbeute an rekombinanten Proteinen Hype-5 Transfektions-Reagenz (Lipofektion) Hype-Blast-Reagenz (erhöht Protein-Produktion) Ideal für transiente Transfektion im Großformat	188,- (1x1,5 ml + 1x5 ml) 345,- (2x1,5 ml + 2x5 ml) 1.615,- (1x15 ml + 1x50 ml) 3.004,- (2x15 ml + 2x50 ml)
	Lullaby 500, 1000, 3000	Verschiedenste Zelllinien	siRNA-Transfektion für Gene Silencing Basiert auf der TEE-Technologie Serumkompatibel Nicht toxisch	178,- (500 µl) 331,- (1 ml) 925,- (3 ml)
	SilenceMag 200, 500, 1000, 3000 Starting Kit	Primäre Zellen und schwer zu transfizierende Zellen	siRNA Transfektion für Gene Silencing Magnetofektion Serumkompatibel Nicht toxisch Super Magnetic Plate + 200 µl SilenceMag	95,- (200 µl) 215,- (500 µl) 388,- (1 ml) 1.046,- (3 ml) 452,-
	Lullaby Stem 500, 1000	Embryonische Stammzellen, multipotente Stammzellen, iPS	siRNA/miRNA-Transfektion für Gene Silencing TEE-Technologie Serumkompatibel Antibiotikakompatibel Minimierte Toxizität	178,- (500 µl) 331,- (1 ml)
	RMESFECT 500, 1000, 5000	Primäre Zellen, verschiedenste Zelllinien	mRNA (dsRNA)-Transfektion TEE-Technologie Kompatibel mit jedem Kulturmedium Serumkompatibel	167,- (500 µl) 315,- (1 ml) 1.360,- (5 ml)
	Polymag CRISPR 200, 1000 Starting Kit	Verschiedenste Zellen, sogar primäre Zellen und schwer zu transfizierende Zellen	Für CRISPR-Cas9-Experimente Optimiert für Plasmid-DNA/mRNA-Transfektion Magnetofektion Ideal für Co-Transfektion von pDNA/pDNA, pDNA/gRNA, pDNA/mRNA	209,- (200 µl) 930,- (1 ml) 525,-
	RmesFect CRISPR	Verschiedenste Zellen	Für CRISPR-Cas9-Experimente Entwickelt für mRNA/gRNA-Transfektion Kompatibel mit Kulturmedien und Serum	167,- (500 µl)
	Pro Deliverin CRISPR	Verschiedenste Zellen	Für CRISPR-Cas9-Experimente Optimiert für die Übertragung rekombinanter Cas9-Proteine oder Cas9/gRNA-RNP-Komplexe	171,- (100 µl) 606,- (500 µl)
	Special CRISPR/Cas9 Delivery Kit	Verschiedenste Zellen	Für CRISPR-Cas9-Experimente Optimiert für die Übertragung rekombinanter Cas9-Proteine oder Cas9/gRNA-RNP-Komplexe	234,- (100 µl)
	Fluomag-C 100	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende Zellen	TRITC-markierte magnetische Nanopartikel Geeignet für Combimag Transfection Reagent Einfache Visualisierung	77,-
	Fluomag-P 100	Primäre Zellen, schwer zu trans- fizierende adhärenente Zellen	TRITC-markierte magnetische Nanopartikel Geeignet für Polymag Magnetic Transfection Reagent Einfache Visualisierung	152,- (100 µl)
	Fluomag-S 100	Primäre Zellen, schwer zu transfizierende Zellen	TRITC-markierte magnetische Nanopartikel Geeignet für Silencemag Transfection Reagent Einfache Visualisierung	68,- (100 µl)
	Fluomag-N 100	Primäre Neuronen, neuronale Stammzellen etc.	TRITC-markierte magnetische Nanopartikel Geeignet für Neuomag Magnetic Transfection Reagent Einfache Visualisierung	109,- (100 µl)
	Super Magnetic Plate	Verschiedenste Zellen	Geeignet für alle Magnetofektion-Reagenzien und Petrischalen Kompatibel mit Kulturschalen Langlebig	363,- (8,3 cm x12,5 cm)
	Magnetic Plate 96-Magnets	Verschiedenste Zellen	Geeignet für alle Magnetofektion-Reagenzien und 96-Well-Platten Langlebig	331,- (8,3 cm x12,5 cm)
Mega Magnetic Plate	Verschiedenste Zellen	Geeignet für alle Magnetofektion-Reagenzien und Petrischalen Kompatibel mit allen gängigen Kulturschalen Langlebig	746,- (20,1 cm x 25,7 cm)	

Transfektions-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Canvax Biotech Cordoba, Spanien www.canvaxbio.com Kontakt: Jesús C. Morales Tel. +34 957 348 066 info@canvaxbio.com	CanFast	Säuger-Zelllinien	Hohe Transfektionseffizienz in den meisten gängigen Zelllinien (zum Beispiel HEK-293, CHO-K1, BOSC 23 oder Jurkat) 100% Canvax Qualitätsgarantie	117,- (0,5 ml) 179,- (1 ml) 268,- (1,5 ml)
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Stefanie Seipp Tel. +49 721 5606 1038 s.seipp@carlroth.de Kontakt: Nadine Baumann Tel. +49 721 5606 182 n.baumann@carlroth.de	Rotiä-Fect RNAi Kit	Eukaryontische primäre Zellen, Stammzellen und Zelllinien	Optimierte RNA-Freisetzung ins Cytosol Hohe Gen-Stillegungs-Rate bei niedriger RNA-Konzentration Besonders niedrige Zelltoxizität Schnelles und effizientes Protokoll für Vollmedium	93,50 (Mini-Set) 329,- (Set)
	Rotiä-Fect Plus	s.o.	Niedrige Zelltoxizität Vollmedium oder Serum-frei Detaillierte Anleitung	82,90 (0,2 ml) 309,- (1 ml)
	Rotiä-Fect	Eukaryontische primäre Zellen und Zelllinien (Suspensionszellen und adhärenente Zellen)	Keine Serum-inhibition Niedrige Toxizität und breites Wirkungsplateau Hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse Sehr gute Ergebnisse auch bei Doppel- und Tripel-Transfektionen	62,80 (0,2 ml) 139,50 (0,5 ml) 219,- (1 ml) 954,- (5 ml)
	DOTAP	Eukaryontische Zelllinien; für gut-transfizierbare Zellen	Zuverlässig in vielen Zelllinien Breites Wirkungsplateau Einfache und schnelle Anwendung Niedrige Kosten Zuverlässig auch in der Routineanwendung	69,90 (0,5 ml) 113,50 (1 ml) 408,- (5 ml)
	Rotiä-Insectofect	Insektenzellen	Niedrige Zelltoxizität 1 ml reicht für ca. 1000 Ansätze im 24-Well-Format Hohe Reproduzierbarkeit Keine Serum-inhibition, breites Wirkungsplateau	122,- (0,5 ml) 185,- (1 ml)
	DEAE-Dextran	Stabile, unempfindliche eukaryontische Zelllinien	Geringe DNA-Menge Transfektionseffizienz von bis zu 30 % Nur für transiente Transfektionen Geringe zytotoxische Effekte	49,90 (25 g) 59,- (100 g)
	Rotifair HBS	Stabile, unempfindliche eukaryontische Zelllinien	HEPES-gepufferte Salzlösung für die Calciumphosphat-vermittelte Transfektion In praktischer Tablettenform Für 500 ml / Tablette	56,- (12) 233,- (100)
	Elektroporationskuvetten	Bakterien, Hefen, Pilze, Pflanzen, tierische Zelllinien	Kompatibel mit Elektroporationssystemen Optimale Zelltransfektionsraten Gleichbleibende Stromstärke Niedriger Widerstand mit geringer Abweichung Hergestellt unter Reinraumbedingungen	35,85 (10) 153,- (50)
Cell Concepts Umkirch www.cellconcepts.de Kontakt: Tel. +49 7665 980410 info@cellconcepts.de Hersteller: OET - Oxford Expression Technologies (Großbritannien)	BaculoFectin II	Insektenzellen	Transfektions-Reagenz	124,- (150 µl) 460,- (1 ml)
	BaculoComplete Protein Expression Kit	Insektenzellen	Kit enthält Sf9-Insektenzellen, Zellkultur-Medium, Transfektions-Reagenz (BaculoFectin II) und den FlashBac Ultra Kit	784,- (5 Reaktionen)
	BaculoComplete Protein Expression Kit + BaculoQuant All-In-One	Insektenzellen	Kombi aus BaculoComplete Kit (s.o.) und Titrations-Kit Mit dem BaculoQuant Kit lässt sich die Produktionsmenge des rekombinanten Target-Proteins quantifizieren	1.048,- (5 + 100 Reaktionen)
Chemicell Berlin www.chemicell.com Kontakt: Cengiz Öztürk Tel. +49 30 2141481 cengiz@chemicell.com	Magnetofektion Kit	Adhärenente Zellen	Magnetische Transfektion Stark verbesserte Transfektionsrate Bis 1000-fach erhöhte transgene Expression Kurze Prozesszeit	350,-
	PolyMag	--	Universell einsetzbare magnetische Partikelformulierung für die hocheffiziente Transfektion von Nukleinsäuren in Zellen Ein-Schritt-Verfahren	95,- (100 µl) 365,- (0,5 ml) 665,- (1 ml)
	CombiMag	--	Partikel werden mit kommerziellen Transfektionsreagenzien kombiniert und anschließend mit Plasmid-DNA, Antisense-Oligonukleotiden, siRNA oder Virus und zur Transfektion eingesetzt	50,- (100 µl) 180,- (0,5 ml) 350,- (1 ml)
	MagnetoFactor-96 Platte	--	Spezielle Geometrie erzeugt starkes und gleichmäßiges magnetisches Feld unter jedem Well	350,-
	MagnetoFactor-24 Platte	--	Für die Anwendung mit 24-Well-Zellkulturplatten	350,-
HiSS Diagnostics Freiburg www.hiss-dx.com Kontakt: Tel. +49 761 389 49 0 hiss@hiss-dx.de Hersteller: ScreenFect Hersteller: iNTRON Biotechnology	ScreenFect A (Reagenz + Puffer)	Adhärenente Zellen (auch Stammzellen und Primärzellen)	Liposomen-basiert Niedrige Zytotoxizität Geeignet für Plasmid-DNA und RNA-Transfektionen Serumkompatibel	54,- (0,2 ml) 249,- (1 ml)
	ScreenFect siRNA (Reagenz + Puffer)	Adhärenente Zellen	Liposomen-basiert Speziell für siRNA-Transfektionen Niedrige Zytotoxizität One-Step-Transfektion (serumkompatibel)	79,- (0,2 ml) 349,- (1 ml)
	ScreenFect mRNA (Reagenz + Puffer)	Adhärenente Zellen	Liposomen-basiert Speziell für mRNA-Transfektionen Niedrige Zytotoxizität One-Step-Transfektion (serumkompatibel)	94,- (0,2 ml) 449,- (1 ml)
	ScreenFect 65 (Reagenz + Puffer)	Suspensionszellen (Expi-293F, Freestyle HEK-293 S, HEK-293 T)	Verstärkte Effizienz und verbesserte Proteinexpression In Kombination mit ScreenFect Booster empfohlen Serumkompatibel	149,- (1 ml)
	iN-fect – In vitro Transfection Reagent	Adhärenente Zellen und Suspensionszellen	Polymer-basierte Transfektion Für Plasmid-DNA-, RNAi-, siRNA-Transfektionen Niedrige Toxizität	216,- (0,5 ml)

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Ibidi Planegg/Martinsried www.ibidi.de Kontakt: Tel. +49 89 520 46 170 info@ibidi.de	Fuse-It-mRNA	Primäre Zellen, Stammzellen, Zelllinien	Schneller Transfer von mRNA (Alternative zur RNA-Transfektion) Unmittelbare mRNA Translation/Proteinsynthese nach 15 bis 30 Minuten Niedrige Zytotoxizität Direkt einsetzbar	230,- (2 x 150 µl)
	Fuse-It-siRNA	Primäre und sich nicht teilende Zellen	Schneller siRNA-Transfer in das Zytoplasma Niedrige Zytotoxizität Direkt einsetzbar	230,- (2 x 150 µl)
	Torpedo DNA	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion mit Plasmid-DNA und RNA Optimiert für Ibidi-µ-Slides und µ-Dishes Niedrige Zytotoxizität Direkt einsetzbar	99,- (0,5 ml)
	Torpedo siRNA	Säugerzellen	Transfektion mit siRNAs/miRNAs Optimiert für Ibidi-µ-Slides & µ-Dishes Hohe Transfektionseffizienz Niedrige Zytotoxizität Direkt einsetzbar	115,- (0,5 ml)
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Dr. Monika Burbach Tel. +49 51529020 Support@biozym.com <i>Hersteller: Lipocalyx</i> Halle (Saale) Kontakt: Bettina Weber Tel. +49 345559625 bettina.weber@lipocalyx.de	Viomer Blue	Zellen, Monozyten, Makrophagen	siRNA/miRNA-Transfektion Mindestens 600 Transfektionen im 24-Well-Format Polymerbasiert Zelldatenbank online	395,-
	Viomer Green	THP-1 und Fibroblasten	s.o.	395,-
	Viomer Red	Zellen, Monozyten, Makrophagen	pDNA/mRNA-Transfektion Mindestens 900 Transfektionen im 24-Well-Format Polymerbasiert Zelldatenbank online	395,-
	Viomer Yellow	Primäre Cardiomyozyten, Fibroblasten	s.o.	395,-
	Viomer One Red	Standard und schwer zu transfizierende Zellen	pDNA/mRNA-Transfektion Portioniert und lyophilisiert 96 Transfektionen im 24-Well-Format Ein Tube für ein Well	96,-
	Viomer In Vivo mRNA Systemic Kit	Leber und Milz	Genexpression in Leber und Milz nach systemischer Injektion Minimum von 36 Applikationen Lyophilisiert	1.250,-
MoBiTec Göttingen www.mobitec.com Kontakt: Arne Schulz Tel. +49 551 707220 info@mobitec.com <i>Hersteller: Mirus Bio</i>	TransIT-2020 Transfection Reagent	Säugerzellen, inklusive schwer zu transfizierenden Zellen (Primärzellen, Stammzellen)	Hohe Transfektionseffizienz (DNA): übertrifft FuGene HD und Lipofectamine 2000 Kein Wechsel von Medium nötig Serumkompatibilität Frei von Komponenten tierischen Ursprungs	221,- (0,4 ml) 438,- (1 ml) 1.908,- (5 ml) 3.528,- (10 ml)
	TransIT-LT1 Transfection Reagent	Eukaryotische Zellen	Hohe Transfektionseffizienz (DNA) Niedrige Zytotoxizität Kein Mediumwechsel, Serumkompatibilität	204,- (0,4 ml) 323,- (1 ml) 1.401,- (5 ml) 2.590,- (10 ml)
	TransIT-X2 Dynamic Delivery System	Eukaryotische Zellen	Vielseitige Verwendung Nicht-liposomale polymerbasierte Technik Überragende Transfektionseffizienzen	134,- (0,3 ml) 335,- (0,75 ml) 558,- (1,5 ml) 2.424,- (5x1,5 ml) 4.457,- (10x1,5 ml)
	TransIT-293	HEK-293-Zellen	Transfektion von Plasmid-DNA Niedrige Toxizität bei hoher Effizienz Kein Mediumwechsel, Serumkompatibilität	240,- (0,4 ml) 364,- (1 ml) 1.584,- (5 ml) 2.930,- (10 ml)
	TransIT-BrCa	Brustkrebs-Zelllinien, z.B. MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453, MDA-MB-468 und T47D	Transfektion von Plasmid-DNA Niedrige Zytotoxizität	
	TransIT-CHO Kit	CHO-K1-Zellen	Hohe Transfektionsraten (DNA) Schnelles und einfaches Protokoll Kein Mediumwechsel, Serumkompatibilität	251,- (0,4 ml) 389,- (1 ml) 1.689,- (5 ml) 3.121,- (10 ml)
	TransIT-HeLa-Monster	HeLa-Zellen	Hocheffizient Wenig toxisch DNA-Transfektion (Single oder Multiple Plasmids)	251,- (0,4 ml) 389,- (1 ml) 1.689,- (5 ml) 3.121,- (10 ml)
	TransIT-Insect	Insektenzellen	DNA-Transfektion Ideal für Baculovirus-Expression Nicht-liposomale Technik, frei von Komponenten tierischen Ursprungs Serumkompatibilität	135,- (0,4 ml) 281,- (1 ml) 1.216,- (5 ml) 2.234,- (10 ml)
	TransIT-Jurkat	Jurkat-Zellen	Hocheffizient Schnelles und einfaches Protokoll Kein Mediumwechsel, Serumkompatibilität	251,- (0,4 ml) 389,- (1 ml) 1.689,- (5 ml) 3.121,- (10 ml)
	TransIT-Keratinocyte	Keratinocyten	Transfektion von Plasmid-DNA Optimale Transfektion von schwer zu transfizierenden primären Keratinocyten Niedrige Zytotoxizität, Serumkompatibilität	240,- (0,4 ml) 377,- (1 ml) 1.584,- (5 ml) 2.930,- (10 ml)

