LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 4/2020

Biotech vs. Corona

Virenkrieg

DNA-SYNTHESE
Enzymatisch statt chemisch

THEORIE GEKIPPT
Das Geheimnis des Membran-Messfühlers

GRÜNE GENTECHNIK
Moderne Hexenverfolgung

Cited in over 7,000 publications

FastDNA™ SPIN Kit for Soil

A Gold Standard for Metagenomics Applications

High quality DNA ready-to-use for NGS and qPCR

- ✓ **THOROUGH LYSIS** (in seconds) of any microorganism present in present in environmental and fecal samples.
- ✓ **READY-TO-USE DNA** for quantitative and qualitative characterization of microbial communities.
- ✓ **EXCELLENT REPRODUCIBILITY** for optimum assay-to-assay consistency.
- ✓ **TOTAL REMOVAL OF HUMIC ACIDS AND PCR INHIBITORS** for successful investigation of microbial diversity.

A Complete Solution for Microbiome Research

SAMPLE PREPARATION

DNA/RNA EXTRACTION & PURIFICATION

MP

MP Bio Europe
custserv.eur@mpbio.com
00800.7777.9999

Learn more at **www.mpbio.com**

Coronale Sackgasse

Sagt gerade ein Virologe im Fernsehen: „Die beste Waffe im Krieg gegen das Coronavirus ist der gesunde Menschenverstand!"… Wir sind verloren! Die meisten von uns sind unbewaffnet!!! Das ist übrigens der einzige Virologen-Witz auf der ansonsten gut bestückten Webseite *schlechtewitze.com*.

Macht man über Virologen keine Witze, oder weiß der Volksmund am Ende gar nicht so richtig, was ein Virologe überhaupt ist? Und selbst wenn die Bevölkerung inzwischen ahnt, welches das Forschungsgebiet von Virologen sein könnte – nämlich Viren, am liebsten Coronaviren – sind viele dennoch verwirrt darüber, dass die Begriffe Mikrobiologe und Epidemiologe synonym verwendet werden. Sie sind nicht zu unrecht irritiert, sind doch Virologen auf jeden Fall Mikrobiologen, nicht aber zwangsläufig Epidemiologen. Hmmm.

Verstanden haben die Menschen aber, dass die Virologen jetzt offensichtlich die Politik bestimmen. Sie beraten die Regierung, und diese wiederum setzt die Vorschläge um – beispielsweise Versammlungsverbote – und versucht die Folgen dieser Einschränkungen abzumildern, vor allem durch Geld. Dass die Politik quasi sofort und weitgehend kompromisslos die Vorschläge der Wissenschaftler umsetzt, ist ein noch nie dagewesener Vorgang in der deutschen Geschichte. Der endgültige Sieg des Rationalismus gegen den immerwährenden Interessensausgleich als Triebfeder der Politik? Wird die Politik jetzt auch Wissenschaftlern folgen, wenn es um Grüne Gentechnik geht? Wird sie den Klimaforschern und Biologen folgen, wenn es um den Klimawandel geht? Sicher nicht!

Nach der Corona-Krise wird die Wirtschaftswunder-Mentalität der Fünfzigerjahre heraufbeschworen. Der rauchende Schornstein wird zum Symbol für die wiedererstarkende deutsche Wirtschaft. Da wird es schwierig werden, Politiker und Volk für das Klima zu „erwärmen".

Aber selbst an diesen Punkt müssen wir erst einmal gelangen. Haben uns die Virologen noch recht zielsicher in die Quarantäne befördert, eiern sie doch gewaltig herum, wenn es um die Frage geht, wie wir aus dieser Nummer wieder herauskommen.

Wie kommen wir da wieder raus? *Foto: olly/adobes*

Warten auf den Impfstoff? Das kann mindestens ein Jahr dauern. Bis dahin wäre nicht nur unsere Wirtschaft, sondern auch so manche Familie oder Ehe zerrüttet. Und auch der deutsche Staat würde an seine finanziellen Grenzen stoßen. Ganz zu schweigen von den Millionen Arbeitslosen, die dann von eben diesem Staat leben müssten.

Oder die Quarantäne aufheben? Das Virus wüten lassen, auf Herdenimmunität setzen und vorher „nur" die Risikogruppen isolieren? Alte ab 65? Diabetiker, Asthmatiker? Das beträfe mehrere Millionen Mitbürger. Die müssten mit Lebensmitteln versorgt oder gepflegt werden. Sie bräuchten teilweise medizinische sowie wahrscheinlich psychologische Betreuung. Zudem gibt es durchaus auch viele jüngere Menschen, die nicht zur Risikogruppe gehören und dennoch infolge von Corona gerade mit dem Erstickungstod ringen. Wie viele Tote aus der Nicht-Risikogruppe wären akzeptabel? Diese Frage möchten inzwischen nicht einmal mehr Boris Johnson und Donald Trump beantworten müssen.

Verstohlen schielen wir nach China. Keine neuen Infektionen mehr! Nur noch Einreisende sind infiziert, und die wandern natürlich sofort in strengste Quarantäne. In Hubei wird jetzt das Leben – vor allem natürlich das Wirtschaftsleben – peu à peu wieder freigegeben. Ein vermeintlicher Sieg gegen das Virus!

Aber: Nur durch strengste Sanktionierung und lückenlose Überwachung ihrer Bürger sind die Chinesen nach langen und qualvollen drei Monaten an diesen Punkt gekommen. Und diesen Zustand werden sie nur halten können, wenn sie sich zum Ausland hin weiter abschotten und die Überwachung auf hohem Niveau aufrechterhalten. Aber das wollte die Regierung dort ohnehin immer schon.

Die Frage ist, ob diese Vorgehensweise auf uns übertragbar ist. Totale (Einzel-)Quarantäne, völlige Kontrolle und Abschottung nach außen? Das würde die Grenzregionen – und Deutschland besteht vorwiegend aus solchen – schwer treffen; die Menschen und die Wirtschaft. Es würde Jahre dauern, das europäische Geflecht erneut herzustellen und wir hätten wieder ein Europa aus Nationalstaaten. Was für ein Opfer!

Politik und Wissenschaft haben uns nach Hause geschickt. Die Frage ist jetzt, ob sich jemand traut, uns da wieder rauszuholen. Zweifel kommt auf.

INHALT

NACHRICHTEN

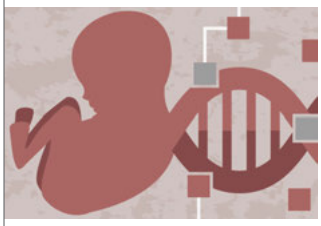
6 Das besondere Foto: „Mandel-Blues“ / Comic: Forscher Ernst

8 Fokussiert: *Inkubiert* / Forschungsplatz Schweiz

10 Frisch gepreist: Heinz-Maier-Leibnitz-Preise 2020 / Alexander-Schmidt-Preis 2020

11 Frisch gefördert: Zellgift-Testplattform / COVID-19-Impfstoff-Initiative / BMBF-Förderung für persönliche Therapien

HINTERGRUND



14 Grüne Gentechnik, die moderne Hexenverbrennung

18 Embryonenschutzgesetz in der Kritik: Gespräch mit Jochen Taupitz (Mannheim)

SERIEN

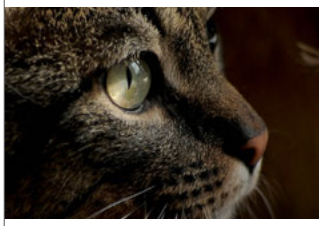
22 Wissenschaftsnarr (28): *Registered Reports*: Was wir von Columbus lernen könnten

25 Erlebnisse einer TA (134): Das Gurkenmysterium

41 Wirkstoffe des Monats (6): mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2

64 Wo gibt's Geld? (13): Die Hertie-Stiftung: Hirn und Demokratie – eine gute Mischung

JOURNAL-CLUB



26 Journal-Club kompakt – Special Coronavirus

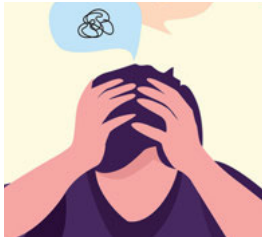
27 Schöne Biologie: Grenzkonflikte

28 Neurowissenschaft in Salzburg: Wie das Hirn Töne vorhersagt

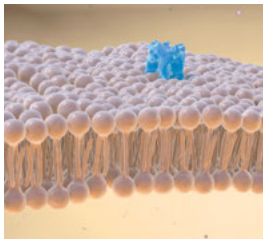
30 Membranforscher in Homburg: Überraschung beim molekularen Messfühler

32 Augen auf in Dresden: Ungewöhnliche DNA-Anordnung bei nachtaktiven Säugern

34 Stichwort des Monats: Phylosymbiose



Die öffentlichen Meinungen zur Grünen Gentechnik gehen weit auseinander, obwohl sich die Wissenschaft gemeinhin einig ist. So mancher Forscher bekommt dabei die Ablehnung der Gentechnologie bitter zu spüren – ein Beispiel aus Zürich. ***Seite 14***



Lipidmembranen sind für das Überleben einer Zelle essenziell. Ihre Funktion und Viskosität werden deshalb kleinlichst überprüft. Was die Zelle dazu genau misst, hat Membranforscher ziemlich überrascht.
Mehr ab ***Seite 30***

Unser Titelthema: Biotech vs. Corona

Weltweit versuchen Biotech- und Pharmaunternehmen die COVID-19-Pandemie einzudämmen. Ihre Waffen: diagnostische Werkzeuge, Therapeutika und Impfansätze. Dabei kommt auch aus dem deutschsprachigen Raum tatkräftige Unterstützung. Mehr ab ***Seite 42****.*

STATISTIK

36 Publikationsanalyse: Verhaltensneurowissenschaften

WIRTSCHAFT

40 Wirtschafts-News

42 SARS-Coronavirus-2: Biotechnologischer Ausnahmezustand

46 Firmenporträt: X-ZELL (Singapur)

48 Produktübersicht: Mikrotiterplatten

56 Neue Produkte

METHODEN

57 Tipps und Tricks: DNA-Extraktion aus Pflanzen

58 Methoden-Special: Enzymatische DNA-Synthese

62 Neulich an der Bench: RIM-Mikroskopie

SONSTIGES

25 Impressum

35 Preisrätsel: Die Vielpresserin

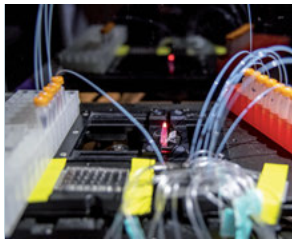
74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

67 Kongresse

70 Fortbildungen

72 Stellenmarkt



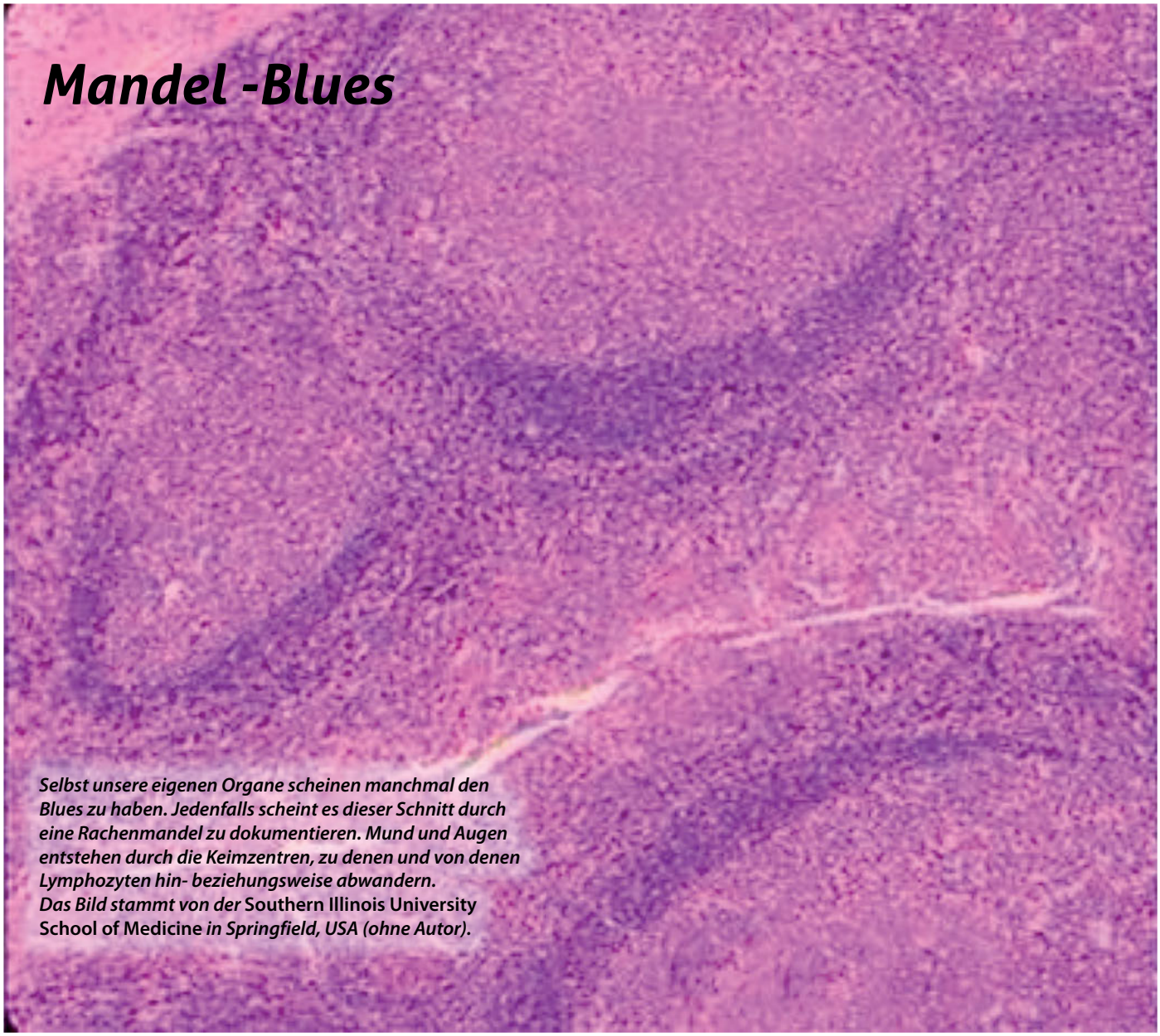
Mit der enzymatischen DNA-Synthese könnte es eines Tages gelingen, sehr lange DNA-Sequenzen an einem Stück herzustellen. Mehr als hundertfünfzig Basenpaaren schaffen die enzymatischen Synthesizer bisher aber nicht, und auch die Fehlerrate ist noch zu hoch. ***Seite 58***

www.facebook.de/laborjournal

@Lab_Journal

www.laborjournal.de

Mandel -Blues



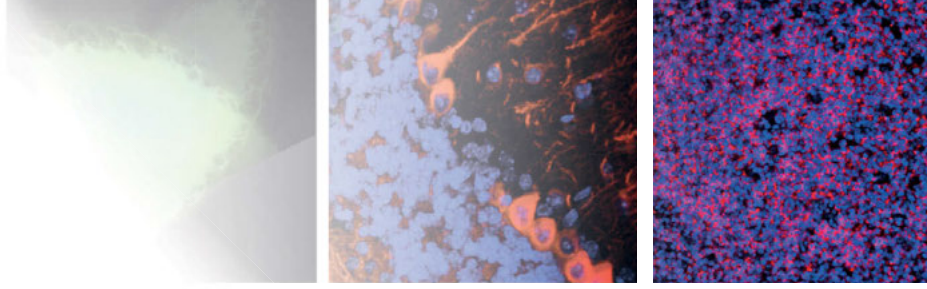
Selbst unsere eigenen Organe scheinen manchmal den Blues zu haben. Jedenfalls scheint es dieser Schnitt durch eine Rachenmandel zu dokumentieren. Mund und Augen entstehen durch die Keimzentren, zu denen und von denen Lymphozyten hin- beziehungsweise abwandern.
Das Bild stammt von der Southern Illinois University School of Medicine *in Springfield, USA (ohne Autor).*

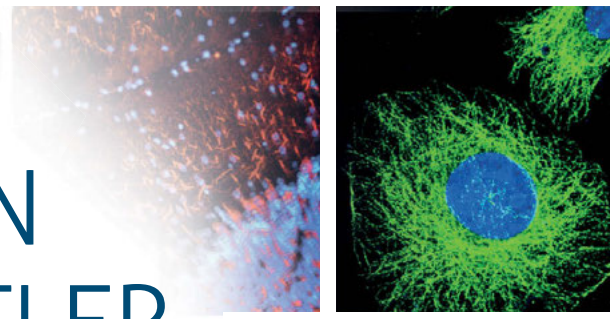
Forscher Ernst

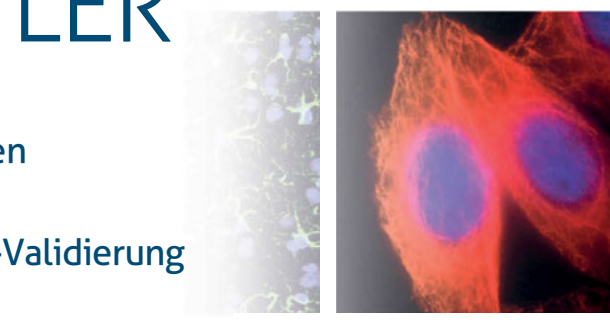
von Rafael Florés

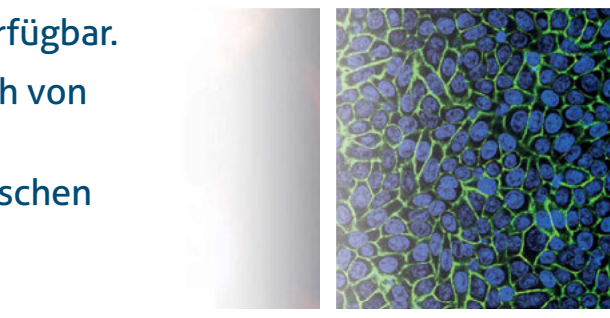
proteintech®

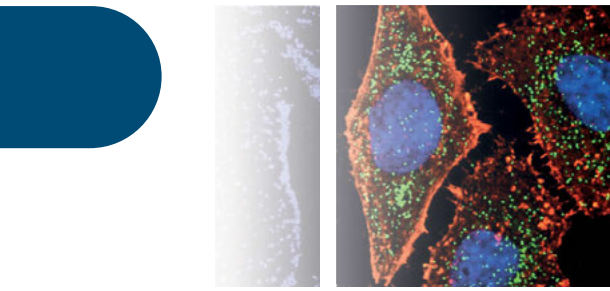
Antibodies | ELISA kits | Proteins











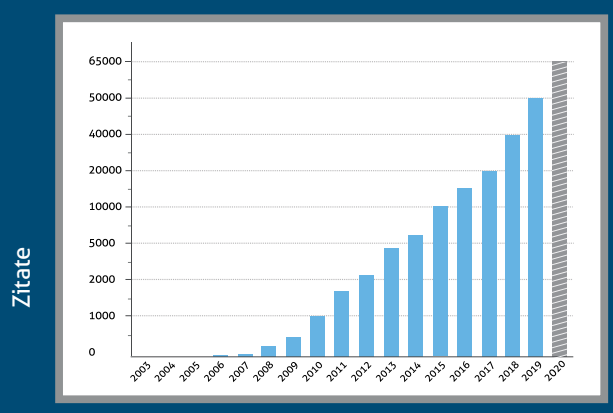
ANTIKÖRPER VON WISSENSCHAFTLERN FÜR WISSENSCHAFTLER

- Alle der über 13.000 Antikörper werden von internen Wissenschaftlern hergestellt und validiert.
- Erstes Antikörperunternehmen, das eine Knockdown-Validierung zum Nachweis der Antikörperspezifität durchführt.
- Open Access-Validierungsdaten auf der Website verfügbar.
- Verbesserte Antikörperstabilität durch den Gebrauch von vollständigen Proteinen als Immunogen.
- Erzielen Sie optimale Ergebnisse mit produktspezifischen Protokollen.

Proteintech-Antikörper wurden über 65.000 Mal in Publikationen weltweit zitiert

Erhältlich bei **ptglab.com**

Produkte von Proteintech wurden weltweit in über 65.000 Publikationen zitiert



Proteintech Produktpalette:

- Poly- und monoklonale Antikörper gegen 13.000 Zielproteine
- CoraLite Fluoreszenzfarbstoff-konjugierte Antikörper NEU
- Neutralisierende Antkörper NEU
- In humanen Zellen exprimierte Humankine Proteine
- Vorgefärbte Protein Standards
- ELISA Kits

Inkubiert

Stellen Sie sich vor: Sie stoßen auf einen Artikel, der laut Titel für Ihr Forschungsprojekt interessant sein könnte – und sehen sogleich, dass er zurückgezogen wurde. Einen Klick weiter sind Sie bei der Retraction Notice *– und lesen lediglich die dünnen Worte:* „This article has been withdrawn."

„Kryptischer geht's nicht mehr", denken Sie. Und zurück bleiben Fragen. Wer hat den Artikel zurückgezogen? Waren es die Autoren, der Editor – oder alle zusammen? Und warum wurde das Paper zurückgezogen? Gab es Messfehler? War etwas nicht reproduzierbar – und wenn ja, was genau? Traten Inkonsistenzen in den Daten zutage, sodass die Schlussfolgerungen nicht mehr haltbar waren? Oder schlimmer: Hat da jemand schlampig gearbeitet? Womöglich sogar bewusst Daten gefälscht?

„Wenn die so wenig dazu schreiben, wird es wohl Fälschung sein", denken Sie. „Die wollen die Autoren halt nicht an den Pranger stellen." Und schon haben Sie den Autoren womöglich Unrecht getan.

Wundern muss das bei derart „zurückhaltender" Informationspolitik allerdings nicht. Zumal das Beispiel keinen Einzelfall darstellt. Kürzlich erst präsentierte etwa ein vietnamesischer Autor eine Analyse von zweitausend Retraction Notices *aus den Jahren 1975 bis 2019* (Learn. Publ., *doi: 10.1002/leap.1282). Eines seiner Ergebnisse: Über die Hälfte spezifizierte nicht, wer die* Retraction *initiiert hatte, fast jede zehnte war gar ohne jeglich* Notice *erschienen. Und wenn die Gründe für die Rücknahme erklärt wurden, dann oft nur ansatzweise und kaum nachvollziehbar.*

Diese fehlende Transparenz ist sicher ein Hauptgrund dafür, dass Retractions *einen derart schlechten Ruf haben. Mit der Folge, dass Journals sie am liebsten vermeiden oder wenigstens ganz weit hinten verstecken möchten. Schlimmer aber ist, dass die vielen ehrlichen Forscher, die redliche Mängel in ihren eigenen Artikeln aufspüren und via* Retraction *den Kollegen anzeigen wollen, daher Angst vor Stigmatisierung haben müssen. Dass es ihnen vorkommen muss, als schlüge ihnen ein zurückgezogenes Paper eine hässliche Narbe in die Publikationsliste.*

Dabei halten sie gerade damit einen der höchsten Werte unserer Wissenschaftskultur hoch: die Selbstkorrektur. Eigentlich gehören sie dafür gelobt und gepreist.

Ralf Neumann

Fokussiert

Forschungsplatz Schweiz

Kein Geld aus Brüssel?

Etwa 94 Milliarden Euro will sich Europa sein nächstes Forschungs- und Innovationsprogramm „Horizon Europe" (2021–2027) kosten lassen. Wie gehabt können sich alle Länder der Europäischen Union (EU) auf dessen Fördertöpfe bewerben – zwei „externe" Länder jedoch müssen ihre Teilnahme-Bedingungen erst noch aushandeln: Großbritannien und die Schweiz. Und das kann dauern. Denn erst wenn sich die EU-Länder über den Haushalt, die gesetzliche Grundlage und die konkrete Ausgestaltung des Programms einig sind, können auch die Außenstehenden mitreden.

Am gegenwärtigen „Horizon-2020"-Programm nahm und nimmt die Schweiz, mit zeitweiliger Ausnahme, als „vollassoziiertes Land" teil – ebenso wie Island, Norwegen oder Armenien. Die Fördermöglichkeiten unterscheiden sich nicht von denen eines EU-Landes – was im Falle der Schweiz ab und an dazu führte, dass sie als Nicht-EU-Land letztlich finanziell mehr rausbekam, als sie reinsteckte, um teilnehmen zu können.

Die EU will dieses Ungleichgewicht nun „korrigieren", weshalb eine Vollassoziierung wie bisher für die Schweiz nicht gesichert ist. Als mögliche Szenarien kommen auch eine Teilassoziierung oder eine Beteiligung als Drittstaat in Frage. Dazu werden die Verhandlungen diesmal zusätzlich erschwert, da die EU der Schweiz kaum ein besseres Angebot machen kann als dem abtrünnigen Großbritannien. Und dann steht auch noch ein Update der bilateralen Abkommen zwischen der EU und der Schweiz auf dem Plan, die neben den Handels- auch die Forschungsbeziehungen regeln. Sollte es hier zu keiner baldigen Einigung kommen, könnte auch dies die „Horizon-Europe"-Teilnahme beeinflussen.

Vielleicht sind die bilateralen Abkommen aber ohnehin bald Geschichte, denn im Mai steht eine Volksabstimmung an, die die Beziehungen zwischen der EU und der Schweiz auf einen weiteren Prüfstein stellen könnte. Es geht abermals um das Lieblingsthema der rechtspopulistischen Schweizerischen Volkspartei (SVP): die Zuwanderung. Mit der sogenannten „Begrenzungsinitiative", kurz BGI, möchte die SVP darüber abstimmen lassen, ob die Schweiz die Zuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern eigenständig regeln soll. Bereits 2014 fand eine ähnliche Volksabstimmung statt, deren Ausgang damals zum zeitweiligen Ausschluss als vollassoziiertes Land aus dem „Horizon-2020"-Programm führte.

Am 17. Mai wird nun erneut abgestimmt. Das Schweizer Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) erläutert dazu: „Eine Annahme der BGI würde für die Schweiz den Verlust der heutigen Grundlage der Forschungszusammenarbeit mit der EU nach sich ziehen. Der Schweizer Bundesrat müsste gemäß den transitorischen Bestimmungen der Initiative das Freizügigkeitsabkommen kündigen. Die unmittelbare Folge wäre im Sinne der ‚Guillotine-Klausel' eine Kündigung des Forschungsabkommens zu ‚Horizon 2020' seitens der EU. Für die wissenschaftliche Kooperation CH-EU entscheidend wäre aber weniger die Kündigung des heutigen Abkommens zum laufenden 8. Forschungsrahmenprogramm (‚Horizon 2020'), als vielmehr die Frage nach der Möglichkeit einer Teilnahme der Schweiz als assoziierter Staat an der nächsten Programmgeneration (‚Horizon Europe'). Dabei ist davon auszugehen, dass ein Assoziierungsabkommen an ‚Horizon Europe' nicht oder nur mit großen Schwierigkeiten möglich wäre und sich die Schweiz nur im Status eines ‚Drittlandes' am neuen Rahmenprogramm beteiligen könnte."

Die Teilnahme an „Horizon Europe" ist für das kleine Land von „zentraler Bedeutung", wie swissuniversities, die Dachorganisation Schweizer Hochschulen, in einer Stellungnahme schreibt. Daher sorgt man sich ernsthaft darüber, wie die zukünftigen Forschungskollaborationen mit der EU aussehen werden – auch wenn der Bund die potenziell fehlenden EU-Mittel wie bereits zuvor kompensieren könnte. Martina Weiss, Generalsekretärin von swissuniversities, drückte es gegenüber *Science|Business* folgendermaßen aus:

„Es geht um mehr als nur Geld, es geht um Wettbewerb und neue Kontakte. Man könnte Roger Federer einen wunderschönen Tenniscourt bauen, mitten in den Schweizer Bergen, aber wenn er nie wieder in Wimbledon spielen könnte, wäre er nicht sehr glücklich."

Das wäre sozusagen der *Worst Case*.

Kathleen Gransalke

Giovanni und der PHERAstar® *FSX*

Unser Technik- und Applikationsspezialist Giovanni war viele Jahre in der Wirkstoffforschung tätig und ist seit 10 Jahren Teil unseres Teams. Sein Favorit ist der PHERAstar *FSX*. Dank seiner Robustheit, Geschwindigkeit und Sensitivität ist der Microplate Reader die ideale Wahl für alle Anwendungen bis zu HTS.

www.bmglabtech.com

30 YEARS

BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

© 2020 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMG LABTECH.

Preise kompakt

» *Embryonale Tumore mit mehrschichtigen Rosetten (ETMR) sind aggressive pädiatrische Hirntumore mit einer allgemein schlechten Prognose. Ein Team um* ***Sander Lambo*** *vom Deutschen Krebsforschungszentrum sowie Hopp-Kindertumorzentrum in Heidelberg hat in einer Studie rund 200 Tumorproben analysiert und dabei unter anderem festgestellt, dass Patienten mit dieser Krebserkrankung häufig eine Keimbahnmutation im Gen* DICER1 *besitzen* (Nature *576: 274-80). Außerdem bemerkten die Forscher, dass das Tumor-Genom durch R-Loop-Ansammlungen instabil ist. Laut Autoren könnten die R-Loops deshalb ein neuer Ansatzpunkt für künftige Tumortherapien sein. Die* Nature*-Publikation beschert Lambo den Dr.-Holger-Müller-Preis 2019, der mit 5.000 Euro dotiert ist.*

» *Egal ob* Candida, Aspergillus *oder* Mucorales *und* Fusarium *–* ***Oliver Kurzai*** *hat etliche krankheitserregende Pilze im Visier. An der Universität Würzburg und am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut Jena erforscht er, wie das menschliche Immunsystem auf Pilzinfektionen reagiert. Die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie ehrt Kurzai für seine Forschung mit dem Hauptpreis und 4.000 Euro.*

» ***Annette Limke*** *vom Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung in Düsseldorf kann sich über den Kurt-Kaufmann-Preis mitsamt 10.000 Euro freuen. Limke erforscht die Auswirkungen von Ultrafeinstaub auf das Alzheimer-Risiko. Dazu setzt sie* C. elegans *Ultrafeinstäuben aus und überprüft den Wurm anschließend auf typische Alzheimer-Merkmale wie Beta-Amyloid-Ablagerungen.*

» *In der Erdkruste lungern noch unbekannte Bakterien, Archaeen und Viren, auf die es* ***Alexander Probst*** *von der Universität Duisburg-Essen abgesehen hat. Seine bisherige wissenschaftliche Laufbahn und Publikationsliste verraten, dass seine Mikroben-Forschung äußerst erfolgreich ist. Das sieht die Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie ähnlich und ehrt Probst mit dem diesjährigen Forschungspreis, der mit 10.000 Euro dotiert ist.* -JM-

Frisch gepreist

Heinz-Maier-Leibnitz-Preise 2020

Kolitis, Makrophagen und Datenschutz

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) verleihen jährlich die Heinz-Maier-Leibnitz-Preise für herausragende Forscher, die noch am Anfang ihrer wissenschaftlichen Karriere stehen und noch keine unbefristete Professur innehaben. Der Preis soll nicht nur ihre Forschung ehren, sondern auch als Ansporn dienen, ihre Laufbahn eigenständig und geradlinig fortzusetzen. Helfen sollen dabei 20.000 Euro pro Preisträger. Damit ist der Heinz-Maier-Leibnitz-Preis die wichtigste Auszeichnung für den wissenschaftlichen Nachwuchs in Deutschland.

Dieses Jahr erhalten ihn insgesamt vier Wissenschaftlerinnen und sechs Wissenschaftler, die aus den unterschiedlichsten Disziplinen stammen. Ein Preisträger ist **Daniel Kotlarz** von der Kinder- und Jugendmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Er untersucht chronische Darmerkrankungen (Kolitis), die besonders früh im Kindesalter auftreten. Besonderen Fokus legt Kotlarz dabei auf die genetischen Ursachen, die das Immunsystem auf verschiedenste Art und Weise beeinflussen. Vor mehr als zehn Jahren konnte Kotlarz gemeinsam mit internationalen Kollegen zeigen, dass früh einsetzende Kolitis durch monogenetische Defekte in den Genen *IL10RA* und *IL10RB* verursacht werden kann (*N. Engl. J. Med.* 361(21): 2033-45). Die beiden Gene codieren für Proteine, die als Untereinheit bei der Bildung des Interleukin-10-Rezeptors notwendig sind. Interleukin-10 hält übermäßige Immunantworten in Schach. Drei Jahre später gelang dem Team die Behandlung junger Patienten mit einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*Gastroenterology* 143(2): 347-55). Kotlarz leitet außerdem eine *Junior Research Group* am *Boston Children's Hospital* der *Harvard Medical School* in den USA.

Bonner Makrophagen-Forscherin Elvira Mass
Foto: S. Hoch/Uni Bonn

Eine weitere Preisträgerin ist die Immunologin **Elvira Mass** von der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Sie beschäftigt sich mit der Entwicklung und Funktion von Makrophagen. 2016 konnte sie im Mausmodell zeigen, dass prä-Makrophagen zuerst den gesamten Embryo besiedeln, um dann dank gewebespezifischer Transkriptionsregulatoren vor Ort in residente Makrophagen zu differenzieren. Die Mechanismen, die ihre Differenzierung steuern, waren bis dato völlig unbekannt (*Science* 353: 6304). Ihre Erkenntnisse sind auch für das Verständnis von Erkrankungen wie der Osteopetrose (Anhäufung von Knochensubstanz) oder neurodegenerativen Erkrankungen wichtig.

Fruzsina Molnár-Gábor ist eigentlich Juristin an der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, arbeitet aber an der Schnittstelle von Gesundheits- und Medizinrecht sowie von Datenschutzrecht. Auch sie ist Heinz-Maier-Leibnitz-Preisträgerin 2020 und ist unter anderem in der Arbeitsgruppe „*Machine Learning* in der Medizintechnik" tätig. Erst kürzlich verfasste sie zusammen mit Kollegen einen *Nature*-Kommentar, in dem sie einen internationalen Verhaltenskodex forderten, der die Privatsphäre von Probanden aus Genomik-Studienprojekten schützen soll (578: 31-3).

Alexander-Schmidt-Preis 2020

Scheinfüßchen schnurzegal?

Markus Bender von der Universität Würzburg erhält den diesjährigen Alexander-Schmidt-Preis mitsamt 15.000 Euro. Damit ehrt die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung seine Arbeiten zur Blutgerinnung, insbesondere eine 2019 in *Blood* erschienene Publikation. Darin stellte ein Team um Bender klar, dass die Bildung eines Thrombus (Blutgerinnsels) nicht von den Lamellipodien-Scheinfüßchen der Thrombozyten abhängt, sondern vielmehr die Filopodien, eine andere Art Scheinfüßchen, dabei eine wichtige Rolle spielen (134 (25): 2318-29.). *Juliet Merz*

Frisch gefördert

Thüringer Aufbaubank

Zellen vergiften

MorphoTox heißt ein neuer Forschungsverbund, in dem Thüringer Wissenschaftler eine Plattform entwickeln, mit der sie die Zellreaktionen auf giftige Stoffe feststellen können. Mit dabei sind Forscher vom Uniklinikum Jena, der Technischen Universität Ilmenau und vom Leibniz-Institut für Photonische Technologien in Jena – darunter **Ralf Mrowka**, **Kathrin Groeneveld**, **Jens Haueisen** und **Thomas Bocklitz**. Die Reaktionen der Zellen auf möglicherweise toxische Substanzen möchte die Gruppe anhand morphologischer Veränderungen von beispielsweise Nieren- und Leberzellen detektieren. Außerdem könnten Signalwege, die bei einer Vergiftung angeworfen werden, den Forschern Hinweise auf die Toxizität eines Stoffes geben. Deshalb möchten sie Moleküle dieser Signalwege optisch markieren und verfolgen. Die Thüringer Aufbaubank fördert das Projekt für die nächsten zwei Jahre mit 600.000 Euro.

Deutscher Bundestag

Kohle gegen COVID-19

Das Coronavirus hält die Welt in Atem. Der Haushaltsausschuss des Deutschen Bundestags hat deshalb zusätzliche Mittel freigegeben. Insgesamt 140 Millionen Euro gehen dabei an die internationale Impfstoff-Initiative CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedeness Innovations*), die bereits 2017 gegründet wurde, um Impfstoffe gegen Erreger mit Pandemiepotenzial zu entwickeln. CEPI hat weltweit sechs Institute mit der Impfstoffentwicklung beauftragt – darunter auch die deutsche Biotech-Firma CureVac mit Sitz in Tübingen. Zusätzlich erhalten Forscher die Möglichkeit, Gelder aus einem Fördervolumen in Höhe von 15 Millionen Euro zu beantragen, um die Biologie des Virus zu untersuchen und ein Medikament gegen COVID-19 zu entwickeln. Möglicherweise eignet sich dafür auch ein bereits zugelassenes Medikament, das sollen Forscher nun prüfen.

BMBF

Persönliche Therapie

Auf der Suche nach idealen personalisierten Tumortherapien schlagen Forscher um den Pathologen **Philipp Ströbel** von der Universitätsmedizin Göttingen einen neuen Kurs ein. Sie möchten molekulare Testungen und künstliche Intelligenz (KI) kombinieren und herausfinden, ob es möglich ist, mithilfe einer digitalen Biopsie molekulare Veränderungen in Tumoren vorherzusagen. Ziel ist es, in einer Art Vorscreening die Tumore durch KI in molekulare Subgruppen zu unterteilen, um anschließend die Behandlung mit einem passenden Medikament zu starten. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt das Vorhaben mit dem Titel „*Cancer Scout*" mit 9,6 Millionen Euro für die nächsten drei Jahre. Mit von der Partie als Industriepartner ist das Unternehmen Siemens Healthineers.

Juliet Merz

Homeoffice in der Coronakrise?

Schmökern statt Googeln

LABORJOURNAL für Zuhause, drei Monate kostenlos und ohne automatische Verlängerung.

So einfach geht's: Schicken Sie eine E-Mail mit Ihrer Adresse und dem Betreff „Corona-Abo" an verlag@laborjournal.de.

Das Angebot gilt für Einsendungen bis zum 28. April 2020.

Um Ihnen eine einfache Verlängerung zu ermöglichen, schicken wir Ihnen mit der dritten Ausgabe eine Rechnung* zu. Wenn Sie diese Rechnung bezahlen, bekommen Sie Laborjournal anschließend ein Jahr lang (10 Ausgaben) nach Hause geliefert. Wenn Sie die Rechnung nicht bezahlen, stellen wir die Lieferung ohne Murren ein und hoffen, dass Sie Laborjournal weiterhin im Labor lesen.

Ein Laborjournal-Abo bringt nicht nur Lesespaß nach Hause, Sie helfen uns damit auch, Ihnen weiterhin unabhängigen, frischen und kritischen Journalismus bieten zu können.

** Das Jahresabo kostet 29,- Euro (Deutschland), 35,- Euro (Europa) oder 39,- Euro (weltweit)*

Grüne Gentechnik, die moderne Hexenverbrennung

In den Augen der europäischen Gesellschaft bedroht Gentechnologie die „Natürlichkeit" von Landwirtschaft und Lebensmittelbranche. So mancher Forscher wird in dieser krassen Kluft zwischen öffentlicher Meinung und wissenschaftlichem Konsens förmlich zerrissen. Ein Beispiel aus Zürich.

Illustr.: iStock / Nataliya Iakubovskaia

Mit Kuhmist und Urin beworfen zu werden, erwartete im Auditorium Maximum der ETH Zürich sicher niemand. Kurz nach dem Start des 20. Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Züchtungsforschung Eucarpia reißen am letzten Augustmontag 2016 mehrere Vermummte die Hörsaaltüren auf. Sie richten ihre Fäkalgeschosse auf die vollbesetzten Sitzreihen der 400 Kongressteilnehmer, entrollen ein Transparent gegen gentechnisch veränderte Organismen (GVO), hinterlassen an der Hörsaalwand noch den Schriftzug *‚Shit on technology'* und sind genauso schnell wieder verschwunden. Zurück bleibt ein Auditorium voller Unverständnis.

Devang Mehta, zu diesem Zeitpunkt PhD-Kandidat am Institut für Molekulare Pflanzenbiologie der ETH Zürich, mahnt:

„Mit Anfeindungen sehen sich alle GVO-Forscher konfrontiert. Üblicherweise reichen sie von Alltagsgesprächen mit Freunden, die beim Thema Beruf in betretenes Schweigen münden, über gehässige Twitter-Kommentare und mutwillige Beschädigungen von Gewächshäusern – bis hin zu Anti-GVO-Aktivisten, die während Podiumsdiskussionen schreien, unsere Forschung verursache Autismus in Kindern und vergifte den Planeten."

Doch nicht deshalb forschte Mehta bis 2018 an der Resistenz tropischer Nutzpflanzen gegen DNA-Viren. „In Zeiten des Klimawandels und damit einhergehender Agrareinbußen sowie vermehrter Abholzung müssen wir jede Möglichkeit diskutieren, mit der die wachsende Bevölkerung der Erde ernährt werden kann. Wir müssen Pflanzensorten mit allen Mitteln verbessern – von konventionellen Züchtungsverfahren bis hin zum *Genome Editing*", erklärt er.

Reiche und andere Länder

„Die europäische Öffentlichkeit betrachtet Grüne Gentechnik aber als gefährlich und unverantwortlich. Das hat mich desillusioniert, denn die sozialen Herausforderungen meiner Arbeit in der Schweiz habe ich unterschätzt."

Europäische GVO-Gegner empfinden gentechnisch veränderte Pflanzen als „wider die natürliche Ordnung" und „Gefahr für zukünftige Generationen". Damit verhärten sie regionale Unterschiede. Denn europäische Konsumenten haben ein ausgeprägtes Risikobewusstsein, während afrikanische, amerikanische und asiatische Verbraucher eher den Nutzen von GVOs wahrnehmen (*Viruses*, DOI: 10.3390/v7082819; *GM Crops Food*, DOI: 10.4161/gmcr.26981).

Das bestätigt Mehta: „In Indien werden GVOs als der nächste technologische Durchbruch empfunden. Sie erlauben Entwicklungs- und Schwellenländern wie meiner Heimat, ihre Bevölkerung überhaupt zu ernähren. Kompromisse wie Bio-Landwirtschaft und Öko-Produkte funktionieren vielleicht in reichen Ländern wie der Schweiz. Doch wenn man umgeben von Überfluss aufwächst, kann man die Notwendigkeit, durch GV-Pflanzen buchstäblich Leben zu retten, nur schwer nachvollziehen."

Europas Zurückhaltung gegenüber GV-Pflanzen versteht Devang Mehta, der mittlerweile als *Postdoctoral Fellow* an der *University of Alberta* in Kanada arbeitet, nicht. Denn nach 35 Jahren Risikoforschung existieren keine wissenschaftlichen Hinweise für eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch Grüne Gentechnik.

Keine Risiken gefunden

So trug die Europäische Kommission im Jahr 2010 die Ergebnisse von 400 unabhängigen, EU-finanzierten Studien zusammen. Hinweise auf Risiken für die menschliche Gesundheit durch transgene Pflanzen fand sie

nicht (*EUR-OP*, DOI: 10.2777/97784). Eine Auswertung von 1.783 Publikationen zur Sicherheitsforschung an GV-Pflanzen vier Jahre später kam zum gleichen Ergebnis (*Crit. Rev. Biotechnol.*, DOI: 10.3109/07388551.2013.823595). Auch zwischen konventionellen und GV-Futtermitteln besteht weder für die Nutztiergesundheit noch das Nährstoffprofil ihrer Endprodukte ein Unterschied (*J. Anim. Sci.*, DOI: 10.2527/jas.2014-8124).

„Wie lange wollen wir warten?"

Die Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO), die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) sind sich entsprechend einig: Für eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch Grüne Gentechnik existieren nicht mehr wissenschaftliche Hinweise als für konventionelle Verfahren.

Hervé Vanderschuren, Mehtas Doktorvater an der ETH Zürich und inzwischen als Professor für Pflanzengenetik an den Universitäten Leuven und Liège in der Bekämpfung der Panamakrankheit von Bananen tätig, stellt die naheliegende Frage: „Nach einem Vierteljahrhundert Risikoforschung wollen wir noch wie lange warten? Fünfzig Jahre? Ein Menschenleben lang? Und wenn wir auch dann noch kein Risiko identifiziert haben, erachten wir GV-Pflanzen dann immer noch als gefährlich?"

Für Umweltbeeinträchtigungen ergibt sich dasselbe Bild. Beispielsweise werteten im Jahr 2014 Wilhelm Klümper und Matin Qaim vom Department für Agrarökonomie der Universität Göttingen 147 Landwirtschaftsstudien aus und fanden, dass GV-Nutzpflanzen die Umwelt entlasten. Pflanzliche GVOs verringerten den weltweiten Einsatz von Insektiziden und Herbiziden um 37 Prozent und erhöhten Ernteerträge um 22 Prozent (*PLoS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0111629). Diese geringere Schadstoffbelastung spiegelt sich bereits bei wirbellosen Organismen wider, die in transgenen Mais- und Baumwollfeldern häufiger vorkommen als auf Insektizid-behandelten Äckern, wenn auch seltener als in komplett unbehandelten Feldern (*Science* 316: 1475-7).

Ziellos versus gezielt

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fasste im gleichen Jahr über 140 Projekte zur Sicherheitsbewertung von GV-Pflanzen aus 25 Förderjahren an über 60 Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen folgendermaßen zusammen: „Die durchgeführten Projekte lieferten bisher keine wissenschaftlichen Belege dafür, dass gentechnisch veränderte Pflanzen *per se* ein höheres Risikopotenzial besitzen als konventionell gezüchtete Kulturpflanzen. […] Umwelteffekte […] lagen […] innerhalb des Spektrums, das auch bei den untersuchten konventionellen Sorten gefunden wurde."

Nicht alle Wissenschaftler stimmen dem zu. Die Leiterin der Forschungsgruppe Umweltbiosicherheit an der ETH Zürich, Angelika Hilbeck, bezeichnete den wissenschaftlichen Konsens als „künstliches Konstrukt, das fälschlich durch diverse Foren verewigt wurde" (*Environ. Sc.i Eur.*, DOI: 10.1186/s12302-014-0034-1). Die Agrarökologin vertritt einen Vorsorgeansatz, da sich molekulargenetische und konventionelle Züchtungstechniken grundlegend unterscheiden. So half sie im Jahr 2000, das Cartagena-Protokoll der Vereinten Nationen zu implementieren *(bch.cbd.int/protocol)*, das die Artenvielfalt vor einer GVO-Freisetzung schützen soll. Für diesbezügliche Nachfragen von *Laborjournal* hatte Angelika Hilbeck keine Zeit.

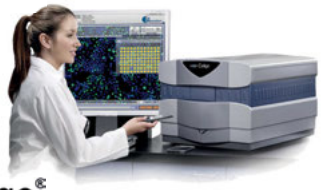
Was macht den Unterschied zwischen molekulargenetischen und konventionellen Züchtungstechniken aus? Herkömmliche Züchtungsstrategien selektieren entweder spontane Phänotypen aus einem großen Pflanzenbestand oder wenden ionisierende Bestrahlung, Kälte- und Wärmeschocks oder genotoxische Mutagene an, um das Erbgut von Pflanzen quasi „zwangszuevolvieren". Solcherart erzeugte Pflanzen unterliegen trotz der unkontrollierten und ziellosen Veränderung ihres Genoms keinen gesetzlichen Zulassungsverfahren. In der Öffentlichkeit gelten sie daher als „natürlich".

Keine Unterschiede mehr

Vanderschuren schmunzelt darüber: „Die Geschichte der Agrarkultur ist doch reine Mutationszüchtung. Riesige Tomatenfrüchte? Weizenpflanzen, die ihre Samen nicht abwerfen? Überdimensionale Kartoffelknollen? Die herkömmliche Züchtung hat ganze Chromosomenabschnitte in den letzten Jahrzehnten neu angeordnet. Unsere Nahrung ist bereits aufwändig verändert – und evolviert weiter."

Die Grüne Gentechnik bedroht offenbar diese „Natürlichkeit". Ihre Verfahren transferieren entweder spezifische Fremdgene in ein Zielgewebe – und zwar mittels des Bodenbakteriums *Agrobacterium tumefaciens*, mit Genkanonen oder durch Protoplastentransformation. Oder sie führen in vorhandene Wirtsgene gezielte Veränderungen ein – mittels ortsspezifischer Zinkfingernukleasen, *Transcription Activator-Like Effector Nucleases* (TALENs), Meganukleasen oder dem CRISPR/Cas-System. Sobald eingeschleuste Endonukleasen intrazellulär degradiert sind, können solcherart genomeditierte Pflanzen nicht von klassisch mutierten Pflanzen unterschieden werden.