Transfektions-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
MoBiTec Fortsetzung Kontakt siehe Seite 62	TransIT-PRO	CHO- und 293-Zellen	Für die biotherapeutische Proteinproduktion DNA-Transfektion Kompatibel mit verschiedenen Medienzusammensetzungen Frei von Komponenten tierischen Ursprungs	380,- (1 ml) 3.035,- (10 ml)
	TransIT-Lenti	Adhärente HEK-293-T-Zellen	Für die Produktion rekombinanter Lentiviren Bis zu 8-fach höhere Titer Kein Medienwechsel, einmalige Ernte Frei von Komponenten tierischen Ursprungs	125,- (0,3 ml) 313,- (0,75 ml) 495,- (1,5 ml) 2.152,- (5x1,5 ml) 3.958,- (10x1,5 ml)
	TransIT-mRNA	Säugerzellen, u.a.: A549-, CHO-K1-, COS-7-, HEK-293-, HeLa-, HepG2-, NIH 3T3- und Vero-Zelllinien	Transfektion verschiedener RNA-Typen (u.a. große RNA- und CRISPR-Guide RNA) Niedrige Zytotoxizität Kein Mediumwechsel, Serumkompatibilität	369,- (0,4 ml) 660,- (1 ml) 2.894,- (5 ml) 5.354,- (10 ml)
	TransIT-siQUEST	Säugerzellen	Hocheffiziente Transfektion von siRNAs Niedrige Zytotoxizität Schnelles und einfaches Protokoll Hohe Knock-Down-Raten	281,- (0,4 ml) 451,- (1,5 ml) 1.960,- (5x1,5 ml) 3.624,- (10x1,5 ml)
	TransIT-TKO	Säugerzellen	Transfektionsreagenz für Plasmid-DNA und siRNAs Hocheffizient, niedrige Zytotoxizität Hohe Knockdown-Raten	281,- (0,4 ml) 451,- (1,5 ml) 1.960,- (5x1,5 ml) 3.624,- (10x1,5 ml)
	TransIT-Oligo	Verschiedene Zelltypen	Optimiert für die Transfektion von Oligonukleotiden Hocheffizient, niedrige Zytotoxizität	268,- (0,4 ml) 419,- (1 ml) 1.824,- (5 ml) 337,- (10 ml)
	Ingenio Elektroporations-Produkte	Verschiedene Zelltypen	Hohe Effizienz bei schwer zu transfizierenden Zelllinien und primären Zellen Kompatibel mit Elektroporationssystemen Küvetten erhältlich	153,- (25) 244,- (50)
	GeneTrans	Verschiedene Zelltypen	Optimierte Transfektionseffizienz Sehr gute Ergebnisse mit schwer zu transfizierenden Zellen Kein Mediumwechsel, Transfektion mit oder ohne Serum Minimale Zelltoxizität	284,- (0,75 ml) 532,- (1,5 ml) 2.231,- (5x1,5 ml)
Polyplus-Transfection Illkirch, Frankreich www.polyplus-transfection.com Kontakt: Tel. +33 390 406 187 support@polyplus-transfection.com	JetPrime	Adhärente Zelllinien, die in serumhaltigem Medium gewachsen sind	Hohe DNA-Transfektionseffizienz Niedrige Nukleinsäure-Menge Geringe Zelltoxizität Reagenz für DNA- und/oder siRNA-Transfektionen Kosteneffizient	427,- (0,75 ml) 703,- (1,5 ml) 2.995,- (5x1,5 ml)
	Interferin	Adhärente und Suspensionszellen	Effektives Gene Silencing mit nur 1 nM siRNA Transfektion von miRNA und Oligonukleotiden Exzellente Viabilität der Zellen Kompatibel mit Serum und Antibiotika	341,- (1 ml) 1.305,- (5x1 ml)
	JetMessenger	Schwer zu transfizierende Zellen, adhärenente und Suspensionszellen, primäre Zellen etc.	Hohe Transfektionseffizienz Geringe Zelltoxizität Kein Risiko der Genomintegration Perfekt für CRISPR/ Cas9, iPS-Produktion, Stammzellendifferenzierung und Immuntherapie-Assays	436,- (0,75 ml) 730,- (1,5 ml)
	FectoPRO	Suspensions-Kulturen von CHO-, HEK-293-Zellen und deren Derivaten	Hohe Protein- und Antikörperproduktionsausbeuten Kostengünstige transiente Genexpression mit niedrigerer Plasmid-DNA-Menge Entspricht Bioproduktions-Richtlinien	376,- (1 ml) 2.409,- (10 ml) 8.165,- (4x10 ml)
	in vivo-jetPEI	Für alle Tierarten und alle Injektionswege	<i>In-vivo</i> -Transformation mit Nukleinsäuren Über 700 Publikationen Für therapeutische und klinische Studien Keine entzündlichen Reaktionen 2-stufiges Protokoll	Ab 377,-
	PEIpro	Adhärente und Suspensions-HEK-293-Zellen	Optimiert für großvolumige transiente Genexpression für die Virusproduktion Erhöhte Virus-Titer im Vergleich zu anderen PEIs Gut charakterisiert und Batch-Freigabe des getesteten linearen PEIs Zuverlässige und sichere Versorgung	Auf Anfrage
	PEIpro-HQ	Adhärente oder Suspensions-HEK-293- und HEK-293-T-Zellen	Einzig verfügbare PEI für die Produktion klinischer Chargen und den Einsatz in GMP-Prozessen Vollständig charakterisiert Synthetisches Reagenz frei von tierischen Ursprungsbestandteilen Hergestellt nach geprüftem Verfahren Lieferung mit Dokumentation	Auf Anfrage
Promega Mannheim www.promega.com Kontakt: Michaela Mack Tel. +49 621 8501164 michaela.mack@promega.com	FuGene HD	Säuger- und Insektenzellen, Zelllinien, Primärzellen und Stammzellen	Hohe Transfektionseffizienz bei geringer Toxizität Protokoll ohne Wechsel des Mediums Für sensitive Luciferase-Assays Umfangreiche Online-Datenbank Frei von tierischen Zusätzen	438,- (1 ml) 1.862,- (5x1 ml)
	FuGene 6	Transfektion aller gängigen Zelllinien ohne aufwendiges Optimieren	Hohe Effizienz bei geringer Toxizität Protokoll ohne Wechsel des Mediums Bestens geeignet für hochsensitive Luciferase-Assays Umfangreiche Online-Datenbank	233,- (0,5 ml) 426,- (1 ml) 1.821,- (5x1 ml)

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GEEIGNETE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Promega Fortsetzung Kontakt siehe Seite 63	ViaFect	Transfektion adhärenter Zellen, Suspensionszelllinien, primäre Zellen und Stammzellen	Hohe Transfektionseffizienz bei geringer Toxizität Protokoll ohne Wechsel des Mediums Reverse Transfektion möglich Stabiler Durchsatz mit minimaler Optimierung Frei von tierischen Zusätzen	333,- (0,75 ml) 600,- (2x0,75 ml)
	TransFast	Säugerzellen (<i>in-vitro</i> und <i>in-vivo</i>), primäre Zelllinien	Transfektion innerhalb einer Stunde Einfaches Protokoll Hohe Effizienz in Anwesenheit von Serum Geringe Optimierungsschritte	365,- (1,2 mg)
PromoCell Heidelberg www.promokine.info Kontakt: Tel. +49 6221 649340 info@promokine.info	PromoFectin	Säugetierzellen (primäre Zellen und Zelllinien)	Hohe und reproduzierbare Transfektionseffizienzen Nicht-liposomales Reagenz mit geringer Zytotoxizität Gute intrazelluläre Freisetzung der Nucleinsäuren Kompatibel mit Serum und Antibiotika	47,- (0,1 ml) 165,- (0,5 ml) 239,- (1 ml)
	PromoFectin-Huvec	Säuger-Endothelzellen (primäre Zellen und Zelllinien)	s.o.	109,- (0,1 ml) 349,- (0,5 ml)
	PromoFectin-Hepatocyte	s.o.	s.o.	109,- (0,1 ml) 349,- (0,5 ml)
	PromoFectin-Macrophage	Säuger-Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen	s.o.	109,- (0,1 ml) 349,- (0,5 ml)
	PromoFectin-siRNA	Säugetierzellen (primäre Zellen und Zelllinien)	Hohe und reproduzierbare Transfektionseffizienzen (siRNA, miRNA, Oligonukleotide) Effektives „Gene Silencing“ mit geringen siRNA-Konzentrationen Nicht-liposomales Reagenz mit sehr geringer Zytotoxizität und Off-Target-Effekten Funktioniert mit und ohne Serum	199,- (0,5 ml) 339,- (1 ml) 1.295,- (5x1 ml)
	MATra-A	Säugetierzellen (primäre Zellen und Zelllinien)	Nucleinsäuren werden an beschichtete magnetische Nanopartikel gebunden und in einem Magnetfeld in die Zellen transportiert Funktioniert mit und ohne Serum Geringe Zytotoxizität	55,- (0,05 ml) 179,- (0,2 ml) 699,- (1 ml)
	MATra-siRNA	s.o.	s.o. Optimales „Gene Silencing“	s.o.
Takara Bio Europe St.Germain-en-Laye, Frankreich www.takarabio.com Kontakt: Cornelia Hampe Tel. + 33 1 3904 6880 techEU@takarabio.com	Xfect	Säugetierzellen	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit Hohe Transfektionseffizienz Serumkompatibel, kein Mediumwechsel	228,- 451,-
	Xfect Single Shots (Midi)	Säugetierzellen	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit Hohe Transfektionseffizienz Serumkompatibel, kein Mediumwechsel Lyophilisiertes Format	125,- 411,-
	Xfect Single Shots (Maxi)	Säugetierzellen	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit Hohe Transfektionseffizienz, auch in schwer zu transfizierenden Zellen Serumkompatibel, kein Mediumwechsel Lyophilisiertes Format	209,- 1.143,-
	Xfect mESC	Mäuse-Embryonalstammzellen	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit Hohe Transfektionseffizienz Serumkompatibel, kein Mediumwechsel	266,-
	Xfect RNA	Säugetierzellen	Transfektion von siRNA, sgRNA, miRNA, mRNA Zusammen mit Xfect Transfection Reagent für die Co-Transfektion von Plasmid-DNA und RNA	258,-
	Xfect Protein	Säugetierzellen	Hohe Transfektionseffizienz Funktioniert auch mit Stamm- und hämatopoietischen Zellen Hohe Zellverträglichkeit	379,- 825,-
	CalPhos Mammalian Transfection Kit	Säugetierzellen	Plasmid-Transfektion Optimierte Pufferformulierung Konsistente Transfektionsresultate, etabliert und häufig zitiert	277,-
Thermo Fisher/Life Technologies Darmstadt www.thermofisher.com Kontakt: Tel: 0800 083 09 02 orders_germany@thermofisher.com	Lipofectamine 3000	Krebszelllinien	10-fach erhöhte Transformationseffizienz in schwierigen Zellen	87,75
	Lipofectamine Stem	Stammzellen	Hervorragende Transfektionseffizienz selbst in schwierigen Zellen	65,-
	Lipofectamine 2000	Zelllinien, primäre Neuronen	Sehr effektiv in vielen Zelllinien	202,-
	Invivofectamine 3.0	<i>In vivo</i>	Optimiert für RNAi	1.034,-
	Lipofectamine CRISPRMax	Viele Zelltypen sowie Cas9-Protein	Optimiert für CRISPR-Cas9-Protein	65,-
	Lipofectamine MessengerMax	Primäre Zellen und Nervenzellen	Optimiert für die Transfektion primärer Zellen und von Nervenzellen	66,75
	Neon Transfection System	Alle Zelltypen, einschließlich Immunzellen	Einfache und schonende Elektroporation Hohe Transfektionseffizienz	5.840,-
	Lipofectamine RNAiMax	Alle Zelltypen, Knock-Down Experimente	siRNA- und miRNA-Transfektion	80,75
Xceltis Mannheim www.xceltis.de Kontakt: Tel. +49 621 8720960 info@xceltis.de <i>Hersteller: Nepa Gene (Japan)</i>	Nepa21 Super Electroporator	Adhärente Zellen, Suspensionszellen, Stammzellen, Neurone etc.	<i>In-vitro</i> - und <i>in-vivo</i> -Elektroporation <i>In-utero</i> -, <i>in-ovo</i> -, <i>ex-vivo</i> -Elektroporation Genome-Editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery Keine speziellen Transfektionreagenzien Impedanzmessung möglich	17.000,-
	Elepo21 In Vitro High Energy Electroporator	Bakterien, Pilze, Hefen, primäre Tierzellen, Stammzellen, Zelllinien etc.	<i>In-vitro</i> -Elektroporation Ausgangsspannungen bis 3.000 V im Millisekundenbereich Impedanzmessung möglich	17.000,-

Neulich an der Bench (173): Nanoinjektions-Technik

Nanopiekser

Eine neue Nanoinjektions-Technik erhöht die Überlebensrate transformierter Zellen.

Fremdmoleküle in Zellen einzuschleusen gehört inzwischen zur Labor-Routine. Bei den üblichen Transformationsverfahren in Zellkulturen fallen jedoch bis zu fünfzig Prozent der Individuen der Prozedur zum Opfer: Sie sterben oder kriegen einen „Entwicklungsknacks“. Als Alternative zur Massenabfertigung kann man die gewünschten Substanzen auch mit feinen Glaspipetten in Einzelzellen injizieren. Bei der klassischen Mikroinjektion entlässt der Experimentator die Flüssigkeit meist durch Druck aus der Pipette ins Zellinnere.

Kultivierte Zellen haben einen Durchmesser von zehn bis zwanzig Mikrometern, Mikropipettenspitzen sind etwa 0,5 bis ein Mikrometer dick. Stellt man sich die Zelle wie eine Dart-Scheibe vor, so wirft der Experimentator bei der Mikroinjektion nicht mit einem feinen Dart-Pfeil auf die Scheibe, sondern mit einem Speer – der entsprechende Schäden verursacht.

Je nach Zelltyp und Rahmenbedingung schwankt die Überlebensrate: Bei menschlichen Blutstammzellen reicht sie zum Beispiel von 9 bis 82 Prozent. Die wenigsten Studien berücksichtigen in ihren Erfolgsquotenberechnungen jedoch die Langzeitüberlebensrate.

Kein Feedback

Zudem kann man bei der Mikroinjektion unter dem Mikroskop kaum abschätzen, ob die Pipettenspitze bei der Substanzabgabe tatsächlich ins Zellinnere ragt, nur auf der Hülle aufliegt oder bereits aus der gegenüberliegenden Zellmembran herauskommt. Ein unmittelbares Feedback, wie das „Aua!“ eines geimpften Kindes wäre da nicht schlecht.

Simon Hennigs Team aus dem Stall des Bielefelder Spezialisten für Biomolekulare Photonik, Thomas Huser, war das Herumgestochere in den Zellen mit Mikropipetten zu grobschlächtig und ungenau. Seine Gruppe entwickelte eine Nanopipette, die mit 100 Nanometern Durchmesser etwa zehnmals schlanker als Mikropipetten ist (*Sci Rep* 7: 41277).

Die Bielefelder injizieren die Substanzen auch nicht mit brachialer Gewalt durch Druck in die Zellen, sondern mit einem schonenden elektrophoretischen Verfahren (siehe hierzu auch das Interview mit Simon Hennig auf der nächsten Seite). Für die Nanoinjektion werden Elektroden in dem Medium positioniert, das die Zellen umgibt. Nähert sich die Nanopipette der Zelle, wird eine Spannung von etwa 100 Millivolt angelegt, gleichzeitig misst eine an die Apparatur angeschlossene Software die Stromstärke. Diese fällt sprunghaft ab, sobald die Pipettenspitze das Zellinnere erreicht und die Zelle „Aua“ schreit. Nach diesem Signal wird die Spannung umgepolt und für fünf bis zehn Sekunden auf ein Volt erhöht. Die Nanopipette entleert hierdurch ihren Inhalt ins Cytosol. Anschließend wird sie herausgezogen und ist bereit für die nächste Injektion.

Die Nanoinjektion verursacht so gut wie keine Schäden an den Zellen. Einen einminütigen Pieks bei 500 oder 1000 mV stecken sie locker weg. Erst nach fünf Minuten bei 1000 mV stirbt etwa die Hälfte der Zellen innerhalb von 24 Stunden. Hennigs Mitarbeiter verfolgten, wie sich die Zellen nach der Nanoinjektion entwickelten; als Kontrollen dienten unbehandelte Zellen. Da die Bielefelder einen nicht-toxischen Dextran-Fluoreszenzfarbstoff (DAF) injizierten, konnten sie behandelte und unbehandelte Zellen unter dem Fluoreszenzmikroskop problemlos unterscheiden. Diffundiert der nicht-membrangängige Farbstoff aus einer Zelle hinaus, wies dies auf eine letale Schädigung der Membran hin. Den endgültigen Beweis hierfür lieferte das gleichzeitige Anfärben mit dem „Todesmarker“ SYTOX Green.

Zellen, die vital blieben, teilten sich auch nach mehr als 24 Stunden weiter, was die Forscher an der Verteilung des applizierten Farbstoffs auf zwei Tochterzellen erkannten. Hennigs Mitarbeiter injizierten hunderte von Zellen mit DAF und beobachteten in regelmäßigen Abständen deren (Mitose-) Verhalten. Verglichen mit der Kontrollgruppe überlebten 92 Prozent den Eingriff (nach 24



Stunden), 81 Prozent der Zellen teilten sich normal.