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

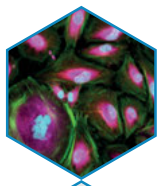


Celigo®
The virology imager...

- Viral Titer Determination
- Plaque, Foci and Cell Counting
- Cytopathic Effects
- Antibody/Serum Neutralization
- Protein Binding (Inhibition) Assays

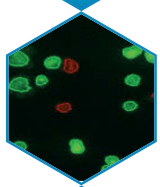
... with Celigo full well imaging precision.

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



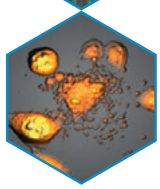
CQ1 Confocal Imaging Cytometer - 3D imaging benchmark for your benchtop
by Yokogawa Electric Corporation

Cellaca MX
High Throughput cell counting
by Nexcelom Biosciences LLC



Cellometer
The art of cell counting
by Nexcelom Biosciences LLC

InCellis Cell Imager
The Smart Cell Imager
by Bertin Instruments



HoloMonitor M4
Holographic Label Free
Cytometry by PHI AB

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

Dennoch sind sie restriktiver Überwachung unterworfen. Denn für den Umgang mit GVOs gilt in Deutschland das Gesetz zur Regelung der Gentechnik aus dem Jahr 1990. Auch nach dreißig Jahren spiegelt es den damaligen Wissensstand wider, unterteilt es doch schwarzweiß nur in „natürliche" Züchtung oder GVO.

Urteil nicht umsetzbar

Dazu passt die Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs vom Juli 2018, dass auch genomeditierte Pflanzen unter das Gentechnikgesetz fallen. Denn Genscheren wie CRISPR/Cas

Kehrte der Forschung mit gentechnisch veränderten Nutzpflanzen enttäuscht den Rücken: Devang Mehta *Foto: privat*

sind nicht mit der induzierten Mutagenese herkömmlicher Verfahren gleichsetzbar, da letztere „seit langem als sicher gelten" (*https://curia.europa.eu*). Bio-Verbände begrüßten das Urteil, da es ihren Markenkern eines Gentechnikverzichts nicht anrührt. Wissenschaftler wie Vanderschuren hinterfragen es: „Das Urteil ist nicht umsetzbar. Denn zufällige Mutationen konventioneller Züchtungen sind von genomeditierten Pflanzen nicht unterscheidbar. Wie soll man etwas überwachen, das nicht detektierbar ist?"

Golden Rice wartet 20 Jahre

Nach geltendem EU-Recht bedürfen herkömmliche Pflanzenzüchtungen trotz einer Vielzahl unbekannter Zufallsmutationen also keiner Zulassung. Pflanzen mit gezielten Punktmutationen an einem spezifischen Ort gelten juristisch als GVO. Wie rechtfertigen das Europas Entscheidungsträger?

GVO-Sicherheitsbewertung und -Zulassung unterliegen in der EU dem Vorsorgeprinzip. Jegliches GVO-Produkt gilt nach Verordnung Nr. 1829/2003 des Europäischen Parlaments zunächst als riskant. Erst muss es von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bewertet und von der Europäischen Kommission zugelassen werden.

Mehta kritisiert das: „Das Vorsorgeprinzip achtet nur auf Risiken und vergisst den Nutzen. Nehmen wir zum Beispiel den Beta-Carotin-haltigen *Golden Rice*. Dieser könnte die durch Vitamin A-Mangel verursachten Erblindungen und Sterbefälle verhindern, vor allem im Kleinkind-Alter. Dessen Entwicklung begann 1992 an der ETH Zürich durch Ingo Potrykus. Dafür zierte er im Jahr 2000 sogar das Titelblatt des *Time Magazines*. Doch zwanzig Jahre später stehen Anbauzulassungen noch immer aus – aufgrund bürokratischer Hürden, die die wissenschaftlichen Fakten ignorieren. Für politische Entscheidungsträger muss es ethisch möglich sein, Nachteile wie auch Vorteile einer Technologie gleichberechtigt zu betrachten!"

Justus Wesseler von der Technischen Universität München und sein kalifornischer Kollege David Zilberman schätzen, dass das Vorenthalten von Goldenem Reis allein in Indien in den letzten zwanzig Jahren 1,4 Millionen Lebensjahre gekostet hat (*Environ. Dev. Econ*, DOI:10.1017/S1355770X1300065X).

Aktuell enthält das europäische GVO-Register 58 als Lebens- oder Futtermittel autorisierte Sorten von Mais, Baumwolle, Sojabohnen, Raps sowie Zucker- und Kohlrüben. Von ihnen wird auf europäischem Boden nur der GVO-Mais MON 810 in Spanien und Portugal kultiviert. Denn seit März 2015 sind zusätzlich nationale Sonderwege möglich – und zwar unabhängig von Gesundheits- oder Umweltgefahren und trotz vorhandener EU-Sicherheitszeugnisse. So hat Deutschland den kommerziellen Anbau von GV-Pflanzen komplett verboten. Auch von 530 wissenschaftlichen Freisetzungsversuchen in Deutschland im Jahr 2001 ist seit 2013 kein einziger übrig. In der Schweiz wurde das Verbot, GVOs zu landwirtschaftlichen Zwecken anzubauen, bis Ende 2021 verlängert. Ausnahmen gelten nur für kleine Anbauflächen zur Risikoforschung. Österreich hat GVOs noch nie zu kommerziellen Zwecken angebaut. Ein wissenschaftlicher Testanbau findet nur in Gewächshäusern statt.

Gekauft? Patente?

„Europa lehnt GV-Pflanzen ab", so glaubt Mehta, „weil es keine positiven Erfahrungen machen kann. Seine restriktiven Gesetze unterdrücken jeden landwirtschaftlichen GVO-Anbau von vornherein. Und dabei lehnt es genau das ab, was es in Immunologie und Medizin seit langem akzeptiert, nämlich die gentechnische Herstellung von Insulin und anderer Therapeutika. Ist das kein Widerspruch?"

Laut EU-Recht ist das entscheidende Zulassungskriterium der Herstellungsprozess einer Zuchtpflanze, nicht ihre Eigenschaften und Inhaltsstoffe. Nach Ansicht von Leopoldina, Akademienunion und DFG ist dieser „vorrangig verfahrensbezogene europäische Regelungsansatz nicht mehr rational zu begründen". In einer gemeinsamen Stellungnahme im Dezember 2019 empfahlen sie, das europäische Gentechnikrecht wissenschaftlich begründet zu novellieren. So sollen „genomeditierte Organismen vom Anwendungsbereich des Gentechnikrechts ausgenommen werden, wenn keine artfremde genetische Information eingefügt ist und/oder eine Kombination von genetischem Material vorliegt, die sich ebenso auf natürliche Weise oder durch konventionelle Züchtungsverfahren ergeben könnte." Wissenschaftlich unbegründete Pauschalverbote sollen abgeschafft und genomeditierte mit klassisch gezüchteten Pflanzen gleichgestellt werden.

Zeitgleich forderte der Rat der EU-Agrarminister die EU-Kommission auf, bis 30. Ap-

ril 2021 zu klären, wie „mittels neuer Mutageneseverfahren gewonnene Erzeugnisse sich [...] von Erzeugnissen, die aus natürlicher Mutation hervorgegangen sind, unterscheiden lassen" sollen (Beschluss 2019/1904). Einer Gruppe Masterstudenten der Agrar-Universität Wageningen in den Niederlanden geht das nicht schnell genug. Mit ihrer europäischen Bürgerinitiative tragen sie die Notwendigkeit, das EU-Gentechnik-Gesetz zu aktualisieren, in die Öffentlichkeit *(www.growscientificprogress.org)*. Noch fehlen viele Unterstützungsbekundungen.

Devang Mehta sieht indes nicht nur Politiker in der Pflicht: „Regelmäßig bin ich Vorwürfen ausgesetzt, mit wie viel Geld ich mich von der Agrarlobby kaufen lasse, wie viele Patente ich besitze – und dass selbst Behörden wie die *European Food Safety Authority* nicht vertrauenswürdig seien, da von Agrarunternehmen gekauft. Ich habe das Gefühl, es sind hauptsächlich Wissenschaftler in GVO- und Impfstoffforschung, die die grundlegenden Prinzipien der Wissenschaft verteidigen müssen."

Die Rolle der Universitäten

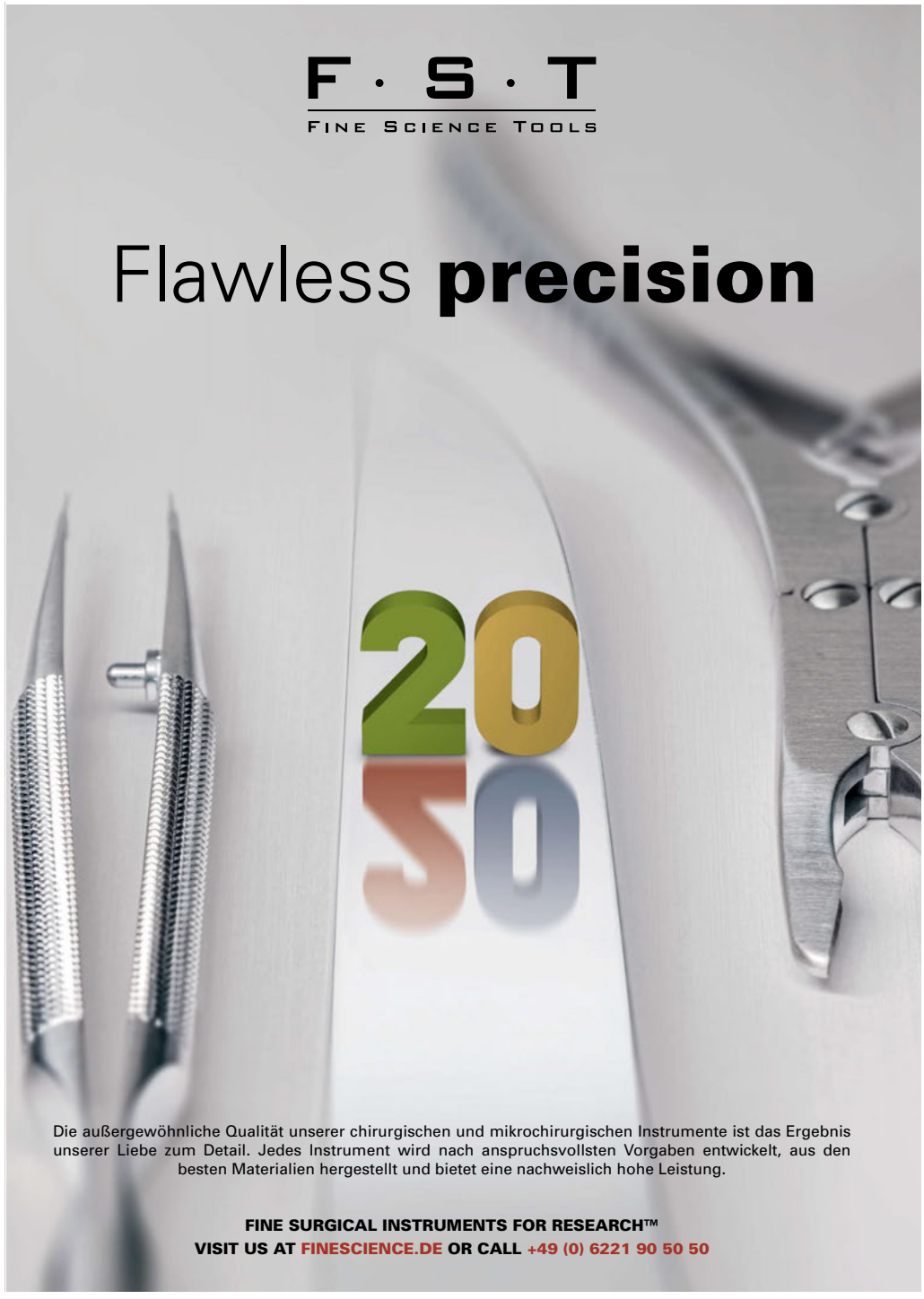
Laut Mehta sei ein kultureller Wandel überfällig, da wissenschaftlicher Analphabetismus die Öffentlichkeit etwas ablehnen lässt, das Millionen unterernährte Menschen dringend benötigen: „Alle Wissenschaftler in- und außerhalb der GVO-Forschung müssen unsere Grundprinzipien aktiver verteidigen. Lehrer müssen in ihrer Grundausbildung schon lernen, was wissenschaftlicher *Peer Review* und was Propaganda ist. Professoren dürfen nicht nur wegen ihrer *Nature*- und *Science*-Publikationen, sondern auch wegen ihres öffentlichen Engagements eingestellt werden. Anträge zur Forschungsförderung müssen einen Abschnitt zur Wissenschaftskommunikation enthalten."

Sein ehemaliger Betreuer Hervé Vanderschuren benennt den Knackpunkt: „Forscher sind faktenorientiert. Fragen nach hundertprozentiger Sicherheit von GVOs können sie nur verneinen, was die Öffentlichkeit als Unsicherheit interpretiert. Das erschwert es, den *Fake News* mancher Politiker und Nichtregierungsorganisationen entgegenzuwirken."

Die Rolle der Universitäten in all dem ist für Vanderschuren klar: „Expertise zu bewahren und der Gesellschaft alle Türen offenzuhalten – von Bio-Landwirtschaft bis zur Genom-Editierung von Nutzpflanzen. Universitäten dürfen nicht Gegenpol, sondern müssen Diskussionsforum sein, um Vertreter ökologischer und Technologie-getriebener Agrarkultur zusammenzubringen."

Kurzum, biowissenschaftliche Einrichtungen müssen sich in der Mitte der Gesellschaft öffentlichkeitswirksamer engagieren. Wissenschafts-Blogs wie derjenige von Devang Mehta tragen dazu bei – auch wenn er selbst der aktiven GVO-Forschung wegen der vielen Anfeindungen von außen inzwischen den Rücken gekehrt hat (*www.devang.bio/blog/2018/3/31/why-im-quitting-gmo-research)*.

Henrik Müller



IM GESPRÄCH: JOCHEN TAUPITZ, MANNHEIM

„Unser Embryonenschutzgesetz ist lückenhaft und restriktiv"

Für Mediziner antiquiert, für Bioethiker ungerecht, für Juristen rechtlich unsicher. Rasante Fortschritte in der Genom-Editierung stellen die deutsche Gesetzeslage zur Reproduktionsmedizin zunehmend in Frage.

Am 27. November 2018 verhalf der chinesische Biophysiker Jiankui He der Biomedizin zu zweifelhaftem Ruhm. Auf dem *Second International Summit on Human Genome Editing* in Hongkong beschrieb er seine gentherapeutischen Eingriffe in das Erbgut zweier zu diesem Zeitpunkt bereits geborener menschlicher Embryonen. Mithilfe der CRISPR/Cas9-Genschere hatte er den HIV-Corezeptor C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) der Zwillingsschwestern mutiert, um ihre T-Zellen und Makrophagen immun gegen das HI-Virus zu machen. Im angeblichen Alleingang hatte er die menschliche Keimbahn und das genomische Selbstbestimmungsrecht künftiger Generationen zum Forschungsobjekt gemacht.

Illustr.: Adobe Stock / valentinakru

Diesen Tabubruch verurteilte nicht nur Chinas Verluste witternde Biotech-Industrie. Weltweit riefen führende Biowissenschaftler zu einem freiwilligen Moratorium sämtlicher Formen der künstlichen Keimbahn-Intervention beim Menschen auf (*Nature* 567: 166-8). Auch der Deutsche Ethikrat hält die menschliche Keimbahn zwar nicht für kategorisch unantastbar, empfahl der Bundesregierung aber, auf ein internationales Moratorium hinzuwirken.

Zweifelsohne wird die Genom-Editierung somatischer Zellen die nahe biomedizinische Zukunft formen. Das US-amerikanische Register für klinische Studien (*clinicaltrials.gov*) listet derzeit 300 gentherapeutische Stammzell-Studien, meist zur Behandlung erblicher Erkrankungen und verschiedener Krebsformen.

Das Potenzial einer Genom-Editierung tierischer und menschlicher Embryonen prüfen weltweit Gentechnik-Labore, im menschlichen Fall stets ohne intrauterinen Transfer. Im Jahr 2018 injizierten beispielsweise Forscher des *University College* in London adenovirale Vektoren in die Hirnventrikel ungeborener Maus- und Makakenföten, die unter der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Gaucher litten. Durch die pränatale Gentherapie wurde der Krankheits-kritische Mangel des Enzyms Glucocerebrosidase aufgehoben. Eine neonatale Intervention hatte dagegen nur bedingt Erfolg.

CRISPR/Cas-Systeme reparierten in den letzten fünf Jahren außerdem Mutationen in triploiden und diploiden menschlichen Embryonen, welche die Blutkrankheit Beta-Thalassämie sowie die Bindegewebserkrankung Marfan-Syndrom verursachten. Immer wirkten die Editierungswerkzeuge aber auch unspezifisch, was in unterschiedlichen Chromosomenmustern der embryonalen Zellen resultierte. Nur bei gleichzeitiger Injektion von CRISPR/Cas9 und Samenzelle in die Eizelle fanden sich weder solche *Off-Target*-Effekte noch Mosaikbildungen (*Nature* 548: 413-9).

Eine klinische Anwendung in menschlichen Embryonen erachtet der Großteil der wissenschaftlichen Gemeinschaft dennoch als unverantwortlich – zumindest angesichts des derzeitigen Stands der Technik und der Unsicherheiten über die ethische Zulässigkeit.

In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz von 1990 derartige Menschenversuche. Es unterbindet die Erzeugung und Verwendung befruchteter, entwicklungsfähiger Eizellen für alles, das nicht eine Verbesserung der Überlebenschancen oder Gesundheit des konkreten Embryos zum Ziel hat. Unter Androhung von Freiheitsstrafen von bis zu fünf Jahren oder Geldstrafen ist es Wissenschaftlern auf deutschem Boden sogar verboten, Grundlagenforschung und Gewinnung embryonaler Stammzellen im Ausland zu unterstützen.

Grundsätze noch vertretbar?

Ohne Hilfe aus dem Ausland kann die deutsche Biomedizin also weder Verfahren der *In-vitro*-Fertilisation verbessern noch neue Therapieansätze für genetische Erkrankungen entwickeln. Unser Wissen um das therapeutische Potenzial pränataler Gentherapie wird somit lückenhaft sowie Risiken nicht abschätzbar bleiben.

Sind die ethischen Grundsätze des dreißig Jahre alten Embryonenschutzgesetzes in Anbetracht dieser praktischen Konsequenzen noch vertretbar? Ist die verbotene Eizell-Spende tatsächlich identitätsstiftender als die erlaubte Samenzellspende? Sind Verbote von Embryoselektion, was einen Reproduktionstourismus ins europäische Ausland begünstigt, sowie von embryonaler Genom-Editierung, die ja an angesehenen Forschungsinstitutionen wie etwa dem schwedischen Karolinska-Institut betrieben wird, ungerecht? Kann sich Deutschland daher überhaupt glaubwürdig an der internationalen Gestaltung der rechtsethischen Rahmenbedingungen beteiligen?

Auf diese Fragen haben die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina und die Union der deutschen Akademien der Wissenschaften eine klare Antwort. Sie fordern eine zukunftsweisende Neuregelung der Reproduktionsmedizin in Deutschland. *Laborjournal* sprach darüber mit dem Geschäftsführenden Direktor des Instituts für Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim, Jochen Taupitz:

Laborjournal: Warum erachten Biomediziner die deutsche Gesetzeslage zur Reproduktionsmedizin als antiquiert?

Taupitz » Weil unser Embryonenschutzgesetz die Entwicklungen des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes der letzten 30 Jahre nicht abbildet. Viele Befürchtungen von vor 30 Jahren haben sich im Ausland inzwischen als unbegründet herausgestellt. Darüber hinaus ist unser Embryonenschutzgesetz lückenhaft. Viele Fragen regelt es nicht. In anderen Fragen hingegen ist es weltweit eines der restriktivsten Gesetze.

Die Rechtsvorschriften anderer Länder sind liberaler?

Taupitz » Unterschiedlich. Sie reichen von einem schweizerischen Verbot, in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen einzugreifen, über strenge Lizenzierungsverfahren zur embryonalen *In-vitro*-Forschung in Großbritannien bis hin zur Zulassung der Keimbahn-Intervention zu therapeutischen Zwecken in Belgien. In den USA wird Embryonenforschung über die Begrenzung von staatlichen Forschungsmitteln beschränkt, in China staatlich gesteuert.

Einen weltweiten Konsens gibt es also nicht?

Taupitz » Nein, denn kulturelle Auffassungen sind von den jeweiligen historischen Erfahrungen geprägt. Deshalb sind wir in Deutschland besonders restriktiv. Menschenversuche und Menschenzüchtung sind für uns ganz sensible Themen.

Erscheint ein internationaler Konsens möglich?

Taupitz » Nein. Es ist UNO und UNESCO ja nicht einmal gelungen, eine internationale Übereinkunft zum Klonen von Menschen zu erzielen. Zu weit liegen die Vorstellungen auseinander, bis zu welcher Grenze beispielsweise therapeutisches Klonen, also die Erzeugung biologisch kompatiblen Gewebes ohne jeglichen reproduktiven Anspruch, erlaubt oder verboten werden soll.

»Wer mit Embryonen forschen will, ist längst im Ausland.«

Worin besteht denn die Rechtsunsicherheit im deutschen Embryonenschutzgesetz?

Taupitz » Als reines Strafgesetz listet es nur Verbote auf. Da Strafgesetze nicht über ihren Wortlaut hinaus zu Lasten eines möglichen Täters ausgelegt werden dürfen, können neue wissenschaftliche Methoden nicht subsumiert werden. Selbst bei etablierten Methoden ist oft zweifelhaft, ob das Embryonenschutzgesetz sie

Jochen Taupitz *Foto: privat*

verbietet. Zum Beispiel ergänzte der Gesetzgeber es erst um einen Paragraphen zur Präimplantations-Diagnostik, nachdem der Bundesgerichtshof diese im Gesetz als nicht verboten ansah. In unseren europäischen Nachbarländern dagegen führen Behörden Genehmigungsverfahren durch, die dem Stand von Wissenschaft und Technik schneller folgen können als ein starres Strafgesetz. Genauso machen wir es in Deutschland im Stammzellgesetz und mittlerweile bei der Präimplantations-Diagnostik ja auch. Warum sollte eine Behörde solche Einzelfallentscheidungen nicht auch zu anderen Fragen der Fortpflanzungsmedizin treffen können?

Warum wurde das in Deutschland nicht angeglichen?

Taupitz » Weil die Fortpflanzungsmedizin sensible ethische Fragen berührt. Weil die Themen Eizellspende, Leihmutterschaft und Embryonenforschung eine ziemliche Sprengkraft in Gesellschaft und Politik haben. Selbst wenn eine neue medizintechnische Entwicklung den Gesetzgeber zur Tätigkeit zwingt, wird er wahrscheinlich wieder nur wie 2011 bei der Präimplantations-Diagnostik einen neuen Strafparagraphen einführen, die Gesamtthematik aber nicht anfassen.

Was ist also der Vorschlag der Arbeitsgruppe Fortpflanzungsmedizingesetz?

Taupitz » Die Eizell- und Embryonenspende zu legalisieren und Fortpflanzungsmedizinern in Deutschland einen elektiven *Single-Embryo*-Transfer gemäß dem internationalen Stand der medizinischen Wissenschaft zu erlauben.

Und zur Forschung mit Embryonen?

Taupitz » Aktuell gehen wir der Frage nach, in welchem Rahmen es vertretbar wäre, solche Embryonen für medizinische Forschungszwecke zu verwenden, die für Fortpflanzungszwecke erzeugt, aber verworfen wurden – entweder durch den behandelnden Arzt auf der Grundlage biochemisch-morphologischer Kriterien oder durch die genetischen Eltern aufgrund diagnostizierter Anlagen für eine schwere Erbkrankheit. Diese Embryonen haben keine reale Lebenschance! Der Forschung mit ihnen müssten die genetischen Eltern natürlich zustimmen. Und die Forschung bliebe auf frühe Entwicklungsphasen in den ersten 14 Tagen nach Befruchtung wie auch auf streng medizinische Zwecke beschränkt – wie etwa die Entwicklung von Therapien für bisher unheilbare Krankheiten oder die Verbesserung von Verfahren der assistierten Reproduktion. Überdies müsste die Forschung alternativlos sein und würde erst nach positiver Bewertung durch eine Ethikkommission und behördlicher Genehmigung erfolgen. Einen entsprechenden Gesetzgebungsvorschlag wollen wir Ende des Jahres dem Präsidium der Leopoldina zur Zustimmung vorlegen.

Wie würde sich solch eine Rechtsordnung im internationalen Vergleich einordnen?

Taupitz » Eine derart strenge Regulierung gibt es in keinem Land. Zwar beschränken alle Rechtsordnungen außer denjenigen in manchen US-Bundesstaaten und Russland die Embryonenforschung in irgendeiner Weise, machen von unserem Vorschlag aber Abstriche. Zum Beispiel geben Frankreich, Portugal und Japan keine Kultivierungsdauer vor. Viele andere Staaten wie Belgien, Taiwan und das Vereinigte Königreich erlauben Forschung nur innerhalb der ersten 14 Tage der Embryonalentwicklung, erlauben aber auch die Herstellung von Befruchtungsembryonen zu Forschungs-

zwecken. China, Spanien und Singapur geben außerdem nur sehr vage Forschungsziele und ethische Prinzipien vor.

Warum gerade 14 Tage?

Taupitz » Bis zum 14. Tag gibt es bei menschlichen Embryonen keine Individualität. Erst dann bildet sich der sogenannte Primitivstreifen und eine Teilung in Zwillinge ist nicht länger möglich. Erst jetzt existiert ein Individuum, dem Rechte zugeordnet werden können. Viele Staaten bewerten den Nutzen von Experimenten an frühen Embryonen für die Menschheit höher – deshalb schrieben sie die 14-Tagesfrist pragmatisch ins Gesetz.

Besteht für Embryonenforschung überhaupt Bedarf in der deutschen Wissenschaftslandschaft?

Taupitz » Diejenigen, die mit Embryonen forschen wollen, sind längst im Ausland. Selbst die legale Forschung mit embryonalen Stammzellen wird ja nur mit spitzen Fingern angefasst. Oliver Brüstle, einer der Pioniere in Deutschland, musste 2001 sogar unter Polizeischutz gestellt werden, weil er embryonale Stammzellen legal aus dem Ausland bezogen hatte. Forschen junge Wissenschaftler unter solchen Umständen lieber in Deutschland oder gehen sie ins Ausland? Soll das so bleiben?

»Wollen wir einen geschädigten Embryo durch Keimbahn-Eingriff heilen oder ihn lieber verwerfen?«

Ist es denn so verwerflich, die deutsche Fortpflanzungsmedizin auf Erfahrungen im Ausland aufzubauen?

Taupitz » Moralisch ist es doch zweifelhaft, sich selbst die Hände nicht schmutzig zu machen, aber die Früchte der Arbeit anderer zu genießen. *In-vitro*-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion wurden aufgrund der restriktiven Rechtslage in Deutschland komplett im Ausland entwickelt, werden aber an deutschen Kliniken eingesetzt. Natürlich kann jedes Land seine eigenen moralischen Maßstäbe ins Gesetz gießen. Es hat aber auch die Pflicht, Chancen und Risiken für Individuum und Gesellschaft im Licht neuer Erkenntnisse und vor dem Hintergrund von Auffassungswandeln zu überprüfen. Inzwischen besteht der Verdacht, dass Verfahren der assistierten Reproduktion zu erhöhtem Blutdruck, Diabetes, neurologischen Auffälligkeiten oder Krebs führen könnten. Liegt das an unterschiedlichen Kulturmedien während der Embryo-Kultivierung? Oder an den Verfahren selbst? Aufgrund unseres Forschungsverbots mit Embryonen können wir das nicht herausfinden. Auch die Sicherheit der embryonalen Genom-Editierung kann ohne menschliche Embryonen nicht verifiziert werden.

Solch eine Gesetzesänderung würde aber den Rechtsstatus von Embryonen minimieren.

Taupitz » Die Grundsatzfrage ist doch, welchen Schutz vorgeburtliches Leben in den verschiedenen Stadien seiner Entwicklung genießen soll. Ein Embryo in einer Petrischale muss durch eine menschliche Handlung entweder in den Körper einer Frau oder einen künstlichen Uterus übertragen werden. Aus sich selbst heraus kann er sich nicht weiterentwickeln. Gleichzeitig darf jede Frau in den ersten drei Monaten ihrer Schwangerschaft abtreiben, auch ohne Nachweis triftiger Gründe. Warum hat ein Embryo *in vitro* einen stärkeren Schutzanspruch als ein Fötus im Mutterleib? Das leuchtet mir nicht ein.

Außerdem liegt eine Erlaubnis zur Embryonenforschung doch auf direktem Weg zur Keimbahn-Intervention!?

Taupitz » Keimbahn-Interventionen lehnt doch kaum jemand grundsätzlich ab, wenn sie Menschen vor schweren Erbkrankheiten bewahren können. Solange die Verfahren unsicher sind, ist ihre Anwendung natürlich unverantwortlich. Wollen wir die Nutzen-Risiko-Abwägung aber auf eine tragfähige Grundlage stellen, muss Forschung betrieben werden.

Was davon abhängt, wie wir die „Schwere" einer Erbkrankheit definieren.

Taupitz » Richtig, aber dazu haben wir ja nun die Regelung der Präimplantations-Diagnostik. Die genetische Untersuchung eines durch künstliche Befruchtung erzeugten Embryos ist *in vitro* vor Übertragung in die Gebärmutter nur erlaubt, wenn ein hohes Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit wie zum Beispiel Muskeldystrophie oder einer Tot- oder Fehlgeburt besteht. Ist es nicht besser, einen entsprechend geschädigten Embryo durch Keimbahn-Intervention zu heilen als ihn zu verwerfen?

Nach Jiankui Hes Keimbahn-Intervention haben internationale Forscher zu einem Moratorium aufgerufen. Welche Vor- und Nachteile sehen Sie darin?

Taupitz » Aus der Erfahrung mit der Diskussion um das Klonen ist absehbar, dass sich die Weltgemeinschaft niemals zu einem zeitlich befristeten, staatlichen Verbot durchringen wird. Erstens liegen die kulturellen Vorstellungen über Verwerflichkeit und Grenzen der Keimbahn-Intervention zu weit auseinander. Zweitens entwickelt sich Wissenschaft oft in Sprüngen. Wir können nicht voraussehen, wann eine Keimbahn-Intervention hinreichend sicher sein wird, so dass eine feste Frist keinen Sinn macht. Drittens müsste der Gesetzgeber definieren, wann ein Verfahren „hinreichend sicher" wäre. Ohne Langzeit-Daten ist das unmöglich. Aus meiner Sicht kann ein Moratorium nur bedeuten, dass die Wissenschaftsgemeinschaft eigenverantwortlich festlegt, dass eine Keimbahn-Intervention derzeit noch unverantwortbar ist.

Der Ethikrat der Max-Planck-Gesellschaft bezweifelt, dass eine freiwillige Selbstverpflichtung alle Wissenschaftler binden würde.

Taupitz » Missbrauch lässt sich weder durch gesetzliche Verbote noch durch die *Communis Opinio* der Wissenschaftsgemeinschaft ganz verhindern. Forscher wie He werden immer ein Land finden, in dem ein Moratorium nicht rechtlich verankert ist. Eine Ächtung durch die Wissenschaftsgemeinschaft würde Missbrauch aber zumindest eindämmen.

Die biomedizinische Gemeinschaft muss diese Herausforderung also selbst meistern?

Taupitz » Ja, indem Fortpflanzungsmediziner die berufsethischen Grenzen ihres Faches aufzeigen, aber auch auf die drängenden Probleme hinweisen. Indem sich entsprechende Fachgesellschaften mehr an gesellschaftspolitischen Diskussionen beteiligen. Indem die biowissenschaftliche *Community* viel stärker politisch aktiv wird.

Mehr Initiative durch deutsche Forscher steht doch aber im Widerspruch zum Verbot dieser Forschung.

Taupitz » Nein – denn jemand, der erlaubtermaßen mit embryonalen Stammzellen oder Föten forscht, könnte doch dafür werben, dass auch Forschung mit Embryonen nötig ist und die Gesetzeslage geändert werden muss.

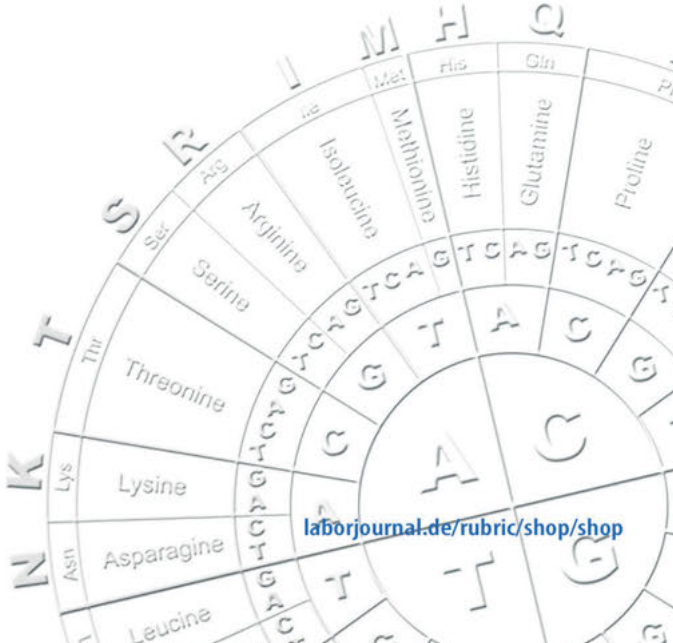
Vielleicht ist der Bedarf also doch nicht so groß?

Taupitz » Falls sich Keimbahn-Interventionen oder embryonale Stammzelltherapien im Ausland als sicher herausstellen, werden wir sie in Deutschland ganz schnell übernehmen wollen. Wenn unsere wissenschaftlichen Fachgesellschaften dann hinreichende Sicherheitsstandards dafür etablieren und durch Diagnosemöglichkeiten absichern wollen, reichen aber kaum Literaturkenntnisse aus dem Ausland. Sie müssen diejenigen damit betrauen, die diese Forschung betreiben und beurteilen können. Zu Forschungsmaßnahmen, die wir verbieten, können wir aber kaum international fachkundig mitreden.

Text und Gespräch: Henrik Müller

Dress Code

15,-



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (28)

Registered Reports: *Was wir von Columbus lernen könnten*

Das Artikelformat des registrierten Berichts (Registered Report) *würde einige Schwächen des wissenschaftlichen Publikationssystems ausmerzen. Aber eignet es sich überhaupt für exploratorische Forschung?*

Es rauscht im Blätterwald! Nach Jahrzehnten relativer Stabilität erlebt das akademische Verlagswesen einen dramatischen Wandel. Die Geschäftsmodelle der Verlage, aber auch Schlüsselelemente des Publikationsprozesses wie zum Beispiel der *Peer-Review*-Prozess stehen auf dem Prüfstand. Darüber hinaus stellen Forscher und Fördergeber die Rechtfertigung der hohen Verlagsgewinne in Frage. Der technische Fortschritt und das Internet haben die Formatierung und Verbreitung von Forschungsergebnissen erleichtert – was die Frage aufwirft, ob wir überhaupt noch Verlage brauchen.

Interessanterweise sind neben einigen wenigen Aktivisten nicht wir Wissenschaftler die Treiber dieses Wandels. Wir sind wohl zu sehr mit unserer Forschung beschäftigt – und Gefangene eines Systems, in dem unser Verbleiben und Fortkommen immer noch ganz wesentlich und sogar oft ausschließlich an die Veröffentlichung hochrangiger Publikationen geknüpft ist. Tatsächlich ist das akademische Anreizsystem – mit dem *Impact Factor* oder dem Renommee eines Journals – das stärkste verbleibende Bollwerk, welches die Verlagsindustrie und ihre Zeitschriften-Hierarchien, wie wir sie kennen, am Leben hält.

Nein, es sind die Fördergeber, die Fachgesellschaften und sogar einige Verlagshäuser selbst, die auf Veränderung setzen. Motiviert durch die aktuellen Zweifel an der Robustheit und Werthaltigkeit unserer Forschung entwickeln sie neuartige Publikationsformate, um die Qualität und Zugänglichkeit der Forschungsergebnisse zu verbessern. Hierzu zählen der barrierefreie Zugang *(Open Access)* zu allen öffentlich finanzierten Forschungsergebnissen wie auch die Veröffentlichung von Artikeln vor deren *Peer-Review*-Prüfung als *Preprints*. Mathematik und Physik haben es mit dem *Preprint-Server* arXiv vorgemacht, bioRxiv macht es nun sehr erfolgreich in den biologisch-medizinischen Disziplinen nach.

»Man bewegt sich in der Hierarchie der Zeitschriften immer weiter nach unten. Das kostet Zeit.«

Aber es gibt auch ganz neue, spannende Artikelformate, die sich derzeit verbreiten. Das Standardmodell des Publikationsprozesses – nämlich Studie durchführen, Artikel schreiben und einreichen, *Peer Review* und dann (hoffentlich) Veröffentlichung – wankt, weil dessen Nachteile immer deutlicher werden. Wir alle wissen, wie anfällig der *Peer-Review*-Prozess ist: Seilschaften oder Animositäten von Gutachtern, Inkompetenz und Zeitmangel, Homophilie, Bevorzugung von Forschungsansätzen ähnlich unseren eigenen – dazu Ideenklau, Intransparenz und Willkür bei der Entscheidung der Editoren und so weiter.

Aber noch viel Grundsätzlicheres ist problematisch: Nach Abschluss der Studie ist das Pferd aus dem Stall – ein Design mit Mängeln oder eine fehlerhafte Analyse kann nur selten nachträglich behoben werden. Zusätzliche Experimente, um der Kritik der Gutachter nachzukommen, sind oft durch den Wunsch der Autoren beeinflusst, genau die Ergebnisse zu erzielen, die die Gutachter gefordert haben.

Die Nichteinhaltung der „Empfehlungen" der Gutachter führt dagegen oft zur Ablehnung – was fast immer eine Kaskade von Einreichungen auslöst. Man bewegt sich in der

Illustr.: Dirnagl / CC-BY

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

Hierarchie der Zeitschriften weiter und weiter nach unten – bis die Manuskripte dann letztendlich doch irgendwo veröffentlicht werden. All das verschwendet Zeit und Ressourcen von Autoren und Reviewern, ohne die Wissenschaft wesentlich zu verbessern – und führt zu einer Inflation der Literatur mit fragwürdigen Studien.

Darüber hinaus lädt die Einreichung von Studien nach Fertigstellung und Analyse der Ergebnisse zur selektiven Verwendung von Daten („Rosinenpickerei") ein; zur Nichtveröffentlichung von Ergebnissen, die nicht zur Hypothese passten oder ihr sogar widersprachen; zur Hypothesenbildung erst nach Bekanntwerden der Ergebnisse („HARKING") sowie zum „Story Telling". Diese Praktiken, in Kombination mit mangelnder interner Validität (etwa fehlende Kontrolle von Bias durch Verblindung) und statistischen Mängeln (beispielsweise zu geringe Fallzahlen und deshalb unzureichende Power), sind wichtige Ursachen der gegenwärtigen Reproduzierbarkeitskrise.

»Wir Wissenschaftler segeln über einen Ozean der relativen Unwissenheit von unbekannter Größe.«

Möglicherweise könnten alle diese Probleme auf einen Schlag gelöst werden: durch das neue Artikelformat der *Registered Reports*.

Beim *Registered Report*, wie ihn mittlerweile viele Journale anbieten, werden vor der Durchführung der Studie zunächst die Methoden und geplanten Analysen zu Papier gebracht und beim Journal eingereicht. Dieses Protokoll wird begutachtet, und die Studie kann – eventuell erst nach Modifikation aufgrund der Reviewer-Kritik – vorläufig angenommen werden *(Stage 1 Acceptance)*. Sobald die Studie dann durchgeführt wurde, reichen die Autoren das vollständige Manuskript, das nun auch die Ergebnisse enthält, zur abschließenden, jedoch eher formalen Überprüfung ein. Wenn die Studie wie beschrieben durchgeführt oder aber Abweichungen davon gut begründet wurden, wird sie publiziert *(Stage 2 Acceptance)*.

Registered Reports verhindern damit all die oben aufgeführten unangemessenen Forschungspraktiken auf einen Schlag – einschließlich unzureichender statistischer Aussagekraft, selektiver Auswahl der Ergebnisse, unangemessener analytischer Flexibilität, Verzerrungen bei der Interpretation oder Verschweigen von unerwarteten Ergebnissen.

Registered Reports erfordern also Vorab-Spezifikationen der Hypothese wie auch der geplanten Methodik und Analyse. Dadurch sind sie ideal für konfirmatorische Studien, die darauf abzielen, bereits existierende Forschungsergebnisse zu bestätigen.

Eignen sie sich aber auch für explorative Forschung? Schließlich wird die aktuelle biomedizinische Literatur von der Erforschung und Entdeckung *neuer* Krankheitsmechanismen und Therapien dominiert. Es liegt auf der Hand, dass das enorme Maß an wissenschaftlicher Freiheit bei exploratorischen Projekten die Forschungsarbeit in hohem Maße anfällig für die erwähnten unerwünschten Praktiken macht – insbesondere für Bias, geringe statistische Power und fehlerhafte Statistiken sowie für eine nicht offengelegte selektive Nutzung von Daten. Können *Registered Reports* helfen, diese Forschungspraktiken in exploratorischen Studien zu verhindern?

Schauen wir doch mal auf die ursprüngliche Welt der Exploration. Im goldenen Zeitalter der Entdeckung wurde *Terra incognita* zu Land und Wasser durchquert und kartographiert, häufig auch plündernd und mordend, meist motiviert durch die Hoffnung auf Ruhm und Reichtum. Die Forschung an den Grenzen der modernen Biologie und Medizin mag nun hauptsächlich von menschlicher Neugier getrieben sein, aber individueller und nationaler Eigennutz sind immer noch wichtige Motive.

Entdecker wie Columbus oder Magellan mussten sich auf die von ihren Vorgängern beschriebenen Landmarken und angefertigten Karten verlassen. Sie wussten aber nicht, wie genau diese waren und was wirklich vor ihnen lag. Genauso segeln wir Wissenschaftler heute über einen Ozean der relativen Unwissenheit von unbekannter Größe. Wir stützen uns auf Landmarken des bereits vorhandenen Wissens – das wir dabei oft revidieren oder sogar ganz über den Haufen werfen. Wir triangulieren unseren Weg mit verschiedensten Methoden – zwar nicht mit Kompass und Sextant, aber mit Kombinationen aus genetischen und pharmakologischen Manipulationen, Immunhistochemie oder Kernspintomographie.

Auf unserer Reise gehen wir auf eine induktiv deterministische Weise vor – wobei wir uns der vielen Freiheitsgrade, die uns zur Verfügung stehen, meist gar nicht bewusst sind. Diese ergeben sich zum Beispiel aus der alternativen Analyse oder Interpretation unserer Experimente, aus falsch-positiven oder falsch-negativen Zwischenergebnissen oder aus der Vielzahl theoretisch möglicher methodischer Ansätze. Folglich gibt es nicht nur einen Weg, den Ozean der Biologie zu überqueren, sondern viele. Und genau wie Columbus könnten wir am Ende in Amerika landen – und nicht, wie geplant, in Asien. Und wären womöglich dennoch überzeugt, dass wir die Küsten der Gewürzinseln erreicht haben.

Im Gegensatz zu uns jedoch hatten die Entdecker ihre Reisen „präregistriert", meist bei ihren Herrschern, die ihre Expeditionen finanzierten. Und noch wichtiger: Bereits während sie unterwegs waren, kartographierten sie alles, einschließlich der Abweichungen und Widrigkeiten, die ihnen widerfuhren, und schickten die Berichte und Karten nach Hause. Dies verbesserte die Navigation für andere, die ihnen folgten, und machte künftige Expeditionen sicherer und effektiver.

Analog dazu könnten wir Wissenschaftler, bevor wir Segel setzen (beziehungsweise uns an die *Bench* begeben), ein Ziel in Form einer Hypothese oder eines mutmaßlichen Mechanismus (das heißt, die Kernfrage unser Forschung) festlegen und vorläufige Regeln aufstellen, nach denen wir unsere Experimente und Analysen planen. Dies könnte sich auf un-

Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

sere bisherigen Reisen stützen, zum Beispiel auf Pilotdaten, aber auch auf bereits vorhandene Karten, also die veröffentlichte Literatur. Ein solcher Plan könnte Stufe 1 eines *Registered Reports* werden.

Während der Reise, insbesondere wenn neue Daten durch Triangulation mit verschiedenen Methoden gewonnen werden, könnten wir das Protokoll aktualisieren und später den Gutachtern und Lesern zur Verfügung stellen. Dies würde jedes Mal geschehen, wenn Experimente abgeschlossen oder Entscheidungen über das weitere Vorgehen getroffen werden. Letztlich würde so ein Protokoll als eine Art „Logbuch" den gesamten Verlauf einer Studie aufzeichnen, die Auswahl (oder Auslassung) von Daten rechtfertigen und auch Versuchslinien erfassen, die wir nicht weiterverfolgt haben.

»Präregistrierung bewahrt die Freiheit des Forschers – und erhält den Zufall als kleines Helferlein.«

Was gewinnt man indes, wenn man exploratorische Forschung präregistrieren und die Registrierungsdatei mit einem Protokoll verknüpfen würde? Im *Peer Review* der Stufe 1 würden wir auf methodische und analytische Schwächen, Konflikte mit *Guidelines*, übersehene oder falsch interpretierte frühere Befunde und Ähnliches aufmerksam gemacht werden. Dies würde uns helfen, die Qualität der Studien zu erhöhen, bevor wir loslegen – was möglicherweise Ressourcen und sogar Tiere einsparen würde. Und mithilfe des „Logbuchs" könnten die Gutachter die Arbeit während ihrer Durchführung verfolgen.

Alternativ könnte das Protokoll als offenes elektronisches Laborjournal geführt werden. Das sich ergebende „lebende" Protokoll würde zu einem echten *„Next we..."*-Narrativ führen – und nicht zu den imaginären Post-hoc-Stories, die derzeit üblich sind (siehe *LJ* 10/2017: 28-9, „Von den Gefahren allzu schöner Geschichten"). Es würde die Verästelung unseres Forschungsprozesses und die vielen zur Verfügung stehenden Möglichkeiten erfassen wie auch die schließlich von uns im Laufe der Studie ausgewählten Optionen rechtfertigen.

Die methodische und analytische Flexibilität würde demnach beibehalten, aber offengelegt. Trotz Präregistrierung könnten während der Studie Veränderungen in Fragestellung, Studiendesign oder Analyse vorgenommen werden, die jedoch als solche begründet würden und unter den Augen der Gutachter und Leser ihr Stigma verlieren. Die Präregistrierung in Verbindung mit der Protokollierung des Studienfortgangs bewahrt die Freiheit des Forschers – und nimmt uns auch nicht den Zufall *(Serendipity)* als kleines Helferlein.

Die Einzelheiten der Präregistrierung und der Protokolle müssten sicherlich noch genauer spezifiziert werden, aber im Prinzip handelt es sich um Varianten der „inkrementellen Registrierungen", die bereits von verschiedenen Zeitschriften eingeführt wurden.

Sicherlich könnten unlautere Forscher ein solches System durch selektive Protokollierung von Experimenten aushebeln. Sie würden jedoch auf die Vorteile verzichten, vor Beginn der Studie möglicherweise wertvolle Informationen zu erhalten. Noch wichtiger aber ist, dass für die exploratorische Forschung eine große Stärke von Präregistrierung und Protokollierung darin bestünde, dass wir Forscher die inhärenten Grenzen der Exploration bewusst erleben. Gerade die selektive Auswahl oder Interpretation von Experimenten und Daten führen wir uns mit unserer Berichterstattung schlagend selbst vor Augen. Und weil schon *Stage 1* – nach Wunsch mit Embargo – publiziert werden könnte, würden Doktoranden nicht Opfer der Verzögerungen, Wirrungen und Zufälligkeiten des derzeitigen *Pre-Publication-Peer-Reviews*. Letztendlich würden wir alle als Autoren und Leser von wissenschaftlichen Artikeln auf gesunde Weise skeptischer – und würden wissenschaftliche Evidenz realistischer beurteilen können.

»Autoren und Leser von wissenschaftlichen Artikeln würden auf gesunde Weise skeptischer.«

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

Erlebnisse einer TA

Das Gurken-mysterium

Eine Doktorandin aus meinem Unterlabor hatte Geburtstag. Von dem gesammelten Geld besorgte ich nicht nur ein Geschenk, sondern auch einen schönen, großen Blumenstrauß.

Am Morgen des großen Tages stand ich also mit zwei Dutzend gelber Tulpen in unserer Küche – und erst in diesem Moment fiel mir ein: Wir haben keine Vase! Kaum zu glauben. Ein Labor für botanische Grundlagenforschung besitzt keine Blumenvase. Und das bei all dem Kram, der im Laufe der Jahre so in unserer Küche gestrandet ist. Die Tulpen senkten vorwurfsvoll die Köpfe.

Es half nichts, ich musste improvisieren. Ich lass mich doch von 24 gelben Tulpen nicht unterkriegen.

Im Schrank fand ich ein Glas Essiggurken. Ein Riesending, dessen Mindesthaltbarkeitsdatum seit drei Jahren abgelaufen war. Wenn die bisher noch niemand gegessen hat, isst sie jetzt auch niemand mehr.

Berliner Brauch?

Ich goss das Essigwasser ab, und da sie mir noch absolut genießbar schienen, stellte ich die sauren Gurken in einer Schüssel zum Verzehr bereit. Ich spülte das Glas und arrangierte sorgfältig die Blumen darin. Sah richtig gut aus.

Als das Geburtstagskind den Raum betrat, war natürlich das Erste, was sie erblickte – oder vielmehr roch: die sauren Gurken auf ihrem Geburtstagstisch. Sie stellte ihren mitgebrachten Kuchen daneben und zeitgleich die unvermeidliche Frage:

„Was bedeuten die Gurken?“

Einer der hinzugekommenen Kollegen gab ihr einen von unterdrücktem Kichern begleiteten Hinweis:

„Die hat Maike für dich hingestellt.“ Die Geburtstagsdoktorandin sah mich irritiert an.

„Und warum saure Gurken?“

Wie so oft schien mir die schnöde Wahrheit unangebracht.

„Das ist dein Geburtstagsrätsel“, redete ich mich raus. „Wenn du es lösen kannst, bevor der Tag zu Ende geht, hast du einen Wunsch beim Universum frei.“

Sie sah mich sehr lange und nachdenklich an.

„Du kommst doch aus Berlin, oder?“

Ein guter Lösungsansatz, an den ich selbst bislang nicht gedacht hatte. Leider war ich mir bezüglich der Herkunft der Uralt-Gurken nicht sicher. Dazu hätte ich vorher selbst einen Blick auf das Etikett werfen müssen, was ich jetzt leider nicht mehr konnte, da ich es diskret nach hinten gedreht hatte.

Na ja, schließlich hat die Geburtstagsdoktorandin dann doch noch die richtigen Schlüsse gezogen, und einige Kuchenstücke später gingen alle an ihr Tagewerk.

Als ich später nachdenklich vor mich hin pipettierte, schlichen sich plötzlich die folgenden Fragen in mein Hirn:

„Hat unser Geburtstagskind tatsächlich geglaubt, die Gurken hätten mit meiner Herkunft zu tun? Erinnert sie sich womöglich für den Rest ihres Lebens während jedes ihrer Geburtstagsfeste an die TA aus Berlin mit dem seltsamen Essiggurken-Geburtstagsfetisch?“

Deshalb ein wichtiges Schlusswort:

*In Berlin ist es **nicht** Brauch, Essiggurken zum Geburtstag zu schenken! Und auch sonst sind mir dort keine seltsamen Geburtstagsbräuche mit Gurken bekannt.*

Wollte ich nur mal klarstellen.

Maike Ruprecht

IMPRESSUM

Laborjournal
26. Jahrgang | Heft 4/2020

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:
Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:
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 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:
Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:
Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
Fax. +49-761-3 57 38
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:
Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:
Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann
Ulrich Sillmann

Redaktion:
Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 881)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:
Adobe Stock / stonepic
Montage: Kai Herfort

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

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

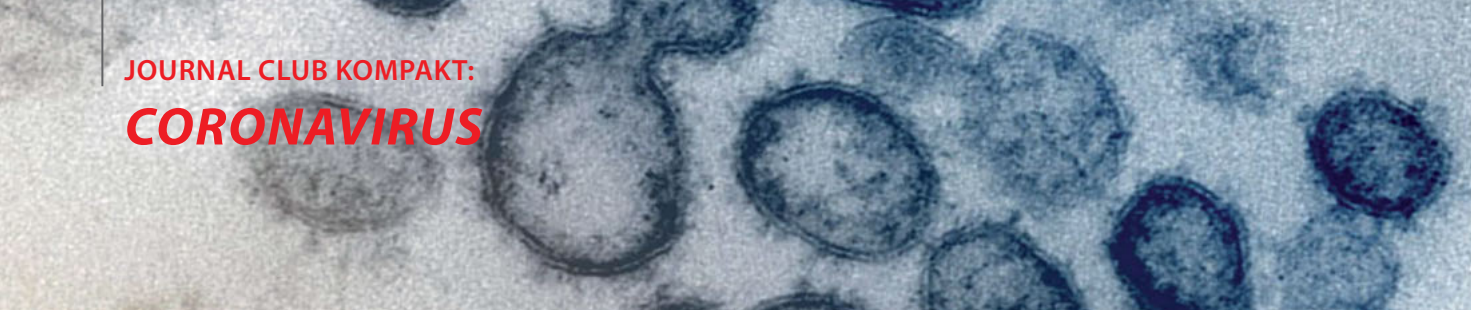


Foto: NIH

Frisch erforscht

» *Ein Team um **Markus Lill** aus der Gruppe „Computational Pharmacy" der **Universität Basel** hat virtuell über 687 Millionen Substanzen gegen die Haupt-Protease M^{pro} des SARS-Coronavirus 2 getestet. M^{pro} spaltet die viralen Polyproteine und erzeugt auf diese Weise zwölf nichtstrukturelle Proteine (Nsp4-Nsp16), einschließlich der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp, Nsp12) und der Helikase (Nsp13). Die Hemmung von M^{pro} würde somit die Replikation des Virus verhindern und stellt daher eine mögliche anti-coronavirale Strategie dar. Das Mammut-Screening lieferte am Ende elf Wirkstoff-Kandidaten, die im virtuellen Test mit ordentlicher Affinität an die Protease banden. Angesichts der aktuellen COVID-19-Notlage veröffentlichten die Basler ihre Testergebnisse auf dem offenen* Preprint-Server ChemRxiv, *damit andere Gruppen die identifizierten Wirkstoff-Kandidaten umgehend am „echten" Virus testen können (DOI: 10.26434/chemrxiv.11923239).*

» *SARS-CoV-2 nutzt das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) im Zusammenspiel mit der Protease TMPRSS2, um seine Wirtszellen zu entern. Ein Team um **Michael Kreuter**, **Christian Conrad** und **Roland Eils** hat am Zentrum für digitale Gesundheit des Berliner Instituts für Gesundheitsforschung (BIH) mit Einzelkern- und Einzelzell-RNA-Sequenzierung nachgeschaut, welche Zellen die Zweier-Kombination ACE2-TMPRSS2 tatsächlich verstärkt auf ihren Oberflächen tragen. Ergebnis: TMPRSS2 wird sowohl in Lungenzellen wie auch in Zellen der subsegmentalen Bronchialäste exprimiert, ACE2 dagegen überwiegend in einem transienten sekretorischen Zelltyp der Bronchialäste. Dieser vorübergehend differenzierende Zelltyp scheint demnach besonders anfällig für SARS-CoV-2-Infektionen. Die Berliner veröffentlichten ihre Ergebnisse ebenfalls vorab online – auf dem* Preprint-Server bioRXiv *(DOI: 10.1101/2020.03.13.991455).*

-RN-

Göttingen *et al.*

Kein Eintritt für SARS-CoV-2

Wie genau verschafft sich das neue Coronavirus SARS-CoV-2 überhaupt Zutritt in seine Wirtszellen, um dort anschließend seine pathologische Wirkung zu entfalten? Sicherlich stellte sich nicht nur ein Team deutscher Infektionsbiologen um **Stefan Pöhlmann** vom Leibniz-Institut für Primatenforschung in Göttingen diese Frage. Allerdings konnte es jetzt eine womöglich vielversprechende Antwort in *Cell* publizieren (Bd. 181: 1-10) .

Bereits bekannt war, dass das erste SARS-Coronavirus, welches 2003 identifiziert wurde, mit seinem *Spike*-Protein SARS-S an das transmembrane Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) andockt und sich offenbar darüber Zutritt in die Zelle verschafft. Zuvor jedoch muss die ebenfalls membranständige Protease TMPRSS2 das *Spike*-Protein für die Bindung an ACE2 aktivieren.

Die Aminosäure-Sequenz des *Spike*-Proteins SARS-2-S von SARS-CoV-2 ist zu 76 Prozent identisch mit derjenigen von SARS-S. Und tatsächlich konnten Pöhlmann und Co. bestätigen, dass SARS-2-S ebenfalls an ACE2 bindet. Und analog zu SARS-S muss auch SARS-2-S zuvor von der Protease TMPRSS2 aktiviert werden, damit das Virus die Zielzelle tatsächlich entern kann.

Doch damit nicht genug. Da ebenfalls bekannt ist, dass das Medikament Camostat Mesilate die Protease TMPRSS2 hemmt, untersuchten die Erstautoren **Markus Hoffmann** und **Hannah Kleine-Weber** samt Mitstreitern dessen Effekt auf die tatsächliche Virus-Infektion. „Wir haben SARS-CoV-2 aus einem Patienten getestet und festgestellt, dass Camostat Mesilate das Eindringen des Virus in Lungenzellen blockiert", fasst Hoffmann zusammen.

Camostat Mesilate ist ein in Japan zugelassenes Medikament, das eigentlich gegen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse eingesetzt wird. „Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Camostat Mesilate auch vor der Krankheit COVID-19 schützen könnte", so Markus Hoffmann. „Dies sollte im Rahmen von klinischen Studien untersucht werden."

Womöglich sind die Autoren hier einem potenziell spektakulären Fall von *Drug Repurposing* auf die Spur gekommen.

-RN-

Lausanne

SARS-CoV-2: Alternatives Entern?

Drei Forscher der *Swiss-Prot Group* am SIB-Schweizer Institut für Bioinformatik haben ihre Rechner ebenfalls nach potenziellen Eintrittstoren für das SARS-Coronavirus-2 befragt. Auch sie gingen davon aus, dass das Virus mittels seines *Spike*-Proteins SARS-2-S an seine Zielzelle andockt und dort via Endocytose und Membranfusion letztlich das Einschleusen des Virusgenoms in das Wirts-Cytoplasma vermittelt.

Im Gegensatz zu den Göttinger Kollegen (*siehe Meldung oben)* fokussierten sich die Autoren **Christian Sigrist**, **Alan Bridge** und **Philippe Le Mercier** allerdings auf ein Motiv aus den drei Aminosäuren Arginin, Glycin und Asparaginsäure (RGD) an den Positionen 403 bis 405 des *Spike*-Proteins. Ihnen war aufgefallen, dass dieses Motiv über sämtliche verfügbaren SARS-CoV-2-Sequenzen hinweg konserviert vorliegt, in den *Spike*-Proteinen aller anderen Coronaviren jedoch fehlt. Zudem liegt es genau in der Rezeptor-Bindedomäne des *Spike*-Proteins (*Antiviral Res.* 177:104759).

Dieses RGD-Motiv ist keineswegs unbekannt. Vielmehr bildet es quasi die Minimal-Peptidsequenz, die für die Bindung an Proteine der Integrin-Familie notwendig ist. Und diese Bindung via RGD-Motiv an Wirtszellen-Integrine nutzt wiederum eine ganze Reihe anderer Viren zum „Zellen-Kapern" – darunter etwa das Humane Metapneumovirus (HMPV), das Humane Cytomegalovirus (HHV-5) oder das Epstein-Barr-Virus (HHV-4).

Zwar ist gezeigt, dass das *Spike*-Protein von SARS-CoV-2 mit seiner Rezeptor-Bindedomäne an das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2) bindet, um sich Zugang in die Wirtszelle zu verschaffen (*siehe Meldung oben)*. Die Schweizer Autoren vermuten aufgrund ihrer Daten aber, dass SARS-CoV-2 überdies womöglich auch die Fähigkeit zur Integrin-Bindung dazugewonnen hat. Diese Bindung könnte entweder eine Art Hilfestellung beim Viruseintritt via ACE2 leisten – oder die Viren könnten gar wählen, ob sie eine Zelle über ACE2 oder Integrin entern. *-RN-*

Schöne Biologie

Grenzkonflikte

Wo fängt Leben an? Und was lebt gerade noch nicht? Lange war die Antwort klar: Was eine membranumhüllte Zelle bildet, die sich auch noch selbstständig replizieren sowie chemische Energie aus molekularen Substraten erzeugen kann – das lebt! Alles, was das nicht alleine hinkriegt, lebt nicht!

Für Biologen folgt daraus: Viren leben *nicht!* Schließlich brauchen sie zwingend die Zell-Maschinerie des jeweiligen Wirts zu ihrer Vermehrung. Logisch daher, dass sie ihnen deswegen auch keinen Platz neben den Eukaryoten, Eubakterien und Archäen auf dem sogenannten „Baum des Lebens" einräumen.

Nichtsdestotrotz wird es immer schwieriger, die Grenze zwischen lebenden Zellen und den alles andere als toten Viren aufrechtzuerhalten.

Etwa 17 Jahre ist es her, dass diesbezüglich ernsthafte „Grenzkonflikte" losgingen. Bis dahin galten Viren rein operational als Partikel, die klein genug waren, um einen 0,2-µm-Filter passieren zu können. Im Jahr 2003 jedoch beschrieben französische Mikrobiologen das sogenannte Mimivirus mit einer Länge von 0,4 µm, dessen 1,2 Megabasenpaare (MBp) großes Genom zudem knapp tausend Gene beherbergt. Zum Vergleich: Das Genom des bakteriellen Krankheitserregers *Mycoplasma genitalium* ist 580 Kilobasen lang und beinhaltet 470 Gene.

Doch das war erst der Anfang. In den Folgejahren purzelten Dutzende weiterer Riesenviren in die wissenschaftliche Literatur. Hier nur eine Auswahl:

» Megavirus chilensis mit 1,2-MBp-Genom und knapp 1.200 Genen.

» Pandoravirus salinus, 1 µm groß mit über 2,5 MBp langem Genom einschließlich 2.556 Genen. Nochmals zum Vergleich: Das Genom eines der kleinsten eukaryotischen (!) Parasiten, *Encephalitozoon intestinalis*, ist nur 2,3 Mbp lang.

» Drei Vertreter von Klosneuviren. Dessen größter, KNV1, besitzt ein Genom von 1,6 MBp mit 1.550 Genen, wovon viele für Komponenten der Proteintranslations-Maschinerie codieren – so auch für Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, die dem Virus potenziell für alle zwanzig Aminosäuren reichen würden (*Science* 356: 82-85).

» Ähnlich gut ausgestattet sind zwei Vertreter der Tupanviren, die mit Schwanz 2,3 µm lang werden (*Nat. Commun.* 9: 749). Deren Genom umfasst rund 1,5 MBp und enthält 1.276 beziehungsweise 1.425 Gene. Und wiederum sind Gene für nahezu die gesamte Proteinbiosynthese-Maschinerie dabei. Wie bei KNV1 fehlt eigentlich nur noch das Ribosom.

» Und als wäre das nicht genug, präsentierten US-Forscher gerade auch noch ein ganze Batterie von Riesen-Bakteriophagen (*Nature* 578: 425-31). Das Genom des größten Exemplars war 735 Kilobasen lang. Die größte Überraschung allerdings: Die meisten Riesenphagen besaßen Gene für CRISPR-Cas-Systeme, darunter auch bisher unbekannte Cas-Gene.

Klar, auch diese üppig ausgestatteten Partikel bilden keine abgeschlossenen Zellen und können sich nicht selbstständig replizieren. Dennoch scheint die Frage legitim: Wo in der Grauzone zwischen unbelebter Materie und einfachen Mikroorganismen steht eine Struktur, die äußerlich kaum von einem Bakterium zu unterscheiden ist und mehr Protein-codierende Sequenzen in sich trägt als manch ein anerkannter Vertreter der „echten" Lebewesen?

Dazu kommt, dass die Pandoraviren aufgrund der Struktur ihrer Gene auch ein anderes Szenario dämmern lassen – nämlich, dass sie sich sekundär aus einer bisher unbekannten Einzeller-Linie zum parasitären Virus zurück reduzierten.

Eine Grenzüberschreitung von der anderen Seite also.

Ralf Neumann

LABORJOURNAL

Einfach mal testen!

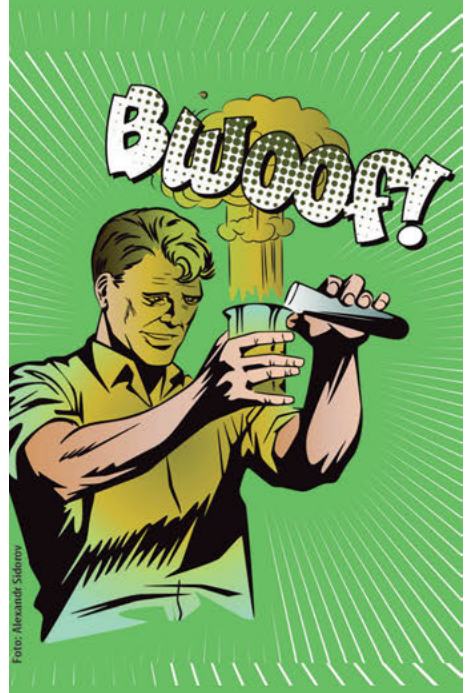


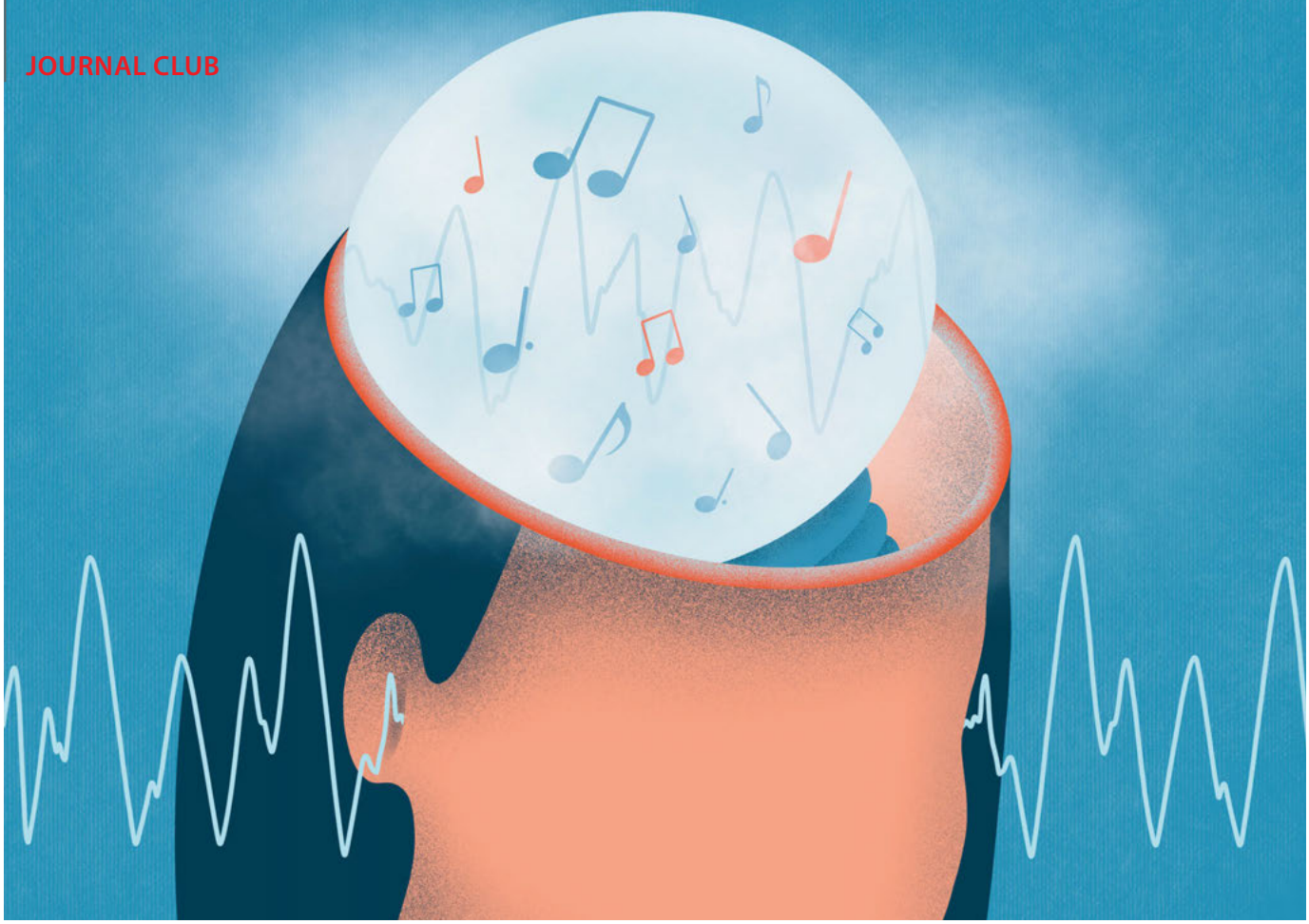
Foto: Alexandr Sidorov

LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage

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



Illustr.: Juliet Merz

Was piept denn da?

SALZBURG: Wenn wir Abfolgen von Tönen hören, macht sich das Gehirn seinen eigenen Reim auf diese Muster. Neurowissenschaftler sind den Mechanismen dieser unbewussten Vorhersagen auf der Spur. Die Studie verspricht auch einen neuen Ansatz zum Verständnis des lästigen Tinnitus.

Unser Sehsinn ist keine Videokamera, und unser Hörsinn ist kein Audio-Rekorder. Denn auch wenn sich diese Vergleiche anbieten, so gibt es doch einen wichtigen Unterschied: Kamera und Tonbandgerät, zumindest solche klassischer Bauart, zeichnen einfallende Bilder und Töne objektiv auf. Das Zusammenspiel unserer Augen und Ohren mit dem Gehirn ist dagegen viel komplizierter – aber auch interessanter. Denn die Signale, die über die Sehbeziehungsweise Hörbahn einlaufen, treffen im Gehirn auf Mechanismen übergeordneter Regionen. Das Gehirn bringt seine gelernten oder angeborenen Erwartungen ein, es trifft Vorhersagen über die einströmenden Daten, und zwar ohne dass der Besitzer des Gehirns etwas davon mitbekommt.

Im Fall des Sehsinns kann man das schön an bekannten optischen Täuschungen zeigen. Eine davon ist das Kanizsa-Dreieck (siehe Abbildung gegenüber). Der Betrachter meint, ein klar umrissenes weißes Dreieck zu erkennen. Aber in Wirklichkeit ist diese geometrische Figur gar nicht da, auf dem Bild sind nur schwarze Linien und Kreissegmente dargestellt. Das weiße Dreieck ist eine Erfindung unseres Gehirns, das offenbar eine Erwartung darüber einspeist, was auf der Abbildung zu sehen sein soll.

In gewisser Weise ähnliche Effekte gibt es auch bei Tönen und Geräuschen. Über die „Hörbahn", also die Nervenbahnen, die das Ohr mit dem Gehirn verknüpfen, gelangen Reize in den auditorischen Cortex – das ist die Struktur des Gehirns, die in erster Linie Hörreize verarbeitet.

Neben diesen *Bottom-up* eingespeisten Signalen aus dem Ohr kommen im auditorischen Cortex aber auch *Top-down*-Prozesse zum Tragen; also Einflüsse, die vom Gehirn selbst kommen und auf die Verarbeitung der Reize einwirken.

Bitte nicht einschlafen!

Nathan Weisz und sein Team am Zentrum für kognitive Neurowissenschaften der Universität Salzburg konnten nun in nicht-invasiven Experimenten am Menschen demonstrieren, wie sehr unbewusste Erwartungen und Vorhersagen des Gehirns auch beim Hören eine Rolle spielen – und dass sich diese Vorhersagen auch konkret auf die Höhe eines Tons beziehen (*Nat. Commun.* 10: 3440).

Für ihre Studie rekrutierten die Salzburger 34 geduldige Versuchspersonen, die einfach nichts tun durften, während ein stummgeschalteter Film lief. „Wir zeigten ihnen eine Aufführung des Cirque du Soleil, das ist auch ohne Ton ganz erträglich", erzählt Teamleiter Weisz und ergänzt: „Für die Probanden ist damit keine Aufgabe verbunden. Nur einschlafen sollten sie nicht!"

Wichtig für das Experiment ist, was die Teilnehmer auf die Ohren bekamen: Sequenzen von vier Sinustönen in unterschiedlichen Tonhöhen, dargeboten im Abstand von 333 Millisekunden. Die Tonsequenzen variierten aber je nach Versuchsbedingung. Manchmal waren sie sehr regelmäßig und vorhersagbar, es wiederholten sich die immer gleichen vier Töne; oder aber eine Versuchssequenz startete mit dosiert chaotisierten Tonfolgen, die mal mehr und mal weniger Regelmäßigkeiten zeigten. Die Forscher wollten nun wissen, was im auditorischen Cortex der Probanden in diesen verschiedenen Szenarien passiert. „Selbst wenn ich ganz passiv bin, wird das Gehirn versuchen, Regelmäßigkeiten im Reizstrom zu analysieren", erklärt der Salzburger Forscher.

Für das Experiment mussten sich die Probanden einen sogenannten Magnetenzephalographie-Helm (MEG-Helm) aufsetzen – also einen Apparat, der die schwachen Magnetfeldänderungen erfasst, die durch die Stromflüs-

se in verschiedenen Regionen des Gehirns erzeugt werden.

„Ein Vorteil dieser Methode ist die sehr hohe zeitliche Auflösung", betont Weisz. Man kann also nicht nur feststellen *wo*, sondern insbesondere *wann* im Verlauf des Sinuston-Konzerts Signale aus dem auditorischen Cortex aktiv werden – die zeitliche Lokalisation ist die besondere Stärke der Methode, die räumliche Lokalisation eher weniger. Die mittels MEG gemessenen Signale konnten die Neurowissenschaftler dann jedenfalls mit bestimmten Tonhöhen in Verbindung bringen, erklärt Weisz: „Es gibt eine Art Karte der Tonfrequenzen im auditorischen Cortex. Allerdings liegen die jeweils beteiligten Hirnareale für verschiedene Frequenzen so dicht beieinander, dass Sie mit einer konventionellen Analyse wenig Unterschiede sehen."

Um mit den Daten etwas anfangen zu können, fehlte also noch ein entscheidender Schritt. Man muss den per MEG beobachteten Aktivitätsmustern spezifische Tonhöhen zuordnen. Denn der Sinn des Versuchs ist ja, nicht nur herauszufinden, ob es eine Erwartung des Gehirns bezüglich des Auftretens irgendeines Tons gibt. Die Forscher wollten zeigen, dass diese Erwartung spezifisch für eine bestimmte Frequenz des Tons besteht.

Gängige Statistikmethoden helfen da nicht. Allerdings sind die Aktivitätsmuster in den MEG-Daten ideal für eine Analysemethode, die schon seit einiger Zeit zu einem Lieblingswerkzeug von Wissenschaftlern aller möglichen Fachrichtungen geworden ist: das maschinelle Lernen.

Trainierter Rechenknecht

Wie maschinelles Lernen im Prinzip funktioniert, hat der Münchner „Computerbiologe" Fabian Theis vor einiger Zeit im *Laborjournal*-Gespräch (Heft 5/2016) anhand eines anschaulichen Beispiels erklärt: Ein selbst-lernender Algorithmus kann die Fähigkeit erlangen, handschriftlich geschriebene Ziffern zu unterscheiden. Der Algorithmus kann dann beispielsweise eine hingekritzelte „1" von einer „7" unterscheiden – weil die Maschine an vielen Beispielen gelernt hat, die typischen Muster zu erkennen, die diese beiden Ziffern unterscheiden.

Ähnlich funktioniert auch der *Machine-Learning*-Algorithmus, den die Salzburger Forscher auf ihre Daten losließen. Der Rechenknecht lernt in einer Trainingssitzung, welche MEG-Signale eines Probanden mit der Darstellung einer bestimmen Tonfrequenz im auditorischen Cortex zusammenhängen.

Sobald der Algorithmus trainiert ist, kann er die Signale einzelnen Tonhöhen zuordnen: „Wir füttern den Algorithmus mit den Daten unserer 306 Sensoren und befehlen ihm: ‚Differenziere die Signale, die zu den verschiedenen Frequenzen gehören'", erklärt Weisz. Schon sehr kleine Unterschiede in den Mustern reichen aus, um diese Differenzierungen zu meistern.

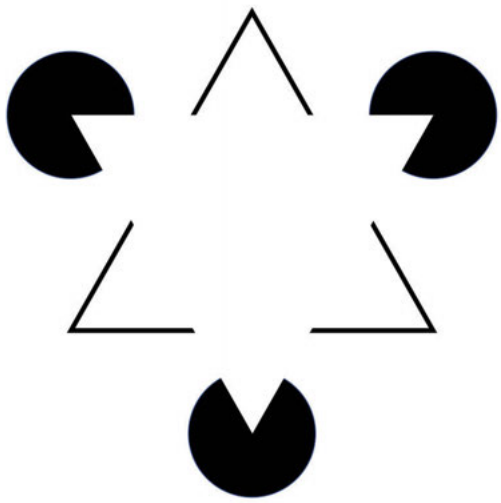
Töne vorhergesagt

Das Kernergebnis dieser Versuchsreihen war schließlich: Ungefähr 300 Millisekunden bevor der Ton einer Sequenz dargeboten wird, werden tonhöhenspezifische neuronale Muster stärker aktiviert. Und: Je regelmäßiger die Tonsequenz ist, desto stärker fällt dieses Signal aus. Tatsächlich hat das Gehirn also eine Erwartung bezüglich der Tonhöhe ausgebildet – und mit den Zaubertricks des maschinellen Lernens kann man die damit zusammenhängende neuronale Aktivität aus den MEG-Daten extrahieren.

Wichtig ist Weisz, ein Missverständnis zu vermeiden: Die „Erwartungen" und „Vorhersagen" sind keine bewusste Wahrnehmung des Besitzers des Gehirns. „Wenn ich in diesem Kontext von Vorhersagen spreche, dann meine ich einen automatischen Prozess, den das auditorische System erledigt, während Sie sich langweilen."

Die Arbeit zeigt, dass im Hintergrund ablaufende Erwartungsprozesse eine wichtige Rolle spielen, wenn unser Hirn Tonhöhen auswertet. Mit dem experimentellen Set-up der Salzburger Forscher kann man diese Vorgänge nun nicht-invasiv beim Menschen erforschen, noch dazu mit hoher zeitlicher Auflösung.

Nathan Weisz neben einem Magnetenzephalographen (MEG).
Foto: forschungsinfrastruktur.bmbwf.gv.at



Optische Täuschung: Das Kanizsa-Dreieck des italienischen Psychologen Gaetano Kanizsa.
Illustr.: Wikimedia Commons/ Fibonacci (CC BY-SA 3.0)

Dem Pfeifen auf der Spur

Und was macht man nun mit diesem Wissen? Erst einmal ist es Grundlagenforschung. Die Methode und die Ergebnisse sind ein neuer Zugang zum Verständnis der komplizierten Vorgänge, die im Gehirn ablaufen, wenn sensorischer Input aus der Umwelt auf die Erwartungen und Vorstellungen trifft, die aus dem Gehirn selbst stammen.

Daneben hat die Arbeit aber durchaus auch Bedeutung für ein praktisch-medizinisches Problem, das häufig in den Praxen von Haus- und HNO-Ärzten landet: Tinnitus, das berüchtigte Pfeifen im Ohr.

„Wir sind daran interessiert zu verstehen, wieso eine Person nach einer Hörschädigung Tinnitus entwickelt, eine andere aber nicht. Und wieso der Tinnitus bei manchen Patienten von alleine wieder verschwindet, bei anderen aber nicht. Im Prinzip begreifen wir noch nicht, warum es bei diesem Leiden derart unterschiedliche Verläufe gibt", erklärt Weisz sein Interesse an den nervigen Tönen. Er und sein Team haben sich schon an die Arbeit gemacht, genauer zu erforschen, welche Rolle die Vorhersagen des Gehirns beim Tinnitus spielt. Die Idee: Eventuell erklären (auch) individuelle Ausprägungen dieser Vorhersagemechanismen, wieso es so große Unterschiede in der Tinnitus-Neigung gibt.

In einer auf einem *Preprint*-Server erschienenen, noch nicht begutachteten Vorabversion kann man sich schon einmal anschauen, dass sich diese Hypothese zu bestätigen scheint (*bioRxiv*, doi: 10.1101/869842).

Hans Zauner

Messfühler in der Membran

HOMBURG: Lipidmembranen sind essenziell für jede Form von Leben. Ihre Viskosität wird deshalb von den Zellen genau reguliert. Was diese dafür messen, war für Membranforscher eine Überraschung.

Biomembranen sind in der Welt des Lebendigen allgegenwärtig. Trotz ihrer vielfältigen Funktionen ist ihr Grundaufbau immer gleich – zumindest bei Eukaryoten und Bakterien. Deren Membranen bestehen aus Phospholipid-Doppelschichten, in denen Proteine „schwimmen" können. Wie gut, hängt von der Membranviskosität ab – wie Robert Ernst, Professor für Molekulare Membranbiologie an der Universität des Saarlandes in Homburg, erklärt: „Man kann sich vorstellen, dass die Viskosität dem Kehrwert der Fluidität entspricht, also der Fähigkeit von Membranen zu fließen."

Äußere Faktoren können die Viskosität beeinflussen: So drohen Biomembranen beispielsweise bei Kälte oder hohem Druck zu „erstarren" und ihre Funktionsfähigkeit zu verlieren. Zellen können hier gegensteuern, indem sie die Zusammensetzung ihrer Lipide verändern. Während Lipide mit gesättigten Fettsäuren, also ohne Doppelbindungen, dicht gepackt vorliegen und deshalb eher dazu tendieren, zähflüssige, gelartige Membranen zu bilden, machen ungesättigte Fettsäuren Membranen flüssiger. Insbesondere gilt dies für gewinkelte Fettsäuren, die durch eine Doppelbindung in *cis*-Konformation einen Knick aufweisen.

Woher eine Zelle überhaupt weiß, wie es um die Viskosität ihrer Membranen bestellt ist, hat die Doktorandin Stephanie Ballweg aus der AG Ernst in enger Zusammenarbeit mit einem interdisziplinären Forscherteam aufgeklärt und dabei alte Vorstellungen über Bord geworfen. „Seit mindestens fünfzig Jahren gab es die allgemeine Annahme, dass Zellen die Fluidität ihrer Membranen direkt messen und regulieren. Dabei war das nie wirklich getestet worden", sagt der Biochemiker Ernst und erklärt auch gleich, warum die Arbeiten so schwierig sind: „Erstens sind biologische Membranen überaus komplex und bestehen aus einer Vielzahl unterschiedlicher Lipide und Proteine. Zweitens ist im Lipidmetabolismus alles mit allem verbunden. Und drittens sind die biophysikalischen Membraneigenschaften voneinander abhängig und stehen zueinander oft in einem unbekannten Verhältnis. Wenn man in ein solch komplexes System eingreift, weiß man nie genau, woher der Effekt kommt, den man beobachtet, und was er bedeutet."

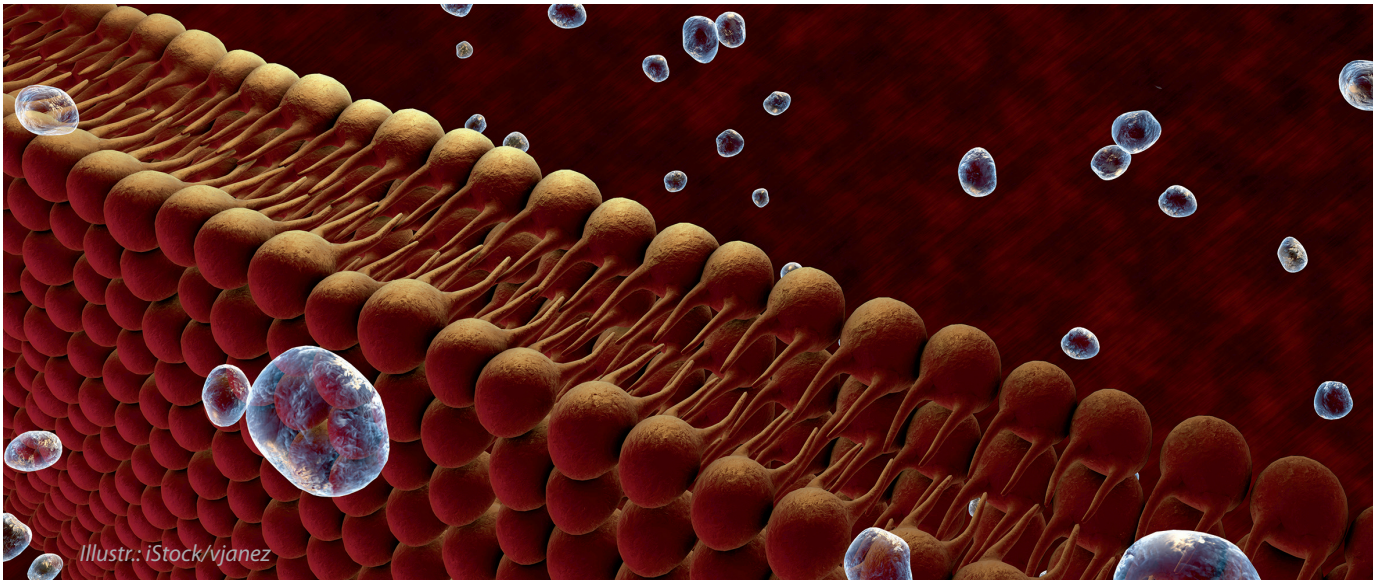
Tryptophane mit Drehsinn

Den Grund für den Erfolg seines Teams sieht Ernst vor allem in der Interdisziplinarität: „Unser Team besteht aus theoretischen Physikern, Biochemikern und Zellbiologen." Dazu kommt, dass den Homburger mit fast allen Co-Autoren langjährige Freundschaften aus seiner Zeit in Dresden und Frankfurt verbinden. Freundschaften als Triebkraft der Forschung? „Ja", bestätigt Ernst, „sich gut zu kennen und Zeit zu investieren, ist bei interdisziplinärer Arbeit besonders wichtig. Man muss viel miteinander reden, um Missverständnisse zu vermeiden. Da ist es enorm hilfreich – und es macht Spaß."

In der nun mit einem *Nature-Communications*-Paper (11: 756) gekrönten Arbeit beschäftigten sich die Forscher mit dem Membransensor und Transkriptionsaktivator Mga2 aus der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*. Mga2 durchspannt mit einer Helix die Membran des Endoplasmatischen Retikulums. Nimmt die Membranfluidität ab, sorgt Mga2 dafür, dass mehr von einem Enzym gebildet wird, das jeweils eine *cis*-Doppelbindung in die Fettsäureschwänze einfügt – die Membran wird flüssiger.

„Schon die Arbeitsgruppe Garfinkel in den USA und das Team um Stefan Jentsch vom Max-Planck-Insitut (MPI) für Biochemie in Martinsried hatten gezeigt, dass Mga2 wichtig für den Fettsäurehaushalt ist", erläutert Ernst. „Aber erst mein ehemaliger Postdoktorand Claudius Stordeur hat mich davon überzeugt, dass das Protein möglicherweise selbst als Sensor fungieren könnte." *Wie* der Sensor funktioniert und *was* er misst, blieb aber vorerst unklar.

Eine erste Idee hatten die Forscher ziemlich schnell: „Mitten in der Transmembrandomäne von Mga2 befindet sich ein Tryptophan. Das ist ziemlich ungewöhnlich." Ein weiterer Hinweis kam von molekulardynamischen Simulationen von Roberto Covino aus der Arbeitsgruppe um Gerhard Hummer vom MPI für Biophysik in Frankfurt am Main: Mga2 bildet Dimere, die sich ständig umeinander drehen. Dabei können die ungewöhnlich platzierten Tryptophane im Dimer entweder zueinander oder voneinander weg zeigen. Könnte dies eine Art An- beziehungsweise Ausschalter für den Transkriptionsaktivator sein? Ein Aminosäureaustausch zeigte, dass die Wissenschaftler auf der richtigen Fährte waren. Ins-



Illustr.: iStock/vjanez

Nature-Communications-*Erstautorin Stephanie Ballweg (li.) aus der AG von Robert Ernst (mi.) mit Kollegin Milka Doktorova (re.) aus den USA.*
Fotos: Privat (li. und re.); Uwe Dettmer/Goethe-Universität Frankfurt (mi.)

besondere wenn Tryptophan durch das kleine Alanin ersetzt wurde, kam es zu einem vollständigen Funktionsverlust von Mga2. „Dieses Ergebnis hat uns motiviert, viel Arbeit in den Aufbau eines *In-vitro*-Systems zur Analyse von Mga2 zu stecken", so Ernst.

Dreh- und Angelpunkt dabei war ein ausgeklügelter Minimalsensor, der hauptsächlich aus der Transmembrandomäne von Mga2 mit dem ungewöhnlichen Tryptophan sowie einer davor gelegenen, flexiblen Schleife bestand. Letztere enthält eine Bindestelle für eine E3-Ubiquitinligase und drei Lysinreste, die durch die Übertragung von Ubiquitin als Signal dienen, das Protein durch ein Proteasom zu schneiden und dadurch zu aktivieren. Mithilfe der Ubiquitin-Übertragung lässt sich daher nachweisen, ob Mga2 aktiv ist. Zusätzlich trug der Minimalsensor am N-Terminus eine Dimerisierungsdomäne und einen *Tag* zur Reinigung und zum Nachweis.

In Liposomen mit unterschiedlicher Lipidzusammensetzung eingebracht zeigte sich wie erwartet, dass der Sensor nur in Membranen mit einem erhöhten Anteil an gesättigten Fettsäuren aktiv ist. Mittels Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) konnten Ernst und Kollegen schließlich aufdecken, dass unter diesen Bedingungen die Bindestelle der E3-Ubiquitinligase und die Ubiquitinylierungsstellen näher aneinanderrücken.

Schwimmer in der Membran

Mit zunehmendem Anteil an gesättigten Fettsäuren sinkt die Membranfluidität. Um herauszufinden, ob der Sensor tatsächlich wie allgemein angenommen die Fluidität misst oder doch eher den Sättigungsgrad der Membran, nutzten die Forscher aus, dass auch die Lipidkopfgruppen die Fluidität beeinflussen. Indem sie Phosphatidylcholin teilweise durch Phosphatidylethanolamin ersetzten, konnten sie Membranen mit unterschiedlicher Fluidität, aber gleichem Sättigungsgrad herstellen. Tatsächlich korrelierte das FRET-Signal nun nicht mehr mit der Fluidität, sondern allein mit dem Sättigungsgrad. Die fünfzig Jahre herrschende Annahme, die Zelle messe die Fluidität, begann langsam zu bröckeln.

Elektronenspinresonanz-Spektroskopie-Versuche bestätigten: Die beiden Tryptophane des Mga2-Dimers sind im gesättigten Umfeld öfter zueinander hin orientiert als in einem weniger gesättigten Umfeld. Interessanterweise liegen die Tryptophane auch genau in dem Membranbereich, in dem sich die für die Bäckerhefelipide typische *cis*-Doppelbindung befindet. „Wir spekulierten, dass Mga2 vielleicht speziell an dieser Stelle die Lipidpackungsdichte messen könnte", erklärt Ernst.

Lehrmeinung widerlegt

Um diese Vermutung zu prüfen, hatte die Co-Autorin Milka Doktorova an der Universität von Texas in Houston, USA, eigens ein Verfahren zur Darstellung von molekulardynamisch simulierten Membranen entwickelt. „Das war ein grandioser Moment! Milka konnte zeigen, dass die lokale Atomdichte in der Membran ausschlaggebend ist – und zwar speziell in dem Bereich, in dem die Tryptophane liegen", fasst Ernst zusammen. So kann der Sensor zwischen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren unterscheiden. Die alte Lehrmeinung war damit widerlegt.

Ernst veranschaulicht das Ergebnis gerne mit einem Bild: „In der Membran wirken Drücke und Spannungen von mehreren hundert Bar auf Membranproteine. Deshalb halten Biophysiker gerade das laterale Druckprofil für ausschlaggebend für die Dynamik und Funktion von Membranproteinen. Wenn wir uns aber einen Menschen anschauen, der im Wasser läuft oder schwimmt, kommt der Schwimmer deutlich schneller vorwärts. Dabei bleibt der Wasserdruck in beiden Fällen gleich. Entscheidend ist also nicht der Druck, der auf den Menschen wirkt, sondern wie viele Wassermoleküle verdrängt werden müssen." Ganz ähnlich ist es mit dem Sensor, der in der Membran schwimmt.

Kleines Signal, große Wirkung

Die größere Packungsdichte von Atomen im Bereich der Tryptophane von Mga2 führt dazu, dass diese sich im Inneren des Dimers „verstecken". Je größer die Aminosäure an diesem Ort ist, desto größer die Sensitivität des Proteins. Daher hat ein Austausch von Tryptophan zu Alanin auch gravierende Folgen.

„Unser Verständnis vom Einfluss verschiedener Membraneigenschaften auf die Struktur und Funktion von Proteinen steht noch am Anfang", räumt der Forscher ein. Persönlich interessiere ihn besonders, wie die extrem kleinen Unterschiede in der Dynamik von Mga2 ein robustes An- und Aussignal erzeugen können. „Die Häufigkeit, mit der die Tryptophane zueinander zeigen, erhöht sich in einer eher gesättigten Membran nur um 10 bis 15 Prozent. Das ist nahe am thermischen Rauschen. Wir haben strukturelle Hinweise, dass dieses Rauschen herausgefiltert werden kann und dass das spezifische Signal verstärkt wird. Je weiter wir uns im Sensor von der Membran wegbewegen, desto größer wird der strukturelle Einfluss der Lipidumgebung auf das Protein."

Den Minimalsensor möchten die Homburger nun weiterentwickeln, um mit seiner Hilfe die Homöostase von Membranen unter verschiedenen Bedingungen, etwa bei Hitze- oder Kältestress, zu erforschen. Da sich die ER-Membran stark von der Plasmamembran und anderen Organellmembranen unterscheidet, geht Ernst außerdem davon aus, dass noch weitere Sensoren ihrer Entdeckung harren. Gut möglich, dass die Interdisziplinarität seines Teams bald wieder gefragt ist.

Larissa Tetsch

Nachts sehen alle Katzen grau schärfer

DRESDEN: Das Auge nachtaktiver Säugetiere ist hervorragend an das Sehen in Dunkelheit angepasst. Ein Unterschied zu ihren tagaktiven „Klassenkameraden": Die DNA im Zellkern der Stäbchenzellen hat eine ungewöhnliche Anordnung.

Foto: Pixabay/Ihtar

In der Cartoon-Serie „Tom und Jerry" gibt es nur wenige Folgen, in der die Katze Tom die alles andere als unschuldige Hausmaus Jerry bei Nacht jagt. Und das, obwohl die entsprechenden Tierarten im wahren Leben den Tag meist lieber verschlafen, um dann im Schutz der Dunkelheit auf Streifzug zu gehen. Damit beim nächtlichen Katz-und-Maus-Spiel niemand mit unfairen Mitteln trumpft, haben sich im Zuge der Evolution die Augen nachtaktiver Säugetiere gleichermaßen perfekt an die Dunkelheit angepasst.

Ein bei Nacht gut erkennbares Beispiel ist das Tapetum lucidum, eine reflektierende Zellschicht unmittelbar hinter der Retina. Sie ist dafür verantwortlich, dass die von einer Lichtquelle angestrahlten Augen nachtaktiver Tiere regelrecht zurückleuchten. Dank ihrer Reflexion erreicht mehr Licht die Photorezeptoren von beispielsweise Katzen und Hunden.