Injektion direkt in Zellkern

Die hauchdünnen Pipettenspitzen haben aber noch einen weiteren Vorteil: Wahlweise können sie ihren Inhalt einfach ins Zellinnere entlassen, oder aber gezielt und ausschließlich im Zellkern abladen. Auch hier erhält der Experimentator anhand des Stromstärke-Abfalls ein entsprechendes Feedback. Tritt die Pipette durch die Zellmembran, kommt es zum ersten Abfall, dringt sie durch die Kernmembran, sinkt die Stromstärke ein weiteres Mal. Dann heißt es: umpolen, Spannung hochfahren, Pipette entleeren und schließlich hinausziehen.

Mit der Nanoinjektion können Zellforscher Substanzen minimal-invasiv in Zellen einschleusen. Der winzige Pipettendurchmesser hat aber auch Nachteile: Dickes, voluminöses Material passt nicht hindurch. *E. coli* (3 µm x 0,6 µm) oder Lysosomen (1 µm) können theoretisch eine Mikropipette passieren, eine Nanopipette jedoch nicht.

Folgt nach Mikroinjektion und Nanoinjektion demnächst die Pikoinjektion? Wohl kaum, auch wenn sie noch weniger invasiv wäre. Der minimale Durchmesser von Quarzglas kapillaren liegt bei zehn Nanometern, da wird es für viele Moleküle schon ziemlich eng.

Andrea Pitzschke

Lesen Sie hierzu auch das Interview mit dem Nanoinjektions-Spezialisten Simon Hennig auf der folgenden Doppelseite



Simon Hennig
Foto: Uni Bielefeld

INTERVIEW MIT DEM NANOINJEKTIONS-SPEZIALISTEN SIMON HENNIG

„Spitzen mit 100 Nanometer Durchmesser sind erst der Anfang“

Simon Hennig konstruierte mit seiner Gruppe einen Nanoinjektor für die schonende Transformation fixierter, lebender Zellen. Laborjournal wollte von ihm wissen, welche Vorteile das neue Verfahren bietet.

Die Nanoinjektion ist keine Massenabfertigung, und jede zu behandelnde Zelle kommt einzeln dran. Wie viele Zellen schafft ein erfahrener „Nanoinjektor“ binnen einer Stunde?

Simon Hennig » Die Anzahl der Zellen hängt tatsächlich von der Erfahrung des Nutzers ab. Da bei der Nanoinjektion schrittweise angenähert wird und der Nutzer ein Feedback der aktuellen Position der Pipettenspitze über den Ionenstrom erhält, dauert eine Annäherung circa zehn bis zwanzig Sekunden. Danach weiß der Nutzer allerdings auch genau, dass er definitiv in der Zelle ist. Er weiß auch, ob er im Zytoplasma oder im Zellkern ist. Dann kommt die Injektion selbst. Die Dauer der Injektion hängt natürlich von der Ladung der Moleküle und deren Größe ab, da die Nanoinjektion nicht druckbasiert arbeitet, sondern über Elektrophorese, beziehungsweise Dielektrophorese. Das alles geht relativ langsam, so dass bei einer Injektion zwischen fünf Sekunden und fünf Minuten vergehen können, bis die beab-

sichtigte Menge an Molekülen in die Zelle injiziert ist. Daher hängt die Anzahl der Zellen, die mit Nanoinjektion pro Stunde behandelt werden können, sehr stark von den Eigenschaften der zu injizierenden Moleküle ab. Typischerweise liegen unsere Erfahrungswerte bei circa zwanzig bis dreißig Zellen pro Stunde.

Ist es möglich vorab ein relativ großes Volumen der zu applizierenden Flüssigkeit aufzunehmen und sukzessiv an einzelne Zellen abzugeben (ähnlich wie bei Multipipetten)?

Hennig » Die Nanopipette wird mit circa zehn Mikroliter Volumen gefüllt. Typische Konzentrationen der Moleküle in der Nanopipette liegen bei 10^{-4} bis 10^{-7} mol. Die Menge an Molekülen innerhalb der Pipette, die in Zellen transferiert werden kann, ist deshalb sehr hoch. In unseren Experimenten müssen wir daher die Pipette nicht „nachladen“. Typischerweise reicht eine Pipettenfüllung für jeweils ein komplettes Experiment.

Haben Sie die Nanoinjektion schon einmal bei viskoserer Substanzen angewendet?

Hennig » Nein, hohe Viskositäten haben wir bisher immer zu vermeiden versucht, da dadurch die Bewegung der Moleküle innerhalb der Pipette stark herabgesetzt wird.

Enzyme sind ja häufig in Glycerol gelöst. Schafft man es dann überhaupt, in der in Ihrem Paper angegebenen akzeptablen Dauer von einer Minute, genügend Material in die Zelle zu drücken, oder wäre in diesem Fall eine höhere Spannung ratsam?

Hennig » Wenn man eine solche Situation mit hoher Viskosität nicht vermeiden kann, wäre es auf jeden Fall ratsam die Spannung nicht zu erhöhen. Ich würde lieber dazu übergehen, die gewünschte Gesamtmenge an injizierten Molekülen über eine Mehrschrittinjektion zu erreichen. Das würde heißen, dass ich jeweils eine Minute bei entsprechender Spannung injiziere und dazwischen Pausen einlege. Alternativ könnte man auch über Zweikanalpipet-

ten nachdenken. Hier wird die Gegenelektrode im zweiten Kanal platziert. Das hat den Vorteil, dass sich das elektrische Feld nur an der Spitze der Pipette konzentriert. Hier haben wir aber noch keine ausreichenden Daten zur Überlebensrate gesammelt. Es wäre aber gut möglich, dass aufgrund der unterschiedlichen Konfiguration des elektrischen Feldes höhere Spannungen bei einer garantierten Überlebensraten nahe 100 Prozent möglich sind.

Was ist ungefähr das maximal applizierbare Volumen; die Zellen sollen schließlich nicht platzen. Oder wird das Volumen ohnehin schon durch den Pipettendurchmesser und die akzeptierte Injektionsdauer limitiert?

Hennig » Wir gehen derzeit davon aus, dass das transferierte Volumen vernachlässigbar ist. Das Prinzip der Nanoinjektion basiert ja darauf, dass faktisch nur die Moleküle durch Kräfte, die durch das elektrische Feld hervorgerufen werden, von der Pipette in die Zelle „wandern“, was in der Funktionsweise schon sehr viel anders ist als die konventionelle Mikroinjektion. Dadurch, dass die Nanoinjektion nicht mit Druck arbeitet, ergibt sich natürlich eine hohe Überlebensrate, weil die Zelle bei der Injektion nicht platzen kann. Natürlich sind aufgrund des Funktionsprinzips auch sehr viel kleinere Spitzendurchmesser möglich. Die derzeit verwendeten Spitzen mit 100 Nanometer Durchmesser sind da erst der Anfang. Theoretisch kann man auch mit zehn Nanometer Spitzen arbeiten.

Hypothetisches Szenario: Wirkstoff A und B sollen separat in die Zelle gelangen. Nehmen wir an, A und B in Reinform flocken aus oder sind anderweitig inkompatibel. Oder man möchte in vivo verfolgen, wie sich zwei Interaktionspartner finden (ohne diese vorher zu einer in vitro Partnerschaft in der Pipette zu zwingen). Daher die Frage: Ist dieselbe Zelle mehrfach ansteckbar? Lässt sich A und B mit je einer Pipette von links beziehungsweise rechts einschleusen?

Hennig » Prinzipiell wäre ein solches Szenario gut denkbar. Die Zelle würde sich sowohl mehrfach anstecken lassen, wobei dann der Ort innerhalb der Zelle auf wenige 100 Nanometer bestimmt werden könnte. Es wäre zudem denkbar, dass man Wirkstoff A in den Zellkern und Wirkstoff B in das Zytoplasma injiziert. Versuche mit zwei Nanopipetten gleichzeitig haben wir bisher noch nicht gemacht. Dies sollte aber nur ein technisches Problem sein, das zu lösen ist. Prinzipiell aber auf jeden Fall machbar.

Die Fraktionierung von Zellkompartimenten mit Aufschlussverfahren und Zentrifugation erlaubt immer nur bestimmte Kompartimente anzureichern, aber nicht in Reinform zu isolieren. Auch kommen Mole-

küle ungewollt im Eppi zueinander, die sich in vivo nie begegnen würden. Wenn für eine Cytosol-Analyse nur winzige Mengen benötigt würden, wäre dann die Nano-„re“jektion, also Flüssigkeit absaugen mit der Nanopipette, eine denkbare Alternative?

»Das Experiment Nanoinjektion versus Mikroinjektion in ein und demselben System wäre sicherlich eine sehr interessante Studie«

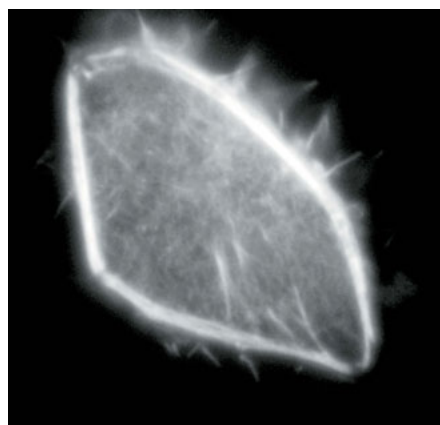
Hennig » Das direkte Absaugen von Volumen aus der Zelle ist mit der Nanoinjektion, wie wir sie betreiben, derzeit nicht möglich, da in diesem Fall nur die geladenen Moleküle aus der Zelle in die Pipette wandern würden. Es gibt aber Ansätze, die eine solche „Nanobiopsy“ verfolgen (ACS Nano 8: 546 - 53).

Sie zeigen, dass Substanzen gezielt in den Zellkern injiziert werden können. Bedenkt man die Feinheit der Pipette, müsste



Ein kleiner Piekser mit der Nanopipette in eine Nierenzelle (o.), um ein Farbstoffmolekül in diese einzuschleusen, und schon fluoresziert die Zelle (u.)

Fotos: Uni Bielefeld



das doch auch für andere Kompartimente (Mitochondrien circa 4 x 0,8 µm) funktionieren. Wo sehen Sie mögliche Hürden?

Hennig » Mögliche Hürden sind natürlich die Größe der Kompartimente. Derzeit haben wir eine laterale Positionierpräzision von circa 300 Nanometer. Die Kompartimente sollten also nicht kleiner sein. Dazu kommt, dass wir für eine genaue axiale Positionsbestimmung auf den Ionenstrom angewiesen sind. Das heißt, wir brauchen eine Membran, die einen elektrischen Widerstand erzeugt, um anhand des abnehmenden Ionenstroms zu sehen, dass die Pipettenspitze die Membran des Kompartiments durchstoßen hat. Für diesen Prozess muss eine Kraft auf die Membran ausgeübt werden; und damit eine Gegenkraft des Kompartiments durch Verankerung innerhalb der Zelle oder durch den Zellboden vorhanden sein. Nur so kann die Spitze in das Kompartiment hineingedrückt werden. Ein weiterer Aspekt ist natürlich in lebenden Zellen die Beweglichkeit des Kompartiments. Da die Annäherung ein paar Sekunden dauert, sollte sich das Ziel in der Zeit nicht signifikant weiterbewegt haben. Im Fall der angesprochenen Mitochondrien wäre es rein von der Größe gesehen kein Problem. Auch die Membran sollte genügend elektrischen Widerstand bieten, um eine Annäherung sichtbar zu machen. Allerdings sind Mitochondrien sehr beweglich und in der Zelle nicht gut genug verankert, sodass alles in allem die Chancen nicht gut sind, mit einer Injektion Erfolg zu haben.

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Mikroinjektions- und Nanoinjektionsstudien, im selben biologischen System, teilweise kontroverse Ergebnisse liefern könnten? Bei der Mikroinjektion werden unvermeidlich ein paar Zellen beschädigt oder zerstört. Die Bruchteile werden von unbeschädigten Zellen als Stresssignal (zum Beispiel DAMPs – damage-associated molecular patterns) wahrgenommen und können ungewollt Signalwege auslösen. Dies würde bei der Nanoinjektion praktisch wegfallen. Natürlich ist immer die Kontrollprobe (Injektion ohne Effektorsubstanz) dabei, doch wenn applizierter Effektor und DAMPs synergistisch, antagonistisch et cetera agieren, wird es kompliziert...

Hennig » Das Experiment Nanoinjektion versus Mikroinjektion in ein und demselben System wäre sicherlich eine sehr interessante Studie. Zu den angesprochenen möglichen Einflüssen zählt auch das applizierte elektrische Feld, was dann bei der Nanoinjektion zumindest teilweise auch auf die mikroinjizierten Zellen wirken würde.

Interview: Andrea Pitzschke

Neue Produkte

PROTEINANALYTIK

Wasserstoff/ Deuterium-Austausch

Name und Hersteller:
H/D-X PALTM von LEAP Technologies

Vertrieb:
Axel Semrau

Technik: Das Instrument ist mit zahlreichen Massenspektrometern kompatibel. Durch die Automatisierung erfolgen Inkubation, proteolytischer Verdau und Abstoppen der Proben absolut exakt. Mit der integrierten Software CHRONOS wird der Ablauf des Experiments optimal verschachtelt. Proben mit langen Inkubationszeiten werden zuerst bearbeitet. Zum optimalen Zeitpunkt wird automatisch die nächste Probe gestartet, damit für die Proben keine Wartezeiten entstehen und das MS optimal ausgelastet ist. Nach Abschluss der Probenvorbereitung wird die Probe direkt in das MS injiziert. Die Zeiten werden akkurat eingehalten, pH-Wert und Temperaturen werden zwischen 0-37 °C exakt eingestellt. Die Kühlung auf bis 0 °C verringert die Rückaustauschrate signifikant.

Vorteile: Das Gerät reduziert manuelle Arbeitsschritte, verkürzt die Analysezeit und erhöht die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messungen sowie den Durchsatz des Massenspektrometers.

Mehr Informationen:
Tel. +49 0233912090
www.axel-semrau.de



DNA-EXTRAKTION



DNA-Isolations-Plattform

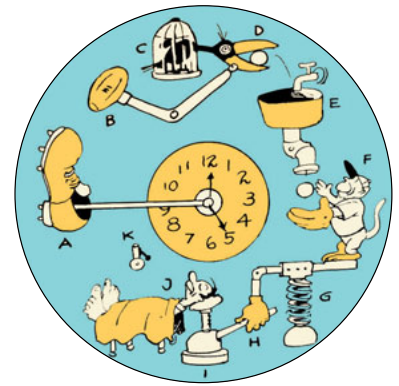
Name und Hersteller:
HLS HMW von Sage Science

Vertrieb:
Biozym Scientific

Technik: Die Zellsuspensionen werden in eine Gekassette geladen, um eine Lyse unter elektrophoretischen Bedingungen durchzuführen. Die intakte DNA bleibt im Well an der Agarose gebunden, degradierte und solubilisierte Proteine werden entfernt. Danach erfolgt eine enzymatische Spaltung der DNA (zum Beispiel Cleavase, Cas9) in elektrophoretisch mobile Fragmente mit anschließender Größenauftrennung und Elution in sechs Fraktionen.

Vorteile: Die Plattform kann DNA-Fragmente von 50 Kilobasen bis zu 2 Megabasen reinigen. Dies ermöglicht es, strukturelle Varianten, Haplotypen und andere Long-Range-Informationen nachzuweisen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 051529020
www.biozym.com



PIPETTIEREN

Pipettenhaltersystem

Name und Hersteller:
Karussells, Ständer und Wandhalterungen von Eppendorf

Technik: Die Karussells und Ständer zeichnen sich durch robustes Design in Verbindung mit einer kleinen Standfläche aus. Die Karussells können mit manuellen und elektronischen Geräten bestückt werden. Das Ladekarussell mit intelligenter Ladeelektronik bietet Platz für bis zu sechs Instrumente. Das große Sortiment an Wandhaltern ermöglicht eine nahezu freie Platzwahl für Pipetten und Multipipetten.

Vorteile: Das neue Pipettenhaltersystem ist ideal für alle Anwender manueller Dosiersysteme, die einen hochflexiblen Halter für ihre Eppendorf Pipetten und Multipipetten benötigen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 022324180
www.eppendorf.com/pipetteholder



PCR

Thermocycler

Name und Hersteller:

Biometra TAdvanced Twin von Analytik Jena

Technik: Neben den schon verfügbaren Blockformaten mit 60, 96 und 384 Probenpositionen gibt es nun auch Doppelblockvarianten für 0,2- und 0,5-ml-Gefäße. Programme können von beiden Blöcken geteilt werden, sie können unabhängig voneinander oder gleichzeitig gestartet werden. Der 2 x 48-Well-Block ist optional mit Gradientenfunktion erhältlich. Mit dem „Linear Gradient Tool“ lässt sich die optimale Annealingtemperatur für neue Primerpaare einfach experimentell bestimmen. Über das Block-Schnellwechselsystem ist ein Wechsel von verschiedenen Probenblöcken mit einem Handgriff möglich.

Vorteile: Die Geräte erreichen dank moderner Steuerelektronik hohe Heiz- und Kühlraten. Sie zeichnen sich durch eine ausgezeichnete Temperaturhomogenität über den gesamten Block aus. Der „High Performance Smart Lid“ (HPSL) erzeugt einen gleichmäßigen Deckelanpressdruck unabhängig von den verwendeten Probengefäßen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 3641779281

www.analytik-jena.de



GEWEBETYPISIERUNG



Pipettierassistent

Name und Hersteller:

Viaflo Assist von Integra

Technik: Die VIAFLO ASSIST-Pipetten von Linkage Biosciences werden mit einem LinkSeq-Pipettierprotokoll geliefert. Der Anwender füllt das LinkSeq-Probengemisch in den Behälter und überlässt dem Pipettierassistenten die Übertragung des Reagenz auf die gesamte LinkSeq 384-Well-Platte. Das Set wird mit den notwendigen Verbrauchsmaterialien geliefert. Ein Anwendungsvideo über dieses neue Gewebetypisierungsprotokoll finden Sie unter www.linkagebio.com/product/ac-300/.

Vorteile: Der Pipettierassistent zeichnet sich durch einfache, robuste Arbeitsabläufe bei der Gewebetypisierung im Labor aus und ist darüber hinaus sehr benutzerfreundlich. Die Konstanz des Dispensiervolumens, der Eintauchtiefe und des Pipettierwinkels tragen zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit und Präzision bei.

Mehr Informationen:

Tel. +49 64098199915

www.integra-biosciences.com

LABORAUSSATTUNG

Ionenaustaucher

Name und Hersteller:

Assistent von Hecht

Technik: Ein Filtersystem am Reinwasserausgang (Filterscheibe) schützt vor Harzaustritt und nachfolgende Geräte wie zum Beispiel Autoklaven. Eine Filterscheibe am Rohwassereingang verhindert das Austreten von Harzen beim Kartuschenwechsel. Der Schutzkontakt-Stecker bietet zusätzliche Sicherheit, gerade in Verbindung mit FI-Schutzschaltern. Ein spezielles Einpressverfahren und längere Einpresstiefen verhindern möglichen Wassereintritt.

Vorteile: Das einfach zu handhabende Gerät ermöglicht eine kostengünstige Reinwassererzeugung direkt am Arbeitsplatz. Die blaue Lichtschutzpatrone verhindert das Wachstum von Algen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 097798080

www.assistent.eu



Die Letzten ihrer Art

Befinden wir uns mitten im sechsten Massensterben, ausgelöst dieses Mal nicht durch kosmisch-geologische Ereignisse, sondern von einem ignoranten Erdenbewohner?

Wir schreiben das Jahr 66.000.000 vor Christi Geburt, nahe an der Kreide-Tertiär-Grenze:

„Ein Bolide nähert sich der Erde in einem relativ flachen Winkel von Südosten, also weniger von oben als vielmehr seitlich wie ein Flugzeug, das an Höhe verliert. Als er auf der Halbinsel Yucatán einschlägt, hat er eine Geschwindigkeit von et-

land) als „Wissensbuch des Jahres 2015“ in der Kategorie „Zündstoff“ ausgezeichnete Sachbuch. In einem Fachartikel namens „Are we in the middle of the sixth extinction?“ hatten die kalifornischen Biologen David Wake und Vance Vredenburg seinerzeit ein dramatisches Amphibien-Sterben vorhergesagt (PNAS 105: 11466),

intensiv. So ist ein ernstes Sachbuch entstanden, das aber dennoch für Lesefreude sorgt. Dies liegt nicht nur an der interessanten Thematik, sondern ist vor allem in der Erzählfkraft der Autorin begründet. So ist beispielsweise ihre Expedition in den Regenwald von Panama (Kapitel 1) kein trockener Reisebericht – nein, der Rezensent spürte beim Lesen förmlich die Feuchte des Regenwaldes. Zudem überrascht die Autorin immer wieder mit interessanten Zusatzinformationen. So weiß der Rezensent nun, dass Krallenfrösche im vorigen Jahrhundert als Schwangerschaftstests eingesetzt wurden, denn Krallenfroschweibchen legen innerhalb von Stunden Eier, wenn Ihnen der Urin von Schwangeren injiziert wird (Seite 26).

Deprimierend beeindruckend

Trotzdem ist *Das 6. Sterben* ein recht deprimierendes Buch. Es macht Angst zu erfahren, dass eine ungezählte Menge an Arten durch Menschenhand aussterben, bevor überhaupt ein Mensch weiß, dass diese Arten existierten. Aber es gibt auch immer wieder positive Überraschungen, denn schließlich werden gelegentlich auch ausgestorben geglaubte Tierarten wiederentdeckt. Der Quastenflosser mag das bekannteste Beispiel für diesen sogenannten Lazarus-Effekt sein, doch es gibt weitere. So wurde 2006 erstmals ein lebendes Exemplar der Laotischen Felsenratte (*Laonastes aenigmamus*) entdeckt. Diese war vorher nur aus Fossilienfunden bekannt – und in neuerer Zeit vom Grill eines Marktstandes in Khammouan (Laos).

Der Rezensent ist von dem Buch schwer beeindruckt. Er stellt es in direkte Reihe mit dem ebenfalls sehr empfehlenswerten *Die Letzten ihrer Art* von Douglas Adams und wartet auf eine Wiederentdeckung des Dodos am Grillspieß auf dem Markt in Port Louis auf Mauritius.

Daniel Weber



Er weigert sich noch, auszusterben: der Quastenflosser (*Latimeria chalumnae*).
Foto: Mordecai 1998

wa siebzigtausend Stundenkilometern. Durch die Flugbahn treffen seine Auswirkungen Nordamerika besonders schwer: Eine riesige, siedend heiße Dampf- und Schuttwolke rast über den Kontinent, breitete sich aus und setzt auf ihrem Weg alles in Brand. „Ein Triceratops in Alberta hatte im Grunde nur zwei Minuten, bis er verglühte“, erklärte mir ein Geologe.“

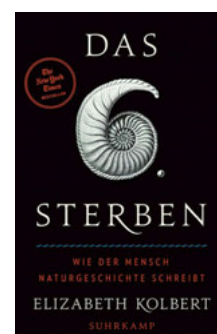
So packend und anschaulich beschreibt die amerikanische Journalistin und Autorin Elizabeth Kolbert auf Seite 93 von *Das 6. Sterben – Wie der Mensch Naturgeschichte schreibt* den Auslöser des fünften und bekanntesten Massensterbens, das einerseits zum Untergang der Dinosaurier, andererseits zum Aufstieg der Säugetiere geführt hat – und damit zum Auftreten einer neuen, „unkrautartig wuchernden Spezies“ (Seite 26) vor rund zweihunderttausend Jahren, die sich vermutlich heute wiederum für ein mögliches sechstes Massensterben verantwortlich zeigt.

Für Elizabeth Kolbert waren zwei im Jahr 2008 erschienene Artikel der Auslöser, sich ein Flugticket nach Panama zu kaufen. Anschließend verfasste sie das hier besprochene und mit dem Pulitzer-Preis 2015 und (in Deutsch-

während die Kinderbuch-Autorin Ruth Musgrave in *National Geographic Kids* unter dem Titel „Incredible frog hotel“ die rasend schnelle Verbreitung des Chytridpilzes *Batrachochytrium* – gelegentlich auch als „Froschkiller“ bezeichnet – beschrieben und als möglichen Auslöser eines Amphibiensterbens gebrandmarkt hatte (*National Geographic Kids* 383: 16).

Unkrautartig wuchernde Spezies

In Panama reifte in Kolbert allmählich die erschreckende Erkenntnis, dass wir uns in einem Massensterben befänden. Dessen Ursache ist anscheinend immer der Mensch. Manchmal passiv, wie durch den Import des psychrophilen Pilzes *Geomyces destructans* aus Europa in die USA, der zum Aussterben von Fledermaus-Arten führt (Seite 198). Manchmal aber auch aktiv, wie bei der Tötung der letzten Riesenalks durch Sigurdur Iselsson, Ketil Ketilsson und Jón Brandsson (Seite 72). Elizabeth Kolbert, die in Deutschland ihre Karriere als freie Mitarbeiterin für die *New York Times* begann, erzählt ihre hervorragend recherchierten Geschichten sehr



Elizabeth Kolbert

Das 6. Sterben: Wie der Mensch Naturgeschichte schreibt.

Suhrkamp, 2015. 312 Seiten, 25 Euro (geb.), 14 Euro (Taschenbuch / eBook).

Die Rückkehr von (Frau) Dr. Faustus

Eine Altersforscherin versucht, den Tod abzuschaffen und trifft dabei auf einen unsterblichen Physiker des 18. Jahrhunderts. In einem fulminanten Ritt durch die Welt- und Wissenschaftsgeschichte sowie durch verschiedenste literarische Stilrichtungen erlebt der Leser das Scheitern einer Utopie und den Beginn einer zarten Liebesgeschichte.

Man muss das Surrile, ja das Morbide mögen, damit einem dieses Buch gefällt. Auf dem Umschlag umarmt eine nackte Frau ein Skelett – keine Frage, hier geht es um den Tod und um die Unsterblichkeit. Thea Dorn entführt die Leser mit ihrem Roman *Die Unglückseligen* auf eine Reise in die „Extremen heutiger Biomedizin“ und zu den „Untiefen einer romantischen Seele“, so der Buchrücken.

Ja, es handelt sich um eine Liebesgeschichte und um einen Wissenschaftsroman – und um noch einiges mehr.

Sehnsucht nach Unsterblichkeit

Die aus unzähligen Strängen verwobene Handlung lässt den uralten Faust-Mythos wieder auferstehen. Johanna Mawet, Molekularbiologin und besessen von der Idee der Unsterblichkeit, verfolgt das ehrgeizige Ziel, den Alterungsprozess beim Menschen aufzuhalten und letztlich den Tod selbst abzuschaffen. Dazu erzeugt sie gentechnisch veränderte Mäuse, die Stammzellfaktoren aus Zebrafischen produzieren und dadurch eine verbesserte Regenerationsfähigkeit und eine verlängerte Lebensspanne aufweisen. Letztlich natürlich nur ein Vorversuch, sollen doch eigentlich menschliche embryonale Stammzellen durch die Fischgene aufgerüstet werden.

Während eines Forschungsaufenthalts in den USA kommt die erfolgsverwöhnte Wissenschaftlerin ihrem Ziel auf ungeahnte Weise plötzlich recht nah. Nicht so sehr wegen der Mäuse, die brav die entsprechenden Fischproteine produzieren, sondern vor allem durch die Begegnung mit einem scheinbar alterslosen, ein bisschen verwahrlosten und verwirrten Mann, dessen sie sich aus einem vagen Gefühl heraus annimmt. John, der bereits seit einigen Jahren in den USA lebt, entpuppt sich bald als der deutsche Physiker Johann Wilhelm Ritter, geboren 1776 und gestorben angeblich bereits 1810. Doch Ritter kann nicht sterben. Wie ein Verfluchter geistert er seit Jahrhunderten durch die Weltgeschichte, auf der Suche nach Erlösung, die er immer wieder selbst durch gescheiterte Selbstmordversuche herbeizuführen versucht. Nach anfänglichem Unglauben ist Johannas Forscherdrang geweckt, zumal sie entdeckt,

dass Ritter Gliedmaßen regenerieren kann wie der von ihr erforschte Zebrafisch. Woher stammen diese Eigenschaften? Hängen sie vielleicht mit den galvanischen Selbstversuchen zusammen, die Ritter als Physiker zur Zeit der Aufklärung unternommen hat? Oder hat stattdessen der Teufel seine Hand im Spiel? Gemeinsam machen sich die beiden Protagonisten auf, das Geheimnis zu ergünden und – Erlösung zu finden. Nur ist dies für Ritter der Tod, für Johanna dagegen die Unsterblichkeit.

Reise durch 250 Jahre

Die Unglückseligen steckt voller Einfälle, ist spannend, witzig, tiefgänglich, sarkastisch, romantisch und makaber. Bereits ein erster Blick in den 560 Seiten starken Wälzer zeigt, dass hier im Grunde viele Bücher in einem einzigen vereint sind. Nicht nur liefert es einen Überblick über 250 Jahre Weltgeschichte, Naturwissenschaft und Literatur – Ritter war Weggefährte illustrierter Persönlichkeiten wie Johann Wolfgang von Goethe, Clemens Brentano, Novalis und Johann Gottfried Herder – sondern experimentiert auch mit verschiedenen Stilrichtungen. So sind neben einem kurzen Comic auch Auszüge aus einem medizinischen Handbuch, einem Tagebuch, Versuchsprotokollen und einem Leitfaden zum Okkultismus in die Handlungsstränge eingeflochten – alles authentisch im Schriftbild und in der Diktion. Zudem sind die Kapitel abwechselnd aus der Sicht Johannas, Ritters und eines rätselhaften, allwissenden (?) Erzählers geschrieben, die in der Sprache stark kontrastieren. Spricht Johanna die Sprache unserer Zeit mit vielen Anglizismen und englischen Passagen, so steckt Ritter sprachlich noch mitten im 18. Jahrhundert. Die Identität des dritten Protagonisten bleibt rätselhaft, fast bis zuletzt.

Die Unglückseligen ist aber nicht nur ein Geschichtsbuch, sondern auch ein Geschichtenbuch, in dem Hirsche und Fledermäuse eine eigene Stimme bekommen, in dem ganze Abschnitte in verschiedenen deutschen Dialekten geschrieben sind, in dem Mythen aufgegriffen werden. So scheint das Buch selbst irgendwie wie ein großes (und mutiges) Experiment.

Und die Wissenschaft? Ohne ins Detail zu gehen: Sie kommt in diesem Buch nicht zu kurz.



Thea Dorn

Die Unglückseligen

Albrecht Knaus, 2016.
560 Seiten, 25 Euro (gebunden), 20 Euro (eBook), 25 Euro (Hörbuch/MP3-CDs, ca. 19 Std.).

Nicht nur erlebt der Leser die aufstrebende Physik der Aufklärung mit der Erforschung der Elektrizität – woran der als historische Persönlichkeit verbürgte Ritter übrigens unter anderem durch die Entwicklung der Ritterschen Ladungssäule als Vorstufe zur Batterie einen maßgeblichen Anteil hatte –, sondern er begleitet Johanna auch ins Ferdinand-Hochleithner-Institut in Wallensee am Wallensee. Zudem werden mit großer Detailgetreue Johannas durch Internationalität und Konkurrenz geprägtes Arbeitsumfeld, ihre biomedizinische Arbeits- und Denkweise sowie die unterschiedlichen Weltansichten des neuzeitlichen Physikers und der modernen Molekularbiologin vorgestellt.

Und die Liebesgeschichte? Gegen alle Widerstände werden die ungleichen Suchenden am Ende miteinander vereint. Wie, ist überraschend, ergreifend und soll hier natürlich nicht verraten werden. *Die Unglückseligen* sind ein Buch, das die Rezensentin gerne geschrieben hätte, wäre sie ihrer ersten Passion gefolgt und Schriftstellerin geworden. Larissa Tetsch



Zur Person

Johann Wilhelm Ritter (1776-1810) immatrikulierte sich als 20-jähriger an der Uni Jena im Fach Naturwissenschaften, studierte und experimentierte jedoch meist solo. 1801 entdeckte er die UV-Strahlen; sein Interesse am „Galvanismus“ führte um 1802 herum zum weltweit ersten Akku, der sogenannten „Ritterschen Ladungssäule“. Ritter, der unter anderem mit Goethe, Herder und Alexander von Humboldt korrespondierte, gilt ferner zusammen mit Theodor Grotthuß als Begründer der elektrochemischen Theorie. Verarmt und kaum fähig, seine sechsköpfige Familie zu ernähren, starb er 34-jährig, vermutlich geschwächt durch die von ihm durchgeführten galvanischen Selbstversuche. WK

Kongresse, Tagungen, Symposia

2017

22.9.–23.9. Halle (Saale)
**Veränderbarkeit des Genoms:
 Herausforderungen für die Zukunft**
 – Jahresversammlung der
 Leopoldina | [www.leopoldina.org/de/
 veranstaltungen/veranstaltung/
 event/2449](http://www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2449)

22.9.–24.9. Dresden
**8th Dresden Meeting on Insect
 Phylogeny** | [www.senckenberg.de/
 insectphy2017](http://www.senckenberg.de/insectphy2017)

22.9.–24.9. Hamburg
**Joint-Meeting of the German Society
 for Neuropathology and Neuro-
 anatomy (DGNN) and the Scandi-
 navian Neuropathological Society
 (SNS)** | www.dgnn-conference.de

24.9.–26.9. Klosterneuburg (AT)
**15th Meeting of the Austrian
 Neuroscience Association (ANA)** |
[www.austrian-neuroscience.at/
 ana-meetinas](http://www.austrian-neuroscience.at/ana-meetinas)

24.9.–27.9. Bochum
**Molecular Basis of Life – Meeting of
 the German Society for Biochemistry
 and Molecular Biology (GBM)** |
www.molecular-basis-of-life.org

24.9.–27.9. Heidelberg
**EMBL Conference: Centrosomes and
 Spindle Pole Bodies** | www.embl.de

24.9.–29.9. Basel (CH)
**Molecular Mechanisms of Muscle
 Growth and Wasting in Hand Disease**
 | [www.bi.id.ethz.ch/eventsOnline/
 anonymous/events.faces](http://www.bi.id.ethz.ch/eventsOnline/anonymus/events.faces)

25.9.–26.9. Berlin
**9th Annual Conference on Stem Cell
 and Regenerative Medicine** |
[stemcell-regenerativemedicine.
 conferenceseries.com](http://stemcell-regenerativemedicine.conferenceseries.com)

25.9.–27.9. Innsbruck
**9th ÖGMBT Annual Meeting & 8th Life
 Science Meeting: Molecular and Cellular
 Mechanisms of Human Diseases** |
www.oeambt.at/jahrestauna