Moritz Kreysing und sein Team am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden interessieren sich noch für eine andere Besonderheit der Augen nachtaktiver Säugetiere: Ihre Stäbchenzellen, die für das Nacht-Sehen zuständig sind, verwundern mit einer ganz außergewöhnlichen DNA-Anordnung im Nucleus. Das Erbgut ist dort viel kompakter organisiert als bei den tagaktiven Kollegen.

Dieses Phänomen hatten in der Vergangenheit bereits mehrere Studiengruppen beobachtet. Eine Pionierin, welche die ungewöhnliche DNA-Organisation der Photorezeptorzellen mitentdeckte, war die Biologin Irina Solovei vom Biozentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Gemeinsam mit Kreysing und weiteren Autoren konnte sie 2009 zeigen, dass die Anordnung des Chromatins in den Zellkernen nachtaktiver Säuger invertiert ist (*Cell* 137: 356-8).

Ungewöhnlich angeordnet

Wie das genau aussieht, beschreibt Kreysing so: „Das Erbgut ist je nach Zelltyp an verschiedenen Stellen unterschiedlich dicht im Zellkern gepackt. In den Photorezeptoren tagaktiver Säugetiere befindet sich im Zentrum des Zellkerns das eher aufgelockerte Euchromatin. Das verdichtete Heterochromatin hingegen ist über ein Molekül namens *Lamin B Receptor* (LBR) mit der Zellkernmembran verbunden." Dadurch bilden sich in den Stäbchenzellen mehrere kleine Chromozentren, die durch ihre Anordnung dafür sorgen, dass in der Mitte des Zellkerns vermehrt Euchromatin sitzt. Bei nachtaktiven Säugetieren ist das anders. „In beispielsweise der Maus ist LBR herunterreguliert, das Heterochromatin wird nicht mehr an der äußeren Zellkernmembran festgehalten. Dadurch entsteht mittig ein einzelnes großes Chromozentrum, um das sich Heterochromatin anordnet. Das locker gepackte Euchromatin bildet schließlich einen großen Ring ganz außen in der Peripherie des Zellkerns." Besonders interessant: Die Invertierung erfolgt im Laufe der Entwicklung nachtaktiver Tiere. So haben etwa Mausjungen noch die gleiche Chromatin-Anordnung in den Stäbchen-Zellkernen wie tagaktive Säuger.

Doch inwiefern sich diese Anpassung auf das Sehvermögen der Tiere auswirkt, war bislang völlig unbekannt. Zu Letzterem gab es dennoch eine Handvoll Theorien: „Man könnte annehmen, die Anordnung des Chromatins erlaube, dass mehr Licht durch die Retina ge-

langt", macht Kreysing einen Erklärungsversuch. Zur Erinnerung: Die Retina mit den Photorezeptoren sitzt im hinteren Teil des Auges quasi falsch herum. Das Licht muss die nur bedingt transparente Netzhaut durchqueren, um vom äußeren Zellsegment wahrgenommen zu werden. Der Zellinhalt und damit auch die Zellkerne sind dem Licht im Weg.

„Es war allerdings auch vorstellbar, dass die Invertierung zu einer besseren Auflösung führt. Also, dass ein auf die Rückseite der Retina projizierter Punkt schärfer erscheint." Doch beide Überlegungen erwiesen sich schlussendlich als falsch, wie Kreysing, Solovei und sieben andere Autoren in einer kürzlich erschienenen *eLife*-Publikation beweisen konnten (doi: 10.7554/eLife.49542). „Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Invertierung des Chromatins bei nachtaktiven Säugetieren das Kontrast-Sehverhalten verbessert", klärt Kreysing auf. „Sie können es sich so vorstellen, als würden Sie im Freien auf einer Wiese stehen, in die Landschaft schauen, und vor Ihnen befindet sich eine Nebelwolke. Sie sehen weiterhin die gleiche Szene vor sich, aber es sieht aus wie ein Grauschleier, der über der Landschaft liegt."

Das bessere Kontrast-Sehverhalten spiegelte sich auch in der FACS-Analyse der Nuclei wider. Das Forscherteam löste dafür die Zellkerne aus den Stäbchenzellen von Mäusen in vier Altersklassen, beginnend bei 25 Tage alten Jung-Mäusen. Die FACS-Analyse zeigte, dass die Lichtstreuung mit dem Alter der Mäuse abnahm, also die Zellkerne der jungen Mäuse das Licht stärker streuten.

„Zu diesem Zeitpunkt konnten wir allerdings lediglich von einer Korrelation sprechen, die Kausalität zeigten wir schließlich mit der Inhibierung der Invertierung", sagt Kreysing. Dafür nutzte die Gruppe eine transgene Mauslinie von der Münchener Kollegin Solovei. Bei den Tieren sind die Lamin-B-Rezeptoren überexprimiert, das Heterochromatin wird also dauerhaft an der Peripherie festgehalten, es bleiben mehrere Chromozentren bestehen und das aufgelockerte Euchromatin kann keinen äußeren Ring mehr bilden.

Doch wie sieht ein Bild aus, das durch eine Retina mit einer invertierten Chromatin-Anordnung geschickt wird? Um das herauszufinden, projizierten die Biophysiker mittels eines Mikroskops ein Muster von einem Videoprojektor hinter die Retina. „Wir haben das Mikroskop quasi rückwärts verwendet, um ein großes Bild zu verkleinern", so Kreysing. „So konnten wir einen Kinofilm auf ein Haar projizieren." Ein zweites Mikroskop hinter der Retina zeigte den Forschern, wie das Bild aussieht, wenn es durch die Photorezeptoren gewandert ist. Das Ergebnis: Das Kontrast-Sehen bei adulten Mäusen ist mehr als doppelt so gut wie bei den jungen. Die transgene Maus-Linie hingegen behielt das schlechte jugendliche Kontrast-Sehvermögen auch im Erwachsenenalter bei.

Verhaltensexperimente von Kollegen der Technischen Universität Dresden stützten die Hypothese von Kreysing und seinem Team. Die Forscher setzten dafür sowohl Wildtyp- als auch transgene Mäuse separat in eine aufrecht stehende Röhre, deren Wand aus einem Monitor bestand. Auf dem Bildschirm bewegten sich schwarz-weiße Streifen, deren Breite das Dresdener Team variieren konnte. Reagierte die Maus mit ihrem Kopf auf die Bewegung der Streifen, konnte sie diese augenscheinlich noch auseinanderhalten. Mäuse, deren Kontrast-Sehvermögen durch eine fehlende Chromatin-Invertierung vermindert war, blieben bei schmaler werdenden Streifenbreiten regungsloser, obwohl sich das Muster um sie herum drehte. Ergo konnten sie die schwarz-weißen Streifen nicht mehr auseinanderhalten, sondern erkannten nur eine graue Fläche.

Sensitives Sehen

Um das Experiment so naturgetreu wie möglich zu gestalten, arbeiteten die Forscher mit unterschiedlichen Lichtverhältnissen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Wildtyp-Mäuse im Gegensatz zu ihren transgenen Verwandten etwa ein Viertel sensitiver auf die Streifen und damit auf Kontrast reagierten.

„Nun könnte man natürlich auch vermuten, dass die transgene Maus schlechter sehen kann, weil das eingebrachte Transgen andere negative Nebeneffekte verursacht", greift Kreysing vor. Diese Annahme widerlegte das Dresdener Team mit einem sogenannten *Rescue Experiment*. „Wir hatten vorher quantifiziert, wie viel Kontrast in den Netzhäuten verloren geht. Dies hat uns dann ermöglicht, den Kontrast im Verhaltensexperiment so anzupassen, dass er auf dem Level der Photorezeptoren gleich ist", beschreibt Kreysing die Vorgehensweise. Sprich: Die Forscher hatten den Einfluss der Retina auf den Kontrast entfernt. Damit konnten die Forscher die Sensitivität der transgenen Mäuse in Bezug auf das Kontrast-Sehen wiederherstellen.

Die Erkenntnisse über die ungewöhnliche DNA-Organisation in den Stäbchenzellen haben zwar humanmedizinisch keine Relevanz, dafür könnten sie in einer anderen Disziplin ziemlich nützlich werden. „Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Methoden der Genetik dazu genutzt werden könnten, die optischen Eigenschaften von Zellen und Geweben zu verändern", meint Kreysing und gibt ein Beispiel: „Die Gehirne von Mäusen sind für die Forschung zwar äußerst spannend, die Untersuchung dieses Gewebes mit Mikroskopen stößt allerdings wegen dessen Undurchsichtigkeit an ihre Grenzen." Die Dresdener Gruppe möchte deshalb Zellen transparenter machen; das steht ganz oben auf ihrer To-Do-Liste. Der *European Research Council* unterstützt sie dabei mit einer Förderung, die im vergangenen Herbst bewilligt wurde.

Wer nun vermutet, Kreysing und Co. möchten auch die Chromatin-Anordnung im Gehirngewebe invertieren, liegt daneben: „Das wäre natürlich eine Möglichkeit – allerdings kann es gut sein, dass das entweder so gar nicht funktioniert oder ungewollte Nebeneffekte verursacht", schätzt Kreysing ein. „Wir haben uns deshalb für einen anderen Ansatz entschieden. Dieser ist zwar auch genetischer Natur, aber leider darf ich darüber noch nichts verraten", schmunzelt er und schweigt eisern. Bleibt abzuwarten, welche Tricks sich die Dresdener haben einfallen lassen.

Juliet Merz

Schau mir in die Augen: Moritz Kreysing wirft lieber einen Blick in die Augen nachtaktiver Säugetiere. *Foto: MPI-CBG*

Stichwort des Monats

Phylosymbiose

Das Mikrobiom eines Wirtes umfasst bekanntermaßen alle auf oder in ihm lebenden Mikroorganismen. Dazu zählen neben den Bakterien und Archaeen auch Protisten, Pilze oder Viren. Für Forscher ist die mikrobielle Lebensgemeinschaft deshalb so interessant, weil sie zur Gesundheit des Wirtes maßgeblich beiträgt.

Umso spannender ist die Frage, welche Faktoren das Mikrobiom eigentlich beeinflussen. Nicht nur beim Darmmikrobiom gilt: Ernährung, Medikamente und Umwelteinflüsse entscheiden, welche Mikroben in der vielzelligen WG wohnen. Doch die Zusammensetzung des Mikrobioms scheint auch durch einen anderen Faktor bestimmt zu sein: die Phylogenie, also Stammesgeschichte des Wirtes.

Die beiden US-Amerikaner Robert Brucker und Seth Bordenstein von der Vanderbilt Universität in Nashville, Tennessee, veröffentlichten dazu 2011 eine passende Studie. In dieser hatte das Forscher-Duo in insgesamt drei unterschiedlichen Arten der Parasitoidwespen-Gattung *Nasonia* untersucht, wie sich ihr Darmmikrobiom bei gleichen Ernährungs- und Umweltbedingungen im Laufe der Insektenentwicklung verhält (*Evolution*, doi: 10.1111/j.1558-5646.2011.01454.x). Dabei machten die Biologen eine erstaunliche Entdeckung: Im Larvenstadium starteten alle drei *Nasonia*-Arten mit dem gleichen Set simpler Mikroben. Je älter die Insekten wurden, desto mehr nahm der Artenreichtum ihres Mikrobioms zu, sodass sich schon im Puppen- und auch später im Erwachsenenstadium die Zusammensetzung der Darmmikroben messbar zwischen den Arten unterschied – und das, obwohl sie stammesgeschichtlich eng miteinander verwandt sind. Die beiden US-Forscher schlossen daraus, dass die Phylogenie des Wirtes sein Darmmikrobiom formt.

In einer zwei Jahre später erschienenen Publikation gaben Brucker und Bordenstein ihrer Hypothese einen Namen: die Phylosymbiose (*Science* 341: 667). Dass sich die mikrobielle Zusammensetzung sogar bei nahe verwandten Arten unterscheidet, so vermuten die Autoren, sei auf die sich schnell entwickelnden Wechselwirkungen zwischen dem Wirts-Immunsystem und den Mikroben zurückzuführen. Aber auch die sich von Art zu Art teilweise langsam verändernde Darmphysiologie könnte die Phylosymbiose erklären.

Brucker, Bordenstein und drei weitere Kollegen untermauerten ihre Hypothese 2017 mit einer Studie, in der sie die Mikrobiome von insgesamt 31 Tierarten aus fünf Gruppen verglichen, darunter *Peromyscus*-Hirschmäuse, *Drosophila*, Mücken, *Nasonia*-Wespen und wilde Menschenaffen. Dabei stieß das Team auf drei spannende Erkenntnisse. Nummer eins: Wie zu erwarten war, ist die intraspezifische Mikrobiom-Variation geringer als die interspezifische. Brucker, Bordenstein *et al.* war es sogar möglich, anhand der Mikrobengemeinschaft die Wirtsart mit hoher Genauigkeit vorherzusagen.

Nummer zwei: Die Unterschiede der Mikrobiome spiegelten sich im Stammbaum der einzelnen Gruppen wider.

Schwer verdaulich

Für die dritte Erkenntnis untersuchte die Gruppe, wie die *Peromyscus*-Hirschmäuse und *Nasonia*-Wespen auf die Mikroben ihrer „Gattungsgenossen" reagierten. Dazu sammelten die Forscher Kot der im Labor gehaltenen fünf Hirschmaus-Arten, zermahlten die Proben einzeln und mischten sie jeweils einer anderen Hirschmaus-Art unter ihr Futter. Bei den *Nasonia*-Larven wurden die Mikrobiom-Suspensionen, welche die Forscher aus ihren „Gattungsgenossen" per Filtration und Zentrifugation gewonnen hatten, in die Transwell-Kammern gegeben, in denen die Larven schwammen. Das Ergebnis: Die Hirschmäuse vertrugen die Transplantation interspezifischer mikrobieller Gemeinschaften überhaupt nicht und hatten mit einer verringerten Verdaulichkeit ihres Futters zu kämpfen. Bei den Wespen sank sogar ihre Überlebensrate.

In der Phylosymbiose-Forschung bislang völlig außer Acht gelassen wurden Wirbeltiere jenseits der Säugetiere. Das wollte eine US-amerikanische Gruppe schleunigst ändern. Unter der Leitung der Ökologin Valerie McKenzie von der Colorado Universität in Boulder und der Mikrobiom-Koryphäe Rob Knight von der Universität von Kalifornien in San Diego nahm sich das Team die Darmmikrobiome von insgesamt 900 Wirbeltierarten vor, darunter 315 Säugetiere und 491 Vögel (*mBio*, doi: 10.1128/mBio.02901-19). Ein großes Netzwerk von Forschern und Zoo-Direktoren entnahm dafür Fäkalproben von Tieren aus Zoos, Reservaten sowie Wildtierpopulationen, von gefrorenen Stuhlproben aus Museumssammlungen oder entleerte den Darminhalt von frisch getöteten Vögeln. Die Sequenzierung orientierte sich an Protokollen aus dem *Earth Microbiome Project*, das 2010 gegründet wurde, um die mikrobielle Gemeinschaft der Erde zu erkunden. Knight war schon damals Teil des Projektes.

Die Ergebnisse der *mBio*-Studie verblüfften. Doch zunächst konnten die Autoren das Prinzip der Phylosymbiose bei den nichtfliegenden Säugetieren weiter bestätigen: Die mikrobielle Gemeinschaft spiegelte sich in der Phylogenie der Wirte wider und wurde außerdem durch die Ernährung beeinflusst. Nicht so bei den fliegenden Wirbeltieren. Bei den Vögeln korrelierten die Darmmikrobiome nur sehr schwach mit der Ernährung oder der Phylogenie des Wirtes. Und erstaunlicherweise beherbergten Fledermäuse, die einzigen fliegenden Säugetiere, vogelähnliche Darmmikrobiome. Eine Korrelation zur Ernährung des Wirtes und der Phylogenie gab es kaum.

Die Autoren schreiben in der Studie: „*This suggests that host-gut microbiome phylosymbiosis depends on factors convergently absent in birds and bats, potentially associated with physiological adaptations to flight.*" McKenzie, Knight und Co. vermuten, dass die Anpassung an den Flug langjährige Beziehungen zwischen Wirten und Mikroben unterbricht. Wie genau es zu diesen Beobachtungen kommt, können sich die Forscher bislang noch nicht erklären.

Doch die Erkenntnisse stellen eine Frage in den Raum, die noch nicht oft gestellt wurde: Was sind die evolutionären und metabolischen Kosten für die Aufrechterhaltung eines bestimmten Mikrobioms? *Juliet Merz*

Kennen Sie sie?

Die Vielpresserin

Die Folgen ihrer Scheidung machten unsere Gesuchte zur botanischen Mega-Sammlerin. Ihre Fundstücke werden bis heute ausgewertet.

Wer Biologie studiert hat, musste sicher auch durchs Botanik-Praktikum. Und wie bekam man in aller Regel am Ende den Schein dafür? Richtig – durch Pflanzen sammeln, pressen und bestimmen. Da es aber meist schon mehrere Dutzend sein sollten, machte die Presserei bisweilen richtig Arbeit. Und ging auch hin und wieder schief.

Unsere Gesuchte würde sich heute angesichts solcher Nöte wohl ziemlich gut amüsieren. Laut mehrerer Quellen presste und konservierte sie in nur dreizehn Jahren aktiver Tätigkeit als Forscherin um die 150.000 Pflanzen, Blüten und Blätter. Und das, obwohl sie erst im fortgeschrittenen Alter von 51 Jahren damit begann.

Geboren wurde die spätere Botanikerin in der US-amerikanischen Hauptstadt, wo ihr Vater sein Heimatland damals als Diplomat vertrat. Zwei Monate nach ihrer Geburt sollte in einem anderen Teil der Welt der französische Kaiser Napoleon III. Preußen samt seinen weiteren deutschen Verbündeten den Krieg erklären.

Als die Diplomatentochter neun Jahre alt war, ließen sich ihre Eltern scheiden. Zuerst blieb sie bei ihrer Mutter und zog nach Philadelphia und Kanada. Später jedoch, als junge Erwachsene, ging sie zu ihrem kranken Vater, um ihn in dessen Heimatland zu pflegen. Dort heiratete sie schließlich – doch als sie 28 Jahre war, starb ihr Ehemann. Und auch ihr „zweiter Versuch" war nicht von dauerhaftem Erfolg gekrönt: Mit Mitte Dreißig erfolgte die Scheidung von Ehemann Nummer zwei.

Wenn man will, kann man diese Scheidung jedoch durchaus als Startschuss zu ihrer Karriere als Pflanzensammlerin ansehen. Denn nach ihrem Neustart als Sozialarbeiterin in der kalifornischen Stadt mit der berühmten Brücke schloss sie sich dort einem gewissen Club an, mit dem sie zahlreiche ausgedehnte Wandertouren in der näheren und weiteren Umgebung unternahm. Wie sie selber sagte, verschaffte ihr dies den dringend benötigten inneren Frieden nach der offensichtlich heftigen Scheidung.

Gleichzeitig jedoch weckten diese Touren in ihr ein geradezu leidenschaftliches Interesse an der Pflanzenwelt inklusive der botanischen Wissenschaft. Dennoch dauerte es bis zu ihrem 51. Lebensjahr, bis sie erstmals einen Botanik-Kurs an der *University of California* in Berkeley besuchte. Zwar sollten noch viele weitere Kurse folgen, einen wissenschaftlichen Abschluss jedoch machte unsere Senior-Studentin nie.

Stattdessen startete sie lieber zu immer ausgedehnteren Exkursionen, teilweise sogar abenteuerlichen Expeditionen, um Pflanzenexemplare zu sammeln und zu konservieren. Ihre Ziele streuten sich über den gesamten amerikanischen Kontinent von Chile bis Alaska – und nicht selten war sie alleine unterwegs, was für eine Frau im frühen 20. Jahrhundert mehr als bemerkenswert war. Einmal schipperte sie beispielsweise im Dampfschiff den Amazonas bis an die Grenze der Befahrbarkeit flussaufwärts, um dann mit einem Floß aus Balsaholz sowie mit dem Kanu noch weiter in Richtung Quellen vorzudringen. Zweieinhalb Jahre und 4.800 Kilometer weit war sie schließlich auf dem Fluss unterwegs.

Am Ende hatte unsere Sammlerin knapp 150.000 Pflanzenexemplare konserviert, dabei über fünfhundert bis dahin unbekannte Spezies aufgespürt sowie eine gänzlich neue Gattung von Korbblütlern beschrieben. Und quasi nebenbei entdeckte sie auch noch eine neue Gattung von pflanzenpathogenen Rostpilzen.

Der Großteil ihrer Sammlung ist heute in der *California Academy of Sciences* untergebracht, Ableger davon befinden sich aber auch in den Forschungsstellen vieler anderer Museen und Botanischer Gärten – etwa in London, Paris, Stockholm, Zürich, Genf sowie mehreren Orten in den USA.

Wie hoch ihr tatsächlicher Beitrag zum botanischen Wissen damit ist, lässt sich allerdings immer noch nicht endgültig festmachen. Bis zum heutigen Tag, über achtzig Jahre nach ihrem Tod, werden ihre gepressten Proben weiter untersucht und klassifiziert.

Ein durchaus nachhaltiges Vermächtnis, das unsere Reise- und Abenteuer-lustige Pflanzennärrin der Botanikerzunft folglich hinterließ. Sicherlich nachhaltiger als die Leistungen vieler männlicher Kollegen, die sie damals trotz ihrer vielen gehaltvollen Vorträge nur selten als ausgewiesene Wissenschaftlerin akzeptierten. Vielmehr qualifizierten diese sie meist abschätzig als „reine Sammlerin" ab.

Ihre letzte Expedition führte sie im Alter von 68 Jahren in den Südwesten des Heimatlandes ihrer Eltern. Doch auch jetzt brachte dieses ihr kein Glück: Mittendrin wurde bei ihr Lungenkrebs diagnostiziert. Sie musste umkehren und starb wenige Monate später.

Ihr Name jedoch lebt weiter in rund fünfzig Artnamen der von ihr gesammelten Pflanzen. Wie lautet er?

RN

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de Wir verlosen zwei ***Laborjournal****-T-Shirts. In LJ 1-2/2020 suchten wir* ***Sister Miriam Michael Stimson****. Gewonnen haben* ***Fabian Leyh*** *(Rothenburg o.T.) und* ***Julia Scheer*** *(Köln).*

Auflösung aus *LJ* 3/2020:

Der „Schnittebesudler" ist ***Hans Christian Joachim Gram****, der durch eine Ungeschicklichkeit die nach ihm benannte diagnostische Bakterien-Färbung erfand – auch wenn er ansonsten nicht viel mit Bakterienforschung am Hut hatte.*

Publikationsanalyse 2009 – 2018: Verhaltensneurowissenschaften

Psychiatrische Genetik obenauf

Ein hoch zitierter Verhaltensneurowissenschaftler forscht praktisch immer an psychiatrischen Erkrankungen. Überdies ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass er auch auf Autorenlisten humangenetischer Arbeiten steht.

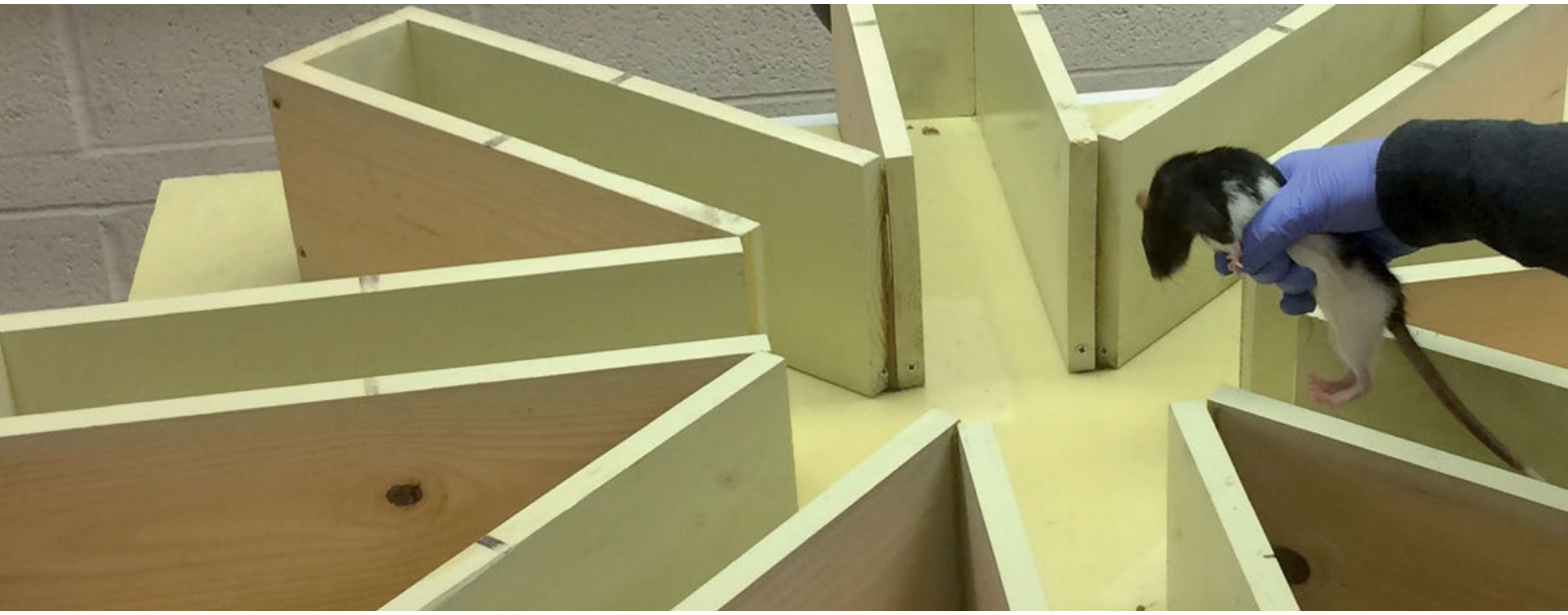


Foto: University of Missouri UMSL

Gehören Sie zu den Lesern, die eine Zeitschrift erst einmal durchstöbern und dann zufällig auf einer Seite hängenbleiben? Sollten Sie auf diese Weise im aktuellen Heft an der Tabelle der meistzitierten Artikel hängengeblieben sein, ohne das Thema der Publikationsanalyse zu kennen, haben Sie womöglich geraten, um welche Disziplin es gehen könnte:

Aha, auf Platz 1 steht ein Paper, das 108 Gen-Loci unter die Lupe nimmt, die mit Schizophrenie in Zusammenhang stehen sollen. Humangenetik vielleicht? Tatsächlich finden sich insgesamt fünf Publikationen in der Übersicht, die *Copy-Number*-Variationen, Sequenzpolymorphismen, Risiko-Loci und genetische Assoziationen thematisieren. Aber immer geht es dabei um psychiatrische Erkrankungen. Psychiatrische Genetik? Dazu hatte *Laborjournal* doch bislang gar kein Ranking.

Schwierige Grenzziehung

Also weiter: Sie entdecken auf Platz 2 und 3 Artikel zur Verbreitung psychischer Erkrankungen in der Gesellschaft sowie über die Belastungen, die durch diese entstehen. Auf Platz 6 und 9 stehen Meta-Analysen zur Wirksamkeit antipsychotischer Medikamente, und auf Position 10 schließlich eine Arbeit am Mausmodell: Mit optogenetischen Methoden haben Forscher Aktivitäten im Neocortex und deren Einfluss auf das Verhalten untersucht. Die Autoren testeten so Hypothesen zum Gleichgewicht zwischen Erregung und Inhibierung innerhalb kleiner neuronaler Schaltkreise, die beim Menschen mit Dysfunktionen im Sozialverhalten in Zusammenhang gebracht werden. Als Beispiele genannt sind Autismus und Schizophrenie.

Dieses Ranking muss folglich irgendwie mit psychiatrischen Erkrankungen zu tun haben.

Tatsächlich gesucht haben wir nach Verhaltensforschern. Weil es aber in aller Regel Paper mit klinischem Schwerpunkt sind, die den Autoren besonders hohe Zitierzahlen bescheren, landen dabei psychiatrische Themen weit oben. Wer als Grundlagenforscher Verhalten ohne direkten Bezug zum Menschen untersucht, hat daher kaum Chancen, hier aufzutauchen – solange er nicht zufällig auch mal als Koautor auf ein oder zwei hochzitierten humangenetischen Papern mit draufsteht.

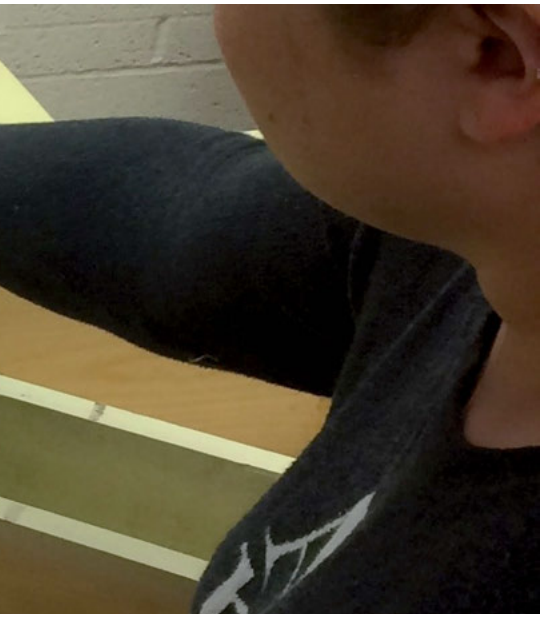
Genau deswegen ist unsere Publikationsanalyse zur Verhaltensforschung in zwei unterschiedliche Zweige aufgeteilt: Zuletzt hatten wir speziell nach den „klassischen" biologisch ausgerichteten Verhaltensforschern gesucht; wir wollten damit auch Themen aus Zoologie und Ökologie Raum geben und deren meistzitierte Köpfe auflisten. Diesen Monat hingegen schauen wir auf die neurobiologisch orientierten Verhaltensforscher – denn die hatten wir zuvor ja bewusst ausgeklammert. Und die dreißig meistzitierten Köpfe dieser Disziplin sind allesamt psychischen und neurologischen Erkrankungen auf der Spur, die den Menschen betreffen. Mehr als die Hälfte von ihnen ist an Krankenhäusern beschäftigt oder an Instituten, die einer Uniklinik angeschlossen sind.

Viele Namen kennt man bereits aus unseren Publikationsanalysen zur klinischen Neuroforschung und zur Humangenetik. Diese Redundanz zwischen den Disziplinen ist etwas unbefriedigend, denn eigentlich wollen wir ja möglichst klare Grenzen ziehen zwischen den Forschungsfeldern. Stattdessen erscheint die aktuelle „Köpfe"-Liste eher als Sonderfall eines Rankings klinischer Neuroforscher. Allerdings haben wir unseren Fokus auf Namen gelegt, die in Artikeln ausgewählter Zeitschriften im Dunstkreis der Verhaltensforschung auftauchen.

Recht klar als Verhaltensforscher springt uns nach diesen Kriterien Klaus-Peter Lesch (Platz 21) ins Auge, Inhaber des Lehrstuhls für Molekulare Psychiatrie am Uniklinikum Würzburg. Nicht nur, weil Lesch im Analysezeitraum 33 Artikel in verhaltensbiologischen Zeitschriften platziert hat, sondern auch, weil sich seine Forschung um die hirnorganischen Grundlagen menschlichen Verhaltens dreht. Störungen der Gehirnentwicklung sowie Kognition

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

und Emotion stehen im Mittelpunkt, unter anderem im Zusammenhang mit Depressionen, Angsterkrankungen oder Autismus. Leschs Name steht auch auf zwei der meistzitierten Artikel (Plätze 4 und 8) – beides Arbeiten zu Korrelationen zwischen Gen-Orten und psychia-



trischen Erkrankungen. Rund 2.500 Zitierungen kommen allein durch diese beiden Koautorschaften zusammen.

Nun gibt es umgekehrt viele Wissenschaftler, die an genetischen Studien rund um Depression, Schizophrenie und Co. mitwirken. Die Mehrzahl von ihnen sind Humangenetiker, Statistiker oder Epidemiologen, bei denen das menschliche Verhalten nicht wirklich im Mittelpunkt des Interesses steht. Eine klare Grenze zu ziehen, fiel uns dabei nicht immer leicht.

Fokussierter Humangenetiker

Außen vor bleiben sollten etwa möglichst diejenigen, die genetische oder epidemiologische Datensätze ganz allgemein nach Volkskrankheiten durchforsten – auch wenn dann zwischen Diabetes und Herzinfarkt auch mal Depression und Schizophrenie aufpoppen. Denn dann würde dieses Ranking sehr von Nebenthemen überlagert und wahrscheinlich von Köpfen dominiert, die weit weg sind von Verhalten und Neuroforschung.

An der Spitze unserer „Köpfe"-Liste steht dennoch ein Humangenetiker: Markus Nöthen vom Biomedizinischen Zentrum der Uniklinik Bonn. In seiner Publikationsliste sehen wir aber einen starken neuropsychiatrischen Fokus, weshalb er hier berücksichtigt ist. Auf Platz 2 folgt die Epidemiologin und Genetikerin Marcella Rietschel aus Mannheim. Rietschel forscht am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), sodass schon dadurch ein Interesse an den neuropsychiatrischen und damit auch verhaltensrelevanten Themen unterstellt werden darf.

Übrigens waren insgesamt fünf der „Top-30-Köpfe" im Analysezeitraum von 2009 bis 2018 am Mannheimer ZI tätig oder standen mit diesem in Verbindung. Mannheim ist damit der drittstärkste regionale Hotspot der Verhaltensneurowissenschaften.

Konnektivität und Alkohol

Unter den Städten ganz vorn liegen übrigens Bonn und München, dort waren jeweils sechs der dreißig meistzitierten Autoren tätig. So etwa Wolfgang Maier (3.), der Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn. Auch Maier publiziert zu humangenetischen Themen rund um seelische Erkrankungen; zudem steht er auf der Autorenliste des meistzitierten Artikels. Um noch einen weiteren Repräsentanten aus der anderen „Siegerstadt" zu erwähnen: Bertram Müller-Myhsok (8.) ist am Max-Planck-Institut für Psychiatrie München auf statistische Genetik spezialisiert.

Ja, es sind die Genetik-Paper, welche vielen der „Köpfe" zu einer Platzierung unter den Top-30 verholfen haben.

Daneben findet man aber auch Forscher wie Simon Eickhoff (7.; *siehe auch* LJ *1-2/2020: 16-7)*. Eickhoff interessiert sich vor allem für Veränderungen von Hirnstrukturen bei psychischen Erkrankungen. Für die Arbeit an Konnektivitäts-Modellen verwendet sein Team an der Uni Düsseldorf und dem Forschungszentrum Jülich diverse *Neuroimaging*-Methoden. Dies verschaffte Eickhoff zwar keine Koautorschaft bei einem der zehn meistzitierten Artikel des Fachs, dennoch schaffte er es unter die Top-Ten der meistzitierten „Köpfe".

Auch Tobias Banaschewski (22.) vom ZI Mannheim tanzt ein wenig aus der Reihe: Er untersucht die Entwicklung Jugendlicher und hat zu ADHS und Alkoholmissbrauch publiziert. Dabei interessiert ihn aber auch die Genetik, sodass Banaschewski als Koautor mit auf dem am achthäufigsten zitierten Artikel unseres Rankings steht.

Warum braucht es also ein Ranking, das letztendlich Vertreter der klinischen Neurowissenschaften auflistet, die ja schon ihre eigene Publikationsanalyse haben? Wir glauben, dass diese Übersicht trotz großer Überschneidungen einen Fokus setzt, der im Ranking zur klinischen Neuroforschung so nicht sichtbar war. Dort nämlich rückten viele verhaltensorientierte „Köpfe" in den Hintergrund, weil Hirntumoren und Schlaganfall als Stichworte dominierten. Neurologen mit diesen Schwerpunkten haben wir jetzt aber ebenso ausgeklammert wie Forscher, die in erster Linie neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer auf der Spur sind.

Im Gegensatz zu den Verhaltensbiologen des letzten Rankings sammeln die nun vorgestellten Verhaltensneuroforscher ihre Zitierungen maßgeblich über groß angelegte Veröffentlichungen, an denen nicht selten hunderte Autoren und große Konsortien beteiligt sind. Die Einzelleistungen unserer aktuellen „Köpfe" lassen sich daher kaum beurteilen, sodass die Übersicht eher dafür steht, welche Themen in der *Community* besonders gern aufgegriffen und somit auch zitiert werden: Depression, Schizophrenie samt damit korrelierender genetischer Marker.

Mario Rembold

Korrektur

In der Publikationsanalyse „Verhaltensforschung" (LJ 1-2/2020: 38-41) haben wir vier Forscher vom Max-Planck-Institut für Verhaltensbiologie in Radolfzell übersehen:

***Martin Wikelski** (**5.039 Zitierungen**), **Iain D. Couzin** (**3.812 Zitierungen**), **Damien R. Farine** (**2.100 Zitierungen**) und **Kamran Safi** (**1.600 Zitierungen**).*

Wikelski ist außerdem Seniorautor eines Reviews zum Animal Tracking *(*Science *348(6240): aaa2478). Das Paper mit **360 Zitierungen** fehlt ebenfalls in den Tabellen.*
Wir bitten, die Fehler zu entschuldigen.

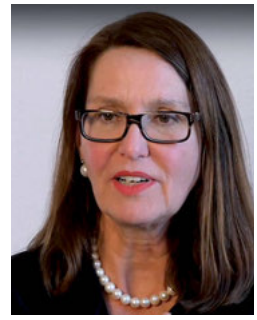
Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via
www.laborjournal.de/rubric/ranking

Verhaltensneurowissenschaften

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Ripke, S;...; [+299 Koautoren, darunter **Degenhardt, F**; **Cichon, S**; **Herms, S** u.a.]
   Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci.
   NATURE 511(7510): 421-7 (24 JUL 2014) **3.095**
2. Whiteford, HA;...; **Rehm, J**;...; Vos, T
   Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010.
   LANCET 382(9904): 1575-86 (9 NOV 2013) **2.247**
3. **Wittchen, HU**; **Jacobi, F**; **Rehm, J**;...; **Lieb, R**; **Maercker, A**;...; **Steinhausen, HC**
   The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *EUR NEUROPSYCHOPHARMACOL 21(9): 655-79 (SEP 2011)* **1.579**
4. Smoller, JW;...; [+ 58 Koautoren, darunter **Lesch, KP**; **Rietschel, M**; **Schulze, TG u.a.**]
   Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *LANCET 381(9875): 1371-79 (20 APR 2013)* **1.492**
5. Ripke, S;...; [+195 Koautoren, darunter **Rujescu, D**; **Mattheisen, M**; **Nöthen, MM** u.a.]
   Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci.
   NAT GENET 43(10): 969-76 (OCT 2011) **1.215**
6. **Leucht, S**; **Corves, C**; **Arbter, D**; **Engel, RR**;...; Davis, JM
   Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *LANCET 373(9657): 31-41 (3 JAN 2009)* **1.109**
7. Stefansson, H;...; [+ 86 Koautoren, darunter **Hartmann, A**; **Giegling I**; **Möller, HJ** u.a.]
   Common variants conferring risk of schizophrenia.
   NATURE 460(7256): 744-7 (6 AUG 2009) **1.096**
8. Lee, SH;...; [+ 369 Koautoren, darunter **Banaschewski, T**; **Binder, EB**; **Müller-Myhsok, B** u.a.]
   Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *NAT GENET 45(9): 984-94 (SEP 2013)* **1.090**
9. **Leucht, S**;...; [+ 14 Koautoren, darunter **7 aus D**]
   Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis.
   LANCET 382(9896): 951-62 (14 SEP 2013) **1.087**
10. Yizhar, O;...; **Prigge, M**; **Schneider, F**;...; **Stehfest, K**; **Fudim, R**;...; **Hegemann, P**; Deisseroth, K
    Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *NATURE 477(7363): 171-8 (8 SEP 2011)* **1.056**



***Markus Nöthen**, Bonn (li., 1.),*
***Marcella Rietschel**, Mannheim (re., 2.)*

***Manuel Mattheisen**, Würzburg (li., 6.),*
***Bertram Müller-Myhsok**, München (re., 8.)*

***Hans-Ulrich Wittchen**, Dresden (li., 12.),*
***Andreas Heinz**, Berlin (re., 13.)*

Die meistzitierten Reviews et al.

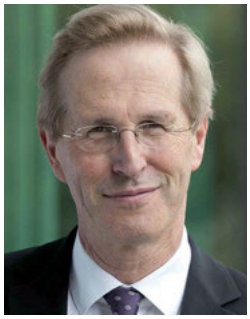
Zitate

1. Etkin, A; Egner, T; **Kalisch, R**
   Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex.
   TRENDS COGN SCI 15(2): 85-93 (FEB 2011) **1.391**
2. **Meyer-Lindenberg, A**; **Domes, G**; **Kirsch, P**; **Heinrichs, M**
   Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *NAT REV NEUROSCI 12(9): 524-38 (SEP 2011)* **882**
3. **Klimesch, W**
   Alpha-band oscillations, attention and controlled access to stored information.
   TRENDS COGN SCI 16(12): 606-17 (DEC 2012) **806**

***Tobias Banaschewski**, Mannheim (li., 22.),*
***Stephanie Witt**, Mannheim (re., 23.)*

Publikationsanalyse 2009 – 2018

Von Mario Rembold



***Wolfgang Maier**, Bonn (li., 3.),*
***Sven Cichon**, Jülich / Basel (re., 4.)*

***Ina Giegling**, München (li., 9.),*
***Thomas Schulze**, München (re., 10.)*

***Hans J. Grabe**, Greifswald (li., 14.),*
***Elisabeth Binder**, München (re., 19.)*

***Andreas Reif**, Frankfurt (li., 29.),*
***Fritz Zimprich**, Wien (re., 30.)*

Die meistzitierten Köpfe

		Zitate	Artikel
1.	**Markus M. Nöthen**, Humangenetik Biomed. Zentr. Univ.-klin. Bonn	**44.453**	**487**
2.	**Marcella Rietschel**, Gen. Epidemiol. i.d. Psychiatr. ZI Mannheim	**27.978**	**433**
3.	**Wolfgang Maier**, Poliklin. f. Psychiatr. &Psychoth. Univ. Bonn	**26.765**	**441**
4.	**Sven Cichon**, Neurowiss. FZ Jülich & Biomed. Univ. Basel	26.245	235
5.	**Dan Rujescu**, Psychiatr., Psychother. & Psychosom. Univ.klin. Halle (Saale)	25.195	269
6.	**Manuel Mattheisen**, Psychiatr. Genetik & Epigenetik Univ.-klin. Würzburg	19.959	181
7.	**Simon B. Eickhoff**, Systemneurowiss. Univ. Düsseldorf & Forsch.-zentr. Jülich	17.002	277
8.	**Bertram Müller-Myhsok**, Statist. Genet. MPI f. Psychiatr. München	16.173	178
9.	**Ina Giegling**, Psychiatrie Univ. Halle-Wittenberg & Neurol. LMU München	15.583	142
10.	**Thomas G. Schulze**, Psychiatr. Phänom. & Genom. LMU München *(zuvor Göttingen)*	13.891	119
11.	**Florian Holsboer**, HMNC GmbH München *(bis 2014 MPI f. Psychiatrie München)*	13.365	214
12.	**Hans-Ulrich Wittchen**, Klin. Psychol. & Psychother. Tech. Univ. Dresden	13.270	303
13.	**Andreas Heinz**, Klin. f. Psychiatrie & Psychoth. Charité Berlin	12.597	418
14.	**Hans J. Grabe**, Psychiatr. & Psychother. Univ.-med. Greifswald	12.399	224
15.	**Franziska Degenhardt**, Life & Brain sowie Humangenetik Univ. Bonn	12.372	107
16.	**Hans-Jürgen Möller**, Psychiatr. Klin. LMU München *(seit 2012 im Ruhestand)*	11.863	272
17.	**Johannes Kornhuber**, Psychiatrie Univ.klin. Erlangen	11.446	375
18.	**Stefan Herms**, Abtl. Biomed. Univ. Basel *(bis 2012 Univ. Bonn)*	10.428	107
19.	**Elisabeth B. Binder**, MPI f. Psychiatrie München *(seit 2016 auch Univ. Atlanta)*	10.386	156
20.	**Andreas Meyer-Lindenberg**, Zentralinst. f. Seel. Ges. Mannheim	10.303	206
21.	**Klaus-Peter Lesch**, Mol. Psychiatrie Univ. Würzburg	10.302	229
22.	**Tobias Banaschewski**, Psychiatr. & Psychoth. d. Kindes- & Jgd.-alters ZI Mannheim	9.985	288
23.	**Stephanie H. Witt**, Genet. Epidemiol. i. d. Psychiatr. ZI Mannheim	9.570	130
24.	**Gereon R. Fink**, Zentr. f. Neurol. & Psychiatrie Univ.-klin. Köln	9.533	346
25.	**Annette M. Hartmann**, Psychiatr. Univ. Halle-Wittenberg *(zuvor LMU München)*	9.507	70
26.	**Arno Villringer**, Neurol. MPI f. Kogn.- & Neurowiss. Leipzig	8.714	247
27.	**Henrik Walter**, Klin. f. Psychiatr. & Psychother. Charité Berlin	8.662	259
28.	**Jana Strohmaier**, Gen. Epidemiol. i.d. Psychiatr. ZI Mannheim	8.489	87
29.	**Andreas Reif**, Psychiatr. & Psychoth. Univ. Frankfurt *(bis 2014 Würzburg)*	8.339	235
30.	**Fritz Zimprich**, Neurol. Med. Univ. Wien	8.322	73

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2009 bis 2018 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science" von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 16. März 2020.
Die „Köpfe" publizierten zwischen 2009 und 2018 bevorzugt in Fachblättern zu neurowissenschaftlicher Verhaltensforschung oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts *oder Ähnliches zählten nicht.*
***Wichtig:** Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere" Fehler können wir in der Regel nicht erkennen.*

Listen: Mario Rembold

Adrenomed, Henningsdorf

Ruhig Blut

Bei einer Sepsis brechen die Verbindungen zwischen den Endothelzellen auf, sodass das Gefäß zu „lecken" beginnt. *Illustr.: YouTube / Marl Loa*

Hoffnung für Sepsis-Patienten und gleichsam ein Erfolg für das biopharmazeutische Unternehmen Adrenomed mit Geschäftsführer Jens Schneider-Mergener: In einer Phase-2-Studie präsentierte sich dessen monoklonaler Antikörper Adrecizumab sehr zufriedenstellend.

An der doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie mit dem Namen AdrenOSS-2 nahmen insgesamt 301 Patienten in einer frühen Phase des septischen Schocks teil. Wichtigstes Einschlusskriterium war ein erhöhter Wert des Peptidhormons Adrenomedullin im Blut, welches endotheliale Zell-Zell-Verbindungen stabilisiert.

Bei einer Sepsis kommt es aufgrund der Störung der Gefäßintegrität zu einem Austritt von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen. Um dem entgegenzuwirken, wird die Adrenomedullin-Sekretion hochgefahren. Dabei wirkt das Peptid allerdings als „zweischneidiges Schwert": Einerseits kann es die endotheliale Barriere verstärken, zum anderen aber gerade in hohen Konzentrationen die Gefäße erweitern und dadurch für einen erneuten Blutdruckabfall sorgen. Organe werden dann nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt und stellen im schlimmsten Fall ihre Funktion ein.

Adrecizumab bindet Adrenomedullin und stabilisiert es im Blut, ohne jedoch dessen positive Funktionen zu inhibieren. Dadurch soll die beeinträchtige vaskuläre Integrität wiederhergestellt werden. In der Studie wurde nun gezeigt, dass der monoklonale Antikörper nicht nur sicher und gut verträglich ist, sondern tatsächlich auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, eine Sepsis zu überleben.

-SM-

Immatics Biotechnologies, Tübingen

Milliarden für T-Zell-Therapien

Geldsegen für die Biotechnologen vom Neckar: Ende Februar 2020 verlautbarte Immatics, dass die Firma bei der Entwicklung neuer adoptiver Zelltherapien auf die strategische und – nicht minder wichtig – finanzielle Unterstützung des britischen Pharmariesen GlaxoSmithKline (GSK) zählen darf.