25.9.–27.9. Ulm
**14th Confocal Raman Imaging
 Symposium** | www.raman.net

26.9.–28.9. Bochum
**Genetics 2017 – Annual Conference
 of the German Genetics Society (GfG)**
 | www.genetics-conference.de

27.9.–29.9. Erlangen
**Wenn Biomaterialien auf Biophysik
 treffen: Innovation ohne Ende** |
 Tel. +49 9131-8528601

27.9.–29.9. Freiburg
**International Symposium on Develop-
 ment of Tissue- and Pathogen-
 specific Cellular Innate Immunity** |
www.innateimmunity-freiburg.org

27.9.–29.9. Konstanz
**International Symposium on Bioorga-
 nic Chemistry (ISBOC-11) & Konstanz
 Symposium Chemical Biology** |
www.uni-konstanz.de/isboc-11

28.9.–29.9. Berlin
**4th Leibniz PhD Student Symposium:
 What Future Do We Have As
 Scientists? Rethinking Scientific
 Publishing and Careers** | [www.
 izw-berlin.de/phdSymposium.html](http://www.izw-berlin.de/phdSymposium.html)

28.9.–29.9. Freiburg
**BrainDisC PhD Conference 2017:
 Understanding Brain Control:
 Network Dynamics, Synaptic
 Plasticity and Neuromodulation** |
[www.bcf.uni-freiburg.de/
 events/conferences-work-
 shops/20170928-phd-conference](http://www.bcf.uni-freiburg.de/events/conferences-workshops/20170928-phd-conference)

28.9.–29.9. Halle (Saale)
**Leopoldina Symposium on Advances
 on Large Animal Models: Bridging
 the Gap between Biomedical
 Research and Clinical Translation** |
[www.leopoldina.org/de/
 veranstaltungen/veranstaltung/
 event/2511](http://www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2511)

28.9.–29.9. Jena
**6th Symposium of the Young
 Physiologists** |
www.junge-physiologen.de

28.9.–30.9. Jena
**12th Conference of the VAAM Special
 Group “Molecular Biology of Fungi”** |
www.vaam-mbf.de

28.9.–30.9. Hamburg
**Therapieresistenzen in der
 Infektionsmedizin – Gemeinsame
 Jahrestagung der Deutschen
 Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
 und des Deutschen Zentrums für
 Infektionsforschung (DZIF)** |
www.dgi-dzif-kongress2017.de

1.10.–6.10. Ascona (CH)
**The Assembly and Function of
 Neuronal Circuits** |
www.asconacircuits.org

2.10.–4.10. Wien (AT)
**3rd International Conference on
 Central Nervous System Disorders
 and Therapeutics** |
cns.conferenceseries.com

4.10. Bern (CH)
**NCCR (National Centres of
 Competence in Research) TransCure
 Symposium on Membrane
 Transporters and Cancer** |
www.nccr-transcure.ch/events

4.10. Jülich
**Towards Biohybrid Systems: Biology
 Meets Engineering – Annual
 Congress of the Helmholtz
 Association** | www.forschung-mie.de

4.10.–6.10. Frankfurt/M.
**New Horizons in Membrane
 Transport and Communication – CRC
 807 International Symposium** |
www.sfb807.de

4.10.–6.10. Jena
**27th Annual Conference of the
 German Society for Cytometry (DGFZ)**
 | www.dgfz.org

4.10.–6.10. Leipzig
**8th Annual Symposium on
 Physics of Cancer** |
conference.uni-leipzig.de/poc/2017

4.10.–7.10. Heidelberg
**EMBO/EMBL Symposium: Seeing is
 Believing – Imaging the Processes of
 Life** | [www.embo-emb1-symposia.org/
 symposia/2017/EES17-08](http://www.embo-emb1-symposia.org/symposia/2017/EES17-08)

4.10.–7.10. Berlin
**11th International Conference on
 Behaviour, Physiology and Genetics
 of Wildlife** | [www.izw-berlin.de/
 welcome-234.html](http://www.izw-berlin.de/welcome-234.html)



14. Jahrestagung
 der Deutschen Gesellschaft für Klinische
 Chemie und Laboratoriumsmedizin



Niederländischen Vereinigung für Klinische
 Chemie und Laboratoriumsmedizin (NVKC)

11. - 14. Oktober 2017
 Weser-Ems-Hallen, Oldenburg

**Laboratoriumsmedizin –
 von „Omics“ und „Big Data“ zur Grundversorgung**

Kurs 1

Morphologische
 Hämatologie 2017 – Sind
 morphologische Kenntnisse
 im Routinelabor noch von
 Bedeutung?

Kurs 2

Liquordiagnostik,
 Schwerpunkt
 Proteinanalytik

Praktische Kurse
 Samstag, 14.10.2017

Kurs 3

Referenzintervalle
 aus großen Datenpools
 mit dem Reference
 Limit Estimator

Kurs 4

Biobanking –
 Implementation
 and routine
 application



Die diesjährigen Schwerpunktthemen finden
 Sie online im aktuellen Vorprogramm.

Kongressleitung
 Kongresspräsident
 Prof. Dr. med Dr.Klaus P. Kohse

Kongressagentur
 m:con - mannheim:congress GmbH
 Rosengartenplatz 2, 68165 Mannheim

Informationen und Registrierung: www.dgkl2017.de

6.10.–8.10. Berlin
19th Annual Meeting Young Active Research in Endocrinology (YARE) | www.endokrinologie.net/veranstaltung/yare-19th-annual-meeting.php

9.10.–10.10. Gießen
1st Gießen Symposium for Insect Biotechnology | www.insekten-biotechnologie.de/en/veranstaltungen.html

9.10.–11.10. Stuttgart
1st German Phage Symposium | 1st-german-phage-symposium.uni-hohenheim.de

10.10. Berlin
Leopoldina Symposium on Synapses as Sensors of Environmental Changes and Molecular Dysfunction | www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2522

11.10.–12.10. Tübingen
Tübinger Systems Neuroscience Symposium 2017 | meg.medizin.uni-tuebingen.de/2017

11.10.–13.10. Berlin
2nd International Symposium on Functional Renal Imaging: Where Physiology, Nephrology, Radiology and Physics Meet | www.mdc-berlin.de/renal

11.10.–13.10. München
Plant Biology for the Next Generation: International Symposium of the SFB 924 (Molecular Mechanisms Regulating Yield and Yield Stability in Plants) | sfb924.wzw.tum.de/index.php?id=72

11.10.–14.10. Heidelberg
EMBO/EMBL Symposium: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements | www.embo-embl-symposia.org

12.10.–13.10. Berlin
National Symposium on Zoonoses Research 2017 | www.zoonosen.net

12.10.–14.10. München
International Bone-Tissue-Engineering Congress 2017 (bone-tec 2017) | www.bone-tec.com

15.10.–17.10. Köln
33rd Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine – Tissue Regeneration, Wound Healing and Fibrosis: Translating Basic Concepts into Regenerative Therapy | www.cmmc-uni-koeln.de/de/events/ernst-klenk-symposium

16.10.–17.10. Braunschweig
2nd Braunschweig Symposium – Actin Dynamics in Health and Disease in the CNS | www.tu-braunschweig.de//brainswick

17.10.–18.10. Jena
4. Bionection Partnering-Konferenz für Technologietransfer in den Life Sciences | www.bionection.com/de/programm

18.10.–20.10. Freiburg
Signals from the Invisible: Nanoscale Compartmentalization of Signaling Processes in Biology and Medicine – SFTI Symposium 2017 | www.sfti2017.de

19.10.–20.10. Genf (CH)
International Conference on Clinical Metagenomics | clinicalmetagenomics.org

19.10.–21.10. Heidelberg
19th EMBL PhD Symposium: Bridging the Gaps – Interdisciplinary Approaches in Life Sciences | phdsymposium.embl.org

23.10.–24.10. Berlin
8th World Congress on Targeting Mitochondria | www.targeting-mitochondria.com

23.10.–25.10. Wien (AT)
7th Symposium on Structural Proteomics | www.structuralproteomics.net

24.10.–27.10. Heidelberg
EMBL Conference on Mammalian Genetics and Genomics: From Molecular Mechanisms to Translational Applications | www.embl.de/training/events/2017/MMM17-01

25.10.–26.10. Frankfurt/M.
Symposium on Dynamics of Adult Stem Cells and Cancer | www.georg-speyer-haus.de/veranstaltungen/sonstige-veranstaltungen.html

25.10.–26.10. Hannover
Leopoldina-Symposium: Wissenschaft braucht Gesellschaft – Wie geht es weiter nach dem March for Science? | www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2518

26.10. Berlin
ScieCon 2017 – Firmenkontaktmesse für Naturwissenschaftler, Pharmazeuten und Mediziner | sciecon.bts-ev.de/berlin

26.10.–27.10. Berlin
5th World Congress on Targeting Microbiota | www.microbiota-site.com

29.10.–1.11. Berlin
Protecting the Code: Epigenetic Impacts on Genome Stability – Conference of the European Association for Cancer Research (EACR) | www.eacr.org/conference/protectingthecode2017

31.10.–2.11. Basel (CH)
European Antibody Congress 2017 | www.terrappinn.com/conference/european-antibody-congress

31.10.–2.11. Basel (CH)
World Immunotherapy Congress 2017 | www.terrappinn.com/conference/world-immunotherapy-congress

1.11.–3.11. Rostock
1st International Conference on Respiratory Pathogens (ICoRP) – The Molecular Biology of Bacterial and Viral Respiratory Infections | icorp.fli.de

2.11.–3.11. Hannover
Conference on HIV Immunity and Eradication | www.volkswagenstiftung.de/en/events/calendar-of-events.html

2.11.–4.11. Heidelberg
EMBO Conference on Quantitative Principles Biology | www.embl.de/training/events/2017/QUN17-01

5.11.–8.11. Heidelberg
EMBO Conference on Cancer Genomics | www.embl.de/training/events

5.11.–10.11. Zürich (CH)
Conference on Soft Matter Interfaces: From Biology to Engineering Applications | www.softmat.mat.ethz.ch/Softmatterinterfaces.html

6.11.–7.11. Frankfurt/M.
2nd International Conference on Autoimmunity | autoimmunity.conferenceseries.com

6.11.–8.11. Frankfurt/M.
2nd International Congress on Epigenetics and Chromatin | epigenetics.conferenceseries.com

8.11.–9.11. Leipzig
Latest Developments in the Diagnosis of Infectious Diseases – Fraunhofer Life Science Symposium 2017 | www.fs-leipzig.com

8.11.–10.11. Weimar
21st Joint Meeting on Signal Transduction: Receptors, Mediators and Genes | www.sigtrans.de/meeting.html

9.11.–10.11. Braunschweig
Jahrestagung AG Vakzine mit EGAI (Europäische Gesellschaft für angewandte Immunologie): Immunmodulation und therapeutische Vakzinierung | sites.google.com/site/alsanafreiburg/home/ak-vakzine

9.11.–10.11. Wien (AT)
21st World Congress and Exhibition on Vaccines, Vaccination and Immunization | vaccinesworld.alliedacademies.com

9.11.–10.11. Halle (Saale)
7. Herbsttreffen der AG Molekularpathologie der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) | www.pathologie-dgp.de

12.11.–14.11. Heidelberg
EMBO/EMBL Symposium: From Single- to Multiomics – Applications and Challenges in Data Integration | www.embo-embl-symposia.org

Enhance your Life Sciences Career!

Firmenkontaktmesse

Viele Firmen - Ein Weg - Dein Job

26. Oktober 2017, 10-17 Uhr

TU Berlin - Lichthof

Straße des 17. Juni 135

10623 Berlin



ScieCon
presented by the bts

www.ScieCon.info

13.11.–15.11. Hamburg
**Frontiers in Structural Systems
 Biology of Host-Pathogen Interactions**
 – Opening Symposium of the Centre
 for Structural Systems Biology (CSSB)
 | cssb-symposium2017.de

13.11.–16.11. Düsseldorf
**Medica 2017 – Weltforum der
 Medizin** | www.medica.de

16.11.–17.11. Berlin
**Neutrophil Extracellular Traps
 Meeting 2017** | www.mpiib-berlin.mpg.de/news/nets-2017

16.11.–17.11. Heidelberg
**EMBL Conference on Revolutions in
 Structural Biology: Celebrating the
 100th Anniversary of Sir John
 Kendrew** | www.embl.de/training/events/2017/JKS17-01

21.11.–22.11. Heidelberg
**From Chromatin to RNA: A Systems
 View on Molecular Mechanisms –
 EMBL-DFG Women in Science
 Network Conference** | www.embl.de/training/events/2017/SFB17-0

27.11.–29.11. Berlin
**Seed and Soil: In Vivo Models of
 Metastasis – Conference of the
 European Association for Cancer
 Research (EACR)** | www.eacr.org/conference/seedandsoil2017

27.11.–29.11. Braunschweig
**10. Forum Wissenschaftskommuni-
 kation** | www.forum-wissenschaftskommunikation.de

29.11.–30.11. Münster
**Münster Conference on Biomolecule
 Analysis** | <https://campus.uni-muenster.de/cu-proteomics/konferenz-2017>

30.11. Frankfurt/M.
**Gene und Lebensmittel: Dechema-Ver-
 anstaltung** | dechema.de/762_+Gene+und+Lebensmittel-p-20066155.html

4.12.–7.12. Wien (AT)
**International Symposium on
 Microbe-Assisted Crop Production –
 Opportunities, Challenges and Needs
 (micROPe 2017)** | www.micrope.org

5.12.–7.12. Heidelberg
**EMBL Conference on Lifelong Learning
 in the Biomedical Sciences** | www.embl.de/training/events/2017/LLL17-01

7.12.–9.12. Leipzig
20th Lipid Meeting Leipzig |
www.lipidmeeting.de

2018

12.2.–13.2. Basel (CH)
**Metabolism and Signaling in the
 Life Sciences – LS2 Annual Meeting
 2018** | annual-meeting.ls2.ch

14.2.–16.2. Hannover
**Lost in the Maze? Navigating
 Evidence and Ethics in Translational
 Neuroscience – Herrenhausen Confe-
 rence** | www.volkswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html

16.2.–17.2. Hamburg
**Norddeutsche Hormon- und
 Stoffwechselfrage** | www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

18.2.–21.2. Bochum
**70. Jahrestagung der Deutschen
 Gesellschaft für Hygiene und
 Mikrobiologie (DGHM)** |
www.dghm-kongress.de

26.2.–1.3. Göttingen
**3rd German Pharm-Tox Summit: A
 Joint Meeting – 84th Annual
 Meeting of the German Society for
 Experimental and Clinical
 Pharmacology and Toxicology (DGPT)
 and 20th Annual Meeting of the
 Association of Clinical Pharmacology
 (VKliPha)** | www.gpts-kongress.de

11.3.–14.3. Heidelberg
**EMBO | EMBL Symposium: Tissue
 Self-Organisation – Challenging the
 Systems** | www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-01

14.3.–16.3. Bonn
**61. Deutscher Kongress für Endokri-
 nologie** | www.endokrinologie.net/veranstaltung/61-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php

10.4.–13.4. München
**Analytica 2018 – 26. Internationale
 Fachmesse für Labortechnik, Analytik,
 Biotechnologie und Analytica
 Conference** | www.analytica.de

15.4.–18.4. Wolfsburg
**Jahrestagung 2018 der Vereinigung
 für Allgemeine und Angewandte
 Mikrobiologie (VAAM)** |
www.vaam-kongress.de

Workshops

2017

22.9. Berlin
12th Mini-Herpesvirus Workshop |
www.g-f-v.org/node/578

25.9.–29.9. Magdeburg
**Imaging of the Synaptic
 Organization** | nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2017/10.php

25.9.–29.9. Konstanz
**Konstanz Autumn School Chemical Bio-
 logic** | www.uni-konstanz.de/isboc-11/autumn-school-chemical-biology

26.9.–27.9. Wien (AT)
**Human Pluripotent Stem Cell Culture
 (iPSC/ESC) and Neural Differentiation
 – Stem Cell Workshop of the Institute
 of Molecular Biotechnology** |
www.imba.oeaw.ac.at/seminars-events

27.9.–29.9. Tauberbischofsheim
**16th Workshop of the Study Group
 “Immunobiology of Viral Infections”
 of the Society for Virology (GFV)** |
gfv-immunviro.de.cool

27.9.–29.9. Tübingen
**Biology of Bacteria Producing
 Natural Products – International
 VAAM-Workshop 2017** |
vaamworkshop2017.ziemertlab.com

2.10.–6.10. München
**Beyond the Precautionary Principle?
 International Summer School on
 Ethical, Legal and Societal Aspects of
 Genome Editing in Agriculture** |
www.ttn-institut.de/summerschool

8.10.–11.10. Berlin
**EMBO Workshop: Molecular and
 Cellular Biology of Septins** |
meetings.embo.org/event/17-septins

8.10.–13.10. Freiburg
**Analysis and Models in Neuro-
 physiology** | nwg.glia.mdc-berlin.de/de/courses/method/2017/11.php

10.10.–13.10. Freiburg
**Capacity-Building Workshop:
 Whole-Genome Sequencing for
 Clinical Microbiology and Hospital
 Epidemiology** | escmid.pulselinks.com/event/13183

11.10.–13.10. Hannover
**Assessing the Security Implications
 of Genome Editing Technology –
 International Workshop** | www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2491

12.10. Frankfurt/M.
**Molekularpathologische Diagnostik –
 4. Workshop-Update der Deutschen
 Pathologischen Gesellschaft (DPG)** |
www.pathologie-dgp.de/pathologie/veranstaltungen

19.10.–20.10. Berlin
**Workshop on Campylobacter, Arco-
 bacter and Related Organisms (CARO
 2017)** | www.vetmed.fu-berlin.de/einrichtungen/institute/we08/caro2017

8.11.–10.11. Schöntal
**Revolutionizing Cell Biology Tools for
 Virology – 16th Workshop “Cell Biolo-
 gy of Viral Infections” of the Society for
 Virology (GFV)** | www.gfv-cellviro.de

13.11.–15.11. Leimen
**EMBO Workshop: Self-Leadership for
 Female Scientists** | lab-management.embo.org/dates/sl-13-15-november-2017

22.11.–24.11. Lübeck
5th Translational DZIF-School |
www.dzif-autumn-school.de

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungsveranstaltungen etc. finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen, Schulungs- bzw. Kurslisten oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Kurse veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

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

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

11.10. Heidelberg
Promocell Academy: Enzymatische Analysen und Enzymkinetik | www.promocell-academy.com

19.10.–20.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Troubleshooting | www.promocell-academy.com

23.10.–24.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs | www.promocell-academy.com

25.10.–27.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Aufbaukurs | www.promocell-academy.com

30.10.–31.10. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Western Blot | www.promocell-academy.com

14.11.–15.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie | www.lab-academy.de

15.11.–17.11. Heidelberg
Promocell Academy: Techniken zur Analyse von Protein-Protein- und Protein-DNA-Interaktionen | www.promocell-academy.com

16.11.–17.11. München
Lab-Academy-Intensivkurs: ELISA | www.lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

7.11.–8.11. Heidelberg
Promocell Academy: Industrielle Zellkulturtechnik | www.promocell-academy.com

9.11.–10.11. Heidelberg
Promocell Academy: Prozesstechnik für Zellkultur-Bioreaktoren | www.promocell-academy.com

10.11.–10.12. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Basiskurs Biotechnologie – Good Manufacturing Practice (Wochenendkurs) | www.glaesernes-labor-akademie.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

11.10.–12.10. Potsdam
Klinkner-Seminar: LC/MS-Kopplung | www.klinkner.de

23.10.–24.10. Potsdam
Klinkner-Seminar: HPLC-Basiskurs – Grundlagen der Methodenentwicklung | www.klinkner.de

25.10. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs für die Qualitätskontrolle | www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

25.10.–26.10. München
Dr.-Bichlmeier-Kombi-Seminar: Intensivkurs HPLC – Basiswissen für die Qualitätskontrolle, Troubleshooting und Methodenoptimierung | www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

25.10.–26.10. Potsdam
Klinkner-Seminar: HPLC-Fortgeschrittenenkurs – Methodenentwicklung und -optimierung | www.klinkner.de

27.10. Potsdam
Klinkner-Seminar: HPLC-Fortgeschrittenenkurs – Spezialtechniken | www.klinkner.de

26.10. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Troubleshooting und Methodenentwicklung | www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

6.11.–7.11. Freising
Klinkner-Seminar: GC-Kurs für Fortgeschrittene – Wege zu Empfindlichkeit und Qualität | www.klinkner.de

16.11. Gießen
GDCh-Kurs: Wirkungsbezogene Analytik mit HPTLC-Bioassay-HRMS | www.gdch.de/fortbildung

20.11. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie | www.dr-bichlmeier.de/seminare-2017-analytik

MIKROBIOLOGIE

18.9.–20.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Mikrobiologie und Einführung in die Qualitätskontrolle | www.promocell-academy.com

28.9.–29.9. Heidelberg
Promocell Academy: Mikrobiologische Qualitätskontrolle | www.promocell-academy.com

10.10.–11.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | www.lab-academy.de

7.11.–8.11. München
Lab-Academy-Fortbildung: Mikrobielle Qualitätskontrolle | www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

3.10.–6.10. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | www.embl.de/training/events/2017/DAT17-02

5.10.–6.10. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Workshop MLPA | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/201.html>

9.10.–11.10. Leipzig
Introduction to R in Biology | <http://ecseq.com>

9.10.–11.10. Zwenkau
Genovia-Laborkurs: Epigenetik | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/145.html>

9.10.–13.10. Heidelberg
EMBL Course: Liquid Biopsies | www.embl.de/training/events/2017/LIQ17-01

12.10.–13.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Realtime-PCR | www.lab-academy.de

13.10. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: CRISPR/Cas – Grundlagen und praktische Anwendung | www.glaesernes-labor-akademie.de

MOLEKULARBIOLOGIE

24.9.–1.10. Heidelberg
EMBO Practical Course on Synthetic Biology in Action: Programming Bacteria to Do Amazing Things | <http://events.embo.org>

16.10.–17.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Genome Editing | www.lab-academy.de

19.10.–20.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Next-Generation-Sequencing | www.lab-academy.de

19.10.–20.10. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Real-Time-PCR | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/215.html>

23.10.–25.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Basiswissen Molekularbiologie | www.lab-academy.de

23.10.–25.10. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: FISH und Sky | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/194.html>

24.10.–25.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Validierung bioanalytischer Methoden | www.lab-academy.de

26.10.–27.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Realtime-PCR | www.lab-academy.de

30.10.–31.10. Heidelberg
Promocell Academy: Klonierungsstrategien | www.promocell-academy.com

30.10.–31.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: PCR | www.lab-academy.de

2.11.–3.11. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Auswertung medizinischer Sequenzdaten | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/180.html>

6.11.–8.11. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Grundlagen der Molekularbiologie | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/187.html>

MOLEKULARBIOLOGIE

6.11.–10.11. Heidelberg
EMBL Course: Next Generation Sequencing – Enrichment Based Targeted Re-sequencing | www.embl.de/training

6.11.–10.11. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekularbiologie | www.lab-academy.de

9.11.–10.11. Heidelberg
Promocell Academy: Next Generation Sequencing & Library Preparation | www.promocell-academy.com

13.11. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: CRISPR/Cas Advanced – All You Need to Get Your Project Running | www.glaesernes-labor-akademie.de

13.11.–16.11. Heidelberg
EMBL Course: Next Generation Sequencing – Amplicon Based Targeted Re-sequencing | www.embl.de/training/events

14.11.–17.11. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekularbiologie | www.lab-academy.de

22.11.–24.11. Heidelberg
Promocell Academy: Aufbaukurs Realtime-PCR – Genexpressionsstudien | www.promocell-academy.com

23.11.–24.11. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Workshop MLPA | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/201.html>

27.11.–29.11. Zwenkau
Genovia-Laborkurs: Epigenetik | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/145.html>

27.11.–8.12. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Fachkraft für Molekularbiologie – Intensivkurs mit TÜV-Zertifikat | www.glaesernes-labor-akademie.de

28.11.–29.11. Heidelberg
Promocell Academy: PCR in der medizinischen Diagnostik und Gen-Diagnostik | www.promocell-academy.com

29.11.–1.12. Heidelberg
EMBL Course: Next Generation Sequencing – Whole Genome Sequencing Library Preparation | www.embl.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

25.9.–26.9. Heidelberg
Promocell Academy: Durchflusszytometrie | www.promocell-academy.com

25.9.–28.9. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Chromosomenpräparation und -analyse | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/497.html>

26.9.–29.9. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: MACSQuant Instrument Training | www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

27.9.–28.9. Heidelberg
Promocell Academy: Cell Sorting | www.promocell-academy.com

27.9.–29.9. Heidelberg
Promocell Academy: Aufbaukurs Zellkultur | www.promocell-academy.com

9.10.–11.10. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting | www.promocell-academy.com

9.10.–11.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Assays in der Zellkultur | www.lab-academy.de

12.10.–13.10. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: T Cell Flow Cytometry – Analyzing Antigen-Specific T Cells Extra- and Intracellularly | www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

12.10.–13.10. Heidelberg
Promocell Academy: Primärkultur aus Tumorgewebe | www.promocell-academy.com

12.10.–13.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Primärzellkultur | www.lab-academy.de

15.10.–20.10. Heidelberg
EMBO Practical Course on Humanized Mice in Biomedical Research | www.embl.de/training/events/2017/HUM17-01

16.10.–19.10. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur unter GMP | www.promocell-academy.com

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

17.10.–18.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Licht- und Fluoreszenzmikroskopie | www.promocell-academy.com

18.10.–20.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur | www.lab-academy.de

23.10.–24.10. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests | www.promocell-academy.com

24.10.–27.10. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: MACSQuant Instrument Training | www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

25.10. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Apoptose-Assay | www.promocell-academy.com

26.10.–27.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Viraler Gentransfer | www.lab-academy.de

2.11. Heidelberg
Promocell Academy: Zellbanken und Kryokonservierung von Zellkulturen | www.promocell-academy.com

3.11.–4.11. Heidelberg
Promocell Academy: Immunhistochemie Färbemethoden | www.promocell-academy.com

7.11.–8.11. Heidelberg
Promocell Academy: Fluoreszenzmikroskopie lebender Zellen | www.promocell-academy.com

7.11.–10.11. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: MACSQuant Instrument Training | www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

8.11.–9.11. Heidelberg
Eppendorf/EMBL-Seminar: Microinjection into Adherent Cells – Theory and Practical Exercises | www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

13.11.–16.11. Zwenkau
Genovia-Praxistraining: Chromosomenpräparation und -analyse | <http://biotechnologie-weiterbildung.de/497.html>

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

25.9.–28.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Research Leadership for Group Leaders | <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

26.9. Hamburg
Eppendorf-Seminar: Dosiersysteme im Labor – Grundlagen, Wartung und Qualitätssicherung | www.eppendorf.com/DE-de/service-support

9.10. Bonn
DHV-Seminar: Karriere und Berufung – Wie werde ich Professor/Professorin? | www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

9.10.–12.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Research Leadership for Group Leaders | <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

17.10. Mannheim
DHV-Seminar: Fundraising für Hochschulen | www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

17.10.–19.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Research Leadership for Postdocs | <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

18.10.–20.10. Heidelberg
EMBL Course: Software Carpentry | www.embl.de/training/events/2017

23.10.–26.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Research Leadership for Group Leaders | <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

6.11.–9.11. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Research Leadership for Group Leaders | <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

7.11. Bonn
DHV-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur | www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

14.11. Berlin
DHV-Seminar: Drittmittelinwerbung und -verwaltung | www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

Vorträge, Seminare, Kolloquien

BASEL

Montag, 25. September

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70 | **M. Berney**, New York: **Trapping *M. tuberculosis* in its nutritional autonomy**

17:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 411 | **B. Maier**, Köln: **Watching bacterial gene transfer**

BERLIN

Dienstag, 26. September

9:15 Uhr | Seminar | Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **S. Naundorf**, Berlin: **Role of Th cells in pain sensitization during joint Inflammation**

10:30 Uhr | Seminar | Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Charitéplatz 1, SR 1+2 | **P. Martin**, Bristol: **Live imaging of inflammation in wound healing and cancer**

Donnerstag, 28. September

16:15 Uhr | Seminar | Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Charitéplatz 1, SR 1+2 | **H. V. Fernandes**, Lissabon: **Innate lymphoid cells and the second brain**

Dienstag, 17. Oktober

9:15 Uhr | Seminar | Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **L. Bauer**, Berlin: **T cell/B cell cooperation in inflamed lung tissue**

BERN

Freitag, 22. September

13:15 Uhr | Seminar | Institut für Infektionskrankheiten, Friedbühlstr. 51, HS | **J. Jores**, Bern: **Deciphering virulence traits in *Mycoplasma* using synthetic genomics**

Mittwoch, 18. Oktober

12:15 Uhr | Seminar | Institut für Pharmakologie, SR INO-F 703 | **R. Zenobi**, Zürich: **Exhalomics by ambient mass spectrometry**

BONN

Donnerstag, 12. Oktober

17:00 Uhr | Kolloquium | Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Campus Rheinbach, Von-Liebig-Str. 20, | **D. Wild**, Bonn / **K. Konstantynowski**, Bonn: **Detektion von Explosivstoffen mittels Laserbohren / Detektion, Klassifizierung und Identifikation der Explosivstoffe – Erfolg bringender Einsatz einfacher Sensorik in einem komplexen Szenario**

DRESDEN

Donnerstag, 28. September

11:00 Uhr | Vortrag | Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics (MPI-CBG), Pfotenhauerstr. 108, Auditorium (Big Half) | **S. Johnsen**, Durham (USA): **The biophysics of organismal transparency: Three tales from glass catfish, cleaner shrimp, and hyperiid amphipods**

Dienstag, 17. Oktober

17:00 Uhr | Seminar | Technische Universität, Andreas-Schubert-Bau, Zellescher Weg 19, Hörsaal 28 | **T. Reinard**, Hannover: **Wolffia – eine Wasserlinse mit Potential: Vom Genom zur biotechnologischen Nutzung**

FRANKFURT

Donnerstag, 28. September

15:30 Uhr | Seminar | Georg-Speyer-Haus, Institut für Tumorbiologie & experimentelle Therapie, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, Hörsaal | **M. Potente**, Bad Nauheim: **Metabolism, metabolites and endothelial plasticity**

Donnerstag, 5. Oktober

15:30 Uhr | Seminar | Georg-Speyer-Haus, Institut für Tumorbiologie & experimentelle Therapie, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, Hörsaal | **A. Ernst**, Frankfurt: **A highly specific inhibitor targeting the effector binding site of Ras**



Seit Jahrhunderten verändert der Mensch das Erbgut von Tieren durch Zucht. Heute sind Forscher jedoch in der Lage mit verschiedenen Techniken zur Genmodifikation, wie der DNA-Mikroinjektion oder der Kultivierung und Mutagenese von embryonalen Stammzellen, direkt in das Erbgut einzugreifen und gezielt Merkmale von Organismen zu verändern. Welche Techniken und Methoden Forscher anwenden, um transgene Mauslinien zu erhalten, und wozu sie diese einsetzen, erklärt **Benoît Kanzler** am **27. September** in **Freiburg**.

FREIBURG

Dienstag, 26. September

13:00 Uhr | Seminar | Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Stübweg 51, HS | **A.-M. Lennon-Duménil**, Paris: **Dendritic cell migration: From microfluidics to *in vivo* imaging**

Mittwoch, 27. September

11:00 Uhr | Seminar | Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Stübweg 51, Hörsaal | **B. Kanzler**, Freiburg: **Von Mäusen, Menschen und Mausmodellen**

Donnerstag, 5. Oktober

13:00 Uhr | Seminar | Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Stübweg 51, Hörsaal | **J. Brüning**, Köln: **Inflammatory signaling in obesity and metabolic disease**

Donnerstag, 12. Oktober

13:00 Uhr | Seminar | Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Stübweg 51, Hörsaal | **E. Dermizakis**, Genf: **Contribution of non-coding DNA to complex disease and cancer**

HALLE

Donnerstag, 28. September

18:15 Uhr | Kolloquium | Institut für Physiologische Chemie, Hollystr. 1, 1. OG, SR III | **M. J. Schmitt**, Saarbrücken: **Compartmental A/B toxin trafficking in yeast**

HAMBURG

Donnerstag, 28. September

16:15 Uhr | Vortrag | Campus Forschung N27, EG, Raum 14 | **K.-L. Garm Spindler**, Aarhus: **Circulating DNA in Gastro-Intestinal Cancer – current knowledge and future perspectives**

Donnerstag, 5. Oktober

16:00 Uhr | Vortrag | Campus Lehre N55, 2. OG, Raum 210/11 | **S. Loges**, Hamburg: **TAMR targeting – From bench to bedside**

Donnerstag, 12. Oktober

14:00 Uhr | Seminar | Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Falkenried 94, EG, Raum 1.82 | **C. Bagni**, Lausanne: **The molecular basis of brain wiring and social behaviour**

HEIDELBERG

Mittwoch, 27. September

16:00 Uhr | Seminar | Medizinische Uniklinik, Im Neuenheimer Feld 410, Hörsaal | **D. Jäger**, Heidelberg: **Immuntherapie**

Mittwoch, 4. Oktober

13:00 Uhr | Seminar | Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften (IZN), Im Neuenheimer Feld 306, Hörsaal 2 | **C. Wolf**: **Neural correlates of auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia**

15:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Small Operon | **B. Pulverer**: **Research ethics and publishing**

HEIDELBERG

Montag, 9. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, The Operon | **R. Holmdahl**, Stockholm: **Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation the three stages of an autoimmune disease like rheumatoid arthritis**

Mittwoch, 18. Oktober

16:00 Uhr | Seminar | Medizinische Uniklinik, Im Neuenheimer Feld 410, Hörsaal | **A. Krämer**, Heidelberg: **Carcinoma of unknown primary**

INNSBRUCK

Donnerstag, 28. September

17:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, L.EG.220 | **M. Bouvier**, Montréal: **Molecular and structural determinants of GPCR functional selectivity; impacts for drug discovery**

KÖLN

Montag, 2. Oktober

16:00 Uhr | Seminar | CMMC, Gebäude 66, Robert-Koch-Str. 21, SR | **C. Grimm**: **Splicing alterations in chronic lymphocytic leukemia**

Mittwoch, 11. Oktober

12:00 Uhr | Seminar | CECAD, Joseph-Stelzmann-Str. 26, EG, Hörsaal | **E. Rugarli**: **Mitochondrial biogenesis and its regulation**

LANGEN

Mittwoch, 4. Oktober

16:00 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Institut, BfArM, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Hörsaal | **R. L. de Swart**, Rotterdam: **Measles pathogenesis studies in non-human primates**