Immatics beschäftigt sich mit der T-Zell-basierten Immuntherapie verschiedener hämatologischer und solider Krebsarten. Zwei proprietäre Plattformen helfen dabei: XPRESIDENT identifiziert und validiert im Hochdurchsatzverfahren potenzielle Krebsmarker mithilfe einer kombinierten quantitativen mRNA-Sequenzierung und Massenspektrometrie-basierter Peptid-Analyse des humanen Leukozyten-Antigens (HLA); XCEPTOR nimmt sich dieser *Targets* an und sucht hierfür spezifische und hochaffine T-Zell-Rezeptoren (TCRs), die dann für eine adoptive T-Zell-Therapie genutzt werden können. Einige dieser Kandidaten starten nun in klinische Studien, etwa IMA203 gegen den Tumormarker PRAME *(Preferentially Expressed Antigen in Melanoma)*.

GSK lässt sich diese Technologie erst einmal rund 45 Millionen Euro kosten. Sollten die klinischen Studien erfolgreich sein, winken Immatics weitere Meilensteinzahlungen von je 550 Millionen US-Dollar (etwa 486 Millionen Euro) für zwei der TCR-Therapie-Programme. Das ist nach den erfolgreichen Deals mit dem US-amerikanischen Pharmaunternehmen Celgene im vergangenen Jahr (erfolgsabhängig bis zu 1,5 Milliarden US-Dollar) sowie 2018 mit dem dänischen Antikörperhersteller Genmab (im Idealfall bis zu 3 Milliarden US-Dollar) bereits die dritte „schwergewichtige" Kooperation für die Tübinger.

-SM-

Contextflow, Wien

Algorithmus mit TÜV-Siegel

Das Wiener Tech-Startup Contextflow darf seine gleichnamige Radiologie-Auswertungssoftware nun ganz offiziell als Medizinprodukt auf den Markt bringen. Im Februar wurde deren Deep-Learning-*Algorithmus nach ISO 13485:2016 dafür zertifiziert.*

Die Software erlaubt es Radiologen, schnell, präzise und somit sicherer als nach rein menschlicher Betrachtung Muster in CT- oder MRT-basierten Bildern zu erkennen und mit Datenbanken abzugleichen. Zusätzlich durchforstet der Algorithmus klinische Unterlagen, die mit entsprechenden Bildern und Diagnosen verknüpft sind. Dadurch erleichtert das Software-Paket von Contextflow radiologische Diagnosen.

Die 2016 aus einem Gemeinschaftsprojekt der Technischen und Medizinischen Universitäten Wien entstandene Firma um Geschäftsführer und Mitgründer Markus Holzer konnte auch Investoren von ihrer Idee begeistern und heimste nach einer erfolgreichen 2018er Investmentrunde im Oktober 2019 weitere finanzielle Mittel ein. Konkret beteiligten sich APEX Ventures zusammen mit zwei weiteren internationalen Investoren: Crista Galli Ventures and Nina Capital. Die konkreten Summen wurden allerdings nicht verraten.

Aktuell prüfen sieben Kliniken in Deutschland, Österreich, den Niederlanden und Kroatien die Contextflow-Software in der Praxis. Weitere sollen bald folgen.

-SM-

Qiagen, Hilden

Jetzt doch: Qiagen sagt leis' adé

Ende 2019 zierte sich der Hildener Anbieter für Probenaufbereitungs- und diagnostische Technologien noch und erteilte – zumindest nach außen – potenziellen Käufern eine Abfuhr. Jetzt ist klar: Beim Angebot von Thermo Fisher Scientific wurde Qiagen letztendlich doch schwach: Für 11,5 Milliarden US-Dollar (etwa 10 Milliarden Euro) wechseln die Rheinländer den Besitzer.

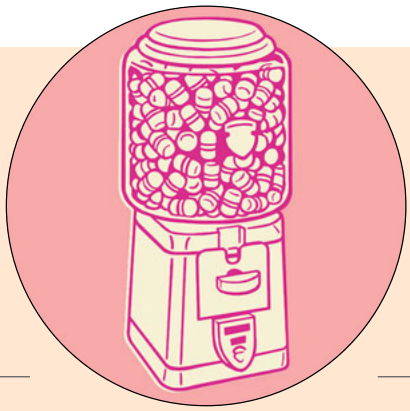
Nachdem im Oktober 2019 der langjährige Qiagen-Vorstandsvorsitzende Peer Schatz das Unternehmen verlassen hatte und die neue Spitze von Umstrukturierungen sprach, rumorte es in der Biotech-Gerüchteküche. Qiagen hatte sich in den vergangenen Jahren unglücklich verspekuliert, etwa bei der kostspieligen Entwicklung der eigenen *Next-Generation-Sequencing*-Plattform GeneReader. Was folgte, war klar: Bröckelnde Aktienkurse und nach unten korrigierte Gewinnprognosen kochten die ursprünglichen Absichtserklärungen weich.

Foto: Qiagen

Wie lange die Qiagen-Fahnen noch wehen?

So überraschte es niemanden, dass im November von Übernahmegesprächen die Rede war. Wer zu diesem Zeitpunkt wie viel für das Hildener Biotech-Unternehmen bot, blieb indes ein Geheimnis. Im Dezember vermeldete Qiagen allerdings, dass der Auserwählte noch nicht dabei war und man doch erst einmal allein weiterwurschteln wolle. Waren die Angebote nicht hoch genug? Schließlich lag Qiagens Marktwert zuletzt bei rund acht Milliarden US-Dollar. Selbst für professionelle Biotech-Einkäufer wie Roche, Merck oder eben Thermo ist das nicht aus der Portokasse zu begleichen.

Jetzt hat Thermo doch zugeschlagen und blätterte dafür 11,5 Milliarden US-Dollar auf den Verhandlungstisch. Da freuen sich Aktienbesitzer und Qiagen-Führungsriege. Bleibt nun abzuwarten, ob und wie viele der weltweit etwa 5.000 Firmen-Beschäftigten ebenfalls Grund zur Freude haben. *-SM-*



Wirkstoff des Monats

mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2

Am 16. März bekam in Seattle die erste Probandin eine Ladung SARS-CoV-2 Impfstoff namens mRNA-1273, entwickelt von der 2010 gegründeten US-Firma Moderna.

Der Impfstoff besteht aus Lipid-Nanopartikeln, die mit mRNA-Molekülen gefüllt sind, die für das Spike-*(S)-Protein des Virus codieren. Es sind zwei Injektionen geplant, dann ein* Follow-up *von einem Jahr. Es handelt sich um eine Phase-1-Studie, mit der getestet wird, ob der Impfstoff verträglich ist und ob er eine spezifische Immunantwort auslöst.*

Auch die Tübinger Firma CureVac arbeitet an einem mRNA-Impfstoff gegen Infektionen mit dem neuen Corona-Virus, der das Immunsystem gegen das virale Spike-*(S)-Protein scharfmachen soll. Klinische Studien an Menschen sind für den Frühsommer geplant, nach ARD-Informationen sollen die Pläne dazu am 18. März der Tübinger Ethikkommission vorgelegt worden sein.*

Dritter im mRNA-Bunde ist das Mainzer Unternehmen BioNTech. Über deren Impfstoff-Kandidaten ist bisher nur bekannt, dass er den vorläufigen Namen BNT162 trägt. Erste klinische Studien sollen nach eigenen Aussagen bereits Ende April beginnen – also etwas früher als bei CureVac.

mRNA-Vakzine enthalten weder lebende noch tote Viren, sondern eben mRNA für Proteine des Viruspartikels. Der Empfänger soll durch den Impfstoff angeregt werden, mittels der mRNA-Matrizen selbst antigene Virusmoleküle zu produzieren, die dann wiederum eine Immunantwort auslösen sollen. Als „New Era in Vaccinology" *wurde dieses Konzept kürzlich in* Nature Reviews Drug Discovery *bezeichnet (17: 261).*

mRNA-Moleküle sind extrem empfindlich. Nanopartikel, die ihre sensible Ladung gut vor überall lauernden RNAsen beschützen, sowie auf bessere Stabilität getrimmte mRNAs sind deshalb von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser Art der Impfung.

Ebenso ist eine effektive Transkription der mRNAs im Menschen nötig, weswegen die Sequenzen der Nukleinsäuren entsprechend optimiert werden müssen.

Gleichzeitig müssen die Moleküle der angeborenen Immunantwort entkommen können. Dies gelingt üblicherweise, indem man modifizierte Nukleoside wie Pseudouridin oder 5-Methylcytdin in die Sequenzen einfügt.

Generell scheint die Methode zu funktionieren – zumindest als Infektionsschutz (mRNA-Vakzine als Therapie gegen Krebs sind dagegen ein anderes Thema). Erst im Januar hatte CureVac verkündet, dass bereits ein Mikrogramm mRNA-Impfstoff gegen das Glykoprotein G des Tollwut-Virus ausreiche, um in den Probanden eine Immunantwort mit höherem Antikörpertiter auszulösen, als die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als wirksamen Schutz ansieht.

Karin Hollricher

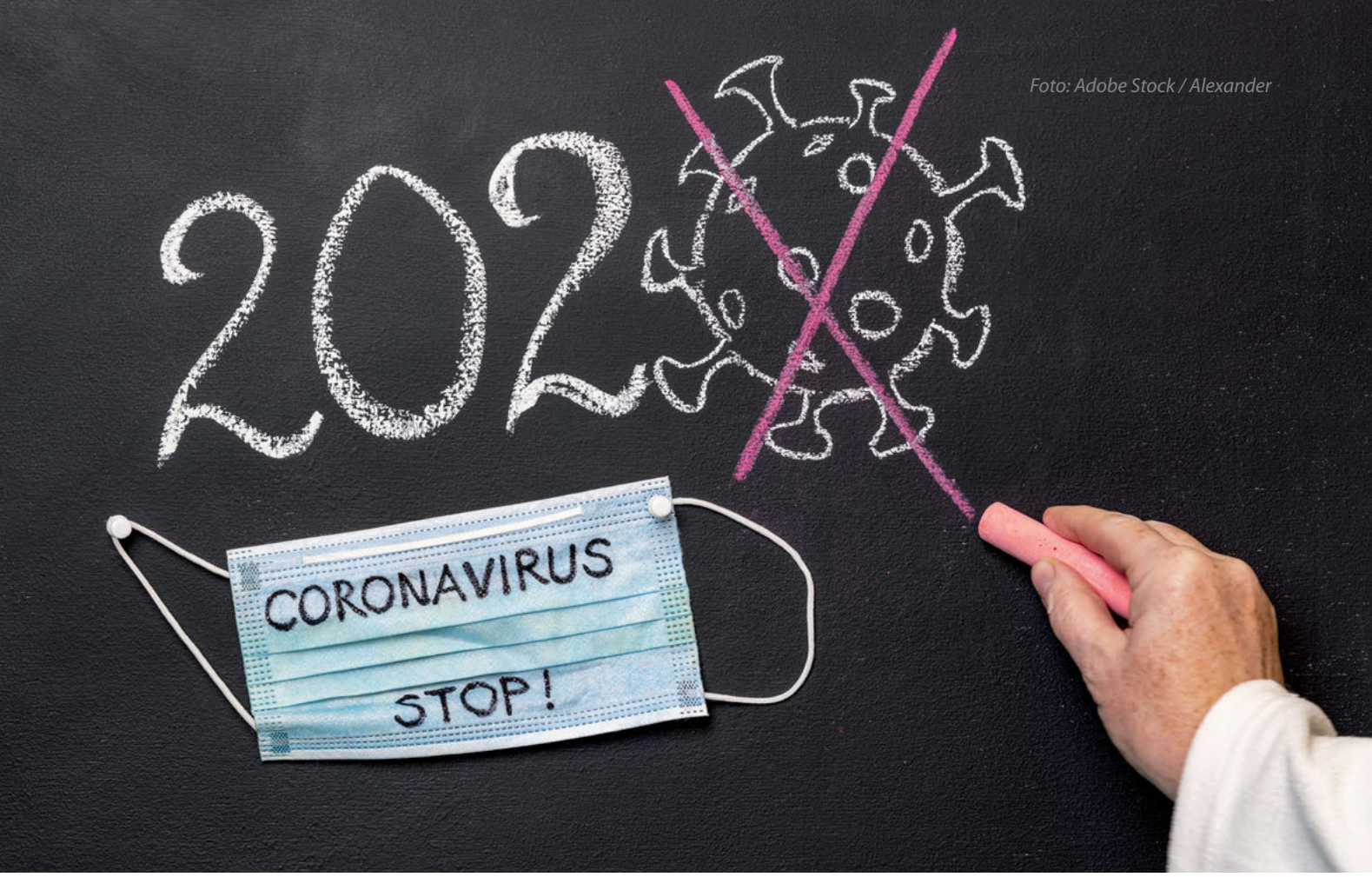


Foto: Adobe Stock / Alexander

SARS-CORONAVIRUS-2

Biotechnologischer Ausnahmezustand

SARS-CoV-2 krempelt Bekanntes sowie Bewährtes um und stellt die moderne Menschheit vor eine bisher nie dagewesene Herausforderung. Biotech- und Pharmaunternehmen weltweit versuchen, mit diagnostischen Werkzeugen, Therapeutika und Impfansätzen der Pandemie Herr zu werden. Hierzulande steht man mit in der ersten Reihe.

Das neue Coronavirus hat die Welt im Griff. Seit Dezember 2019 breitet sich SARS-CoV-2 ungehindert aus, beginnend von der Provinz Hubei in Wuhan (China) – und weckt Erinnerungen an die SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*)-Pandemie von 2002 und 2003. Damals starben am „Schweren Akuten Atemwegssyndrom" weltweit 774 Menschen. SARS-CoV-2 trifft die Menschen mit ungleich stärkerer Wucht. Bereits in den ersten knapp vier Monaten der Pandemie zählen die Statistiken mehr als 20.000 Tote weltweit – ein Ende ist nicht in Sicht.

Die menschliche Misere hinter Covid-19 ist tragisch genug. Gleichzeitig ist nicht absehbar, welchen Einfluss die Pandemie auf die wirtschaftliche Situation und Stabilität einzelner Staaten und der Weltgemeinschaft haben wird: Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) korrigierte bereits im Februar ihre Erwartungen für die globale Wirtschaftsentwicklung nach unten; die US-Notenbank FED *(Federal Reserve)* senkt den Leitzins auf fast null Prozent (Stand: 16.03.2020); ihr europäisches Pendant, die Europäische Zentralbank (EZB), schloss sich dem an; der DAX befindet sich seit Mitte Februar im freien Fall. Das alles sind deutliche Indizien dafür, dass sich die globale Ökonomie in einer Krise befindet.

Alle blicken auf die Forschung

Die Gründe dafür sind mannigfaltig. Durch Reiseeinschränkungen, Grenzschließungen und Ausgangssperren ist die Tourismusbranche zusammengebrochen. Ebenso betroffen sind Gastronomie und Einzelhandel. Messen und andere Großveranstaltungen wurden abgesagt, Schulen und Kindergärten geschlossen. Hier brechen reihenweise Arbeitsfelder und – durch die notwendige Betreuung der Kinder auf eigene Verantwortung – Arbeitnehmer weg. Fabriken stehen still, insbesondere im Exportland China. Dadurch sind Lieferketten unterbrochen, Unternehmen müssen ihre Produktion einschränken oder einstellen.

Und was hat all das mit *Laborjournal* zu tun? Alle Augen sind momentan auf die forschenden Institute und Unternehmen gerichtet, die sich der Pandemie mit unterschiedlichen Ansätzen nähern: Diagnostische Werkzeuge ermöglichen eine sichere Identifizierung infizierter Menschen, Wirkstoffkandidaten lassen auf Genesungsunterstützung hoffen und potenzielle Impfstoffe sollen verhindern, dass die Menschen in Zukunft unvorbereitet auf SARS-assoziierte Viren treffen.

Täglich gibt es Meldungen zu neuen Studien und Medikament-Kandidaten, ganz zu schweigen von zahlreichen Publikationen, die so schnell wie nie zuvor über aktuelle Forschungsergebnisse informieren – erfreulicherweise oft schon als *Preprint* und größtenteils frei zugänglich. Bereits in den ersten Monaten des Jahres 2020 zählt die Suchmaschine *PubMed* 243 Publikationen (Suchbegriff „SARS-CoV-2"; Stand 16.03.2020) – dazu kommen noch mal mehr, die vor dem *Peer Review* bereits auf *Preprint*-Servern bereitgestellt wurden. Der globale Informationsfluss ist offenbar nicht zu bremsen. Und Informationen sind in diesen Zeiten essentiell, denn nur wenn das Virus verstanden wird, können Therapieempfehlungen ausgesprochen, Qua-

rantänepläne erstellt und Verhaltensmaßnahmen empfohlen werden.

Ein erster Schritt ist das Aufspüren des neuen Virus, meist mittels RT-PCR-basierten Methoden. Virologe Christian Drosten, Institutsleiter an der Charité Berlin und 2020 sicherlich *das* wissenschaftlich-medizinische Gesicht der Corona-Krise in Deutschland, stellte im NDR-Podcast am 05.02.2020 fest, „dass unsere Labore in Deutschland technisch sehr gut ausgestattet sind, dass unsere Regularien in Deutschland sehr frei sind in der Einrichtung von neuen Testverfahren in Laboren – und dass unsere kassenärztliche Bundesvereinigung schon im Januar eine Abrechnungsziffer *[für den Diagnostiktest]* eingeführt und auf diese Weise dafür gesorgt hat, dass die Labore damit jetzt auch Geld verdienen."

Und tatsächlich ist Deutschland beim Diagnostik-Kit-Wettrennen ganz vorne dabei. Hervorzuheben ist etwa die kleine Berliner Diagnostik-Firma TIB-MOLBIOL , die bereits bei der SARS-Pandemie 2002/2003 eine wichtige Rolle spielte. Christian Drosten war damals noch am Bernard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI) in Hamburg und entwickelte mit TIB-MOLBIOL sowie der Hamburger Artus Biotech, die 2005 von Qiagen aufgekauft wurde, ein RT-PCR-Kit für SARS-assoziierte Coronaviren. Die Berliner um Geschäftsführer Olfert Landt synthetisierten damals alle vom BNI entworfenen *Primer* und Sonden und verschickten sie rund um die Welt.

2003 vergingen noch gut vier Monate vom Krankheitsausbruch bis zum Versand der ersten Kits. Dieses Mal ging alles erheblich fixer. „Wir haben unsere Kits bereits ab dem 14. Januar herausgegeben, damit waren wir wieder einmal die allerersten", sagt Olfert Landt im Gespräch mit *Laborjournal*. Sein E-Gen-Assay ging bereits am 11. Januar Richtung Asien, schiebt er sogleich nach.

Sachverstand plus Glück

Der Biochemiker Landt gründete TIB-MOLBIOL 1990 während seiner Doktorandenzeit und leitet – noch immer unpromoviert – seitdem das Unternehmen. „Wir sind natürlich schon professioneller geworden", erklärt Landt die beschleunigte Entwicklung. „Aber das Prinzip der *Primer*-Herstellung ändert sich ja auch nicht. Wenn ich eine Influenza nachweisen soll, nehme ich eben zwei Influenza-*Primer*."

Ganz so banal ist es dann aber doch nicht. Am Anfang einer Epidemie gibt es relativ wenige Informationen über den Krankheitserreger. Aufgrund der Symptomatik vermuteten Virologen jedoch schnell einen SARS-Verwandten als Verursacher von Covid-19. „Zusammen mit einigen Virologen haben wir fundiert geraten und uns auf bekannte, konservierte Regionen im SARS-Genom konzentriert", sagt Landt, der sich gemeinsam mit einem Forscherteam – wiederum um Christian Drosten, der inzwischen als Direktor das Institut für Virologie der Charité Berlin leitet – auf die Suche nach potenziellen Primer-Sequenzen begab. „Zum Teil passte das dann ja auch, denn von den drei gewählten Gen-Orten sind zwei zu hundert Prozent identisch mit dem SARS-CoV von 2003. Das war Sachverstand und Glück."

Faible für Seuchen

Ab dem 10. Januar 2020 lagen dann auch erste Gensequenzen des neuen Virus vor, sodass die *Primer*-Sequenz bestätigt und die Synthese in Berlin endgültig hochgefahren werden konnte. Konkret werden drei Gene nachgewiesen. Das E-Gen (*Envelope*) findet sich sowohl beim SARS-Coronavirus von 2003 als auch bei SARS-CoV-2 und enthält die Information zur Herstellung der Virushülle. Auch das N-Gen (*Nucleocapsid*) codiert für Teile der Virushülle und ist hochkonserviert in SARS-CoV-2 und anderen SARS-verwandten Viren. Spezifisch für SARS-CoV-2 hingegen ist die *RNA-dependent RNA Polymerase* (RdRP), die als diagnostisches Zielgen und somit zur Abgrenzung zu anderen SARS-ähnlichen Coronaviren dient. Die ersten Kits enthielten alle drei *Primer*-Systeme, die neuen nur noch *Primer* für das E-Gen – denn der Ansatz ist der sensitivste – sowie für die SARS-CoV-2-spezifische RNA-Polymerase.

Überhaupt hat TIB-MOLBIOL ein Faible für Seuchen, so scheint es. 2011 bot das Unternehmen gemeinsam mit Roche einen Assay für EHEC (*Enterohaemorrhagic Escherichia coli*) an, seit 2005 gibt es Kits für die Geflügelgrippe H5N1, seit 2016 für das Zika-Virus.

„Es geht darum, über den Ausbruch Herr zu werden, funktionierende Sequenzen zu finden, die nötigen Mengen herzustellen, alternative Transportwege herauszufinden – es ist also eine Herausforderung auf allen Ebenen", sagt Landt. Da finden Kits auch schon mal per Mitfahrzentrale ihren Weg in die Niederlande oder dringend benötigte Teile per Taxi aus Breslau nach Berlin. Unkonventionell und, wie Landt selbst sagt, ein wenig verrückt – diese Eigenschaften würden in einer solchen Situation helfen.

Ein Vorteil von TIB-MOLBIOL ist sicherlich, dass die Firma mit 35 Mitarbeitern recht überschaubar ist und Entscheidungswege kurz sind: „Wir machen auch manchmal einfach und lassen Fünfe gerade sein", fasst Landt TIB-MOLBIOLs unkomplizierte Herangehensweise zusammen. Andere Firmen erstellen zu diesem Zeitpunkt womöglich noch Pandemiepläne oder warten auf irgendwelche Dokumente und Bestätigungen. „Wenn bei einem Unfall jemand verletzt wird, und ich habe aber nur einen abgelaufenen Verbandskasten zur Hand, dann überlege ich auch nicht lange. Ich gehe an viele Dinge recht pragmatisch heran."

Das funktioniert gut, denn neben dem alltäglichen Geschäft – Oligonukleotidsynthese sowie PCR-Kits für die Diagnostik – ist TIB-MOLBIOL einer der ersten Ansprechpartner in seuchenbedingten Krisensituationen. Auch jetzt stehen Landt und seine Kollegen in ständigem Kontakt zum Robert-Koch-Institut (RKI) und vielen anderen Institutionen, die er bei der Durchführung der diagnostischen Tests berät und für die er Fehlerquellen aufdeckt. „Auch für die WHO haben wir einen großen Auftrag erledigt – und diese Kits wurden jeweils regional verteilt, zum Beispiel von Manila oder Neu-Delhi aus", sagt Landt. Denn sein Test war der weltweit erste, der erhältlich war.

Landt berichtet aber auch von Einschränkungen: „SARS-assoziierte Viren stehen auf der Biowaffen-Liste, und Nachweissysteme dafür sind exportbegrenzt. Das bedeutet, dass wir einige Länder wie Iran oder Pakistan überhaupt nicht beliefern dürfen." Es sei deshalb nicht immer einfach, alle Länder zu erreichen. „In anderen Ländern gibt es unwahrscheinlich viel Papierkram, um Importgenehmigungen zu erhalten."

Auch hier half die pragmatische Herangehensweise des TIB-MOLBIOL-Geschäftsführers. Über angebotene Workshops in einigen afrikanischen Ländern, gemeinsam organisiert mit *The Africa Centres for Disease Control and Prevention* (Africa CDC), konnten diese Teilnehmer mit Kits versorgt werden. „So haben wir wenigstens etwa 35 Länder in Afrika erreicht und mit einer Kit-Grundausstattung versorgen können", erzählt Landt.

Kann *Drug Repurposing* helfen?

Gerade in Ländern mit angeschlagener Wirtschaftslage und Infrastruktur ist eine frühzeitige, möglichst flächendeckende Überwachung der Infektionswege und -raten wichtig. Für ein solches Screening, bei dem naturgemäß auch viele negative Testergebnisse auftauchen, sind entsprechend viele Tests notwendig. Das weiß Landt, und ist froh, dass inzwischen zahlreiche weitere Firmen Diagnostik-Sets anbieten. Sie alle funktionieren nach einem ähnlichen Prinzip – mal mehr, mal weniger gut. So musste beispielsweise Roche seinen Cobas-SARS-CoV-2-Test wegen Fehlern überarbeiten, sodass er erst Mitte März die Zulassung der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) erhielt. Dafür ist dieser Test hochautomatisiert und erreicht höhere Durchsatzzahlen als manuelle Testkits.

Ein weiterer, boomender Markt im Covid-19-Geschehen tut sich bei den poten-

ziellen Arzneimitteln auf. Die US-amerikanische Plattform für klinische Studien *ClinicalTrials.gov* meldet unter dem Suchbegriff „Covid-19" momentan 94 Studien, dessen chinesisches Pendant *Chinese Clinical Trial Registry* sogar 457 (Stand: 16.03.2020). Täglich werden es mehr. Viele der zu Studien angemeldeten Wirkstoffe sind bereits für andere Indikationen zugelassen *(Drug Repurposing)*. Der Vor-

Foto: TIB MOLBIOL

„Wir haben gerade Arbeitszeiten von 90 Stunden die Woche."
Olfert Landt, TIB MOLBIOL

teil liegt auf der Hand: Nebenwirkungen und Dosierungen sind bekannt, Sicherheitsbedenken überschaubar. Aber auch neue Wirkstoffe, die in den vergangenen Jahren im Verborgenen schlummerten oder für andere Gebrechen in klinischen Phasen getestet wurden, drängen jetzt ins Rampenlicht.

Einige stellen wir hier vor.

Das größte Potenzial wird den antiviralen Wirkstoffen zugesprochen, und hier speziell der Gruppe der Nukleosid-Analoga. Wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Nukleosiden werden diese Moleküle von viralen Enzymen eingebaut und brechen die RNA-Synthese vorzeitig ab. Als nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren hemmen sie – wie der Name verrät – die retrovirale Reverse Transkriptase, andere die viruseigene RNA-Polymerase. In jedem Fall kommt die virale Replikation zum Stillstand.

Bekanntestes Beispiel und momentan wohl großer Hoffnungsträger ist Remdesivir (GS-5734; Gilead Sciences). Ursprünglich gegen Ebola entwickelt, inhibiert der Wirkstoff die RNA-abhängige RNA-Polymerase (RdRP) einiger Viren. Inzwischen ist bekannt, dass auch Influenza-Viren, MERS *(Middle East Respiratory Syndrome)* und eben SARS-assoziierte Coronaviren empfindlich auf das Molekül reagieren. Somit ergibt sich ein sehr breites Anwendungsspektrum. Remdesivir wird bereits in etlichen klinischen Studien in China und den USA getestet. In Deutschland wurde das Virostatikum bereits bei einzelnen Patienten angewendet, ab April soll eine randomisierte Studie mit bis zu tausend Patienten beginnen.

Ein weiterer RdRP-Inhibitor ist Favilavir (Favipiravir; Zhejiang Hisun Pharmaceutical), das 2004 als Ebola-Medikament eingesetzt und gerade in China im Schnellverfahren als Medikament gegen SARS-CoV-2 zugelassen wurde. In Japan ist Favilavir als Anti-Influenza-Wirkstoff erhältlich (Handelsname: Avigan). Das Adenosin-Analogon Galidesivir (BCX4430; Biocryst Pharmaceuticals) wiederum wurde ursprünglich gegen Hepatitis-C entwickelt, aber auch gegen Ebola- und Marburg-Virus getestet. Allen Nukleosid-Analoga ist gemein, dass Viren relativ zügig Resistenzen ausbilden. Deshalb sind weitere Ansätze wichtig.

Antikörper zur Verhinderung eines Zytokin-Sturms oder einer Überreaktion des Immunsystems sollen infektionsbedingtes Organversagen verhindern. IFX-1 (InflaRx, Jena) ist ein monoklonaler Antikörper, der sich das Protein C5a des Komplementsystems greift und damit anti-inflammatorisch wirkt. Eine Phase-2-Studie bei der chronischen Hauterkrankung Hidradenitis Suppurativa wurde erfolgreich abgeschlossen. Ein Antikörper gegen Interleukin (IL)-6 ist Tocilizumab (Roche), der in etlichen Ländern bereits zur Anwendung bei etwa rheumatoider Arthritis zugelassen ist (Handelsname: RoActemra/Actemra) und durch die Inhibition des IL-6-Signalweges die inflammatorische Zellantwort zügelt.

Neuraminidase-Hemmer wie Oseltamivir (besser bekannt als Tamiflu; Roche) hemmen gezielt die Neuraminidasen der Viren und verhindern dadurch die Freisetzung neu gebildeter Viruspartikel aus einer infizierten Zelle. Der Kinase-Inhibitor ATR-002 inhibiert die Virusreplikation durch die Hemmung der zelleigenen Kinase MEK (MAPK/ERK-Kinase) und wird von Atriva Therapeutics (Tübingen) bereits in einer Phase-1-Studie gegen Influenza getestet.

Blocker und Wegfänger

Kaletra (AbbVie) ist ein Kombi-Produkt aus Lopinavir und Ritonavir, die zu den Protease-Inhibitoren gehören und bei einer Infektion mit zum Beispiel HIV-1 die Virusreplikation hemmen. Dazu ahmen sie die Struktur des eigentlichen Protease-Substrats nach und konkurrieren so um die Bindestelle. Ein anderes Beispiel für eine anti-HIV-Kombi ist Darunavir/Cobicistat (Janssen Pharmaceutical).

Ebenfalls zu den Protease-Inhibitoren zählt Camostat, welches in Japan für die Behandlung der chronischen Pankreatitis zugelassen ist. Camostat inhibiert die epitheliale Serinprotease TMPRSS2, die SARS-CoV-2 (wie bereits SARS-CoV) benötigt, um nach dem Andocken an den SARS-CoV-Rezeptor ACE2 in Lungenzellen eindringen zu können. Bisher wurde der Wirkstoff nur *in vitro* getestet, präsentiert sich dort aber vielversprechend *(siehe auch Seite 24)*.

An den gleichen Rezeptor wagt sich das Wiener Biotechnologie-Unternehmen Apeiron Biologics. Seit 2006 operativ tätig liegt dessen Fokus eigentlich auf immun-onkologischen Wirkstoffen. Aber mit APN01 hat Apeiron ein rekombinantes humanes *Angiotensin Converting Enzyme 2* (rhACE2) im Portfolio, das sich bei pulmonalarteriellen Hypertonien (PAH) und akutem Lungenversagen *(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)* beweisen soll. Letzteres tritt beispielsweise bei einer Sepsis oder einer Infektion mit Influenza- oder eben SARS-Viren auf. 2010 lizenzierten die Wiener APN01 an die britische GlaxoSmithKline (GSK) aus. Da sich GSK aber mehr dem Krebs widmen wollte, wanderte der Wirkstoff im vergangenen Sommer wieder zurück zu Apeiron.

Die Metallocarboxypeptidase ACE2 spielt eine Rolle im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und steuert im eukaryotischen Organismus unter anderem den Blutdruck. Bekanntheit erlangte ACE2 als essentieller Rezeptor und somit Einfallstor für SARS-Co-Viren bereits während der ersten SARS-Pandemie. Mithilfe seiner *Spike* (S)-Proteine auf der Virushülle bindet das Virus an den Rezeptor des Lungenepithels, bevor es endozytotisch aufgenommen wird.

Eigene klinische Studien

„Mit APN01 haben wir synthetisches ACE2 entwickelt, das kompetitiv wirkt und so die Viren quasi wegfängt", sagt Peter Llewellyn-Davies, seit 2017 CEO bei Apeiron Biologics. Der gebürtige Brite ist bereits seit zwanzig Jahren in der Biotechnologie aktiv, beispielsweise bei der Wilex AG oder als Vorstand der Medigene AG in Deutschland. „Der Wirkstoff wurde von Josef Penninger entwickelt, der auch Gründer von Apeiron Biologics ist", so Llewellyn-Davies weiter. „Er stellte damals fest, dass das SARS-Virus an den Rezeptor ACE2 andockt, um so in Zellen der oberen und unteren Atemwege zu gelangen." Penninger ist Aufsichtsratsmitglied von Apeiron Biologics, war früher Leiter des Instituts für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der österreichischen Akademie der Wissenschaften und wechselte inzwischen als Professor an die *University of British Columbia* in Kanada.

Im Februar schickte Apeiron APN01 nach China, um dort im Krankenhaus von Guangzhou Erkrankte behandeln zu lassen. In einer Pilotstudie sollten 24 Patienten sieben Tage lang das synthetische ACE2 erhalten, um Rückschlüsse über „physiologische und klinische Parameter sowie zu dessen Sicherheit bei Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion zu erhalten", schrieb das Unternehmen in einer Pressemeldung am 26.02.2020. Einige Tage später berichtet Llewellyn-Davies jedoch im Gespräch mit *Laborjournal*, dass das Vorhaben an neuen regulatorischen Anforderungen in China scheiterte. Jetzt bereitet Apeiron eine eigene Phase-2-Studie vor, die – so die Hoffnung – in wenigen Monaten starten wird.

Als letzter Baustein für eine Rund-um-SARS-Versorgung sind Impfungen zu nennen. Deren Entwicklung dauert erfahrungsgemäß lange, wenngleich sich auch an dieser Front die Meldungen überschlagen. Doch selbst wenn schnell vielversprechende Zielproteine gefunden wurden, stehen wohl langwierige Studien und Zulassungsprozeduren an.

Hoffnungsträger mRNA

GlaxoSmithKline (GSK) und Clover Biopharmaceuticals (China) legten mit einer Protein-basierten Coronavirus-Vakzine (COVID-19 S-Trimer) vor, die kovalent trimerisierte Fusionsproteine der S-Protein-Untereinheiten von SARS-CoV-2 zur Immunisierung nutzt. GSK stellt für diesen Ansatz Adjuvantien zur Verfügung.

Im Gegensatz dazu bedienen sich mRNA-basierte Impfstoffe des zelleigenen Translationsapparates. Die mRNA wird in Partikel verpackt und im Körper in virale Proteine ausgelesen, gegen die das Immunsystem sich wie bei einer konventionellen Antigen-Impfung in Stellung bringen kann. Der Vorteil: RNA- und DNA-basierte Vakzine lassen sich schnell, günstig und in großen Mengen herstellen. Auch niedrige Dosen lösen eine respektable Immunreaktion aus, sodass zügig Impfdosen für sehr viele Menschen produziert werden können.

Vorreiter ist hier sicherlich der Tübinger Vakzine-Hersteller CureVac, der mithilfe seiner mRNA-Plattform zur Impfstoffentwicklung SARS-CoV-2-Hüllproteine in Nanopartikel verpackt. Kurz unruhig um CureVac wurde es Mitte März, als die US-amerikanische Regierung angeblich versuchte, das Tübinger Unternehmen kurzerhand aufzukaufen, um sich die firmeneigene Technologie zu sichern. CureVac und Haupteigner Dietmar Hopp erteilten darauf einem Verkauf allerdings eine generelle Absage (Stand: 16.03.2020).

Eine ähnliche Entwicklungsstrategie verfolgt Moderna (USA), die sich mit ihrem Impfstoffkandidaten mRNA-1273 dem S-Protein von SARS-CoV-2 annimmt *(siehe S. 35)*.

Und dann ist da noch das Mainzer Biotech-Schwergewicht BioNTech. Vorbehaltlich behördlicher Genehmigung will es bereits Ende April 2020 zusammen mit internationalen Partnern eine klinische Studie mit ihrem Produktkandidaten BNT162 beginnen. Dieser entstammt BioNTechs mRNA-Impfstoffprogramm und soll ebenfalls via eingeschleuster mRNA-Anleitungen für SARS-CoV-2-Proteine das Immunsystem gegen das Virus scharfmachen.

Die Rubel rollen

All diese Entwicklungen – Diagnostika, Virostatika und Vakzinen – kosten einen Haufen Geld. Wenn man nun nicht gerade Roche oder GSK heißt, dürfte sich das alsbald auf dem Konto bemerkbar machen. Finanzspritzen gibt es von etlichen Förderorganen, wie etwa der *Innovative Medicines Initiative* (IMI), einer Initiative zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der pharmazeutischen Forschungseinrichtungen in der Europäischen Union. Die machte Anfang des Jahres bereits 45 Millionen Euro locker, um die Entwicklung geeigneter Therapeutika und diagnostischer Tests voranzutreiben.

„Als kleines Biotech-Unternehmen benötigen wir eine Finanzierung des neuen Projekts", weiß auch Llewellyn-Davies. Nachdem GSK sich aus der Entwicklung von APN01 zurückgezogen hatte, fehlt nun das nötige Kleingeld für Studien. Doch Apeiron Biologics holt sich Hilfe: „Wir sprechen gerade mit Banken und österreichischen Förderstellen wie dem Austria Wirtschaftsservice oder der Forschungsförderungsgesellschaft, und wir sprechen auch mit der österreichischen Regierung und dem Wirtschaftsministerium." Laut Llewellyn-Davies sind alle Stellen gewillt, zu helfen. Einen Vorteil hat die Konstellation allerdings. Sollte APN01 sich als Kassenschlager herausstellen, hat GSK das Nachsehen, denn dann wäre Apeiron Biologics alleiniger Gewinner.

Anders sieht die finanzielle Situation in Berlin aus. Dort rollt der Rubel. „Wir haben kurzfristig den zwei- bis dreifachen Umsatz. Bei der Schweinegrippe 2009/2010 etwa konnten wir unseren Jahresumsatz verdoppeln", sagt TIB-MOLBIOL-Chef Landt. Statt der üblichen 70.000 Kits pro Jahr haben die Berliner Oligo-Anbieter in den ersten Wochen des Jahres bereits 20.000 Kits produziert und verkauft. Allerdings seien dies keine nachhaltigen Effekte, und nach dem Ende einer Epidemie stelle sich wieder das normale Level ein.

Bis dahin heißt es aber: Klotzen, nicht kleckern! Denn gerade bei den Diagnostika zählen anfangs nicht Tage, sondern Stunden. „Wir haben die Kits nach Hongkong und Taiwan geschickt, da es dort ja die ersten Fälle gab – und das, bevor sie überhaupt bestellt wurden", erzählt Landt. Und er ergänzt: „Die *Manuals* waren noch nicht fertig, die haben wir später hinterhergeschickt."

Foto: Apeiron

„Wir stellen uns der Herausforderung mit großer Motivation"
Peter Llewellyn-Davies, Apeiron

Nebenbei muss der normale Betrieb weiterlaufen, denn die kleine Firma in Berlin kann es sich nicht erlauben, Kunden zu verprellen. Dafür wurde die 35 Mitarbeiter umfassende Belegschaft mit Aushilfskräften aufgestockt. Selbst der eigene Junior hilft aus, und die Ehefrau – zuständig für Finanzen und Einkauf – sorgte bereits rechtzeitig vor, damit immer ausreichend Rohmaterialien vorhanden sind. Landt selbst spricht von Arbeitszeiten von etwa „90 Stunden in der Woche".

Über mangelnde Beschäftigung können auch die Mitarbeiter von Apeiron Biologics nicht klagen. „Wir haben ein relativ kleines Team von unter 30 Personen, die nicht nur APN01 bearbeiten, sondern auch andere Projekte", sagt Llewellyn-Davies. Aber er weiß auch: „Es ist eine Ausnahmesituation, und wir stellen uns dieser Herausforderung mit großer Motivation."

SARS-CoV-2 ist auf vielen Ebenen eine Herausforderung, gesellschaftlich und ökonomisch. Und zumindest die forschenden Biotech- und Pharmaunternehmen – so scheint es – haben diese Herausforderung schon seit einer Weile voll angenommen.

Sigrid März

FIRMENPORTRAIT: X-ZELL, SINGAPUR

X-zell-*ent detektiert*

Tumor-assoziierte Zellen endothelialen Ursprungs eignen sich zur Früherkennung von Krebs. Ein thailändisches Startup mit Sitz in Singapur und deutschen Wurzeln identifiziert diese und andere atypische Zellen minimalinvasiv und präzise in Patientenblut.

Einiges an X-ZELL ist außergewöhnlich: Gegründet in Thailand, Sitz in Singapur – so weit, so gut. Aber der Name fällt auf, denn statt des in der englischen Aussprache geläufigeren „C" kommt die „Zelle" mit einem ziemlich deutschen „Z" daher. X-ZELL-Geschäftsführer Sebastian Bhakdi klärt auf: „Wir wollten ganz bewusst einen deutschen Touch im Namen haben." Denn immerhin drei Mitglieder des vierköpfigen Management-Teams stammen aus Deutschland. So etwa Hauptinvestor und operativer Leiter Johannes Hille. Der Grevenbrücker Betriebswissenschaftler lebt und arbeitet bereits seit mehr als zehn Jahren in Singapur. Oder Journalist und Marketing-Chef Sebastian Grote aus Hagen-Hohenlimburg, der über Australien zum X-ZELL-Team stieß.

Auch die Wiege der Firma steht in Deutschland, denn schließlich ist der Gründer gebürtiger Freiburger. Aufgewachsen in Marburg studierte Bhakdi – erneut in Freiburg – Medizin und heuerte ebendort in der Pädiatrie und Anästhesie an. „Nach drei Jahren in der Klinik wollte ich aber noch was anderes sehen von der Welt, quasi mein anderes Erbe erkunden", erzählt Bhakdi. Das „andere Erbe", das sind die thailändischen Wurzeln seines Vaters. „Ich habe dann in Barcelona *International Health and Tropical Medicine* studiert und bin mit einem Forschungsstipendium der DFG nach Thailand gegangen."

Magnetische Bindung

Im Labor von Prida Malasit im Siriraj Krankenhaus der Mahidol Universität Bangkok machte sich Bhakdi daran, mit Malaria-Erregern infizierte rote Blutkörperchen aus Blut zu separieren. *Plasmodium* verdaut das Hämoglobin der Erythrozyten und wandelt das giftige Abbauprodukt Häm in ungiftige Hämozoin-Kristalle um. Hämozoin wiederum ist schwach magnetisch, denn es enthält Eisen-(III)-oxid. Also nutzten der Mediziner und seine Kollegen das bereits bekannte Verfahren der *High Gradient Magnetic Separation* (HGMS). In einem lokal begrenzten, dort aber sehr starken magnetischen Feld lassen sich schwach magnetische Partikel effizient binden – beispielsweise also paramagnetische Erythrozyten oder mit magnetischen Nanopartikeln markierte Zellen.

Miltenyi Biotec aus Bergisch Gladbach vertreibt zum Beispiel entsprechende Zellaufreinigungssysteme unter dem Markennamen MACS *(Magnetic Cell Separation)*. Die kommerziellen Systeme führten laut Bhakdi aber nicht zum erwünschten Erfolg, denn es gab ladungsbedingt immer wieder Probleme mit verstopften Kanälchen. „Wir haben dem Aufreinigungspuffer eine negativ geladene Proteinmixtur hinzugefügt, um unspezifische Bindungen kompetitiv zu blocken. Damit war unser *High-Gradient Magnetic Separation Device* hXM geboren", so Bhakdi.

Im Jahr 2008 wurde dieses System patentiert, zwei Jahre später entstand aus der Idee X-ZELL. „Die *Mahidol University* ist die größte wissenschaftliche und medizinische Universität Thailands, und wir waren das erste Spin-off", erzählt der Geschäftsführer nicht ohne Stolz.

Den Erythrozyten folgten zirkulierende Tumorzellen (CTCs). Diese – meist – epithelialen Zellen stammen vom Tumor selbst und schwimmen bereits sehr früh nach dessen Entstehung im Blut. Allerdings muss man CTCs erst einmal finden, denn zwischen der großen Anzahl gesunder Zellen gehen sie unter und sind obendrein in Morphologie und Zellmarker-Ausstattung heterogen. Während bisherige Methoden die Nadel(n) im Heuhaufen suchten, kehrten die Forscher von X-ZELL das Prinzip um. Oder wie Bhakdi sagt: „*We remove the haystack and find the needle.*" Statt also die atypischen Krebszellen herauszufischen, entfernt sein HGMS-System einen Großteil der gesunden, gut charakterisierten Leukozyten.

X-ZELLs Cryoimmunostaining Suite detektiert gleichzeitig bis zu neun Fluoreszenzmarker.

Dieser neue Ansatz des Krebs-Screenings überzeugte 2014 den US-amerikanischen Startup-Inkubator Y Combinator (Kalifornien), der daraufhin in X-ZELL investierte. Das Gründungszentrum im Silicon Valley steht Neuunternehmern mit Rat und Geld zur Seite – natürlich nicht ganz uneigennützig, denn im Gegenzug erhält Y Combinator Firmenanteile. Bei den bekannteren Sprösslingen wie Airbnb, reddit oder Dropbox wird sich das bereits gelohnt haben.

Umstieg auf „Flüssigbiopsie"

X-ZELL, so Bhakdi, sei aber weiterhin auf privates Kapital angewiesen und „ständig auf Investorensuche". Das scheint gut zu funktionieren, denn inzwischen hat das junge Unternehmen 15 Mitarbeiter, von denen zehn in

Thailand und fünf im 2018 nach Singapur verlagerten Firmenhauptsitz arbeiten.

Zwischenzeitlich hat sich der zelluläre Fokus von X-ZELL erneut gewandelt. Mithilfe einer „Flüssigbiopsie" genannten Methode kümmern sich die Forscher nun um Tumor-assoziierte zirkulierende Endothelzellen *(Tumor-associated Circulating Endothelial Cells,* tCEC). Statt vom Tumor selbst stammen diese Zellen von den Blutgefäßen, die insbesondere aggressive und angiogenetisch aktive Krebsarten möglichst schnell mit Nährstoffen versorgen sollen. Das neu entstehende Kapillarnetz stößt dabei jedoch immer wieder einzelne Zellen ab. Der Vorteil dabei: tCECs zirkulieren bereits im Blut, wenn der Tumor erst wenige Millimeter groß ist. X-ZELL sieht in dieser Zell-Spezies ein klinisch signifikantes Krebs-Frühwarnsystem. Für Prostatakrebs funktioniert dieses System, das konnten Bhakdi *et al.* 2019 in einer Studie zeigen (*Cancers* 11(8): 1064).

Sebastian Bhakdi (vorne) mit dem Singapurer X-ZELL-Team
Fotos: X-ZELL

Weg mit den weißen Blutzellen!

Und so werden tCECS konkret sichtbar: In 10 Milliliter Patientenblut mit etwa 5 Milliarden Zellen werden zunächst die roten Blutkörperchen lysiert (Erylyse). Übrig bleiben circa 10 Millionen Zellen, die nun über den Pan-Leukozytenmarker CD45 mit magnetischen Nanopartikeln markiert werden. Im Zellseparationssystem hMX werden so die meisten weißen Blutzellen herausgefischt und relevante Zell-Spezies angereichert. Im Krebsfrühstadium lässt sich die Zahl der tCECs in der Blutprobe an einer Hand abzählen, so dass Standarddetektionsmethoden wie *Flow Cytometry* nicht anwendbar sind. Die Zahl der atypischen Zellen läge unter dem Detektionslimit. Deshalb werden die verbliebenen rund hunderttausend Zellen auf einem Standardobjektträger immobilisiert und morphologisch wie auch über krebsrelevante Oberflächenmarker charakterisiert. Momentan geschieht das noch manuell, aber Ende dieses Jahres soll eine vollautomatische Lösung bereitstehen.

Gehören also invasive Gewebebiopsien wie bei Prostatakrebsverdacht bald der Vergangenheit an? Definitiv nicht, erläutert Bhakdi. Gewebebiopsien seien nach wie vor nötig, um einen Krebstypus zu bestätigen. Aber – und wir bleiben bei Prostatakrebs – der erste Hinweis auf eine Erkrankung der Prostata liefere nach wie vor ein erhöhter Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut. Ob der Grund dafür nun aber eine Entzündung sei (Prostatitis), oder eine benigne oder gar maligne tumoröse Veränderung, darüber sage der Test nichts aus.

„Der PSA-Test gilt nach wie vor als Standard in der Früherkennung von Prostatakrebs", erklärt Bhakdi. „Aber er veranlasst bis zu neunzig Prozent Biopsien an Leuten, die nicht biopsiert werden sollten, weil sie entweder keinen oder harmlosen Krebs haben. Es fehlt also ein Test, der bösartigen Krebs zuverlässig ausschließt. Unsere Studien zeigen, dass unser Ansatz sehr gut funktioniert." Nur wenn der „Prostate" getaufte Test positiv ist, folgt die Routinediagnostik, also zum Beispiel ein MRT der Prostata oder eben eine Gewebebiopsie. In Thailand ist das Detektions-Kit bereits erhältlich.