Dienstag, 10. Oktober

14:15 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Institut, BfArM, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS | **D. Trono**, Lausanne: **Transposable elements, their domesticators, and the uniqueness of human biology**

MARBURG

Montag, 2. Oktober

13:15 Uhr | Seminar | Max Planck Institute for Terrestrial Microbiology, Karl-von-Frisch-Str. 10, HS | **S. Dedysh**, Moskau: **Northern wetlands: A world of unique microbes with difficult characters**

Montag, 9. Oktober

18:15 Uhr | DPhG-Vortrag | Institut für Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6 | **D. Heider**, Marburg: **Big data for medical diagnostics**

Montag, 16. Oktober

13:15 Uhr | Seminar | Max Planck Institute for Terrestrial Microbiology, Karl-von-Frisch-Str. 10, Hörsaal | **I. Berg**, Münster / **D. Grohmann**, Regensburg: **Endless diversity of autotrophic CO₂ fixation pathways / Same same but different – Insights into the structure and function of archaeal Argonaute**

MÜNCHEN

Freitag, 22. September

11:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, MPIB, Molecular Medicine, Raum i 8/10 | **J. Eble**, Münster: **To be or not to be ... an agonist of a2b1 integrin**

Montag, 25. September

11:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, MPIB, Molecular Medicine, Raum i 8/10 | **K. J. Green**, Chicago: **Evolutionary repurposing of cadherins to diversify tissue functions**

Dienstag, 26. September

14:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, Max-Planck-Institut, T-Geb., KSR | **C. Rabouille**, Utrecht: **Secretion under stress: The key role of Sec16**

Donnerstag, 28. September

17:15 Uhr | Seminar | SFB 924 | WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12 | **M. Wrzaczek**, Helsinki: **Cysteine-rich receptor-like kinases are an evolutionarily diverse group of kinases and regulate ROS production and signaling**

Montag, 2. Oktober

10:00 Uhr | Kolloquium | LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2, B01.027 | **H. Jin**, Riverside: **Cross-Kingdom RNAi and small RNA trafficking in plant-fungal interactions**

Mittwoch, 4. Oktober

17:15 Uhr | Kolloquium | LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2, KHS | **J. S. Parkinson**: **Dissecting the three-protein brain of a bacterium – *E. coli's* chemosensory array**

Donnerstag, 5. Oktober

17:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, Max-Planck-Institut für Biochemie, T-Gebäude, Hörsaal | **E. Conti**: **Molecular mechanisms of eukaryotic RNA degradation**

17:15 Uhr | SFB 924 | Wissenschaftszentrum Weihenstephan (WZW), Emil-Ramann-Str. 2, HS 12 | **S. Arrivault**, Golm: **From fixation to end-product synthesis: Following the path of carbon in C3 and C4 plants by dynamic 13CO₂ labelling**

MÜNCHEN

Montag, 9. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, Max-Planck-Institut für Biochemie, T-Gebäude, KHS | **K. Tachibana-Konwalski**, Wien: **How the genome is reorganized during zygotic reprogramming to totipotency**

Donnerstag, 12. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, BMC, Kleines Auditorium, N02.040 | **D. Reinberg**: **Epigenetics – One genome, multiple phenotypes**

17:00 Uhr | Seminar | Campus Martinsried, Max-Planck-Institut für Biochemie, T-Gebäude, HS | **C. Turck**: **Biosignature discovery – From omics to molecular pathways**

MÜNSTER

Mittwoch, 11. Oktober

16:00 Uhr | Seminar | Institut für Humangenetik, Vesaliusweg 12-14, Hörsaal | **F. Chalmel**, Rennes: **Spermatogenesis in modern humans: How did we succeed our hybrid speciation?**

QUEDLINBURG

Donnerstag, 5. Oktober

14:00 Uhr | Kolloquium | Julius Kühn-Institut (JKI), Erwin-Baur-Str. 27, Hörsaal 1/2 | **T. Kühne**: **Kulturpflanzen als alternative Wirte für Humanpathogene – Mechanismen der Übertragung**

TÜBINGEN

Freitag, 29. September

11:15 Uhr | Vortrag | Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Max-Planck-Haus, Spemannstr. 36, Hörsaal | **T. Wada**, Kyoto (Japan): **Mathematical modeling of motion sickness based on cybernetic model of vestibular systems and its application to vehicle passengers**

Freitag, 13. Oktober

11:15 Uhr | Vortrag | Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik, Max-Planck-Haus, Spemannstr. 36, HS | **C. I. Petkov**, Newcastle (England): **What makes us human? Sequence learning, language evolution and the primate brain**

*Langener Wissenschaftspreis 2017***Dienstag, 26.09.2017**

9:30-12:15 Uhr | Kolloquium | Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Hörsaal

FINALRUNDE

C. Müller-Tidow, Heidelberg: **Stammzellprogramme bei der Akuten Myeloischen Leukämie: Selbsterneuerung und Therapieresistenz**

G. Krönke, Erlangen: **Regulative Mechanismen der Immuntoleranz und deren Bedeutung für Autoimmunerkrankungen**

R. Kramann, Aachen: **Perivaskuläre Progenitorzellen als neues therapeutisches Target in Organfibrose und Atherosklerose**

C. Könecke, Hannover: **Adaptive Immunantwort humaner $\gamma\delta$ T-Lymphozyten gegen das Zytomegalievirus**

P. Bacher, Berlin: **Regulatorische T-Zellen: natürlicher Schutzschild gegen Allergieentwicklung**



Im Gegensatz zu Menschen und Singvögeln können die meisten Tiere Laute nicht in strukturierten Sequenzen von sich geben. Einige könnten aber dennoch in der Lage sein, Zusammenhänge in Lautsequenzen zu erkennen, die auf einer „künstlichen Grammatik“ basieren. Ob Primaten diese Fähigkeiten besitzen, untersuchen Neuropsychologen unter anderem mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI), mit der sich aktive von inaktiven Gehirnarealen unterscheiden lassen. Wie die fMRI-Experimente der Sprachforscher im Detail aussehen und welche Erkenntnisse sie zur Evolution der Sprache liefern, erläutert **Christopher I. Petkov** am **13. Oktober** in **Tübingen**.

WIEN

Freitag, 22. September

10:30 Uhr, Seminar | Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)/Gregor Mendel Institute (GMI), Dr.-Bohr-Gasse 3, Hörsaal | **T. Yoshimori**, Osaka (Japan): **Autophagy: Its membrane dynamics and implications in diseases**

Freitag, 22. September

11:30 Uhr, Seminar | GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, Orange SR | **N. Talbot**, Exeter (England): **Investigating the biology of plant infection by the rice blast fungus *Magnaporthe oryzae***

Montag, 25. September

10:00 Uhr | Seminar | GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, Orange SR | **K. van Doninck**, Namur: **Genomic evidence for ameiotic evolution and genetic exchanges in the bdelloid rotifer *Adineta vaga***

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, HS | **T. Steitz**, New Haven (USA): **From the structure and function of the ribosome to new antibiotics**

Donnerstag, 28. September

11:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, HS | **D. Agard**, San Francisco: **Protein folding as an allosteric strategy: The yin and yang of chaperone-mediated client activation**

14:00 Uhr | Seminar | VBC 5, HS A&B | **J. Gailer**, Calgary: **Application of metalomics tools to probe and modulate metal exposure-disease relationships**

Mittwoch, 18. Oktober

11:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus-Biocenter 1, Hörsaal | **G. Sienski**, Cambridge: **Molecular dysfunctions underlying Alzheimer's Disease**

ZÜRICH

Freitag, 22. September

16:00 Uhr | Seminar | UZH, Biochemie, Winterthurerstr. 190, Raum Y44H11 | **M. Cecchini**, Straßburg: **Gating and allosteric modulation in pentameric neurotransmitter receptors: A molecular dynamics perspective**

Freitag, 29. September

12:15 Uhr | Kolloquium | Tierspital, Winterthurerstr. 270, SR, TBA 00.05 | **S. Nur**, Zürich: **IL-23 ensures viability of neutrophils and monocytes during experimental systemic candidiasis**

Dienstag, 3. Oktober

8:30 Uhr, Seminar | Institut für Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y17-H-05 | **K. Haenraets**: **The role of spinal Gbx1 neurons in pain processing**

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Physiologisches Institut, Winterthurerstr. 190, Raum Y23 K52 | **E. Dolgodilina**, Zürich: **Investigation of glutamine homeostasis in the brain interstitial fluid: Methodology and mouse models**

Mittwoch, 4. Oktober

17:30 Uhr | Seminar | Klinik für Neuroradiologie, Frauenklinikstr. 10, Raum Nord1, C 307 | **V. Huynh**, Zürich: **An update on structural and functional neuroimaging results in chronic pain and spinal cord injury**

Dienstag, 10. Oktober

8:30 Uhr | Seminar | Institut für Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Y17-H-05 | **S. Bernardez**: **The synaptic transcriptome and proteome – Controlled by clock, driven by sleep**

ZÜRICH

Dienstag, 10. Oktober

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Physiologisches Institut, Winterthurerstr. 190, Raum Y23 K52 | **M. Kölling**, Zürich: **Role of the non-coding RNA Malat1 in ischemic kidney injury**

Donnerstag, 12. Oktober

18:15 Uhr | Vortrag | UZH Zentrum, Eingang Karl-Schmid-Str. 4, Raum KO2-F-180 | **M. Sánchez**, Zürich: **Über Biodiversität und Ursprünge – Domestikation als Modell für die Evolution**

Dienstag, 17. Oktober

8:30 Uhr | Seminar | Institut für Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y17-H-05 | **M. Zünd**: **Lighting up metabolism in the wake**

12:00 Uhr | Seminar | Uni Irchel, Physiologisches Inst., Winterthurerstr. 190, Raum Y23 K52 | **K. Kappler**, Zürich: **Anti-carbohydrate antibodies in inflammatory bowel disease**

12:30 Uhr | Seminar | Institut für molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, Hörsaal Y35-F-32 | **P. de Pablo**, Madrid: **Atomic Force Microscopy of virus capsids uncover the interplay between mechanics, structure and function**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Termine“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Website ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de

IMPRESSUM

Laborjournal 24. Jahrgang | Heft 9/2017

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer †
und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10,
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-0
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
Fax. +49-761-3 57 38
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Winfried Köppelle,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Winfried Köppelle (-29 25 882)
Harald Zähringer (-29 25 886)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

freshidea@fotolia,
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Julia Eckhoff, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Sigrid März, Juliet Merz, Andrea Pitzschke,
Mario Rembold, Chris Schlag, Larissa
Tetsch, Annette Tietz, Hans Zauner

Bankverbindung:

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

Stellenanzeigen



FMI
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research




INTERNATIONAL PhD PROGRAM

IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
November 20, 2017

Next deadline:
May, 2018

> Epigenetics
 > Neurobiology
 > Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research



UKR
Universitätsklinikum
Regensburg



Caritas -
Krankenhaus
St. Josef

Wir suchen

MTA, BTA oder MTLA (m/w)

(Vollzeit nach TV-L, zunächst für 2 Jahre)

in der Forschungsabteilung „Experimentelle Immunologie“ (Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Caritaskrankenhaus St. Josef, UK Regensburg). Wir erforschen zelluläre, molekulare und immunologische Mechanismen verschiedener Therapiemodalitäten des Mammakarzinoms *in-vitro* und in präklinischen Tiermodellen (sog. Humanisierte Mäuse).

Sie bringen mit:

- Abgeschlossene Ausbildung zum Medizinisch-Technischen bzw. Biologisch-Technischen Assistenten o.ä.
- Erfahrung in tierexperimenteller Arbeit (idealerweise FELASA-Zertifikat)
- Beherrschung gängiger Methoden der Zellkultur
- Motivation, Zuverlässigkeit und Teamfähigkeit

Sie erwartet:

- Eine abwechslungsreiche und anspruchsvolle Aufgabe im dynamischen Umfeld der Biomedizin
- Der Einsatz und das Erlernen eines breiten, experimentellen Methodenspektrums und die Möglichkeit zur aktiven Mitgestaltung in einem Team mit flacher Hierarchie

Bitte senden Sie uns Ihre aussagekräftige Bewerbung ausschließlich per **Email** und bevorzugt in nur einem pdf Dokument. Die Stelle ist ab sofort besetzbar. Schwerbehinderte werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Kontakt: PD Dr. Anja Kathrin Wege, AG Experimentelle Immunologie, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Caritaskrankenhaus St. Josef, UK Regensburg, anja.wege@ukr.de

www.t5-jobmesse.de



T5 JobMesse

HAMBURG - 11.10.2017

Für Ingenieure, Naturwissenschaftler,
Informatiker & Technische Assistenten (m/w)

ANZEIGEN IM SERVICETEIL

Wenn Sie eine Stellen- oder Kongressanzeige schalten wollen, erreichen Sie uns per E-Mail (stellen@laborjournal.de), telefonisch (0761-2925885) oder per Fax (0761-35738).

Preise für Stellen- und Kongressanzeigen

Anzeigen mit Logo und Rahmen (Grundpreis s/w)

1/1 Seite (185 x 260 mm)	1.950,- Euro
1/2 Seite (90 x 260 mm oder 185 x 130 mm)	1.040,- Euro
1/3 Seite (90 x 195 mm)	830,- Euro
1/4 Seite (90 x 130 mm)	590,- Euro
1/6 Seite (90 x 100 mm)	480,- Euro
1/8 Seite (90 x 65 mm)	380,- Euro

Stellenanzeigen im Textformat (ohne Rahmen, ohne Logo):
12,- Euro pro Zeile (die Zeile etwa 65 Zeichen)

Alle Printanzeigen mit Rahmen und Logo erscheinen zusätzlich kostenlos auf unserem Online-Stellenmarkt! Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns einen Text und die erforderlichen Bilddateien zuschicken.

Farbzuschläge

390,- Euro bis 1.100,- Euro

Alle Preise verstehen sich zuzüglich 19% Mehrwertsteuer.

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Ausgabe 10-2017 (erscheint am 11.10.2017): **27.09.2017**

Ausgabe 11-2017 (erscheint am 08.11.2017): **23.10.2017**

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail (stellen@laborjournal.de).



Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik an der Technischen Universität München



Das **Deutsche Herzzentrum München des Freistaates Bayern – Klinik an der Technischen Universität München** – bietet als international renommierte Klinik der Maximalversorgung mit seinen 1.100 Beschäftigten fachbezogene Medizin auf höchstem Niveau.

Das **Institut für Anästhesiologie** sucht für das blutgruppenserologische Labor/Blutdepot zum nächstmöglichen Zeitpunkt in Teilzeit (50 %) einen

Medizinisch-technischen Laborassistenten – MTLA (m/w)

Ihr Aufgabengebiet:

Die Tätigkeit umfasst die gesamte Blutgruppenserologie, einschließlich Antikörperdifferenzierungen und Blutgasanalysen sowie Untersuchungen mit Point-Of-Care-Methoden (ROTEM®, MULTIPLATE®).

Ihr Profil:

- Qualifikation als MTLA (m/w) bzw. Abschluss in Kürze
- Kenntnisse im Umgang mit Automatisierung in der Immunhämatologie von Vorteil
- Teamfähigkeit sowie selbstständige und eigenverantwortliche Arbeitsweise
- Versierte EDV-Kenntnisse
- Flexibilität zur Übernahme von Bereitschafts- und Wochenenddiensten

Unser Angebot:

- Eine abwechslungsreiche, vielseitige Tätigkeit in einem internationalen Umfeld
- Vergütung nach dem TV-L, inklusive Jahressonderzahlung zuzüglich betriebliche Altersvorsorge
- Attraktives Arbeitgeberangebot (z. B. Sportprogramm, Kindertagesstätte, Personalverkauf Krankenhausapotheke, Jobticket)

Das Deutsche Herzzentrum München fördert die berufliche Gleichstellung von Frauen und Männern. Schwerbehinderte Menschen werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt eingestellt.

Besuchen Sie auch unsere Homepage: www.dhm.mhn.de oder nutzen Sie den nebenstehenden QR-Code.

Ihre Ansprechpartner:

- PD Dr. Martin, Stv. Direktor Institut für Anästhesiologie Telefon-Nr. 089 1218-4611
- Herr Schmid, Leitung Personalgewinnung Telefon-Nr. 089 1218-1734

Ihre Bewerbung senden Sie bitte elektronisch in einer PDF-Datei (nicht größer als 5 MB) bis zum 06.10.2017 an:



Deutsches Herzzentrum München, Personalverwaltung, Lazarettstraße 36, 80636 München, Bewerbung@dhm.mhn.de

Helfen. Heilen. Forschen. Das Bergmannsheil

Wir sind das Bergmannsheil. Das deutschlandweit einzige Universitätsklinikum im Verbund der berufsgenossenschaftlichen Kliniken. Wir vereinen universitäre Maximalversorgung auf höchstem Niveau mit unserer besonderen berufsgenossenschaftlichen Verantwortung, Unfallverletzte und Menschen mit Berufskrankheiten nach bestmöglichen Standards zu behandeln. Mehr als 2.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter versorgen jährlich über 80.000 Patienten ambulant und stationär – menschlich, kompetent und mit Spitzenmedizinischen Lösungen. 23 Kliniken, Institute und Abteilungen mit 707 Betten stehen für hoch spezialisiertes Know-how über das gesamte Leistungsspektrum.

Weitere Informationen unter www.bergmannsheil.de

Spitzenmedizin braucht Spitzenkräfte – heute und morgen. Wir freuen uns auf Sie!

Das Heimer-Institut für Muskelforschung an der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik sucht Sie zum nächstmöglichen Zeitpunkt als

Biologie-Laborant oder Biologisch-technischer Assistent (w/m)

Vollzeit/Teilzeit; zunächst befristet auf drei Jahre mit der Option auf Entfristung

Ihre Aufgaben:

- Durchführung verschiedener Experimente (Molekularbiologie, Biochemie, Zellbiologie, Mikroskopie)
- Die Haltung von und Arbeit mit Labormäusen zum Zwecke der Therapieentwicklung
- Organisation der Arbeitsabläufe in einem Labor der Grundlagenforschung
- Dokumentation und Auswertung von Daten

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Ausbildung in einem der o. g. Berufsfeldern
- FELASA B-Lizenz bzw. Besitz einer Ausnahmegenehmigung nach § 9 TierSchG
- Erfahrungen im Arbeiten unter GLP- und GMP-Bedingungen
- Erfahrungen im molekularbiologisch-biochemischen Arbeiten sowie der Kultivierung von Säugerzellen
- Hohe Motivation zur Forschungstätigkeit und organisatorisches Geschick
- Kenntnisse der englischen Sprache
- Hohe Fach- und Sozialkompetenz, kombiniert mit Belastbarkeit und Flexibilität
- Kooperationsbereitschaft mit anderen Berufsgruppen

Unser Angebot:

- Die Mitarbeit in attraktiven Projekten der klinisch-orientierten Grundlagenforschung im Rahmen der neu besetzten Heimer-Forschungsprofessur für Translationale Myologie
- Die Möglichkeit zur mehrmonatigen Einarbeitung am Institut für Biochemie I der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik zu Köln
- Interdisziplinäres Zusammenarbeiten in einer exzellenten Arbeitsgruppe
- Die Vereinbarkeit von Beruf und Familie im Rahmen einer Fünf-Tage-Woche
- Neben umfangreichen Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten ein breites Angebot zur Gesundheitsförderung der Mitarbeiter
- Vergütung nach TV BG Kliniken
- Betriebliche Altersvorsorge sowie die Möglichkeit der Entgeltumwandlung inkl. der Absicherung gegen Berufsunfähigkeit

Weitere Informationen:

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung (Motivation, Lebenslauf, Methodenspektrum, Kopien relevanter Zeugnisse, ggf. Referenzen) mit allen üblichen Unterlagen bis spätestens **30.09.2017** an:

bewerbung@bergmannsheil.de

oder

**Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum
Bergmannsheil gGmbH
Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik
Herrn Prof. Dr. Christoph Clemen
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum**

Die Inklusion von Menschen mit Behinderung entspricht unserem Selbstverständnis und wir begrüßen daher ihre Bewerbung.



STIFTUNG EXPERIMENTELLE BIOMEDIZIN

Die STIFTUNG EXPERIMENTELLE BIOMEDIZIN
nimmt Bewerbungen entgegen für die

Peter Hans Hofschneider Stiftungsprofessur für Molekulare Medizin

Die Stiftung experimentelle Biomedizin, eine schweizerische Stiftung mit Sitz in Zürich, vergibt 2018 wieder eine Forschungsprofessur zu Ehren des Lebenswerkes von Herrn Prof. Dr. Dr. Peter Hans Hofschneider (14.02.1929 – 23.07.2004), welcher wesentliche Beiträge zur Forschung im Bereich der Molekularen Medizin geleistet hat.

Ziel der *Peter Hans Hofschneider Stiftungsprofessur* ist es, Nachwuchswissenschaftler/Innen zu fördern, welche auf dem Gebiet der Molekularen Medizin tätig sind und sich durch herausragende wissenschaftliche Leistungen auszeichnen. Durch die *Peter Hans Hofschneider Stiftungsprofessur* soll es Ihnen ermöglicht werden, eine eigene Arbeitsgruppe zu etablieren.

Die Bewerber/Innen sollten junge Forscher sein, welche nach der Promotion über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren eine intensive Forschungstätigkeit betrieben haben und sich durch erfolgreich abgeschlossene Forschungsarbeiten, belegt durch Publikationen, in einem der folgenden Gebiete auszeichnen:

- Molekulare Hepatogastroenterologie;
- Molekulare Dermatologie;
- Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen.

In der *Peter Hans Hofschneider Stiftungsprofessur* enthalten sind das Gehalt des Gruppenleiters für eine Dauer von bis zu fünf Jahren (Gehalt einer Assistenzprofessur) sowie das Gehalt für eine Doktorandenstelle und CHF 50'000.00 für die laufenden Kosten.

Die Bewerber/Innen müssen für die Dauer der Forschungsprofessur an einer Hochschule oder Forschungsinstitution oder aber in einer Klinik in der Schweiz, Deutschland oder Österreich tätig sein.

Die Frist zur Einreichung der Bewerbungsunterlagen endet am 1. November 2017. Für die Bewerbungsrichtlinien wird auf folgende Homepage verwiesen: (www.hofschneider-stiftungsprofessur.ch).



Sie suchen
einen
neuen Job?

**Stellenangebote
auf www.laborjournal.de**

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt ist inklusive!



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



Das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München widmet sich mit 1.161 Betten und rund 5.500 Mitarbeitern der Krankenversorgung, der Forschung und der Lehre. Jährlich profitieren rund 60.000 Patienten von der stationären und rund 240.000 Patienten von der ambulanten Betreuung. Das Klinikum ist ein Haus der Supra-Maximalversorgung, das das gesamte Spektrum moderner Medizin abdeckt. Seit 2003 ist das Klinikum rechts der Isar eine Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaats Bayern.

Die **II. Medizinischen Klinik und Poliklinik** des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (**Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid**) sucht **zum 01.10.2017 oder später** eine/n überdurchschnittlich motivierte/n Mitarbeiter/in als

Biologisch Technische/r Assistent/in (BTA)

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit den molekularen Grundlagen gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Im Rahmen des Forschungsprojektes sollen Signalwege, die bei der Tumorentstehung im Gastrointestinaltrakt eine Rolle spielen, in transgenen Tiermodellen und humanen Gewebeproben identifiziert und funktionell validiert werden. Dabei kommt ein breites Spektrum molekularbiologischer, biochemischer und zellbiologischer Techniken zur Anwendung, die eigenverantwortlich durchgeführt werden sollen.

Forschungsschwerpunkte:

- eine gute apparative Ausstattung, eine intensive Einarbeitung und ein engagiertes, interdisziplinär arbeitendes Team.
- Vergütung nach TV-L

Ihr Profil:

- Sie verfügen über eine abgeschlossene Ausbildung zur/m BTA
- Sie haben eingehende molekularbiologische und biochemische Kenntnisse und tierexperimentelle Erfahrung
- Freude am Erlernen neuer Arbeitstechniken
- Interesse an einer abwechslungsreichen, selbständigen und verantwortungsvollen Tätigkeit in der molekularbiologischen Tumorforschung

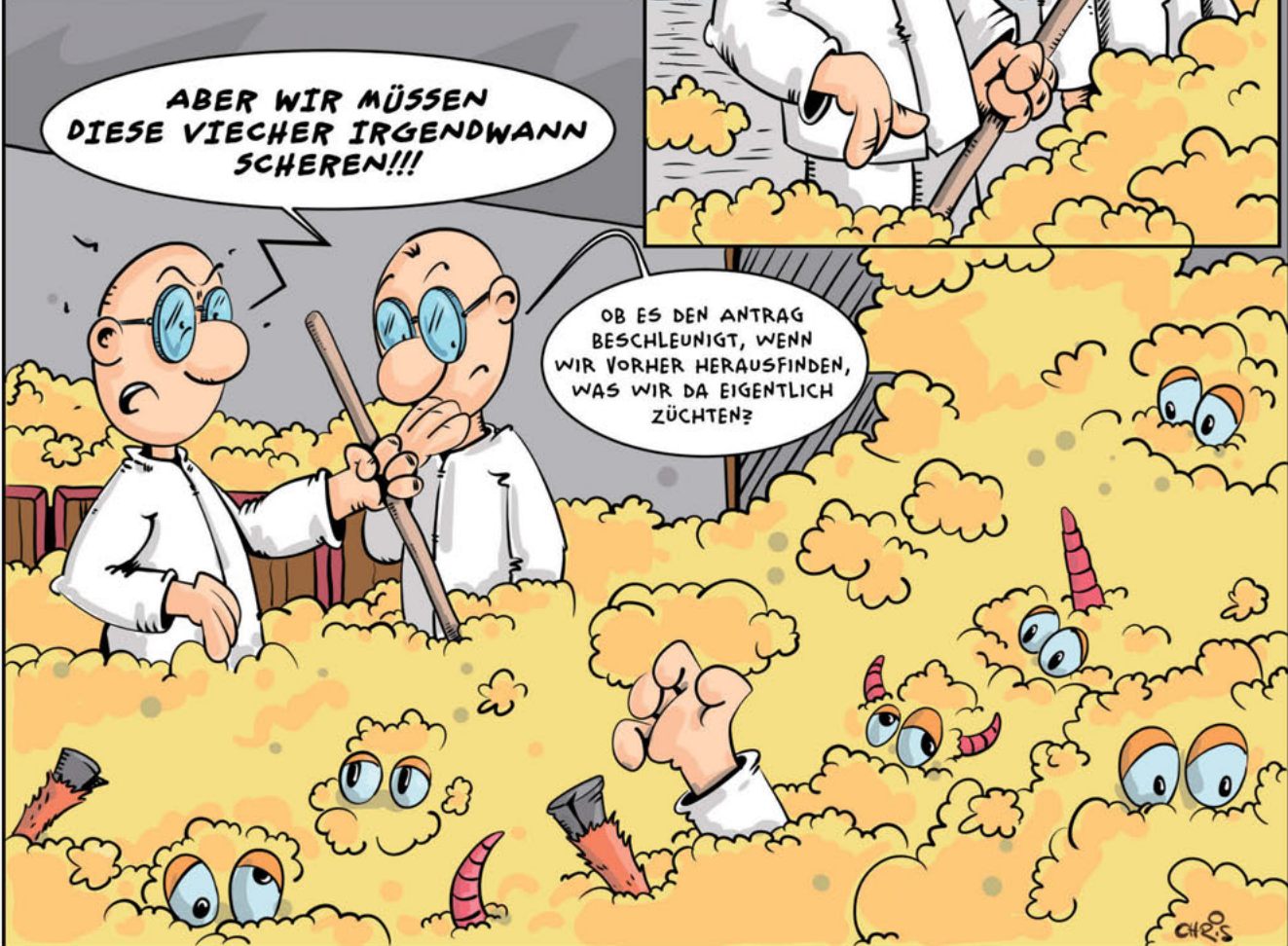
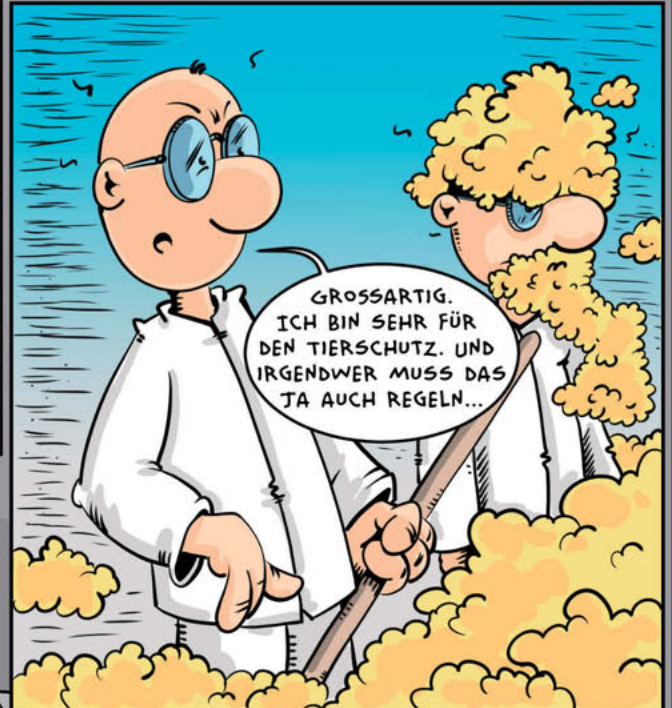
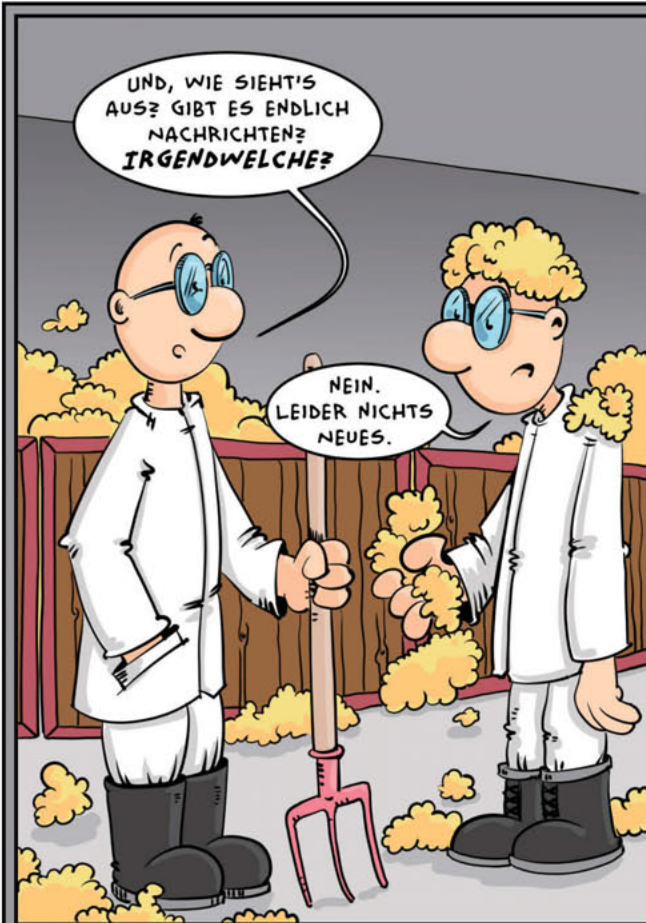
Schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Sollten wir Ihr Interesse geweckt haben, freuen wir uns über Ihre aussagekräftige und vollständige Bewerbung möglichst per E-Mail in einem zusammengefassten PDF-Dokument an:

Dr. Nina Schönhuber oder
Prof. Dr. Dieter Saur,
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
II. Medizinische Klinik
Ismaningerstr. 22
81675 München

E-Mail: nina.reiff@tum.de oder

E-Mail: dieter.saur@tum.de



Lösungsmittel von ROTH

**Einfach
die beste
Lösung.**

- Optimaler Einsatz in jedem Bereich
- Für jede Anwendung das geeignete Lösungsmittel
- Gleichbleibend hohe Qualität für zuverlässige Analyse-Ergebnisse
- Faire Preise bei höchster Qualität

Wir sind die Experten für Chemikalien, Laborbedarf und Life Science.

Bestellen Sie unter:

Tel. 0800 5699000 · www.carlroth.com



Zuverlässige Produkte für Ihren Gene Editing CRISPR/Cas Workflow

Vertrauen Sie unserer Expertise auch im Bereich **Engineering Genes**. Nutzen Sie unsere stetig wachsende **EnGen** Produktlinie und weitere Produkte für Ihre CRISPR/Cas Experimente (Produktauswahl):

EnGen Cas9 NLS

Das rekombinante Protein für exzellente Editing Effizienzen

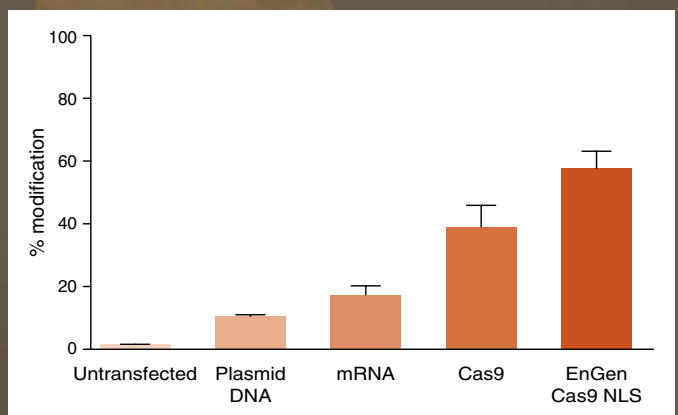
EnGen sgRNA Synthesis Kit

Herstellung von spezifischer sgRNA
in nur 1 Stunde

EnGen Mutation Detection Kit

Bequeme Quantifizierung der Editing Effizienz

Erhalten Sie exzellente Gene Editing Effizienzen mit NEBs rekombinanter EnGen Cas9 NLS.



Gene Editing Effizienzen (gemessen in % Modifikation nach T7 Endonuclease I Assay) nach Transfektion von Cas9 als Plasmid-DNA, mRNA oder Protein (sgRNA-RNPs) inkl. sgRNA (plasmidcodiert bzw. synthetische RNA) in HEK293-Zellen. Plasmid DNA und mRNA codierten für Cas9 2xNLS (N- und C-terminal), vergleichbar mit NEBs EnGen Cas9 NLS.

Besuchen Sie unsere Webseite unter:

www.neb-online.de/cas

Lassen Sie sich persönlich beraten:

Tel.: 0800/246-5227 (in DE)

bzw. 00800/246-52277 (in AT)