Mehr oder weniger Bürokratie

Bekanntlich bringt solch ein diagnostisches Werkzeug aber auch stets eine Menge regulatorischen Papierkram mit sich, der viel Zeit braucht. Den europäischen Markt möchte X-ZELL daher erst mit einem Modul des Gesamtsystems erobern, das alle Schritte von der Erylyse bis zur *Machine-Learning*-basierten Bildauswerteplattform umfasst. Erste Geräte zur Multiplex-Kryoimmunfärbung stehen bereits in Deutschland. Denn: Die Entwickler von X-ZELL fischen nicht nur sehr wenige atypische Zellen aus den Milliarden Blutzellen heraus, sie haben auch das Immunfärbeverfahren derart optimiert, dass nicht nur drei oder vier, sondern bis zu neun Marker gleichzeitig detektiert werden können. Statt trockener Hitzefixierung von immobilisierten Suspensionszellen oder Gefrierschnitten heißt es: Methanol-basiert fixieren bei -25°C, immer schön feucht halten, mit Fluorophor-gekoppelten Antikörpern 55 Minuten bei -1°C färben – fertig zum Anschauen. *Quick*, und gar nicht *dirty*.

Bleibt noch die offene Standortfrage. Aus strategischen Gründen verlegte X-ZELL seinen Firmensitz nach Singapur, denn von dort aus soll die Internationalisierung der Firma vorangetrieben werden – auch mit Partnern wie der Technologieagentur A*star. Das Gros der Forschungs- und Entwicklungsarbeit findet nach wie vor in Bangkok statt, weil dort vieles unbürokratischer möglich ist; natürlich unter Einhaltung aller ethischen Standards, wie Bhakdi betont.

Und warum nicht Deutschland? „Ich hatte keine Verbindung zur deutschen Biotech-Startup-Szene. Das Geld kam aus den USA, die Forschung lief in Thailand, die Validierung jetzt in Singapur", sagt der Firmenchef. Also ein ganz „normales" Startup, das sich im rasant wachsenden Biotech-Sektor Asiens niedergelassen hat? Nicht wirklich. Bhakdi erzählt, dass auch immer wieder seine deutschen Wurzeln durchkommen, vor allem ein gewisses Sicherheitsbedürfnis, das man durchaus als Bodenständigkeit umschreiben darf: „Wir schauen erst einmal, dass alles so weit funktioniert, und gehen dann von dort aus weiter. Damit ist X-ZELL eine Kombi aus thailändischem Startup mit Silicon-Valley-Erfahrung und deutschem Mittelstand-Ansatz."

Außergewöhnlich eben.

Sigrid März

PRODUKTÜBERSICHT: *MIKROTITERPLATTEN*

Von nullachtfünfzehn bis plasmabeschichtet

Mikrotiterplatten gibt es in vielen verschiedenen Ausführungen, Farben, Näpfchenformen sowie Oberflächen. Der letzte Schrei sind plasmabehandelte Platten mit maßgeschneiderten Oberflächen.

Ob der ungarische Arzt Gyula Takátsy ahnte, dass die von ihm 1951 ausgetüftelte Mikrotiterplatte einige Jahrzehnte später einen solchen Siegeszug in biowissenschaftlichen Laboren hinlegen würde? Vermutlich nicht. Ihm ging es zunächst nur darum, die Testprozedur bei einer damals in Ungarn grassierenden Grippeepidemie zu beschleunigen, um seine Patienten mit einer schnelleren Diagnose besser versorgen zu können.

Für seinen Influenza-Test fräste er kleine Vertiefungen in eine Plexiglasplatte, die er in einem Rastermaß mit sechs Reihen und jeweils zwölf Löchern anlegte. Um die kleinen Näpfchen (*Wells*) möglichst schnell mit den für die Serienverdünnungen des Influenza-Tests nötigen Flüssigkeiten befüllen zu können, entwickelte der erfindungsreiche Mediziner zusätzlich eine Art Kapillar-Pipette. Diese bestand aus sechs parallel angeordneten Drähten mit einer eng gewundenen Spirale am Drahtende. Tauchte Takátsy die Spiralen in ein Flüssigkeitsreservoir, blieb ein konstantes Volumen der Flüssigkeit durch Kapillarkräfte daran hängen, das er anschließend in die Wells der Mikrotiterplatte überführte.

Takátsy erweiterte seine Platten schließlich auf acht mal zwölf *Wells* und rüstete auch seine Kapillar-Pipette entsprechend mit acht Drähten aus. Die Kapillar-Pipette war aber letztlich zu umständlich und ungenau, sie verschwand deshalb bald wieder in der medizintechnischen Mottenkiste.

Von Ungarn in die Welt

Die Idee der Mikrotiterplatte verbreitete sich dagegen durch ungarische Wissenschaftler auch in Laboren außerhalb Ungarns. Mitte der Sechzigerjahre erkannten dann die ersten kunststoffverarbeitenden Firmen in Europa und den USA nicht nur das technische, sondern auch das wirtschaftliche Potenzial der Mikrotiterplatten, und begannen sie zunächst im 96-Well-Format in größeren Stückzahlen zu produzieren.

Die Hersteller von Mikrotiterplatten stiegen aber sehr schnell von Takátsys ursprünglich verwendetem Plexiglas (Polymethylmethacrylat, PMMA) auf Polystyrol um, das bis heute die Hitliste der beliebtesten Plastikmaterialien im Labor anführt.

Polystyrol ist sehr durchsichtig und daher bestens für Mikroskopie und optische Messungen geeignet. Die Struktur aus einer Kohlenwasserstoffkette mit einem Benzolrest an jedem zweiten Kohlenstoff erklärt die relativ hohe Hydrophobie von Polystyrol, die sowohl Vorteile als auch Nachteile hat. Gewünscht ist sie zum Beispiel bei Suspensions-Zellkulturen, die nicht an der Oberfläche andocken, sondern sich frei im Kulturmedium bewegen sollen. Problematisch ist die Polystyrol-Oberfläche hingegen, wenn etwa Proteine über hydrophobe Wechselwirkungen an sie binden und hierdurch Assay-Ergebnisse verfälscht oder Ausbeuten reduziert werden.

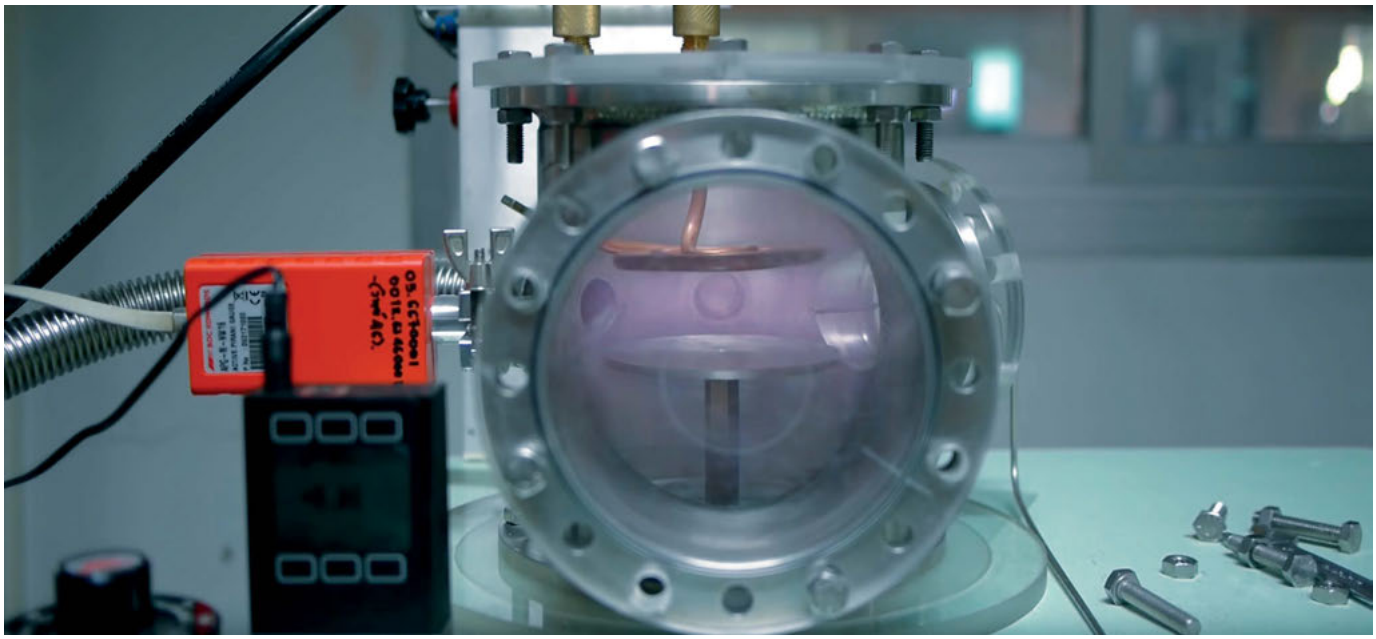
Die Hersteller von Mikrotiterplatten kamen deshalb auf die Idee, die Styrol-Oberfläche entsprechend zu modifizieren. So ersetzen sie zum Beispiel einzelne Wasserstoffatome des Polymers durch hydrophile Carboxyl- oder Hydroxyl-Gruppen, die dafür sorgen, dass auch adhärente Zellen an die Oberfläche von Polystyrol-Platten anhaften. Oder sie beschichten die *Wells* mit Matrix-Proteinen beziehungsweise den synthetischen Peptiden Poly-L- oder Poly-D-Lysin, auf denen sich selbst schwer zu kultivierende Zellen wohlfühlen und ausbreiten.

Optische Eigenschaften, die an Glas erinnern, machen Mikrotiterplatten aus Cycloolefin (COP) zur ersten Wahl für das *High Content Screening* oder Absorptionsmessungen von Nukleinsäuren mit ultraviolettem Licht. Das Polymer des bicyclischen Kohlenwasserstoffs Norbornen besticht aber noch durch einige weitere Merkmale, die es zum beinahe perfekten Ausgangsmaterial für Mikrotiterplatten machen. So zeigt es zum Beispiel eine verschwindend geringe Eigenfluoreszenz, wenn es mit UV-Licht bestrahlt wird, ist chemisch inert gegenüber vielen Lösungsmitteln und bleibt bei Temperaturen von -80 °C bis 120 °C mechanisch stabil. Zudem ist die Oberfläche ähnlich hydrophob wie die von Polystyrol und lässt sich ebenso einfach mithilfe hydrophiler Gruppen oder Beschichtungen an den jeweiligen Einsatzzweck anpassen.

Nur in den seltensten Fällen wird dagegen die Oberfläche von Mikrotiterplatten aus Polypropylen behandelt, die in der Regel für die Probenlagerung eingesetzt werden. Polypropylen ist nicht ganz so hydrophob wie Polystyrol und zieht Proteine entsprechend weniger stark an. Der größte Trumpf von Polypropylen ist aber, neben der sehr hohen Resistenz gegenüber laborüblichen Chemikalien sowie Lösungsmitteln, die unverminderte Stabilität bei sehr tiefen Temperaturen. So ist selbst ein Bad in flüssigem Stickstoff bei -196 °C kein Problem, bei dem die meisten Kunststoffe zerbröseln wie Knäckebrot.

Für spezielle Anwendungen, etwa in der Proteomik oder Proteinanalytik, bei denen möglichst keine Proteine durch das Anhaften an der Oberfläche von Mikrotiterplatten verloren gehen dürfen, entwickelten die Hersteller sogenannte *Low-Binding*-Platten. Um Proteinen möglichst wenig Halt zu bieten, müssen die Oberflächen dieser Platten polar aber dennoch ungeladen sein und Akzeptoren für Wasserstoff-Brücken enthalten, jedoch keine Donoren.

Erreichen kann man dies zum Beispiel durch Polymer-Beschichtungen, die aber das Risiko erhöhen, dass Inhaltsstoffe als



Einfache Plasmakammer der thailändischen Chiang Mai University. *In der evakuierten Röhre wird die Energie einer Radiofrequenz von etwas mehr als 13 MHz mit einer Kupferspirale auf Sauerstoff übertragen, wodurch ein blauviolettes Sauerstoffplasma entsteht. Das gleiche Prinzip verwendet die Firma SiO2 Medical Products für die Plasmabehandlung von Mikrotiterplatten.*

Foto: Chiang Mai University

sogenannte *Leachables* oder *Extractables* von der Plattenoberfläche in die Proben übergehen. Einige Hersteller favorisieren deshalb die Behandlung der Platten mit einem Plasma, das die Plastikoberfläche in die gewünschte Richtung verändert.

Ein Plasma ist ein teilweise oder vollständig ionisiertes Gas. Herstellen lässt es sich, indem man einem Gas im Vakuum Energie zuführt und die Gasatome hierdurch in energiereiche Ionen, freie Elektronen sowie andere reaktive Teilchen überführt.

Die Plasmabeschichtung von Oberflächen ist zwar ein ziemlich alter Hut, der in der Werkzeugindustrie schon seit Jahrzehnten eingesetzt wird. Mit ihr eine möglichst dünne, inerte und proteinabweisende Schicht auf eine Plastikoberfläche aufzubringen, ist aber ziemlich tricky und erfordert sehr viel Know-How.

Eine interessante Lösung, die auf der sogenannten *Plasma-Enhanced Chemical Vapor Depositon* (PECVD)-Technologie basiert, entwickelte die amerikanische Firma SiO2 Medical Products. Die Methode überzeugte selbst den Schweizer Pharmariesen Novartis, der sich Ende letzten Jahres bei den Amerikanern einkaufte, um die Plasmabeschichtung in seinen Medikamentenfläschchen im großen Stil einsetzen zu können. SiO2 nutzt die Technik aber auch für die Beschichtung von Mikrotiterplatten.

Superdünne Glasschicht

Der Firmenname SiO2 ist nicht schlecht gewählt: Mit der PECVD-Technik wird eine hauchdünne Glasschicht auf die Plastikoberfläche aufgebracht. Die Plastikgefäße, zum Beispiel Mikrotiterplatten, platziert man dazu in einem Reaktor mit Gas- und Elektrodenanschluss, der evakuiert wird. Über den Gasanschluss leitet man anschließend gasförmige Siloxane, Argon sowie Sauerstoff in den Reaktor und erzeugt aus der Gasmischung mithilfe einer eingestrahlten Radiofrequenz ein Plasma, das sich als hauchdünne Siliciumdioxid-Schicht auf der Plastikoberfläche niederschlägt.

Wiederholt man den Prozess und variiert die Gasmischung, kann man auch mehrere Beschichtungen mit unterschiedlichen Eigenschaften aufbringen – etwa eine zusätzliche pH-Schutzschicht oder einen Film mit maßgeschneiderter Hydrophobie beziehungsweise Hydrophilie.

Wie gut die plasmabehandelte Oberfläche das Anhaften von Proteinen verhindert, testete eine Forschergruppe von SiO2 anhand der Wiederfindungsraten von Proteinen in extrem verdünnten Proteinlösungen mit Konzentrationen von einem bis zwölf Nanomol pro Liter. Die Raten lagen durchweg bei über neunzig Prozent und waren deutlich höher als bei kommerziellen *Low-Bind* Mikrotiterplatten, die als Vergleich dienten (*SLAS Technology*, 22(1): 98-105). Auch bei Versuchen zu *Leachables* und *Extractables* schnitten die plasmabehandelten Mikrotiterplatten, die inzwischen als *Ultra-Low-Binding*-Platten im Handel sind, besser ab als die Konkurrenz aus unbehandeltem Polypropylen (*SLAS Technology* 23(6): 560-65).

Wer auf Wiederfindungsraten von Proteinen und aus dem Plastikmaterial austretende Substanzen pfeifen kann, findet auf den nächsten Seiten jede Menge Standard-Mikrotiterplatten in allen nur erdenklichen Variationen.

Harald Zähringer

Qualitativ hochwertige Kits für DNA-Extraktion, -Reinigung/-Konzentrierung und -Größenausschluss

Außerdem große Auswahl an Mikrotiterplatten!

Besuchen Sie uns am 22. April 2020 auf der **LabSupply** im Forum, Terrassensaal, 51373 Leverkusen.

Dunn Labortechnik GmbH · Thelenberg 6 · 53567 Asbach
Tel. +49 (0) 2683 / 43094 · info@dunnlab.de · www.dunnlab.de

Mikrotiterplatten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	FORMAT | VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
300MICRONS Karlsruhe www.300microns.com **Kontakt:** Tel. +49 721 94247891 info@300microns.com	Statarrays	96-Wells, andere Formate auf Anfrage	Schwarze Mikrotiterplatte für 3D-Zellkulturanwendungen | 169 Mikrokavitäten pro Well = 16.224 Mikrokavitäten pro Mikrotiterplatte | Polystyrol, andere Polymere auf Anfrage	109,-
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.de **Kontakt:** Tel. +49 3641 77 70 info@analytik-jena.de	96-Well-PCR-Platte	96-Wells	0,2 ml | High Profile, rahmenlos | Transparent | 5 oder 100 Stück	Ab 23,-
	96-Well-PCR-Platte	96-Wells	0,2 ml | High Profile, halber Rahmen | Transparent | 5 oder 100 Stück	Ab 23,-
	96-Well-PCR-Platte	96-Wells	0,2 ml | Low Profile, ganzer Rahmen | Transparent | 10 oder 100 Stück	Ab 46,-
	96-Well-PCR-Platte	96-Wells	0,2 ml | High Profile, rahmenlos | Weiß | 10 oder 100 Stück	Ab 56,-
	96-Well-PCR-Platte	96-Wells	0,2 ml | High Profile, halber Rahmen | Weiß | 5 oder 100 Stück	Ab 29,-
	96-Well-PCR-Platte	96-Wells	0,2 ml | Low Profile, ganzer Rahmen | Weiß | 10 oder 100 Stück	Ab 56,-
	48-Well-Mikrotestplatte	48-Wells	0,2 ml | Rahmenlos | Transparent | 100 Stück	301,-
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com **Kontakt:** Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	96-Well-Platte, High Profile	96-Wells | 0,2 ml	Alphanumerische Beschriftung | RIM-Well-Protection | Diverse Randvarianten, Real-Time-PCR-Varianten | Barcode optional | Lasermarkierung optional	Abhängig vom Modell
	96-Well-Platte, Low Profile	96-Wells | 0,1 ml	Alphanumerische Beschriftung | RIM-Well-Protection | Diverse Randvarianten, Real-Time-PCR-Varianten | Barcode optional | Lasermarkierung optional	Abhängig vom Modell
	384-Well-Platte	384-Wells	Alphanumerische Beschriftung | RIM-Well-Protection | Diverse Randvarianten, Real-Time-PCR-Varianten | Barcode optional | Lasermarkierung optional	Abhängig vom Modell
	96-Well-TubeStrip-Platten, High Profile	96-Wells | 0,2 ml	Reißbar in einzelne 8er-Streifen (etc.) | Real-Time-PCR-Varianten | Barcode und 2D-Barcode optional	Abhängig vom Modell
	96-Well-TubeStrip-Platten, Low Profile	96-Wells | 0,1 ml	Reißbar in einzelne 8er-Streifen (etc.) | Real-Time-PCR-Varianten | Barcode und 2D-Barcode optional	Abhängig vom Modell
	96-Well-Transformer-Platten, High Profile	96-Wells | 0,2 ml	Schneidbar in einzelne 8er- oder 12er-Streifen | Real-Time-PCR-Varianten | Barcode und 2D-Barcode optional	Abhängig vom Modell
	96-Well-Transformer-Platten, Low Profile	96-Wells | 0,1 ml	Schneidbar in einzelne 8er- oder 12er-Streifen | Real-Time-PCR-Varianten | Barcode und 2D-Barcode optional	Abhängig vom Modell
Brand Wertheim www.brand.de **Kontakt:** Nicolas Frank Tel. +49 9342 8080 nicolas.frank@brand.de	BRANDplates pure-Grade & pureGrade S	24-, 96-, 348-, 1.563-Wells	Hochreines Polystyrol | Transparent, weiß, schwarz, UV-transparent | Unbehandelte Oberflächen | Unsteril oder steril | Gefertigt im Reinraum ISO-Klasse 7	Auf Anfrage
	BRANDplates immunoGrade	96-, 384-Wells	High-Binding-Oberfläche | Geringe Well-zu-Well-Varianz | Transparent, weiß oder schwarz | Gefertigt im Reinraum ISO-Klasse 7	Auf Anfrage
	BRANDplates cellGrade	24-, 96-, 384-, 1.536-Wells	Verschiedene TC-Oberflächen | Medical-Grade-Polystyrol | Pyrogenfrei (Nachweisgrenze < 0,01 EU/ml) | Steril (Sterility Assurance Level, SAL 10^{-6}) | Einzeln verpackt mit Deckel	Auf Anfrage
	BRANDplates inertGrade	96-Wells	Zur Sphäroidkultivierung | Medical-Grade-Polystyrol | Pyrogenfrei (Nachweisgrenze < 0,01 EU/ml) | Steril (SAL 10^{-6}) | Einzeln verpackt mit Deckel	Auf Anfrage
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de **Kontakt:** Nadine Baumann Tel. +49 721 5606 182 n.baumann@carlroth.de	Mikrotiterplatten ROTILABO F-Profil	96-Wells | 405 µl	Transparenter F-Boden, für gute Probensichtbarkeit | Alphanumerisch gekennzeichnete Vertiefungen | Hergestellt unter keimarmen Bedingungen | Stapelbar	54,95 (100 St.)
	Mikrotiterplatten ROTILABO U-Profil	96-Wells | 345 µl	Runder Boden, zum Mischen und Waschen von Proben | Alphanumerisch gekennzeichnete Vertiefungen | Hergestellt unter keimarmen Bedingungen | Stapelbar	44,50 (100 St.)
	Mikrotiterplatten ROTILABO V-Profil	96-Wells | 335 µl	Konischer Boden, für optimale Probenrückgewinnung | Alphanumerisch gekennzeichnete Vertiefungen | Hergestellt unter keimarmen Bedingungen | Stapelbar	51,- (100 St.)
	Mikrotiterplatten 6-Well	6-Wells | 2-5 ml	Einfache und platzsparende Alternative zu sechs herkömmlichen 35-mm-Petrischalen | Alphanumerisch gekennzeichnete Vertiefungen | Hergestellt unter keimarmen Bedingungen | Zentrifugierbar bis 4.500 x g	81,85 (100 St.)
	Mikrotiterplatten ROTILABO 384-Well, transparent	384-Wells | 120 µl	Alphanumerisch gekennzeichnete Kavitäten mit flachem Boden | Verringerte Kapillarwirkung durch abgerundete Ecken | SBS-Abmessungen | Frei von RNase-, DNase- und Human-DNA	286,- (100 St.)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	FORMAT | VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Carl Roth (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 48	Mikrotiterplatten ROTILABO 384-Well, schwarz	384-Wells | 120 µl	Schwarze Platten für geringen Hintergrund und reduzierte Lichtstreuung | Alphanumerisch gekennzeichnete Kavitäten mit flachem Boden | Verringerte Kapillarwirkung durch abgerundete Ecken | SBS-Abmessungen | Frei von RNase-, DNase- und Human-DNA	315,- (100 St.)
	Zellkulturplatten steril, 6 Wells	6-Wells | 17 ml 12-Wells | 6,8 ml 24-Wells | 3,5 ml 96-Wells | 390 µl	Gleichmäßige Zelladhäsion, optimales Zellwachstum und gute Zellvisualisierung | Erhöhter Well-Rand vermindert Verdunstung | Kondensationsringe im Deckel reduzieren Kreuzkontaminationen | Alphanumerische Kennzeichnung | Gamma-sterilisiert, nicht pyrogen	159,- (100 St.) 169,- (100 St.) 159,- (100 St.) 159,- (100 St.)
Cellasys Kronburg www.cellasys.com **Kontakt:** Tel. +49 8394 257929 info@cellasys.com	Bio24	24-Wells | Optional	Impedanzsensorik | Opto-chemische Sensoren optional | Mikroskopierbar	49,-
Cenibra Bramsche www.cenibra.de **Kontakt:** Tel. +49 5461 7089089 info@cenibra.de	Nexcelom Ultra-low Attachment Treated Round Bottom Multiwell Plates	96- oder 384-Wells	Für Wirkstoff-Screening-Assays mit Einzel-Sphäroiden | Validiert mit U87- MG-Sphäroiden | Für Größenscreens, Fluoreszenz-Viabilitäts-Assays oder Invasions-Assays | Sterile, transparente Polypropylen-Platten, einzeln verpackt	Auf Anfrage
Corning Amsterdam www.corning.com **Kontakt:** Peter Weiser Tel. +49 172 7486009 weiserp@corning.com	Corning Spheroid Microplates	96- bis 384-Wells	Ultralow-Attachment-Oberfläche | Generierung und Analyse von 3D-Tumor-Sphäroiden	Ab 159,30
	Corning ELISA & Stripwell Microplates	96- bis 384-Wells (Stripwell 96)	Medium-Binding und High-Binding	Ab 142,75 Ab 504,7
	Corning Assay Platten für Zell-basierte Assays	96- bis 1.536-Wells, verschiedene Volumina	Tissue-Culture-behandelt | Verschiedene Farben | Verschiedene Well-Formen und Volumina	Ab 173,25
	Corning BioCoat-Microplates	96- bis 1.536-Wells	PDL, Collagen I, ausgewählte weitere Beschichtungen | Für problematische Zell-typen und transfizierte Zellen	Ab 88,30
	Corning Microplates	96- bis 1.536-Wells	Nicht-behandelt | Für biochemische Assays | Verschiedene Farben und Volumina	Ab 155,60
	Corning HCS / Imaging Platten	96- bis 1.536-Wells	Glasboden und COC-Filmboden | BioCoat-Beschichtungen | Flacher Boden	Ab 267,25
	Corning Advanced Surfaces	96- bis 1.536-Wells	Non-Binding-Surface, CellBIND, BioCoat, Ultralow-Attachment-Surface, PureCoat | Für spezielle biochemische und zellbasierte Anwendungen	Abhängig vom Modell
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de **Kontakt:** Kevin Denkmann Tel. +49 2683 43094 info@dunnlab.de Hersteller: Porvair Sciences	96-Well Assayplatten	96-Wells | 350 µl	Platten aus Polystyrol gemäß ANSI/SLAS-Standards | Schwarz, weiß und schwarz mit weißen Wells | Weiße Platten maximieren Lumineszenzsignal über Reflexion | Schwarze Platten reduzieren Crosstalk, geringe Hintergrundfluoreszenz | Schwarze Platten zur Verwendung mit Top-Messgeräten	ca. 2,- bis 4,- je Platte
	384-Well Assay-platten	384-Wells | 120 µl	Schwarz, weiß oder klar | Schwarze Platten reduzieren Crosstalk, geringe Hintergrundfluoreszenz | Weiße Platten erhöhen Bio- und Chemilumineszenz-Signale, geringe Hintergrundlumineszenz | Abgerundete Ecken am Wellboden | Standard- oder TC-Version (vorbehandelt für Zellkultur)	ca. 4,- bis 7,-je Platte
	Niedrigvolumen-Assayplatten	384-Wells | 30 µl	Speziell gerundete Wells | Abgerundete Ränder reduzieren Tröpfchenbildung | Optimal für Fluoreszenz- und Lumineszenzversuche sowie ELISA | Schwarze und klare Polystyrolplatten | Standardhöhe von 14,7 mm für Automation	ca. 5,- bis 6,- je Platte
	Krystal 2000	96-Wells | 350 µl	Erhöhter Rand verhindert Well-zu-Well-Crosstalk komplett | Klarer Boden | Niedriger Bodenrand minimiert seitlichen Lichtaustritt | Für Top- oder Bottom-Messgeräte | Weiße Matrix für maximale Reflexion | Schwarze Matrix für niedrige Hintergrundfluoreszenz	ca. 5,- bis 8,- je Platte
	Krystal Glasboden-platten	24-, 96- oder 384-Wells	Glasbodenplatte für Whole-Plate-CCD-Imaging und Anwendungen mit Laser | Sehr geringe Autofluoreszenz | Planarer Boden (± 30 µm über gesamte Fläche) | Optischer „Cut-off" bei 335 nm | Für Messungen zwischen 350–700 nm	ca. 12,- bis 19,- je Platte
	Krystal COP-Boden-Platte	384-Wells | 120 µl	220 nm UV „Cut off" | Planarer Boden aus Cyclo-Olefin-Copolymer | Biokompatibles Adhäsiv | Chemisch äußerst resistent	ca. 25,- je Platte
	Mikrotitrations-platten	96-Wells | 310 µl, 330 µl oder 400 µl	Rundboden, V-Boden oder Flachboden | Steril und unsteril | Klar, weiß oder schwarz | Passender Deckel erhältlich	ca. 0,50 bis 0,80 je Platte

Mikrotiterplatten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	FORMAT | VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Eppendorf Eppendorf Vertrieb Deutschland, Wesseling-Berzdorf Eppendorf Austria Wien Vaudaux-Eppendorf, Schönenbuch www.eppendorf.com/contact **Kontakt:**	Eppendorf Microplates	96-Wells | 20–320 µl/50–350 µl 384-Wells | 5–120 µl/20–320 µl	OptiTrack-Matrix für schnelle Probenfindung | RecoverMax-Well-Design für minimiertes Restvolumen | Zentrifugationsbeständigkeit bis zu 6.000 x g | Autoklavierbar, in PCR-Clean oder steril | Als DNA Lobind, Protein Lobind und mit Barcode erhältlich	236,- (80 St.) 288,- (80 St.) 524,- (80 St.) 605,- (80 St.)
	Eppendorf Assay/ Reader Microplates/ Cell Imaging Plates	96-Wells | F/U/V, 20–320 µl/50–350 µl 384-Wells | F/V, 5–120 µl/20–320 µl	UV-VIS-Mikroplatten mit Ultradünnfilm-Boden | Hervorragendes Signal-Rausch-Verhältnis | Optimiert für minimale Autofluoreszenz und Autolumineszenz | Hohe Chemikalien- und Temperaturbeständigkeit | Chargenzertifizierter Reinheitsgrad PCR-Clean	288,- (80 St.) 736,- (80 St.) 66,40 (40 St.) 488,- (80 St.) 254,- (20 St.)
	Eppendorf Deepwell Plates	96-Wells | 500 µl 96-Wells | 1.000 µl 96-Wells | 2.000 µl 384-Wells | 200 µl	OptiTrack-Matrix für schnelle Probenfindung | RecoverMax-Well-Design für minimiertes Restvolumen | Zentrifugationsbeständig bis zu 6.000 x g | Hochwertiges PP für hohe Chemikalien-/Temperaturbeständigkeit in PCR-Clean oder steril | Als DNA Lobind, Protein Lobind und mit Barcode erhältlich	318–368,- (40) 863–991,- (120 St.) 146–167,- (20) 524–605,- (80) 170–200,- (20) 621–719,- (80)
	Eppendorf twin.tec PCR Plates 96 skirted/semi-skirted/ unskirted	96-Wells | 150–250 µl 384-Wells | 40 µl	OptiTrack-Matrix für schnelle Probenfindung | Als DNA Lobind, Protein Lobind und mit Barcode erhältlich | „Low-Profile"-Design für Effizienz-Erhöhung der PCR | SBS-Format – ideal auch für quantitative Real-Time-PCR | Zertifiziert frei von nachweisbarer menschlicher DNA, DNase, RNase und PCR-Inhibitoren	75,- bis 231,- (je 10 bis 25 Stück)
	Eppendorf Cell Culture Plates	6- bis 96-Wells | 0,2–5 ml	Ohne „Edge Effect" – sichert um 38 % erhöhte Well-Ausnutzung und Reproduzierbarkeit | Ausgleich von Temperaturschwankungen zwischen den Wells durch neues „Chimney-Well"-Design | OptiTrack-Matrix für schnelle Probenfindung | Steril und frei von nachweisbaren Pyrogenen, RNase und DNase, DNA, nicht zytotoxisch | TC-behandelt und unbehandelt	82,60 bis 163,- (60, 80 oder 100 Stück)
Genaxxon bioscience Ulm www.genaxxon.com **Kontakt:** Norbert Tröndle Tel. +49 731 3608 123 ntroendle@genaxxon.de	96-Well-PCR-Platten mit halbhohem Rand	96-Wells | 200 µl	Halbhoher Rand, weiß | A12-Edged (Ecke in Position A12 der Platte angeschnitten) | High Profile | Optimaler Wärmetransfer	164,66 (50 St.) 539,40 (200 St.)
	96-Well-PCR-Platten mit halbhohem Rand, mit Codierung	96-Wells | 200 µl	Halbhoher Rand, farblos | High Profile, A12-Edged | Optimaler Wärmetransfer	137,81 (50 St.) 479,59 (200 St.)
	96-Well-PCR-Platten ohne Rand mit Codierung	96-Wells | 200 µl	Rahmenlos, transparent | High Profile, H12-Edged | Leicht zuschneidbar	136,50 (50 St.) 474,60 (200 St.)
	96-Well semi-skirted Low-Profile LC480 PCR-Platten	96-Wells | 100 µl	Halbhoher Rand, Low Profile | Weißes Polypropylen | Für Roche LC480 Thermocycler	164,66 (50 St.) 539,40 (200 St.)
	Low-Profile-PCR-Platten mit Rand und Codierung	96-Wells | 200 µl	Komplett umrahmt, Low Profile | Weiß oder farblos | H1-Edged | Optimaler Wärmetransfer	137,81 (50 St.) 479,59 (200 St.)
	Transparente 96-Well PCR-Platten mit halbhohem Rand und Codierung	96-Wells | 200 µl	Halbhoher Rand, transparent | Für alle Standard-PCR-Cycler geeignet | A12-Edged | Optimaler Wärmetransfer	131,25 (50 St.) 457,75 (200 St.)
	8-cap strips	96-Wells	Zum reversiblen Verschließen von 96-Well-PCR-Platten | Mit flacher oder gewölbter Oberfläche | Flat Caps geeignet für qPCR	111,95 (300 Strips)
Greiner Bio-One Frickenhausen www.gbo.com/bioscience **Kontakt:** Tel. +49 7022 948 0 info@de.gbo.com	Mikrotiterplatten für die Zellkultur	96-, 384-, 1.536-Wells	Cellstar-TC-Oberflächen für verbesserte Zell-Adhäsion | Advanced-TC-Oberfläche mit neuartiger Polymermodifikation für Kultivierung anspruchsvoller adhärenter Zellen | Cellcoat-Mikroplatten mit biologischer Proteinbeschichtung | Cellstar-Suspension für Kultivierung von Suspensionszellen | Cellstar-Cell-Repellent-Oberfläche unterbindet Adhäsion von semi-adhärenten und adhärenten Zellen	Auf Anfrage
	Mikrotiterplatten für Screenings und UV/VIS Spektroskopie	96-, 384-, 1.536-Wells	Erhältlich mit unterschiedlichen Bindungseigenschaften | UV-Star für UV-Spektroskopie bei 230–340 nm | µClear für Messungen zwischen 340–400 nm | In schwarz, weiß und transparent für Fluoreszenz- und Lumineszenzmessungen sowie kolorimetrische Messungen, geeignet für Top- und Bottom-Reading	Auf Anfrage
	Mikroplatten für die Immunologie	96-, 384-Wells	Erhältlich als High-Binding- und Medium-Binding-Produkte | In schwarz, weiß und transparent für ELISA sowie Fluoreszenz- und Lumineszenz-Immunoassays | Streptavidin-beschichtete Platten als Bindungsoberfläche für biotinylierte Moleküle | Als Standard-Mikroplatte, Streifen-Platte und Single-Break-Streifenplatte verfügbar	Auf Anfrage

Produktübersicht

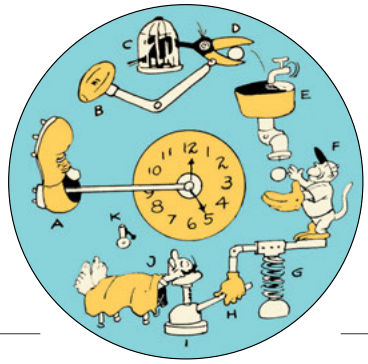
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	FORMAT | VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Greiner Bio-One (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 50	Lagerungsplatten	96-, 384-, 1.536-Wells	Platten aus biologisch inertem Polypropylen | Hohe Beständigkeit gegen viele Lösungsmittel, hohe Temperaturbeständigkeit | Mikroplatten für akustisches Liquid Handling aus Polypropylen und Cycloolefin	Auf Anfrage
	Mikroplatten für die Mikroskopie und das High-Content Screening	96-, 384-, 1.536-Wells	Geringer Abstand zwischen Näpfchenboden und Mikroplattenrand ermöglicht Mikroskopieren mit geringem Arbeitsabstand auch bei randständigen Näpfchen | Rahmen aus Cycloolefin, zellkulturbehandelte Oberflächen | CellView-Mikroplatten mit Glasboden garantieren maximale Planarität und höchste optische Qualität | Screenstar-Mikroplatten mit Cycloolefin-Folie kombinieren Quarzglas-ähnliche optische Eigenschaften mit einer ausgezeichneten Zellkulturoberfläche	Auf Anfrage
Hirschmann Laborgeräte Eberstadt www.hirschmann-laborgeraete.de **Kontakt:** Tel. +49 7134 5110 info@hirschmannlab.com	Hirschmann-Plates 96	96-Wells	96 fest fixierte oder lose Glaskavitäten | Einzeln entnehmbare Glaseinsätze | Hochrein, chemisch inert	81,20 (fixiert) 78,60 (lose)
	Hirschmann-Plates 384	384-Wells	384 fest fixierte oder lose Glaskavitäten | Einzeln entnehmbare Glaseinsätze | Hochrein, chemisch inert	187,- (fixiert) 181,- (lose)
	Hirschmann-Plates 1.536	1.536-Wells	1.536 fest fixierte Glaseinsätze | Hochrein, chemisch inert | In Kunststoffplatte	399,-
	Hirschmann Alu-Plates (96 und 384)	96-Wells 384-Wells	Für lose Glaskavitäten | Einzeln entnehmbare Glaseinsätze | Hochrein, chemisch inert | Mit Aluminiumplatte	176,- 185,-
	Glaseinsätze	96-Well-Platten | 1.200 µl	Keine Angaben	18,70
	Glaseinsätze	384-Well-Platten | 250 µl	Keine Angaben	Auf Anfrage
IBA Lifesciences Göttingen www.iba-lifesciences.com **Kontakt:** Isabel Schuchardt Tel. +49 551 506720 info@iba-lifesciences.com	Strep-Tactin coated microplate	96-Wells | Max. 300 µl	Strep-Tactin-beschichtet | Assays mit Strep-tagII getaggten Biomolekülen | Antikörperfreie Immobilisierung | Minimale nicht-spezifische Bindung | Gebundene Fusionsproteine können von der Platte gewaschen werden	46,- je Platte
	Strep-Tactin XT coated microplate	96-Wells | Max. 300 µl	Strep-Tactin-beschichtet | Assays mit Strep-tagII oder Twin-Strep-tag getaggten Biomolekülen | Antikörperfreie Immobilisierung | Minimal nicht-spezifische Bindung | Hohe Affinität (pM) | Gebundenes Fusionsprotein kann von der Platte gewaschen werden	46,- je Platte
ibidi Gräfelfing www.ibidi.de **Kontakt:** Tel. +49 89 520 46 170 info@ibidi.de	µ-Plate 24 Well Black	24-Wells | 1 ml	Ideal für Zellmikroskopie | Kompatibel mit Fluoreszenz-Scanner und Automatisierung | Runde Wells und flacher Boden | #1.5 ibidi Polymer-Coverslip-Boden | ANSI/SLAS(SBS)-Standard	248,-
	µ-Plate 96 Well Black	96-Wells | 300 µl	Ideal für Zellmikroskopie | Kompatibel mit Fluoreszenz-Scanner und Automatisierung | Quadratische Wells und flacher Boden | #1.5 ibidi Polymer-Coverslip-Boden | ANSI/SLAS(SBS)-Standard	248,-
	µ-Plate Angiogenesis 96 Well	96-Wells | 10 µl (Inner Well), 70 µl (Upper Well)	Ideal für High-Throughput-Tube-Formation-Assays und 3D-Zellkultur | Brillante Visualisierung der Zellen ohne Meniskus | Kostensparende Experimente durch geringe Volumina | #1.5 ibidi Polymer-Coverslip-Boden | ANSI/SLAS(SBS)-Standard	380,-
	Culture-Insert 2 Well 24	24-Wells | Culture-Insert: 70 µl 24-Well-Platte | 1 ml	Für reproduzierbare Wundheilungs- und Migrations-Assays | 2 Well-Silikon-Inserts in 24-Well-Platte mit definiertem Spalt | Ideal für Fluoreszenz- und hochauflösende Mikroskopie | # 1.5 ibidi Polymer-Coverslip-Boden | ANSI/SLAS(SBS)-Standard	358,-
m2p-labs Baesweiler www.m2p-labs.com **Kontakt:** Simon Briel Tel. +49 2401 805 331 briel@m2p-labs.com	FlowerPlate	48-Wells, blumenförmiger Umriss, V_{cult} = 600–1900 µl	Gleichzeitige nicht-invasive, optische Messung von Biomasse, pH-Wert, Gelöstsauerstoff (DO) und Fluoreszenzen | Hoher Sauerstoffeintrag durch Stromstörer (kLa bis zu 600 pro Stunde) | Effizienter Stoffeintrag mit OTR bis zu 110 mmol/L/h | Erlaubt realistisches Scaling	Auf Anfrage
	Round Well Plate	48-Wells, kreisrunder Umriss V_{cult} = 600–2.400 µl	Schonendes, effektives Schütteln der Kulturen | Gleichzeitige nicht-invasive, optische Messung von Biomasse, pH-Wert, Gelöstsauerstoff (DO) und Fluoreszenzen | Breiter Bereich von kLa-Werten (30–160/Stunde) | Realistisches Scaling	Auf Anfrage
	Microfluidic Flower-Plate	32 Kultivierungs- und 16 Reservoir-Wells V_{cult} = 600–1.900 µl	Mikrofluidische Zugabe von Nährstoff- und pH-Lösungen | Pumpenhubvolumen: ca. 120 nl | Maximale Pumprate pro Well: ca. 80 µl/h (665 Pumpenhübe pro Stunde) | Gleichzeitige nicht-invasive, optische Messung von Biomasse, pH-Wert, Gelöstsauerstoff (DO) und Fluoreszenzen | Hoher Sauerstoffeintrag durch Stromstörer (kLa bis zu 600 pro Stunde) | Effizienter Stoffeintrag mit OTR bis zu 110 mmol/l/h | Realistisches Scaling	Auf Anfrage
	Microfluidic Round Well Plate	32 Kultivierungs- und 16 Reservoir-Wells; V_{cult} = 600–2.400 µl	Mikrofluidische Zugabe von Nährstoff- und pH-Lösungen | Pumpenhubvolumen: ca. 120 nl | Maximale Pumprate pro Well: ca. 80 µl/h (665 Pumpenhübe pro Stunde) | Gleichzeitige nicht-invasive, optische Messung von Biomasse, pH-Wert, Gelöstsauerstoff (DO) und Fluoreszenzen | Breiter Bereich von kLa-Werten (30–160 pro Stunde) | Realistisches Scaling	Auf Anfrage

Mikrotiterplatten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	FORMAT | VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
m2p-labs (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 51	FlowerPlate, offline	48-Wells, blumenförmiger Umriss V_{cult} = 600–1.900 µl	Nur für Offline-Kultivierungen, mit nicht-transparentem Boden	Auf Anfrage
	Round Well Plate, offline	48-Wells, mit kreisrundem Umriss V_{cult} = 600–2.400 µl	Nur für Offline-Kultivierungen, mit nicht-transparentem Boden	Auf Anfrage
Perkin-Elmer Rodgau www.perkinelmer.com **Kontakt:** **Tel.** +49 800 181 0032	SpectraPlates	96-, 384-,1.536-Wells	Absorptions- / kolorimetrische Assays | Mikrotiterplattenleser mit Detektion von oben oder unten	133,- bis 1.292,-
	ViewPlates	96-, 384-,1.536-Wells	Weiß oder schwarz | Durchsichtige Böden | Unbehandelt, TC-behandelt oder beschichtet	466,- bis 4.422,-
	AlphaPlates	384-, 1.536-Wells	Lumineszenzmessungen | Hellgrau zur Reduzierung von Crosstalk	483,- bis 2.428,-
	½ Area Plates	96-Wells	Lumineszenzmessungen | 1/2 Flächenplatten | Flach, gut für kleine Volumina	267,- bis 1.064,-
	DELFIA Plates	96-Wells	Optimiert für Delfia-TRF-Assays | Klar oder gelb	478,- bis 543,-
	ProxiPlates	96-, 384-Wells	Fluoreszenzmessungen | Flach, gut für geringe Volumina | Für Top-Lesedetektor	154,- bis 1.647,-
	OptiPlates	96-, 384-,1.536-Wells	Fluoreszenzmessungen | Detektion von oben | Schwarz, grau oder weiß	107,- bis 1.292,-
	CellCarrier Ultra	96-, 384-Wells	Optimiert für optisches Imaging | Extrem dünner Plattenboden | Farbe schwarz | Durchsichtige Böden | Unbehandelt, TC-behandelt oder beschichtet | Packungsgröße: 40 oder 160	295,- bis 4.221,-
Ratiolab Dreieich www.ratiolab.com **Kontakt:** Tel. +49 6103 30025 0 info@ratiolab.com	Mikrotestplatte	96-Wells | ca. 300 µl	Polystyrol | U-Boden, F-Boden oder V-Boden	46,10 (100 St.)
	Mikrotestplatte	96-Wells | ca. 300 µl	Polystyrol | U-Boden, F-Boden oder V-Boden | Einzeln verpackt, steril	79,60 (100 St.)
	Mikrotestplatte	96-Wells | ca. 300 µl	Polypropylen | U-Boden, F-Boden oder V-Boden	46,10 (100 St.)
	Mikrotestplatte	96-Wells | ca. 300 µl	Polypropylen | U-Boden, F-Boden oder V-Boden | Einzeln verpackt, steril	79,60 (100 St.)
	Mikrotestplatte	96-Wells | ca. 300 µl	Polypropylen, schwarz | U-Boden oder F-Boden	200,90 (100 St.)
	Mikrotestplatte	96-Wells | ca. 300 µl	Polystyrol, schwarz | U-Boden oder F-Boden	200,90 (100 St.)
Ritter Schwabmünchen www.ritter-medical.de **Kontakt:** Andreas Rauch Tel. +49 8232 5003720 andreas.rauch@ ritter-online.de	Riplate 96	96-Wells | 300 µl	Polypropylen (PP) | U- oder F-Boden | Runde Wells	0,85
	Riplate 96	96-Wells | 300 µl, 240 µl, 350 µl	Polystyrol (PS) | U-, F- oder V-Boden | Runde Wells	0,85
	Riplate 96 SRW	96-Wells | 200 µl	Oben quadratisch, unten rund zulaufend	3,30
	Riplate 384 RW	384-Wells | 60 µl	PP | F-Boden | Runde Wells	1,80
	Riplate 384 RW	384-Wells | 60 µl	PS | F-Boden | Runde Wells | Transparent, weiß oder schwarz	1,80
	Riplate 384 RW	384-Wells | 50 µl	PS | V-Boden | Runde Wells | Transparent, weiß oder schwarz	1,80
	Riplate 384 SW	384-Wells | 120 µl oder 200 µl	PP | V-Boden | Quadratische Wells	2,50
	Riplate medio	96-Wells | 0,65 ml	PP | V-Boden | Runde Wells	3,50
Sarstedt Nümbrecht www.sarstedt.com **Kontakt:** Tel. +49 2293 305 0 info@sarstedt.com	Mikrotestplatten, flach	96-Wells | 0,39 ml	ANSI/SLAS-kompatibel | Alphanumerische Kennzeichnung der Wells | Kennzeichnung der Produkte mit Chargennummer und Haltbarkeitsdatum | Steril oder unsteril | Transparent	Auf Anfrage
	Mikrotestplatten, rund konisch	96-Wells | 0,31 ml 96-Wells | 0,29 ml	s.o.	Auf Anfrage
	Terasaki Mikrotestplatte	60-Wells | 0,10 ml	Für Analysen mit kleinsten Probenvolumina | Beispielsweise für HLA-Tests geeignet | Transparent	Auf Anfrage
	ELISA-Platten, flach	96-Wells | 0,39 ml	Mikrotestplatten für Immunanalytik mit High-Binding- oder Medium-Binding-Oberflächeneigenschaft | Alphanumerische Kennzeichnung der Wells | Kennzeichnung der Produkte mit Oberflächeneigenschaft, Chargennummer und Haltbarkeitsdatum | Pyrogen-/endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch | Transparent, weiß oder schwarz	Auf Anfrage
	ELISA-Platten, rund	96-Wells | 0,31 ml	Mikrotestplatten für Immunanalytik mit High-Binding- oder Medium-Binding-Oberflächeneigenschaft | Alphanumerische Kennzeichnung der Wells | Kennzeichnung der Produkte mit Oberflächeneigenschaft, Chargennummer und Haltbarkeitsdatum | Pyrogen-/endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch | Transparent	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	FORMAT | VOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Sarstedt (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 52	ELISA-Platten, konisch	96-Wells | 0,29 ml	Mikrotestplatten für Immunanalytik mit Medium-Binding-Oberflächeneigenschaft | Alphanumerische Kennzeichnung der Wells | Kennzeichnung der Produkte mit Oberflächeneigenschaft, Chargennummer und Haltbarkeitsdatum | Pyrogen-/endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch | Transparent	Auf Anfrage
Th. Geyer Renningen www.thgeyer.de **Kontakt:** Tel. 0800 4393784 sales@thgeyer.de	96-Well-PCR-Platte, Niederprofil, Vollrand	96-Wells	Transparent | Besonders starr | Optimal in automatisierten Pipettiersystemen | Abgeschrägte Ecke H1	129,-
	96-Well-PCR-Platte, Standardprofil	96-Wells	Transparent | Halber Rand | Leicht zu beschriften | Abgeschrägte Ecke A12	129,-
	96-Well-PCR-Platte, Niederprofil	96-Wells	Weiß | Halber Rand | Für Roche LightCycler 480 und andere Thermocycler | Abgeschrägte Ecke H12	151,50
	96-Well-PCR-Platte, Standardprofil	96-Wells	Transparent | Ohne Rahmen | Hohe Kompatibilität mit vielen Thermocyclern | Abgeschrägte Ecke H12	129,-
	96-Well-PCR-Platte, Standardprofil, Halbrand, ABI-Format	96-Wells	Matt | Leichte Beschriftung | Abgeschrägte Ecke A12	165,-
Thermo Fisher Scientific Life Technologies Darmstadt www.thermofisher.com **Kontakt:** Tel. 00800 5345 5345 Technische Anfragen: eurotech@thermofisher.com Bestellungen: orders_germany@ thermofisher.com	Nunclon Delta 96-Wells 96-Well-EDGE 384-Wells	96-Wells | 50–400 µl 96-Wells | 400 µl 384-Wells | 10–120 µl	Behandelte Oberfläche (Tissue Culture) für adhärente Zellen | Hydrophile Oberfläche, um die Adhäsion und das Wachstum von Zellen zu erleichtern | Für die meisten adhärenten Zellen geeignet | Auch als EDGE-Version mit reduzierten Randeffekten und erhöhter Reproduzierbarkeit	1,41bis 68,67 1,55 bis 1,68 7,30 bis 60,87 (pro Platte)
	Kollagen I 96-Wells 384-Wells	96-Wells | 50–400 µl 384-Wells | 10–120 µl	Mit Extrazellulärer Matrix (ECM) beschichtete Oberfläche | Empfohlen für schlecht wachsende Zelllinien oder Zellen mit wenig Haftung an der Oberfläche	19,45 bis 37,30 23,90 (p. Platte)
	Poly-D-Lysin 96-Wells 384-Wells	96-Wells | 50–400 µl 384-Wells | 10–120 µl	s.o.	18,50 bis 29,90 48,20 (p. Platte)
	CC2 96-Wells	96-Wells | 50–400 µl	Beschichtete Oberfläche, die extrazelluläre Matrix nachahmt | Empfohlen für schlecht wachsende Zelllinien oder Zellen mit wenig Haftung an der Oberfläche	67,50 pro Platte
	UpCell 96-Wells	96-Wells | 50–400 µl	Temperatursensitive Oberfläche | Für empfindliche Zellen, die nicht mit Trypsin oder Zellschaber von der Oberfläche abgelöst werden können oder sollen | Fällt die Temperatur unter 32 °C, lösen sich die Zellen nach einiger Zeit von der Oberfläche ab	26,- pro Platte
	Unbehandelte Oberfläche 96-Wells 96-Wells-EGDE 384 Wells 1.536-Wells	96-Wells | 50–400 µl 96-Wells | 400 µl 384-Wells | 10–120µl 1.536-Wells | 1–13,7 µl	Für Zellen, die in Suspension gezüchtet werden | Hydrophobe Oberfläche für Suspensionskulturen | Auch als EDGE-Version mit reduzierten Randeffekten und erhöhter Reproduzierbarkeit	1,19 bis 10,33 1,25 bis 1,38 2,04 bis 7,40 45,- bis 61,- (pro Platte)
	Nunclon Sphera 96-Wells	96-Wells | 300–400 µl	Ultra-Low-Attachment-Oberfläche für Zellen, die in Suspension gezüchtet werden | Sphäroid-/Organoidgenese, Analyse von 3D-Strukturen | Die extrem hydrophobe Oberfläche verhindert die Adhäsion von Zellen an der Oberfläche	12,92 bis 17,- pro Platte
Thermo Fisher Scientific Langenselbold www.thermofisher.com **Kontakt:** Tel. 0800 1 536 376 (DE) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@ thermofisher.com	Thermo Scientific Abgene Polypropylen-Lagerungsplatten	96-Wells | 0,8 ml	Konischer Well-Boden zur leichteren Probenentnahme | ANSI-Format, für automatisierte Systeme geeignet | Platten können mit individuellen Strichcodes versehen werden	3,98 pro Platte
	Thermo Scientific Abgene Polypropylen-Lagerungsplatten	96-Wells | 1,2 ml	Runde Wellform für optimale Probenrückgewinnung | Jedes Well verfügt über eigenen Versiegelungsrand, um Kreuzkontaminationen zu verhindern | U-Boden, ideal geeignet für die Probenresuspension | ANSI-Format, für automatisierte Systeme geeignet | Geeignet für Autoklavieren (15 min bei 121 °C) oder Gammabestrahlung	4,32 pro Platte
	Thermo Scientific Nunc 96-Well Micro-Well Platten	96-Wells | 0,45 ml	Breitere Wells und abgerundeter Boden für verbessertes Mischen | Konischer Wellboden für optimale Probenrückgewinnung | Schwaches Bindungsvermögen von Polypropylen für homogene Assays und Lagerung | Schwarze und weiße Platten für Fluoreszenz- und Lumineszenz-Anwendungen erhältlich | Temperaturbeständig von -80 bis +121 °C	1,93 pro Platte
	Thermo Scientific Nunc DeepWell Platten	96-Wells | 1,3 oder 2,0 ml	Ideal als Auffangplatte für Nunc-Filterplatten | Lagerungsplatte für Verbindungen, Proben oder Biomoleküle | Runder Wellboden reduziert Flüssigkeitsretention | Naturfarben | Kundenspezifische Barcodierung möglich	Ab 6,22 pro Platte
	Thermo Scientific 384-Well-Mikrotiterplatten	384-Wells | 120 ml	Polypropylen | Konische Wells optimieren die Probenrückgewinnung | Abgerundetes rechteckiges Well-Format minimiert Kapillareffekte | Chemisch beständig gegen DMSO | Temperaturbeständig von -80 bis +121 °C | Verschiedene Farben erhältlich zur leichteren Identifizierung	Ab 8,60 pro Platte



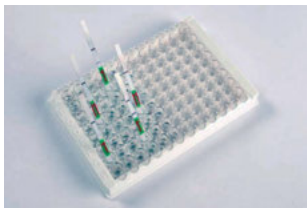
Neue Produkte

AMPLIFIKATE

Schnelltest

Name und Hersteller:
HybriDetect von Milenia Biotec

Technik: Das Zielgen der Probe wird mithilfe von *Primern* amplifiziert, die mit Biotin und FITC beziehungsweise Digoxigenin und FITC markiert sind. Anschließend pipettiert man die Probe auf den Teststreifen und stellt diesen in die Vertiefung einer Mikrotiterplatte, die 80 bis 100 µl eines Laufpuffers enthält. Amplifizierte Sequenzen werden im unteren Abschnitt des Teststreifens als Markierungen angezeigt, während weiter oben eine Kontroll-Linie zu sehen ist.



Vorteile: Der Schnelltest spart Zeit und Geld für teure Geräte. Zur Durchführung sind lediglich Pipette, Stift, Kamera, der Streifen selbst und ein Laufpuffer erforderlich.

Mehr Informationen:
Tel. +49 0 641 948883-0
www. milenia-biotec.com

PIPETTIEREN

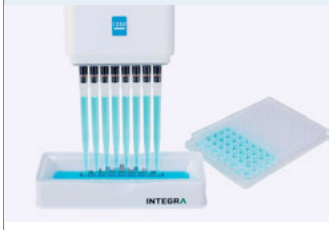
Mehrkanal-Pipetten

Name und Hersteller:
Evolve 8- und 12-Kanal von Integra

Technik: Die Kapazität der Pipetten liegt bei 1.250 µl pro Kanal. Mit dem manuell betätigten Kolben kann signifikant mehr Kraft beim Aspirieren und Dispensieren im Vergleich zu einer elektronischen Pipette erzeugt werden. Zum Lieferumfang zählen auch Spezialspitzen. So unterstützen zum Beispiel die 1.250 µl-Spitzen „*Short*“ ergonomisches Pipettieren, während Spitzen mit verbreiterter Öffnung Zellen schonen und für viskose Flüssigkeiten geeignet sind.

Vorteile: Die neuen Pipetten weisen sämtliche Vorteile der bestehenden Evolve-Produktpalette auf – einschließlich niedrigem Gewicht, ergonomischem Design sowie Schnelleinstellrädern, die es erlauben, das Volumen im Handumdrehen einzustellen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6409 81999 15
www.integra-biosciences.com



TEMPERIEREN

Wasserbäder

Name und Hersteller:
Hydro von Lauda

Technik: Die Heizung der Wasserbäder befindet sich direkt unter dem Siebboden. Dies gewährleistet eine homogene Temperaturverteilung und ein schnelles Erreichen der gewünschten Temperatur mit hoher Temperaturstabilität von ±0,1 K. Die Temperaturhomogenität bei Wasserbädern mit Umwälzsystem liegt bei ±0,02 K. Alle Wasserbäder erreichen bis zu 100 °C.

Vorteile: Die Wasserbäder sind mittels Unterniveauschutz vor Überhitzung bei Trockenlauf geschützt. Hydro-Schüttelwasserbäder besitzen standardmäßig eine Wasserniveauregelung, die einen zuverlässigen Dauerbetrieb garantiert. Sie bestehen aus einem korrosionsbeständigen Außengehäuse aus elektrolytisch verzinktem, pulverbeschichtetem Stahlblech. Die Gehäuseinnenteile sowie der Rohrheizkörper sind aus Edelstahl gefertigt.

Mehr Informationen:
Tel. +49 (0) 9343 503-162
www.lauda.de

DNA-ISOLIERUNG

Extraktions-Kit

Name und Hersteller:
E.Z.N.A. *Nucleic acid purification kits* von omega Bio-Tek

Vertrieb: Tebu-Bio

Technik: Der Aufreinigungsprozess wird durch HiBind-Mini-Säulchen auf vier schnelle „*lyse-bind-wash-elute*“-Schritte reduziert und dauert nur zwanzig Minuten ab Lyse. Das zweckmäßige Spinsäulchenformat kommt ohne alkoholische Präzipitation und toxische Komponenten aus. Zudem erlaubt es, viele Proben gleichzeitig zu bearbeiten.

Vorteile: Schnelle Nukleinsäure-Extraktion aus verschiedenen Probentypen. Der Puffer ist für hohe Ausbeuten optimiert und enthält kein Phenol/Chloroform. Das Kit liefert hochwertige Nukleinsäuren, die für vielfältige Anwendungen geeignet sind.

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

Ich kenne da einen Trick...

DNA-Extraktion aus Pflanzen, ohne „umzutopfen"

Die Extraktion von Pflanzen-DNA soll möglichst schnell, einfach und kostengünstig sein. Mit der richtigen Extraktionsmethode und einigen simplen Tricks gelingt dieser Spagat.

Einige nützliche und allgemeingültige Tipps für die erfolgreiche DNA-Extraktion aus Pflanzen hat der japanische Forscher Ichiro Kasajima von der Iwate Universität parat (*Trends in Res.* DOI: 10.15761/TR.1000115). An erster Stelle steht die Auswahl der richtigen Extraktionsmethode, die zur Pflanzenart passen sollte. Für Modellpflanzen wie *Arabidopsis* und Tabak reichen normalerweise einfache Methoden aus, etwa die Extraktion mit SDS-Puffer und Fällung mit Isopropanol. Trotz geringer Reinheit und Ausbeute ist die extrahierte DNA in der Regel sauber genug für eine stabile PCR-Amplifikation.

Weniger anfällig für Verunreinigungen ist die Extraktion mit CTAB (Cetyltrimethylammoniumbromid)-Puffer, die anschließend mit einer Chloroform-Extraktion und der Ethanolfällung kombiniert wird. Diese Technik ist aber etwas aufwendiger, da die Chloroform-Extraktion mehrmals wiederholt werden muss. Kasajima empfiehlt, den Extraktionspuffer für die etwas störrischeren Gartenpflanzen zu modifizieren, und einen alkalischen Puffer mit Polyvinylpolypyrrolidon (PVPP), CTAB und 10 mM NaCl zu verwenden.

Einfache Grundregeln

Unabhängig vom gewählten Extraktionsprotokoll oder Puffer empfielt Kasajima, die DNA aus voll entwickelten Blättern zu extrahieren. Das Volumen des Extraktionspuffers sollte etwa fünfmal höher sein als das Gewicht der Pflanzenprobe (fünf Milliliter Puffer pro einem Gramm Blatt), bei schwierig aufzubereitendem Pflanzenmaterial sogar zehnmal höher. Da der Vermahlungsgrad des Pflanzenmaterials der wichtigste Erfolgsgarant bei der DNA-Extraktion ist, sollte man bei der Zerkleinerung der Blätter mit Mörser und Pistill in flüssigem Stickstoff ein maximales Blattgewicht von einem Gramm nicht überschreiten. Möchte man Pflanzen-DNA in großem Maßstab aus vielen Pflanzen extrahieren, sind schnellere Verfahren geschickter als aufwendigere, die mehrere Extraktionsschritte benötigen.

Eine der beliebtesten Methoden, um pflanzliche DNA für die PCR-Amplifikation zu gewinnen, ist das DNA-Extraktionsverfahren nach Edwards, bei dem zunächst die Membran in SDS gelöst und anschließend die DNA mit Isopropanol gefällt wird (*Nucleic Acids Res.* 19 (6): 1349).

Im Prinzip geht es kaum schneller, wenn man keine Qualitätseinbußen der Probe in Kauf nehmen möchte. Die Molekularbiologen Wei Hu und Clark Lagarias von der *University of California Davis* präsentieren jedoch in einem *bioRxiv-Preprint* einen simplen Trick, mit dem man die Methode noch weiter vereinfachen kann (*www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.13.948455v1*).

Alles in einem Topf

Anstatt die Fällung erst im zweiten Schritt in einem neuen Gefäß vorzunehmen, geben Hu und Lagarias Isopropanol direkt im ersten Schritt zum Homogenat und führen die Extraktion im selben Zentrifugenröhrchen durch. Nach Zentrifugation und Verwerfen des Überstands reicht es, das Pellet ganz kurz an der Luft zu trocknen und danach in Wasser zu resuspendieren. Mit einer weiteren Zentrifugation im selben Röhrchen fällt man die unlöslichen Zellbestandteile und kann anschließend die DNA-Probe für die PCR-Analyse nach gerade mal zehn Minuten aus dem Überstand entnehmen. Das zweite Gefäß für die Isopropanol-Präzipitation der DNA ist überflüssig.

Ein neues magnetisches Extraktionsverfahren mit rekordverdächtig schneller Extraktionszeit entwickelten die Molekularbiologin Patrizia Rubiolo und ihr Team von der Universität Turin (*Plant Methods* 15: 23). Die Gruppe optimierte eine Technik, bei der DNA mit magnetischen Ionenflüssigkeiten (MILs) aus Pflanzen extrahiert wird. Ionische Flüssigkeiten sind geschmolzene Salze organischer oder anorganischer Kationen und Anionen, die je nach Art der Ionen ganz spezifische chemische sowie physikalische Eigenschaften besitzen. Mithilfe der Ionenzusammensetzung können sie gezielt für bestimmte Anwendungen angepasst werden.

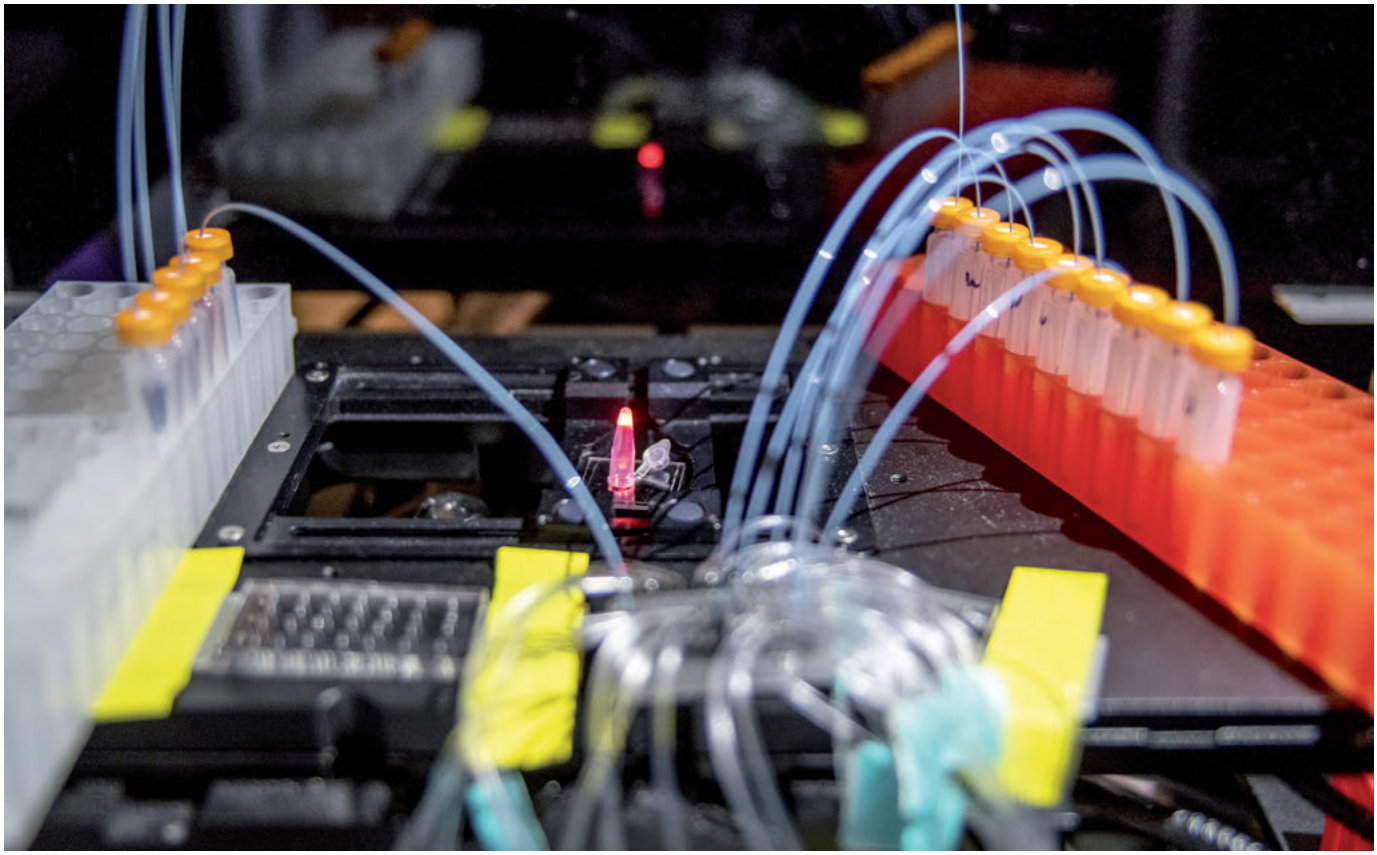
Magnetische Ionenflüssigkeiten

Insbesondere hydrophobe MILs mit Kobalt oder Nickel eignen sich nach den Ergebnissen der Turiner Forscher sehr gut, um pflanzliche DNA zu extrahieren. Hierzu gibt man wenige Mikroliter der hydrophoben MIL direkt nach der Zelllyse in die wässrige Probenlösung. Nach dreißig Sekunden wird die mit DNA angereicherte MIL mit einem Stabmagneten eingesammelt und anschließend mithilfe eines externen magnetischen Feldes wieder zurückgewonnen.

Die extrahierte DNA ist mit PCR- und fluoreszenzbasierten Quantifizierungsmethoden kompatibel und kann direkt für nachfolgende Analysen verwendet werden. Im Vergleich zu anderen Extraktionsmethoden ist die DNA-Ausbeute von etwa drei Nanogramm pro Mikroliter aber eher klein. Für PCR-Analysen reicht die Menge jedoch aus. Die MIL-Methode punktet vor allem mit der unschlagbar kurzen Extraktionszeit von zwei Minuten. Darüber hinaus kommt sie ohne Zentrifugationsschritte aus und benötigt nur kleine Chemikalienmengen. Aufgrund der Magnettechnik lässt sie sich zudem hervorragend automatisieren.

Miriam Colindres

Sie kennen auch einen guten Labortrick?
Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.
Bitte mailen Sie an: ***hz@laborjournal.de***
(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



Noch sind viele enzymatische DNA-Syntheseverfahren in der Erprobungsphase. Eines Tages könnten sie die klassische chemische DNA-Synthese jedoch ablösen.

Foto: Berkeley Lab

Methoden-Special: Enzymatische DNA-Synthese

Großes Potenzial, aber noch viele Fragezeichen

Warum arbeiten Forscher an der enzymatischen DNA-Synthese, obwohl es seit vierzig Jahren eine gut funktionierende chemische DNA-Synthese gibt? Zum einen aus wissenschaftlicher Neugier, zum anderen, weil sie etwas verspricht, was die chemische Synthese nicht kann: sehr lange Sequenzen an einem Stück herstellen.

Ohne synthetische DNA oder RNA liefe im Labor fast nichts: keine PCR, keine Adapter, keine Linker und sonstige Klonierungs-Elemente, kein CRISPR-Cas – von synthetischen Genen ganz zu schweigen. Gibt man die gewünschte Sequenz heute in Auftrag, kann man bereits am übernächsten Tag mit ihr hantieren. Dauert es doch länger, liegt es eher am Paketdienst, denn die DNA-Syntheseapparate arbeiten rund um die Uhr.

So gut wie alle Hersteller synthetisieren die DNA mit dem Phosphoramidit-Synthese-Verfahren, bei dem der Strang in 3'-5'-Richtung wächst, also in umgekehrter Richtung wie bei der DNA-Replikation durch die DNA-Polymerase. An einer Matrix mit großer Oberfläche ist ein Nukleotid gebunden, das sukzessive mit der gewünschten Buchstabenfolge verlängert wird. Seine 5´-Hydroxygruppe reagiert mit der als Phosphoramidit aktivierten 3´- Phosphatgruppe eines zugegebenen Mononukleotids.

Kurze Blockade

Damit die Mononukleotid-Moleküle an die gewünschte Position gelangen und nicht bereits vorher verlängert werden, muss ihre Hydroxy-Gruppe vorübergehend blockiert werden. Nach dem Einbau wird die Blockade gelöst und überschüssige Substanz weggespült, bevor der nächste Zyklus beginnt. Als Schutzgruppe wird Dimethoxytrityl (DMT) verwendet, das sich mit Trichloressigsäure (TCA) nach jeder Runde einfach entfernen lässt. Freie Nebengruppen blockiert man ebenfalls, um etwaige Reaktionen zu verhindern, löst diese jedoch erst nach fertiggestellter Synthese in einem Aufwasch ab. Nach einem ganz ähnlichen Prinzip erfolgt auch die RNA-Synthese.

Die synthetisierte DNA ist in der Regel nur ein paar hundert Nukleotide lang, da einerseits nicht jeder Schritt zu hundert Prozent effizient verläuft, und andererseits lange Sequenzen Sekundärstrukturen bilden, die beim Weiterbau stören.

Um auch langkettige Sequenzen zu erhalten, werden kürzere Fragmente mit teilweise überlappenden Enden mittels *Polymera-*

se Chain Assembly (PCA) verknüpft. Das geht aber nicht immer akkurat vonstatten, da die zu verknüpfenden Glieder im Falle AT- oder GC-reicher Sequenzen verrutschen können.

Alles in allem ist die chemische DNA-Synthese recht rabiat und führt hie und da zu Depurinierungen. Sie ist zudem eine ziemlich giftige und schmutzige Angelegenheit mit einem hohen Verbrauch an Chemikalien sowie organischen Lösungsmitteln. Lässt sich DNA nicht auch auf natürlichere Weise in wässriger Umgebung synthetisieren, etwa mit Enzymen? Prinzipiell ja, zum Beispiel mit der Terminalen Deoxynukleotidyl-Transferase (TdT). Das Enzym arbeitet *Template*-unabhängig und ist im Körper für die Adaptationsfähigkeit des Immunsystems zuständig, bei der mithilfe der TdT durch genetische Rekombination neue Antikörper entstehen.

Spiel mit Metall-Ionen

TdT bindet in Abhängigkeit divalenter Kationen wie Co^{2+}, Mn^{2+}, Mg^{2+} oder Zn^{2+} Mononukleotide und koppelt sie an eine wachsende Nukleinsäurekette. Die Einbaugeschwindigkeit hängt sehr stark von der Art des Metall-Ions ab. So werden zum Beispiel die Pyrimidinnukleotide dCTP und dTT in Gegenwart von Magnesium-Ionen zehnmal langsamer eingebaut als Purinnukleotide. Mit Kobalt-Ionen als Cofaktor beschleunigt sich der Einbau hingegen um das Hundertfache (Dissertation Sebastian Palluk, *http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/8981*). Dank des energiereichen Triphosphats kommt die enzymatische DNA-Synthese, anders als die chemische, ohne eine zusätzliche Aktivierung aus.

Einer der Protagonisten der enzymatischen DNA-Synthese ist der Tausendsassa der Molekularbiologie George Church vom Wyss Institut in Harvard. Seine Gruppe stellt derzeit eine sehr interessante enzymatische DNA-Synthesestrategie in *bioRxiv* zur Diskussion, mit der man sogar Daten speichern kann (*www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956888v1;* siehe auch *www.laborjournal.de/editorials/1949.php*).

In diesem Fall kommt es nicht auf die Anzahl der eingebauten Nukleotide an, etwa AA oder AAAAA, weil nicht die einzelnen Basen Informationsträger sind, sondern deren Übergänge beziehungsweise Wechsel. So enthält zum Beispiel die synthetisierte Sequenz AAGGCCC die gleiche Information wie AGCC oder AGC.

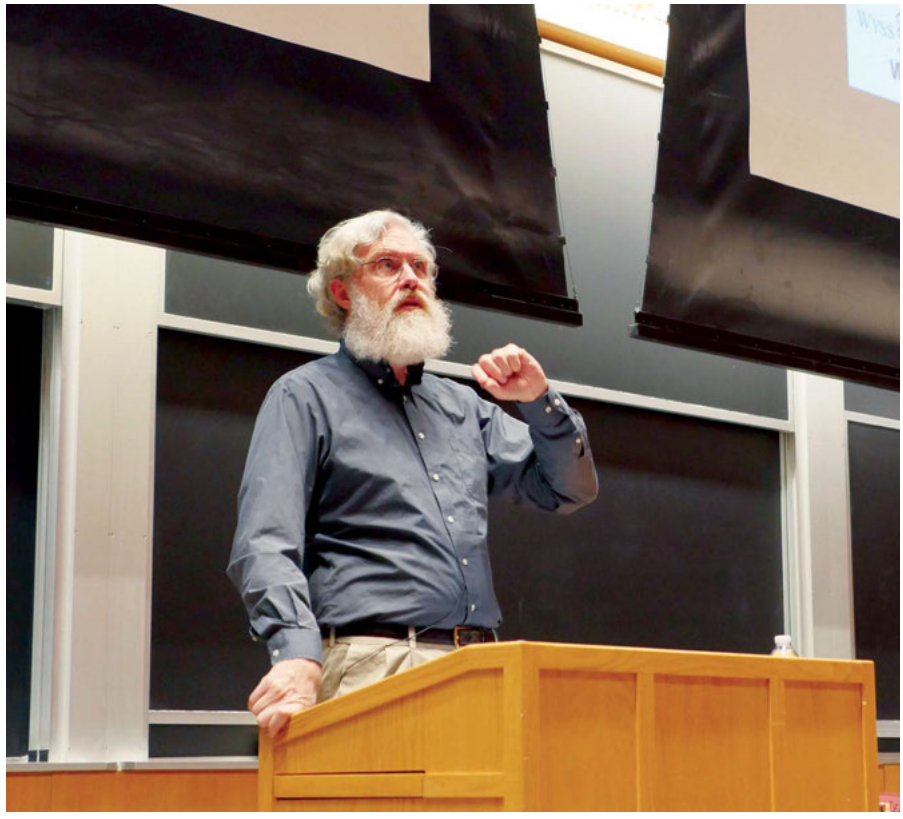
Die TdT-Aktivität steuert Churchs Team elegant über den Cofaktor Co^{2+}. Der photolabile Chelator DMNP-EDTA sperrt das Kation ein und entlässt es erst nach der Bestrahlung mit UV-Licht, wodurch die TdT aktiviert wird. Die Lichtstrahlen steuern punktgenau einzelne Positionen auf einem Chip an, auf denen die enzymatische DNA-Synthese durch Anknüpfen an einen kurzen Oligo-Anker ablaufen soll. Selbst wenn der ganze Chip zum Beispiel mit dATP geflutet wird, können nur die TdT-Enzyme an den gerade beleuchteten Punkten etwas mit dem Nukleotid anfangen. Anschließend wird das überschüssige dATP weggespült, und die TdT baut das nächste dNTP an den beleuchteten Positionen des Chips ein.

Auf die Frage, ob die enzymatische DNA-Synthese die etablierte chemische Synthese ablösen könnte, antwortet Church: „Ja, zumindest bei bestimmten Anwendungen, wie der Datenspeicherung". Churchs Vision – die er jedoch mit einem klaren *„it would be nice, but is far from guaranteed"* relativiert – ist, mit der enzymatischen DNA-Synthese lange, fehlerfreie DNA zu synthetisieren. Und zwar, so Church, richtig lange mit mehr als zehn Kilobasen und vorzugsweise weniger als einem Fehler pro Million Basen. Damit ließe sich das Genom menschlicher Zelllinien oder anderer Wunsch-Spezies *„from scratch"* rekonstruieren und in Zellen oder Organoiden untersuchen. Er verweist hier auch auf das *Genome Project-Write* (GPW), an dem Forscher verschiedener Disziplinen arbeiten. Sie sind davon überzeugt, dass zum vollen Verständnis von Genomen nicht das Ablesen allein genügt, sondern erst Experimente mit nachgebauten Exemplaren endgültige Erkenntnisse bringen (*https://engineeringbiologycenter.org/*).

Zu ungenau

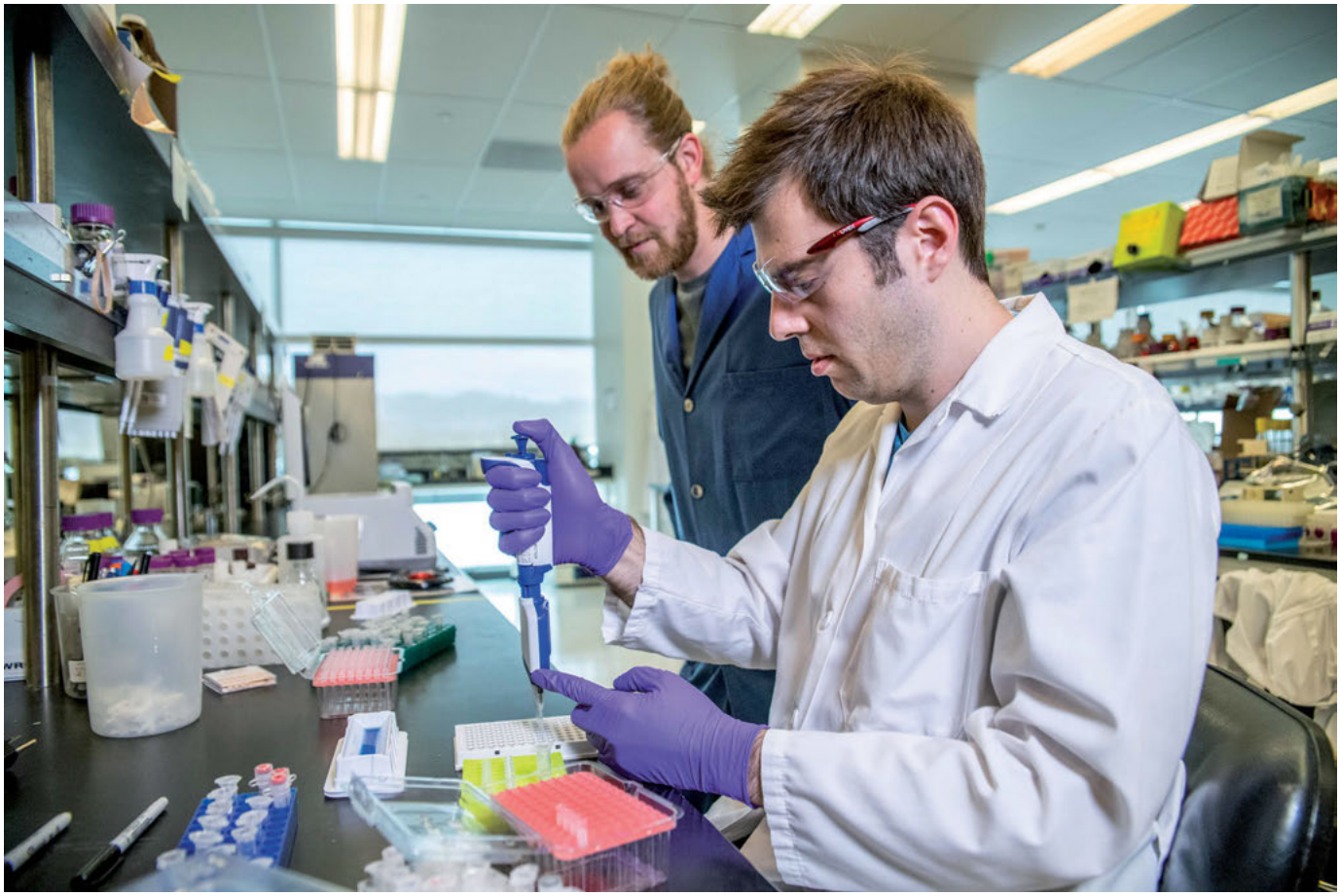
Für DNA-Produkte, bei denen jede einzelne Nukleotid-Position exakt passen muss – und das sind nun mal die meisten –, ist Churchs Co^{2+}-Verfahren aber nicht genau genug. Es existieren aber noch andere Techniken, mit denen man sicherstellen kann, dass die TdT die korrekte Sequenz synthetisiert und nicht einfach etwas zusammenschustert. Eine Möglichkeit besteht darin, dem Enzym immer nur das gewünschte Nukleotid, zum Beispiel dATP, anzubieten. Nach der Verknüpfungsreaktion spült man nicht eingebautes dATP in einem Waschschritt wieder weg. Um zu verhindern, dass die TdT Nukleotide mehrfach einbaut, etwa AAA statt A, muss jede einzelne Basenverlängerung separat erfolgen.

Fast alle akademischen Gruppen oder Firmen, die sich an der enzymatischen DNA-Synthese versuchen, verwenden hierzu sogenannte Reverse-Terminations-dNTPS (RTdNTPs), an deren 3´-Hydroxygruppe vorübergehend eine Schutzgruppe sitzt. Der Klassiker hierfür ist ein 3´-O-acetylrest – die Nitrobenzyl-



George Church, Pionier der Genom-Sequenzierung und Gen-Ingenieur, sieht das größte Potenzial der enzymatischen DNA-Synthese in der Herstellung langer Sequenzen. Ob sie es jemals ausschöpfen kann, ist seiner Meinung nach aber alles andere als garantiert.

Foto: MIT



Sebastian Palluk (l.) dachte sich in seiner Doktorarbeit eine neues Konzept der enzymatischen DNA-Synthese aus. Um dieses weiterzuentwickeln, gründete er zusammen mit seinem ehemaligen Laborkollegen Dan Arlow in Kalifornien das Startup Ansa Biotechnologies.

Foto: Berkeley Lab

gruppe als Alternative hat es bisher nur in ein *Proof-of-Concept*-Paper geschafft. Analog zum *Sequencing-by-Synthesis*-Verfahren wird jeweils ein RTdNTP an die wachsende Oligonukleotidkette gekoppelt, das heißt die 5´-Phosphatgruppe des dNTPs wird mit der 3´-OH-Gruppe des letzten Kettengliedes verknüpft.

Um die relativ langsam ablaufende Reaktion etwas zu beschleunigen, werden die RTdNTPs im Überschuss zugegeben, damit das Enzym sie schneller findet. Die TdT kann aber dennoch nicht einfach fröhlich vor sich hin synthetisieren, weil sie immer warten muss, bis die Schutzgruppe ihres zuletzt verwendeten Bausteins entfernt und das nun frische 3´-Ende für den nächsten Kopplungsschritt verfügbar ist.

Damit die Synthese schnell und präzise abläuft, muss das Enzym die dNTP-Analoga akzeptieren. Strukturbedingt ist die Auswahl möglicher Schutzgruppen jedoch beschränkt.

Einen sehr kleinen reversiblen Terminator, nämlich Hydroxylamin (H_3NO), nutzt das Pariser Startup DNA Script für seine enzymatische DNA-Synthese-Technik (*Chembiochem* 20: 860-71). Das scheint ganz gut zu funktionieren. DNA Script hat letzten Oktober verlautbart, mit dem Verfahren einen 150 Basenpaare langen DNA-Strang synthetisiert zu haben. Die Informationen auf der Webseite der Firma sind zwar etwas dürftig, zu sehen ist dort aber bereits der erste enzymatische DNA-Synthesizer, der angeblich im nächsten Jahr auf den Markt kommen soll.

Einen anderen Weg der enzymatischen DNA-Synthese verfolgte Sebastian Palluk in seiner Doktorarbeit, die er bei Beatrix Süß an der TU Darmstadt sowie in Jay D. Kieslings Labor an der UC Berkeley in Kalifornien anfertigte (*https://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/8981/1/SPalluk_June_2019.pdf*, siehe auch den *Laborjournal*-Artikel *www.laborjournal.de/rubric/methoden/methoden/v201.php*).

TdT mit Doppelfunktion

Palluk verzichtet ganz auf RTdNTPs, stattdessen erfüllt die TdT eine Doppelfunktion – zunächst als Polymerase und anschließend als Schutzgruppe. Das Enzym ist über einen *Linker* mit einem dNTP-Molekül verknüpft. Diese Enzymkonjugate mit dATP, dTTP, dCTP sowie dGTP werden vorab in separaten Reaktionen hergestellt.

TdT ist hierbei als Fusion mit dem Maltose-Bindeprotein immobilisiert, sodass überschüssige freie dNTPs sauber und vollständig entfernt werden können.

Angenommen, ein Oligonukleotid soll um ein A sowie ein C verlängert werden. Dann ist der Ausgangspunkt ein Oligo, mit dessen 3'-Ende TdT kovalent als Schutzgruppe verbunden ist. Diese Blockade muss zunächst aufgehoben werden, indem TdT abgespalten wird. Danach erfolgt die Inkubation mit dATP-TdT-Konjugaten, bei der dATP mit seiner freien Phosphatgruppe auf die freigelegte 3´-OH-Gruppe des Oligos trifft. Die im Schlepptau mitgenommene TdT verknüpft die beiden Gruppen und verwehrt gleichzeitig weiteren Substratkonjugaten den Zutritt. Überschüssige dATP-TdT-Konjugate werden in einem Waschschritt beseitigt, und das frische Ende wiederum freigelegt. Anschließend geht es mit dem dCTP-TdT-Konjugat weiter.

Theoretisch kann man dNTPs und TdT auf viele verschiedene Arten verknüpfen, bei der enzymatischen DNA-Synthese gelten hierfür allerdings spezielle Spielregeln. So muss die kovalente Bindung stabil sein, sonst würden freie dNTPs zur unkontrollierten Kettenverlängerung führen. Dennoch muss sich das Enzym nach dem Einbau des Nukleotids schnell vollständig abspalten lassen, um akzeptable Synthesezeiten zu erzielen. Ebenso wichtig ist, möglichst keine Spuren im Endprodukt zu hinterlassen. Der ursprünglich eingesetzte multi-

funktionale Amin-Thiol-*Crosslinker* PEG4-SPDP (*PEGylated long-chain succinimidyl 3-(2-pyridyldithio)propionate*), der 5-Aminoallyl-dNTP-Analoga mit der Cysteingruppe des Enzyms verbindet und von letzterer mit DTT wieder abspaltbar ist, hinterlässt jedoch eine unschöne Narbe auf der DNA.

Alternative dNTP-Analoga

Palluk und Co. versuchten es daher mit einem alternativen Duo aus kommerziellem dNTP-Analogon und *Linker*: Propargylamino-dNTPs sowie photoreaktivem *Linker* P-23354. Nach UV-Bestrahlung verbleibt an jeder Nukleobase nur eine Propargylaminogruppe – ein für die PCR-Amplifikation kaum relevanter Schönheitsfehler, dessen Lage für die Basenpaarung unerheblich ist. Für eine maximale Kontrolle der Verknüpfung von Enzym und *Linker* mutierten die Forscher sämtliche Cysteinreste, was sich jedoch nicht negativ auf die TdT-Aktivität auswirkte. An die aussichtsreichste, von Strukturmodellen vorausgesagte Position setzten sie das einzige Cystein im gesamten Protein.

Dass mit Palluks Ansatz pro Molekül dNTP ein Molekül Enzym nötig ist, mag aufwändig oder kostspielig erscheinen. Das Ganze relativiert sich jedoch durch den wesentlich geringeren Substratbedarf (20 µM). Schließlich bringt jedes einzubauende Mononukleotid seine Polymerase gleich mit. Dagegen müssen die frei schwimmenden dNTPs im konventionellen RTdNTP-Verfahren relativ konzentriert (0,1 M) eingesetzt werden, um Aussicht auf einen Zusammenstoß mit einem Enzymmolekül zu haben.

Immer genauer

Als *Proof-of-Concept* synthetisierte Palluk ein 10-mer und erhöhte die Genauigkeit durch diverse Optimierungen pro Schritt auf 97,7 Prozent. Das reicht fast schon an das chemische Phosphoramidit-Verfahren heran, dessen Genauigkeit bei 99,5 Prozent liegt. Würde man mit dem Enzymverfahren ein 50-mer generieren, wären dennoch nur 31 Prozent ($0{,}977^{50}$) des Endprodukts korrekt. Auch die Einbauzeiten von anderthalb (C, G, T) bis drei Minuten (A) pro Nukleotid sind noch recht lang.

Es ist also noch Luft nach oben, und Palluk hat auch schon Ideen, wie man die Methode verbessern kann. Bei der gemessenen katalytischen Konstante des Enzyms sollte es zum Beispiel theoretisch möglich sein, die Kopplungszeiten auf zehn Sekunden zu verkürzen. Zudem bleibt beim derzeitigen Prozedere an jeder Base eine Propargylamino-Gruppe zurück. Diese kleine Narbe könnte man auf einen klitzekleinen Kratzer reduzieren, würde man Hydroxymethyl-dNTP-Analoga einsetzen. Hier würde nicht UV-Licht, sondern eine Esterase die Entkoppelung von der TdT bewerkstelligen. Das käme der Natur noch näher, denn sie kennt Pyrimidin-Derivate mit Hydroxymethylrest, zum Beispiel als bakterielles Stoffwechselprodukt. Purine könnte man entsprechend in Form von 7-Deaza-Purinen mit einem C7-Hydroxymethylrest ausstatten.

Eine ebenfalls noch zu knackende Nuss sind übereifrige TdTs. Gelegentlich belädt sich ein Enzymmolekül mit mehr als einem dNTP-Molekül und nutzt diese zusätzliche Fracht für mehrere Syntheseschritte. Statt A kommt dann AA oder AAA heraus. Unerwünschte Sekundärstrukturen, die den TdT-Zutritt zur Baustelle verwehren, ließen sich mit entsprechenden Modifikationen der dNTP-Seitengruppen, aber auch durch Einzelstrang-bindende Proteine verhindern.

Viele Vorteile

Richie Kohman, Gruppenleiter in Churchs Abteilung und Mitautor des *bioRxiv*-Papers, ist vom großen Potenzial der enzymatischen DNA-Synthese überzeugt und liefert dafür zahlreiche Argumente – etwa milde und ungiftige Reaktionsbedingungen, recycelbare Reagenzien, höhere Ausbeute und längere Sequenzen. Zudem seien die Zyklen kürzer, weil Oxidations- und Deprotektions-Schritt entfallen.

Den Tempovorsprung der enzymatischen DNA-Synthese belegt sein Chef Church mit Zahlen: Während sich seit den Achtzigerjahren bei der chemischen DNA-Synthese an der Dauer von drei Minuten pro Nukleotid nichts geändert hätte, seien im enzymatischen Ansatz bis zu Tausend Zyklen pro Sekunde möglich. Dies sei aber, so Church, nur mit Terminations-freien Methoden und einer gewissen Fehlertoleranz zu erreichen.

Nach und nach tauchen auch immer mehr Startups oder DNA-Synthese-Firmen auf, wie zum Beispiel DNA Script, Twist Biosciences (USA), Molecular Assemblies (USA), Nuclera (UK) oder Evonetix (UK), die daran arbeiten, DNA enzymatisch herzustellen. Kohman vermutet, dass sich die großen Biotech-Firmen das eine Weile anschauen und sich dann die vielversprechendsten Newcomer einverleiben werden. In ein bis zwei Jahren könnten dann enzymatische DNA-Syntheseinstrumente und -Dienstleistungen angeboten werden. Träfe dies ein, würde man in etwa fünf Jahren den Umbau der DNA-Synthese von chemisch auf enzymatisch sehen.

Bis es so weit ist, muss es mit der enzymatischen DNA-Synthese aber erst einmal möglich sein, wesentlich längere, fehlerfreie DNA-Sequenzen zu erzeugen – und zwar zu ähnlichen Kosten wie mit der konventionellen chemischen Methode.

Inzwischen hat auch Sebastian Palluk zusammen mit seinem ehemaligen Kollegen aus Keaslings Labor, Daniel Arlow, ein Startup gegründet. Ihre in Berkeley ansässige Firma Ansa Biotechnologies arbeitet vor allem daran, die Effizienz je Zyklus zu optimieren und möglichst lange Sequenzen herzustellen. Offensichtlich sind die beiden der Pariser Firma DNA Script eng auf den Fersen, die nach eigenen Angaben bereits ein 150-mer mit einer Effizienz von 99,5 Prozent pro Zyklus synthetisierte. „Wir kommen diesen Zahlen inzwischen in einigen Versuchen ebenfalls nahe, die Herausforderung ist nun, das Ganze extrem zuverlässig und für alle Sequenzen zu erreichen", erklärt Palluk.

Ehrgeiz und Motivation des Jungunternehmers springen förmlich auf einen über – trotz *Fundraising*-Stress, SARS-CoV-2-bedingter Börsenturbulenzen und anfänglicher Bedenken aus der Wissenschaftsgemeinde gegenüber seiner Methode. „Die Skepsis vor allem zu Beginn meiner Arbeit in Deutschland war sehr hoch. Wir mussten uns oft anhören, dass keine neue Technologie für DNA-Synthese mehr benötigt wird, weil das momentane Verfahren doch gut genug ist. Aber im Endeffekt haben die positiven Rückmeldungen immer überwogen, und Wissenschaftler, die ihre Experimente nicht durchführen konnten, weil die Herstellung der nötigen DNA-Sequenzen momentan nicht möglich war, haben uns viel Erfolg für unser Projekt gewünscht. Langsam ändert sich die Stimmung, was unter anderem auch an Äußerungen zu erkennen ist, wie der von Emily Leproust, CEO des etablierten DNA-Herstellers Twist Bioscience, die kürzlich erklärte: *Someone will crack it, and it's going to be great for the field* (*Nature* 566: 565)."

David gegen Goliath

Aber Palluk ist auch Realist genug und weiß, was noch alles auf sein Startup zukommt: „Die größte Hürde für uns ist wohl, dass die chemische Synthese so gut etabliert ist und es kaum lukrative Nischenprodukte gibt, die man mit enzymatischer Synthese entwickeln könnte. Das heißt, wir müssen als kleines Team von momentan fünf Leuten den Kampf mit der Phosphoramidit-Synthese aufnehmen, die über die letzten dreißig Jahre von hunderten Forschern optimiert und mit höchster Präzision automatisiert wurde. Unsere Aufgabe wird aber sowohl durch viele bereits existierende Tools vereinfacht, auf die wir zurückgreifen können, als auch durch Enzyme, die ihren Job bereits sehr gut machen – zumindest in unserem Fall ohne Schutzgruppe. Aber es ist nichtsdestotrotz eine sehr große Herausforderung."

Andrea Pitzschke

NEULICH AN DER BENCH (196): RIM-MIKROSKOPIE

Mit impressionistischen Flecken zu scharfen Bildern

Die neue Random Illumination Microscopy *erreicht eine doppelt so hohe Auflösung wie die konfokale Lichtmikroskopie und ist dabei so schnell und unkompliziert, dass sie sich für das 3D-*Live-Cell-Imaging *eignet.*

Ein Mikroskop soll möglichst hoch aufgelöste Bilder erzeugen. Optische Bauteile und die Gesetze der Physik setzen diesem Begehr allerdings ziemlich scharfe Grenzen. Egal, ob man nun das Ernst-Abbé-Limit, das Rayleigh-Kriterium oder die Halbwertsbreite der Punktspreizfunktion heranzieht, um die Auflösung eines optischen Systems zu berechnen: Lichtmikroskope können, grob gesagt, eine xy-Auflösung von maximal der halben Wellenlänge des eingestrahlten Lichts erreichen. In der z-Achse ist die Auflösung zwei- bis dreimal schlechter, konfokale Geräte schaffen rund 800 Nanometer. Wichtig ist auch der Öffnungswinkel des Objektivs – je größer, desto besser.

Die Auflösung mit der *Structured Illumination Microscopy* (SIM) ist um den Faktor zwei besser als Ernst Abbés physikalische Grenze. Die beste SIM-Auflösung liegt bei 120 Nanometer transversal, also in der xy-Ebene. Axial, entlang der z-Achse, werden immerhin noch 360 Nanometer erreicht.

Forscher in Marseille entwickelten jedoch eine Technik, die ihren Angaben zufolge eine gleich hohe Auflösung wie SIM liefert, aber erheblich schneller und einfacher durchzuführen ist. Wegen ihrer Geschwindigkeit eignet sich diese Methode für das *Live Cell Imaging* in drei Dimensionen (*bioRxiv doi: 10.1101/2020.01.27.905083*).

Statt eine Szene detailgetreu wiederzugeben, schufen Impressionisten wie Claude Monet mit Farbklecksen Stimmungsbilder. Bei der Random Illumination Microscopy *rekonstruiert man aus hunderten sogenannter Flecken-Bilder eine hochaufgelöste Abbildung eines Objekts.*

Foto: MET

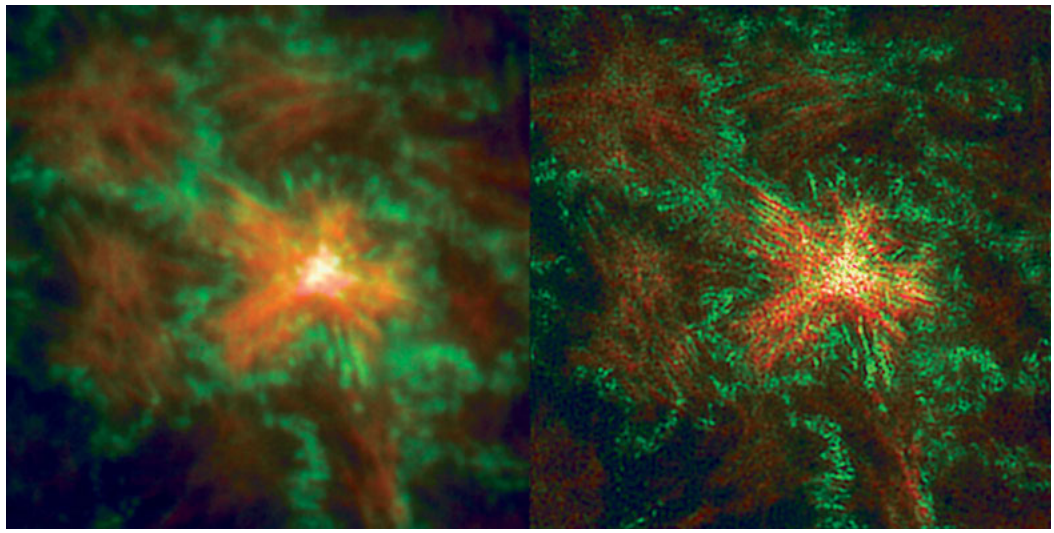
Entscheidende Vorteile

Random Illumination Microscopy (RIM) tauften Anne Sentenac vom Institut Fresnel in Marseille und ihre Kollegen ihre Erfindung. „Die wichtigen Eigenschaften von RIM sind tiefes Eindringen in die Proben, höhere Geschwindigkeit als SIM und keine Toxizität, weil man mit wenig Laserleistung auskommt", sagt die Physikerin Sentenac. „Andererseits müssen wir die Beleuchtung nicht exakt kontrollieren wie bei SIM."

Dass RIM schnell und gut funktioniert, demonstrierten die französischen Forscher an verschiedenen biologischen Proben, von fixierten, transparenten Zellen bis zu lebenden *Drosophila*-Larven und -Puppen sowie *C.-elegans*-Larven. Somit kann man sich die Eigenschaften des Geräts, im wahrsten Sinne des Wortes, vor Augen halten. „Es gibt ja etliche Technologien, die mit einem *Proof of Principle* vorgestellt wurden. Wir Biologen mussten dann austesten, für welche Zwecke die jeweilige Technologie überhaupt taugt. Aber in diesem Fall werden wirklich beeindruckend viele Beispiele vorgestellt", lobt Ulrike Engel, Direktorin des *Nikon Imaging Center* der Universität Heidelberg. In ihrer Abteilung wird auch ein SIM eingesetzt. Also weiß sie um die Vor- und Nachteile solcher Geräte.

Bei der Abbildung kalibrierter DNA-Nanolineale zeigte sich das RIM auf Augenhöhe mit dem Zeiss-SIM-Elyra-System. Mit beiden Geräten ließen sich drei linear aneinander gekoppelte Fluorophor-Punkte (rot, grün und rot) auflösen, die jeweils 70 Nanometer voneinander entfernt waren. Es wurde jeweils ein Objektiv mit einem recht hohen Öffnungswinkel (Numerische Apertur: 1,49) verwendet, womit sich die äußeren roten Farbstoffe deutlich voneinander getrennt abbilden ließen.

In weniger als zehn Minuten könne man von solch einfachen Proben Bilder erhalten, selbst in zwei Farben, weil das experimentelle Protokoll so simpel sei, schreiben die Autoren. Von dem Moment, als sie den Objektträger einspannten, bis zum Ende der Rekonstruktion des Bildes hätten sie zehn Minuten mit RIM benötigt – im Gegensatz zu zwei Stunden mit SIM.



Fluoreszenz-Bilder von Myosin II und Aktin-Filamenten in Eikammern von Drosophila. *Links aufgenommen mit einem üblichen Weitfeld Fluoreszenzmikroskop und rechts mit dem RIM-Mikroskop.*

Foto: Thomas Mangeat

Zwar ist RIM nicht so hoch auflösend wie die Nanoskopie-Techniken dSTORM (*Direct Stochastic Optical Reconstruction Microscopy*) oder PALM (*Photoactivation Localization Microscopy*), dafür kommt sie aber mit viel weniger Licht aus, was die Forscher am Beispiel von Makrophagen demonstrierten.

Für das im *bioRxiv*-Paper gezeigte dSTORM-Bild benötigten sie 10.000 Aufnahmen, 300 Sekunden und zehn kW/cm^2 Laserleistung. Das RIM-Bild rekonstruierten sie hingegen aus 800 Bildern, die sie in 1,6 Sekunden aufgenommen hatten und für die sie nur 0,8 kW/cm^2 Laserleistung benötigten – RIM ist in diesem Fall also 150-mal schneller und erfordert 12,5-mal weniger Strahlungsenergie, wodurch die Probe doppelt geschont wird.

Die Forscher betonen besonders, dass RIM auch einige Zellschichten tief im lebenden Gewebe funktioniert – im Gegensatz zu SIM. Sowohl von fixierten Proben wie auch lebenden Organismen fertigten sie dreidimensionale Bilder an: Sie mikroskopierten hierzu das Vimentin-Netzwerk fixierter HUVEC (*Human umbilical vein endothelial*)-Zellen und erstellten Filme aus zeitlich aufgelösten Bildserien aus dem bewegten Leben von Makrophagen-Podosomen.

Überzeugende Bilder

„Recht beeindruckend" findet Engel ein 3D-Bild aus dem Notum lebender *Drosophila*-Puppen. Die Forscher hatten ein Übersichts-RIM-Bild des Myosin-II-Netzwerks erstellt und seine Dynamik als Film festgehalten. Als „beachtlich" bezeichnet sie die Darstellung von Spaghetti Squash, der leichten Kette des Myosin II, das die Forscher aus den Tiefen eines sich entwickelnden *Drosophila*-Beines gewinnen konnten.

Weniger begeistert ist Engel allerdings von Abbildungen der Mikrovilli im Darm von *C.-elegans*-Larven. „Der gezeigte Intensitätskontrast erscheint mir zu gering. Tief im stark lichtbrechenden Gewebe funktioniert die Methode also vielleicht doch nicht so gut wie unmittelbar an der Oberfläche." Trotz dieses Kritikpunkts hält die Mikroskopie-Expertin die neue *Random Illumination Microscopy* für sehr spannend und durchaus vielversprechend.

Bei der *Structured Illumination Microscopy* wird das Objekt nicht homogen beleuchtet, das Licht fällt vielmehr zunächst auf ein Gitter. Dieses erzeugt ein Interferenzmuster, mit dem das Objekt beleuchtet wird. Es versteht sich, dass man aus nur einer Aufnahme kein Bild generieren kann. Dafür muss man mehrere mit jeweils unterschiedlich positionierten Gittern machen. Da man die Positionen der Gitter auf den jeweiligen Abbildungen kennt, kann man aus den gesammelten Aufnahmen ein Objektbild rekonstruieren. Allerdings muss die Position der Gitter sehr exakt definiert und eingestellt sein, sonst kommt am Ende der mathematischen Berechnungen nur Murks heraus.

RIM hingegen verzichtet auf die Gitter. Ein Interferenzmuster erzeugt jeder Laser ganz von alleine, wenn sein Licht auf eine unebene Fläche fällt. Dieses sogenannte *Speckle*-Muster besteht aus hellen und dunklen Flecken und Punkten. *Speckles* sind in der Mikroskopie ziemlich unerwünscht, die französischen Wissenschaftler nutzen sie jedoch zur Verbesserung der Bildgebung.

Um hoch aufgelöste RIM-Abbildungen aus weniger aufgelösten Aufnahmen zu rekonstruieren, sind hunderte Bilder mit jeweils unterschiedlichen, statistisch völlig zufälligen *Speckle*-Mustern nötig. Technisch ist RIM nicht besonders aufwendig, meint Sentenac. Für ihre Studie hätte ihr Team ein relativ simples Weitfeld-Fluoreszenzmikroskop verwendet. Um *Speckles* zu erzeugen, setzten die Forscher einen Lichtmodulator in den Strahlengang, der bis zu 500 unterschiedliche *Speckle*-Muster pro Sekunde erzeugen kann.

Punkt-für-Punkt

Je mehr *Speckle*-Bilder in die Rekonstruktion eingehen, desto homogener wird das Bild der Probe. An den Positionen der hellen *Speckles* – hier addieren sich die Lichtwellen durch Interferenz – werden die Fluorophore der Probe angeregt. Es entsteht ein quasi-pointillistisches Bild, Punkt-um-Punkt, ähnlich wie bei der höchstauflösenden dSTORM-Mikroskopie. Bei letzterer wird nur eines von mehreren dicht aneinanderliegenden Fluorophoren aufgenommen, während RIM alle Fluorophorpunkte innerhalb der hellen *Speckles* abbildet. Auf diese Weise arbeitet RIM viel schneller als dSTORM, löst die Objekte aber auch weniger gut auf.

Um aus den vielen *Speckle*-Bildern eine Abbildung des Objekts zu rekonstruieren, entwickelten die Forscher einen speziellen Algorithmus namens AlgoRIM. „Das ist eigentlich einfache Mathematik, aber die kann ich Ihnen trotzdem nicht mit einfachen Worten erklären", sagt Sentenac. Okay, wer's genau wissen will, kann das in den Vorarbeiten von Labouesse *et al*. (*IEEE Trans. Comput. Process.* 26: 2480) oder Idier *et al*. (*IEEE Trans. Comput. Imaging* 4: 87) nachlesen.

Sentenac meint, sie sei schon recht zufrieden mit der Entwicklung, aber es ginge noch besser. „Wir wollen beispielsweise schnellere Kameras ausprobieren, die die Pixel schneller auslesen können als diejenigen, die wir bisher verwendet haben. Und wir sind ja erst am Anfang."

Karin Hollricher

Im Neulich an der Bench-Artikel „Stets offen für neue Ideen" (LJ 3/2020, Seite 66) haben wir Nils Beßler einer falschen Arbeitsgruppe zugeordnet. Er macht seine Doktorarbeit nicht bei Riccardo Levato, sondern in der Gruppe von Anne Rios am Princess Máxima Center for Pediatric Oncology in Utrecht. Wir bitten, diesen Fehler zu entschuldigen.

Wo gibt's Geld? (13):

Die Hertie-Stiftung: Hirn und Demokratie – eine gute Mischung

Stiftungen eröffnen einzelnen Forschern Alternativen jenseits der regulären Fördertöpfe von EU, Bund und Land. Während größere Stiftungen über ein breites Förderportfolio und Themenspektrum verfügen, sind kleinere nicht zuletzt aufgrund begrenzter Mittel häufig deutlich enger fokussiert. Zu letzteren gehört auch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung mit den beiden Schwerpunkten „Gehirn erforschen" und „Demokratie stärken". Ob und wie Sie an deren Stiftungsmillionen teilhaben können, erfahren Sie hier.

Mehr als 22.000 Stiftungen bürgerlichen Rechts mit einem Gesamtvermögen von 100 Milliarden Euro gibt es nach Angaben des Stifterverbands in Deutschland. Davon sind 95 Prozent gemeinnützig. Laut einer Studie des Forschungsprojektes *European Foundations for Research and Innovation* (EUFORI) fördert rund ein Viertel der Stiftungen Forschung und Wissenschaft mit jährlich mehreren Hundert Millionen Euro.

Der Wellcome Trust mit mehr als einer und das *Howard Hughes Medical Institute* mit 0,7 Milliarden Euro Fördervolumen gehören zu den größten Stiftungen mit Schwerpunkt Biomedizin. Deutlich kleinere Brötchen werden im deutschen Stiftungssektor gebacken. So fördert zum Beispiel die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung medizinische Wissenschaft mit über vierzig Millionen Euro pro Jahr, die Wilhelm-Sander-Stiftung Krebsforschung mit rund zehn oder die Fritz-Thyssen-Stiftung den Schwerpunkt Molekulare Grundlagen der Krankheitsentstehung mit knapp drei Millionen Euro jährlich. Laut Statistischem Bundesamt tragen Stiftungen zu den Drittmitteleinnahmen im Hochschulsektor rund sechs Prozent, an medizinischen universitären Einrichtungen sogar mehr als elf Prozent bei.

Alles Stiftung oder was?

Unter der Bezeichnung Stiftung sind sowohl staatlich anerkannte Stiftungen aber auch Organisationen zu finden, die nur wenig oder gar nichts mit einer Stiftung gemeinsam haben. So führt die Studienstiftung des Deutschen Volkes zwar den Begriff Stiftung im Namen, ist aber ein eingetragener Verein. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit Gesamtausgaben von 277 Millionen Euro pro Jahr ist eine Stiftung des Landes Baden-Württemberg und die Alexander-von-Humboldt-Stiftung mit Fördervolumen von 130 Millionen Euro per anno eine Stiftung der Bundesrepublik Deutschland.

Äußerst finanzkräftig sind Stiftungen, die den Namen großer Konzerne tragen, wie die VolkswagenStiftung, eine gemeinnützige Stiftung bürgerlichen Rechts mit Zweckausgaben von jährlich rund 200 Millionen Euro. Oder die unternehmensverbundene Robert-Bosch-Stiftung, eine Kapitalgesellschaft in Form einer GmbH und mit jährlicher Fördersumme von 160 Millionen Euro.

Wenn Sie mit ein paar Millionen aus dem Verkauf ihres Biotech-Start-ups eine eigene Stiftung gründen oder einfach nur mehr über Stiftungen erfahren wollen, sind der Bundesverband Deutscher Stiftungen (*www.stiftungen.org*) sowie der Stifterverband mit Deutschem Stiftungszentrum (*www.stifterverband.org*) die richtigen Anlaufstellen. Hier kann auch nach Förderschwerpunkten von Stiftungen oder einzelnen Maßnahmen wie Projektförderung, Reisebeihilfe oder Stipendium gesucht werden.

Anstoßen – Bewegen – Wirken

Der Hertie-Konzern hat seine Anfänge in der Firma Hermann Tietz, die 1882 in Gera ein Wollwarengeschäft eröffnete. Nach starker Expansion geriet das Unternehmen in der Weltwirtschaftskrise in finanzielle Schieflage. Auf Druck der Nationalsozialisten musste die jüdische Familie Tietz ihre Firmenanteile 1934 aufgeben und wanderte nach Amerika aus. Georg Karg leitete das Unternehmen danach zunächst als Angestellter und kaufte kurz danach den Banken Hertie ab. Bei seinem Tod 1972 hinterließ Karg eine Warenhaus-Gruppe mit einem jährlichen Umsatz von fünf Milliarden DM und rund 60.000 Mitarbeitern. Kargs Sohn Hans-Georg und seine Schwester Brigitte Gräfin von Norman etablierten zwei Jahre später die Hertie-Stiftung als Gemeinnützige Stiftung zur Förderung von Wissenschaft, Erziehung, Volks- und Berufsbildung mit Sitz in Frankfurt am Main. Als Gründungskapital dienten unter anderem 97,5 Prozent der Unternehmensanteile.

Gehirn erforschen

Heute ist die Hertie-Stiftung nicht mehr unternehmerisch gebunden, verfügt über ein Stiftungskapital in Höhe von knapp einer Milliarde Euro und schüttet jährlich zwischen 20 und 26 Millionen Euro für Stiftungszwecke aus. Nach eigener Aussage ist sie bundesweit eine der größten Privatstiftungen und mit einem Fördervolumen von neun Millionen Euro pro Jahr auch größter Privatförderer für Hirnforschung. Gemäß dem aktuellen Motto „Anstoßen – Bewegen – Wirken" möchte die Stiftung Anreize schaffen und Modellprojekte anstoßen, die nach Abschluss der Förderung aus eigener Kraft weiterlaufen. Als Leuchtturmprojekte der Hertie-Stiftung gelten das Hertie-Institut für Hirnforschung (HIH) in Tübingen, die private Hochschule Hertie School gGmbH mit Promotionsrecht in Berlin als auch die START-Stiftung gGmbH zur Unterstützung von Jugendlichen mit Migrationserfahrung.

Bisher hat die Hertie-Stiftung die deutsche Hirnforschung mit rund 170 Millionen Euro unterstützt. Ein Fokus lag dabei auf dem Aufbau von Instituten oder Abteilungen für Multiple Sklerose beziehungsweise Neurowissenschaften. Dies wird unter anderem über die Förderung von Stiftungsprofessuren oder Nachwuchsgruppen an Universitäten aber auch Max-Planck-Instituten umgesetzt. Beispiele sind das erste deutsche Institut für Multiple-Sklerose-Forschung in Göppin-

gen (2004) sowie das Institut für Neuroimmunologie und Klinische Multiple-Sklerose-Forschung in Hamburg (2007).

Das aktuelle Portfolio umfasst weiterhin strukturfördernde Maßnahmen wie den Auf- und Ausbau des *Hertie Network of Excellence* mit Akademie und des HIH Tübingen sowie zur Nachwuchsförderung vom Kind und Jugendlichen über medizinischen Doktoranden bis hin zum Nachwuchsgruppenleiter. Die Öffentlichkeit wird zum Beispiel über eine permanente Gehirn-Ausstellung im Senckenberg-Museum oder Vortragsreihen zu neurowissenschaftlichen Themen adressiert.

Karriereoptionen für den Nachwuchs

Um die Übertragung von Ergebnissen aus dem Labor in den Klinikalltag zu beschleunigen, wurde im letzten Jahr erstmalig das *Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience* ausgeschrieben. Programmziel ist die Bildung einer Partnerschaft, in der führende Einrichtungen der klinischen Hirnforschung sich gegenseitig austauschen und miteinander kooperieren. Einen wesentlichen Erfolgsfaktor für die Weiterentwicklung sieht die Stiftung darin, dass sich grundlagenorientierte und klinische Forschung auf Augenhöhe bewegen. Dies soll sich insbesondere auf die Karriereoptionen des wissenschaftlichen Nachwuchses als auch auf neue Organisationsformen wie Departmentstrukturen mit flachen Hierarchien nach US-Vorbild auswirken. Während man am HIH in Tübingen schon einen Schritt weiter ist, haben andere Einrichtungen offensichtlich noch Nachholbedarf.

An jedem Standort des Hertie-Netzwerks (*www.ghst.de/hertie-network*) profitieren jeweils vier Nachwuchswissenschaftler, zwei klinische und zwei medizinische Wissenschaftler von einer doch eher überschaubaren Projektförderung in Höhe von bis zu jeweils 165.000 Euro sowie von einer dreijährigen Mitgliedschaft in der *Hertie Academy of Clinical Neuroscience*. Hier möchte man Qualifikationsprofile zukünftiger Neurowissenschaftler gemeinsam mit den geförderten Standorten entwickeln und Nachwuchswissenschaftler auf Führungsaufgaben vorbereiten. Ebenso kann der Nachwuchs im Rahmen einer privilegierten Partnerschaft die an den anderen Standorten vorhandene Infrastruktur nutzen. Pro Standort stehen zur Umsetzung eine Million Euro zur Verfügung: Zwei Drittel von der Hertie-Stiftung und ein Drittel aus Eigenmitteln. Aus 15 Anträgen wurden im letzten Jahr durch eine Jury unter Leitung des Präsidenten der Helmholtz-Gemeinschaft Otmar Wiestler neben dem HIH folgende Standorte ausgewählt: Bonn, Hamburg, Heidelberg/Mannheim, München und Berlin. In fünf bis zehn Jahren wird sich herausstellen, ob der gewählte Ansatz die Hirnforschung in Deutschland tatsächlich weitergebracht hat.

Tübinger Paradeobjekt HIH

Das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung (HIH) gehört zu den Projekten, die die Hertie-Stiftung bisher mit knapp sechzig Millionen Euro am finanzkräftigsten und mit aktueller vertraglicher Bindung bis 2020 auch am längsten unterstützt hat. Das Zentrum wurde 2001 durch die Hertie-Stiftung gemeinsam mit dem Land Baden-Württemberg sowie der Uni Tübingen mit Medizinischer Fakultät und Uniklinikum Tübingen etabliert. Das HIH bildet zusammen mit der Neurologischen Klinik des Uniklinikums das Zentrum für Neurologie. Alleinstellungsmerkmal gegenüber anderen Einrichtungen ist die Kombination von intensiver Forschung am HIH und Krankenversorgung durch die Neurologische Klinik.

Aktuell arbeiten rund dreißig Arbeitsgruppen mit 390 Mitarbeitern in fünf Abteilungen am HIH. Unter den Arbeitsgruppen gibt es zwei Nachwuchsgruppen, eine von Ingrid Ehrlich zu Lernen und Gedächtnis und eine von Simone Meyer zur Molekularen Hirnentwicklung. Eine dritte Nachwuchsgruppe soll im zweiten Quartal 2020 besetzt werden. Am HIH steht einer jährlichen Drittmitteleinwerbung von circa neun Millionen Euro ein Forschungs-Output von mehr als 200 Publikationen gegenüber. Als Leistungsanreiz werden jährlich aus Stiftungsmitteln insgesamt 100.000 Euro als Leistungsprämie für eingeworbene Drittmittel und Publikationen aufs Privatkonto der HIH-Forscher überwiesen.

Viel Lob und wenig Tadel durch Wissenschaftsrat

Der Wissenschaftsrat führte 2015 auf Anfrage Baden-Württembergs eine Evaluierung des HIH durch. Auslöser hierfür war die Hertie-Stiftung, die sich unsicher war, ob eine kontinuierliche Förderung des HIH mit signifikanten Stiftungsmitteln gerechtfertigt ist. Der Wissenschaftsrat lobte die „Katalysatorfunktion" des HIH für den Standort Tübingen. Sowohl an der Einwerbung des DFG-Exzellenzclusters „Werner-Reichardt-Zentrum für Inte-

Mit dem kleinen Roboter „Herr Tie" vermittelt die Hertie-Stiftung Grundschülern Wissen über das Gehirn und seine Funktionen.

Foto: Hertie-Stiftung

grative Neurowissenschaften" und der Etablierung Tübingens als Partnerstandort des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen sei das HIH entscheidend beteiligt gewesen. Ebenso wären hier Strukturen wie gleichberechtigte Abteilungen mit hoher Autonomie und Flexibilität etabliert worden, die Modellcharakter für andere medizinische Einrichtungen hätten. Bemängelt wurde etwa, dass die Rahmenbedingungen in den einzelnen Abteilungen, wie zum Beispiel hinsichtlich der Freistellung von Ärzten für die Forschung unterschiedlich gestaltet seien und es hier einer Angleichung und größtmöglicher Transparenz bedürfe.

Im Nachwuchsgruppenbereich wurde deutlich, dass das Instrument „unabhängige Nachwuchsgruppe" keinen großen Zuspruch am HIH erfahre und dass hier, sowie auch bei Berufungen, ein stärkerer strategischer Ansatz verfolgt aber auch verstärkt externe Expertise ans HIH gebracht werden sollte. Ebenso sei die Einwerbung von Drittmittelprojekten mit hoher Sichtbarkeit wie *Grants* des *European Research Council* sowie DFG-Projekten wie Sonderforschungsbereiche oder Emmy-Noether-Nachwuchsgruppen noch steigerungsfähig. Die positive Stellungnahme des Wissenschaftsrates war ausschlaggebend, dass sich die Stiftung bereit erklärte, die HIH-Förderung zunächst bis 2020 fortzuführen.

Was gibt es sonst noch bei Hertie zu holen?

Die „Hertie-Senior-Forschungsprofessur Neurowissenschaften" ermöglicht Neurologen ab sechzig Jahren, sich in den letzten Berufsjahren an einem Ort ihrer Wahl ausschließlich der Forschung zu widmen. Hierzu müssen Managementaufgaben wie Klinikleitung oder Sprecheramt im Sonderforschungsbereich aufgegeben werden. Der Förderumfang liegt gehaltsorientiert bei einer Million Euro über eine achtjährige Laufzeit. Zusätzlich winkt ein Zuschlag durch die Stiftung bei außergewöhnlichen Forschungsleistungen. Die aufnehmende Einrichtung stellt über die Laufzeit Infrastruktur und Forschungsbudget zur Verfügung. Seit 2006 wurde die Auszeichnung bereits achtmal an männliche Neurologen vergeben.

Eine jüngere Zielgruppe spricht das MyLab-Programm für Ärzte in der Facharztausbildung an. Auf Antragsbasis werden hier jährlich bis zu drei Projekte mit Bezug zu Multipler Sklerose und einem Umfang von jeweils bis zu 400.000 Euro gefördert. Die Mittel können zeitlich flexibel genutzt werden, um eine eigenständige hochqualitative Forschung aufzubauen.

Medizinische Doktoranden, die eine Dissertation zum Thema Multiple Sklerose beabsichtigen, können sich im medMS-Doktorandenprogramm der Stiftung bewerben. Doktoranden winkt unter anderem ein zwölfmonatiges Stipendium mit 800 Euro pro Monat für die praktische Phase der Promotion, für die das Medizinstudium mindestens sechs Monate unterbrochen werden muss. Der Betreuer erhält ein Sachmittelzuschuss von 5.000 Euro. Seit 2016 werden jährlich zwischen vier und acht Promotionen gefördert. Die Antragstellung bei der Hertie-Stiftung erfolgt je nach Maßnahme entweder formlos oder mittels Formatvorlagen. Alles Weitere steht in der Fördermittelrichtlinie, die keine Überraschungen birgt. Anträge werden intern oder durch Hinzuziehung externer Gutachter evaluiert.

Fazit

Als Privatstiftung hat die Hertie-Stiftung in den letzten Jahrzehnten maßgeblich zur Stärkung der Forschung zu Multipler Sklerose und der Neurowissenschaften im Allgemeinen beigetragen. Dabei wurden die Freiheitsgrade, die eine Stiftung gegenüber öffentlichen Förderorganisationen hat, auch durch das Ausprobieren ungewöhnlicher und neuer Förderformate genutzt. Auch im Angesicht ungewisser Erträge aus der Anlage des Stiftungskapitals liegt der Förderschwerpunkt der Hertie-Stiftung zunehmend auf institutioneller Förderung und weniger auf Individualmaßnahmen. Diese sind zwischenzeitlich vom Umfang her eher gering und könnten, was allein das Finanzielle betrifft, ohne Weiteres auch aus Bordmitteln der neurowissenschaftlichen Einrichtungen aufgebracht werden. Zudem stehen dem wissenschaftlichen Nachwuchs heute viele themenoffene Exzellenzprogramme zur Verfügung, die signifikante Mittel zur Verfügung stellen.

Ralf Schreck

Einmaleins: Stiftungen

Eine Stiftung ist eine mitgliederlose Organisation. Stiftungszweck inklusive der Verwendung des Stiftungskapitals sowie Organisationsform werden in einer Stiftungssatzung festgelegt. Die Ausgaben der Stiftung werden in der Regel über Erträge aus der Anlage des Stiftungskapitals gedeckt, können aber durch weitere Mittel wie Zuwendungen aus öffentlicher Hand oder Spenden aufgestockt werden. Stiftungen sind rechtlich nicht einheitlich definiert, und es gibt eine Vielfalt an Rechtsformen mit unterschiedlichen Ausprägungen. So werden private und öffentlich-rechtliche Stiftungen unterschieden.

Rund sechzig Prozent aller Stiftungen sind Förderstiftungen, die Aktivitäten Dritter finanzieren, weitere zwanzig Prozent operative Stiftungen, die den Stiftungszweck zum Beispiel durch Durchführung eigener interner Projekte erfüllen und der Rest beides. Des Weiteren gibt es Unternehmens- und Familienstiftungen, Treuhandstiftungen oder Stiftungs-GmbHs, die im rein rechtlichen Sinn keine Stiftungen sind, sowie Mischformen.

Der Großteil der Stiftungen ist auf Dauer ausgelegt. So gibt es in Deutschland mehr als 250 Stiftungen, die bereits über 500 Jahre alt sind. Hingegen nutzen Verbrauchsstiftungen zur Finanzierung des Stiftungszwecks nicht nur die Erträge, sondern auch das Stiftungskapital und verbrauchen sich so im Laufe der Zeit selbst. Da der Staat möchte, dass möglichst viel Privatvermögen für das Gemeinwohl zur Verfügung steht, räumt er Steuergeschenke ein, wie Abschreibungen und deutlich geringere Unternehmens-, Erbschafts- oder Schenkungsteuer. Damit dabei alles rechtens zugeht, gibt es neben dem Finanzamt Aufsichtsbehörden, die zumeist auf Landesebene in den Regierungspräsidien angesiedelt sind. Diese überwachen regelmäßig den satzungsgemäßen Betrieb einer Stiftung und hier insbesondere den Erhalt der Gemeinnützigkeit.

Für den einzelnen Forscher macht es letztendlich wohl keinen Unterschied, woher das Geld kommt, wenn er seine Fördermittelhistorie um die eine oder andere Stiftung mit wohlklingendem Namen und Renommee ergänzt. Es sei denn, er ist nicht damit einverstanden, wie das Kapital der Stiftung in der Vergangenheit aufgebaut wurde und welche weltanschauliche oder politische Gesinnung hinter Stifter und Stiftung stehen.

Ralf Schreck

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

wegen der Coronakrise fallen vermutlich die meisten für die nächsten Wochen geplanten Veranstaltungen aus oder werden verschoben. Wir haben lange überlegt, ob wir in dieser Ausgabe den Serviceteil mit den Veranstaltungshinweisen überhaupt veröffentlichen sollen. Die Vortrags- und Seminar-Ankündigungen haben wir aus diesem Grund weggelassen, denn bis Mitte Mai wird der Ausnahmezustand bestimmt noch nicht beendet sein. Bei den Kongressen, Workshops und Fortbildungen sieht es etwas anders aus, da diese Kalender einen längeren Zeitraum abdecken. Daher kündigen wir in dieser Ausgabe Veranstaltungen ab dem Monat Juli an – ohne Gewähr, dass sie tatsächlich stattfinden. Bitte schauen Sie auch in die Veranstaltungskalender unserer Website (https://www.laborjournal.de, Rubrik „Termine") – dort versuchen wir, möglichst aktuell zu bleiben.
Ihre eigenen Veranstaltungshinweise dürfen Sie weiterhin gerne an die Mail-Adresse ***verlag@laborjournal.de*** *schicken.*

Kongresse, Tagungen, Symposia

2020

9.7. Halle (Saale)
Medizin-Symposium (Leopoldina) | *Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2707*

11.7.–15.7. Hamburg
9th Congress of European Microbiologists (FEMS2021) | *Info: https://fems2021.org*

12.7.–14.7. Heidelberg
EMBL Conference: Microfluidics – Designing the Next Wave of Biological Inquiry | *Info: www.embl.de/training/events/2020/MCF20-01*

17.7. Berlin
Immune Control and Invasion – 1st International Symposium of the DFG Research Group FOR 2830 (Advanced Concepts in Cellular Immune Control of Cytomegalovirus) | *Info: www.med.uni-wuerzburg.de/cmv-symposium*

19.7.–22.7. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Defining and Defeating Metastasis | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-07*

19.7.–23.7. Ascona (CH)
Conference on Constraints on Species' Ranges and Niche Evolution | *Info: https://duw.unibas.ch/de/csf-2020*

19.7.–24.7. Les Diablerets (CH)
Flow and Transport in Permeable Media – Gordon Research Conference on Interactions Between Fluids, Elements, Materials, Energy and Life in Porous and Fractured Media | *Info: www.grc.org/flow-and-transport-in-permeable-media-conference/2020*

27.7.–31.7. Magdeburg
4th Modelling Symposium – Introducing Deep Neural Networks | *Info: www.noesseltlab.org/events-presentations/4th-modelling-symposium*

2.8.–7.8. Wien (AT)
5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5) | *Info: https://icim5-2020.univie.ac.at*

16.8.–21.8. Greifswald
32nd European Congress of Arachnology (ECA 2020) | *Info: https://eca2020.de*

19.8.–21.8. Bern (CH)
12th European Mucosal Immunology Group Meeting (EMIG 2020) | *Info: https://emig2020.ch*

20.8.–22.8. Berlin
International Hepatitis E Symposium 2020 | *Info: www.rki.de/SharedDocs/Termine/EN/meetings/HepE_Symposium_2020.html*

25.8.–27.8. Berlin
Natural Killer Cells Symposium 2020 | *Info: http://nk-symposium.org*

29.8.–1.9. Heidelberg
EMBL Conference: Transcription and Chromatin | *Info: www.embl.de/training/events/2020/TRM20-01*

29.8.–2.9. Magdeburg
7th International Conference on Auditory Cortex (ICAC2020 | *Info: www.icac2020.de*

30.8.–3.9. Hamburg
10th International Congress on Biocatalysis | *Info: www.biocat-conference.de*

30.8.–4.9. Ascona (CH)
Gut-Brain Communication in Metabolic Control and the Regulation of Energy Homeostasis | *Info: www.gut-brain-2020.uzh.ch/en.html*

2.9. Dresden
Omnilab-Messe: Lab-Supply Dresden | *Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html*

2.9.–5.9. Ebsdorfergrund
Annual Meeting of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN) | *Info: www.dgnn-conference.de*

7.9.–12.9. Würzburg
113th Annual Meeting of the German Zoological Society (DZG Meeting 2020) | *Info: https://dzg-meeting.de/de/home*

8.9.–11.9. Leipzig
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) | *Info: www.dgi-jahrestagung.de*

9.9.–10.9. Düsseldorf
BMFZ-Meeting 2020: Structural Variant Discovery | *Info: http://bmfz.hhu.de*

9.9.–12.9. Hannover
50th Annual Meeting of the German Society for Immunology (DGfI) and 48th Annual Meeting of the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI) | *Info: www.immunology-conference.de*

11.9.–13.9. Berlin
Europhysiology 2020: Meeting of the Physiological Society (TPS), the Scandinavian Physiological Society (SPS), the German Physiological Society (DPG) & the Federation of European Physiological Societies (FEPS) | *Info: http://europhysiology2020.org/prev*

12.9.–15.9. Wien (AT)
33rd Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) | *Info: www.ecnp.eu*

14.9.–17.9. Berlin
PhD Symposium of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC) | *Info: www.mdc-berlin.de/news/events/phd-symposium-1*

14.9.–17.9. Frankfurt/M.
German Conference on Bioinformatics (GCB) | *Info: https://gcb2020.de*

14.9.–17.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Neurovascular Interface | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-08*

15.9.–18.9. Hannover
49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) | *Info: www.immunology-conference.de*

16.9.–18.9. Berlin
53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) | *Info: www.dgti-kongress.de*

16.9.–19.9. Gießen
25. Internationale Tagung der Sektion für Biodiversität und Evolutionsbiologie in der Deutschen Botanischen Gesellschaft | *Info: www.deutsche-botanische-gesellschaft.de*

16.9.–19.9. Würzburg
54. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft / 3rd International Symposium of the CRC/Transregio FungiNet | *Info: www.dmykg-kongress.de*

16.9.–20.9. Oldenburg
Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft (DO-G) | *Info: www.do-g.de*

17.9. Braunschweig
Omnilab-Labormesse Braunschweig | *Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html*

20.9.–22.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Molecular Basis and Evolution of Sexual Dimorphism | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-09*

20.9.–23.9. Göttingen
ProkaGENOMICS 2020 – From Small Viruses to Complex Communities | *Info: www.prokagenomics.org*

20.9.–23.9. Konstanz
German Biophysical Society Meeting of the DGfB (Deutsche Gesellschaft für Biophysik) | *Info: www.uni.kn/biophys2020*

22.9.–25.9. Innsbruck (AT)
115. Jahrestagung der Anatomischen Gesellschaft | *Info: www.115th-innsbruck.com*

23.9.–25.9. Frankfurt/M.
2nd Frankfurt Cancer Conference: From Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy | *Info: www.frankfurtcancerconference.org*

23.9.–25.9. Ulm
8th Annual German Stem Cell Network (GSCN) Conference | *Info: www.gscn.org*

24.9.–26.9. Lübeck
3rd Symposium on Regulatory Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors (RAB Symposium 2020) | *Info: www.rab-symposium.org/home*

25.9.–27.9. Frankfurt/M.
22nd Annual Meeting of Young Active Research in Endocrinology (YARE 2020) | *Info: www.yare-endo.de/jahrestagung.html*

28.9.–30.9. Wien (AT)
Genetics of Adaptation: From Single Loci to Polygenic Traits – 25th Graduate Meeting Evolutionary Biology of the German Zoological Society (DZG) | *Info: www.dzg-ev.de/fachgruppen/evolutionsbiologie/aktuelles*

28.9.–2.10. Leipzig
Jahrestagung 2020 der Deutschen Gesellschaft für Limnologie (DGL) | *Info: www.ufz.de/dgl2020/*

30.9. Münster
Omnilab-Messe: Lab-Supply Münster | *Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html*

30.9.–2.10. Berlin
30th Annual Conference of the German Society for Cytometry (DGfZ) | *Info: www.dgfz.org*

30.9.–2.10. Jena
16th Conference of the International Society of Tryptophan Research (ISTRY) | *Info: www.istry2020.com*

30.9.–3.10. Heidelberg
EMBL Conference: Molecular Mechanisms in Evolution and Ecology | *Info: www.embl.de/training/events/2020/EAE20-01*

1.10. Berlin
Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | *Info: www.jobvector.de/karrieremesse*

1.10.–2.10. Tübingen
Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2020 | *Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2020*

3.10.–6.10. Seeon
11th International Kloster Seeon Meeting on Angiogenesis and Young Investigators Meeting | *Info: www.vwfb.de*

5.10.–7.10. Berlin
11th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair / 18th International Conference on Brain Edema and Cellular Injury | *Info: www.neurorepair-symposium.de*

5.10.–9.10. Hannover
9th International Conference on Functional-Structural Plant Models (FSPM2020): Toward Computable Plants | *Info: www.fspm2020.net*

6.10.–9.10. Köln
Cilia 2020 – European Cilia Conference | *Info: www.cilia2020.org*

7.10.–8.10. Lausanne (CH)
ILMAC Lausanne, Fachmesse für Prozess- und Labortechnologie | *Info: www.ilmac.ch/de-CH/lausanne/uebersicht.aspx*

7.10.–10.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-10*

8.10.–10.10. Berlin
VAAM Discussion Meeting on Microbial Cell Biology | *Info: https://vaam.de/media/microbial_cell_biology_2020_flyer.pdf*

9.10.–10.10. Augsburg
20. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) | *Info: www.aal-tagung.de*

9.10.–10.10. Freiburg
Symposium: Neuronal Representation – From Synapses & Microcircuits to Behaviour | *Info: https://symposium-neurorep-2020.de*

13.10.–14.10. Heidelberg
EMBO | EMBL | HHMI Conference: Gender Roles and Their Impact in Academia | *Info: www.embl.de/training/events/2020/GRA20-01*

19.10.–22.10. München
analytica 2020 – 27. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference | *Info: www.analytica.de*

21.10.–24.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-11*

22.10.–25.10. Bonn
RNA Biochemistry Meeting 2020 and Workshop RNA Tertiary Structure | *Info: www.rna-biochemistry.de/wp/meeting-2020*

28.10. Hamburg
Omnilab-Messe: Lab-Supply Hamburg | *Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html*

2.11.–4.11. Weimar
24th Meeting on Signal Transduction | *Info: https://sigtrans.de/meeting*

4.11.–5.11. Heidelberg
EMBL Science and Society Conference: Our House is Burning – Scientific and Societal Responses to Mass Extinction | *Info: www.embl.de/training/events/2020/SNS20-01*

5.11.–6.11. Wien (AT)
18th Annual VBC PhD Programme Symposium | *Info: www.training.vbc.ac.at/phd-programme/vbc-student-symposium*

8.11.–11.11. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-12*

15.11.–28.11. Heidelberg
EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology | *Info: www.embl.de/training/events/2020/OMX20-01*

16.11.–19.11. Düsseldorf
Medica 2020 | *Info: www.medica.de*

20.11. Düsseldorf
Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | *Info: www.jobvector.de/karrieremesse*

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

2021

26.1.–27.1. Frankfurt/M.
Conference on Advances in Chemical Biology | *Info: https://dechema.de/ChemBio_21.html*

8.2.–11.2. Wien (AT)
12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology | *Info: www.*worldmeeting.org

2.3.–5.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface | *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-01*

10.3.–13.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Friend or Foe: Transcription and RNA Meet DNA Replication and Repair | *Info: www.embo-embl-symposia.org*

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

Workshops

2020

18.7.–22.7. Berlin
45th Annual International Herpesvirus Workshop | *Info: www.herpesvirusworkshop.com/2020*

27.7.–30.7. Bad Herrenalb
Dechema Summer School Biotransformations 2020 | *Info: https://dechema-dfi.de/Biotransformations2020.html*

3.8.–6.8. Frankfurt/M.
EMBO Workshop: Molecular Biology of Archaea | *Info: https://meetings.embo.org/event/20-archaea*

24.8.–28.8. Berlin
Ecological Immunology Workshop: Resistance, Tolerance and Symbionts | *Info: www.bcp.fu-berlin.de/en/biologie/arbeitsgruppen/zoologie/ag_rolff*

27.8.–28.8. Wien (AT)
Vienna BioCenter Summer School Symposium | *Info: http://seminars.viennabiocenter.org*

2.9.–4.9. Wien (AT)
Proteomics Workshop | *Info: http://seminars.viennabiocenter.org/seminars.php?display=seminar/3527*

2.9.–5.9. Heidelberg
EMBL Workshop: Chemical Biology 2020 | *Info: www.embl.de/training/events/2020/CHB20-01*

7.9.–8.9. Würzburg
Symposium on Insect Timinig | *Info: https://dzg-meeting.de/de/symposia-workshops*

8.9. Würzburg
Workshop on Text Mining and Semantic Search on Biodiversity Literature with BIOfid | *Info: https://dzg-meeting.de/de/symposia-workshops*

13.9.–16.9. Berlin
EMBO Workshop: Molecular and Cell Biology of Septins | *Info: https://meetings.embo.org/event/20-septins*

13.9.–17.9. Berlin
28th International Complement Workshop: Germany is the Home of Complement – Bring Complement back to its Roots to Paul Ehrlich | *Info: www.icw2020.de*

13.9.–18.9. Seefeld (AT)
EMBO Workshop: Modularity of Signalling Proteins and Networks | *Info: https://meetings.embo.org/event/20-septins*

16.9.–18.9. Berlin
26th International Workshop on Single Molecule Spectroscopy and Super-resolution Microscopy in the Life Sciences | *Info: www.picoquant.com/events*

21.9.–22.9. Freiburg
Qualitative Evidenzsynthesen – GRADE-CERQual-Workshop des Instituts für Evidenz in der Medizin (IfEM) | *Info: www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin/workshops.html*

22.9.–25.9. Martinsried
EMBO Workshop: The Inflammasomes – The Next Frontier | *Info: https://meetings.embo.org/event/20-inflammasomes*

29.9.–30.9. Kaiserslautern
Novel Insights into Pyrrolizidine Alkaloid Toxicity and Implications for Risk Assessment | *Info: www.dgpt-online.de/fileadmin/user_upload/DGPT/Veranstaltungen/PA-Workshop2020_savethedate.pdf*

28.10.–31.10. Heidelberg
EMBL Workshop: Neuroepigenetics – From Cells to Behaviour and Disease | *Info: www.embl.de/training/events/2020/NEG20-01*

6.12.–8.12. Heidelberg
EMBO Workshop: *In situ* Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling | *Info: www.embl.de/training/events/2020/ISS20-01*

Fortbildungen, Kurse 2020

BIOCHEMIE

6.7.–9.7. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung Proteine | *Info: www.lab-academy.de*

7.9.–14.9. Hamburg
EMBO Practical Course: Membrane Protein Expression, Purification and Characterization (mPEPC2) | *Info: https://meetings.embo.org/event/20-mpepc2*

9.9.–11.9. Heidelberg
Promocell Academy: Enzymatische Analysen und Enzymkinetik | *Info: www.promocell-academy.com*

12.10.–13.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs SDS-PAGE | *Info: www.promocell-academy.com*

BIOTECHNOLOGIE

13.8.–21.8. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: GMP Biotech Summer School | *Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp_english*

2.9.–5.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Biotech and Pharma Summer School – From Target to Market | *Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma*

MIKROSKOPIE

6.7.–11.7. Heidelberg
EMBL Course: Super-Resolution Microscopy | *Info: www.embl.de/training/events/2020/MIC20-03*

23.8.–31.8. Heidelberg
EMBO Practical Course: Cryo-Electron Microscopy and 3D Image Processing | *Info: www.embl.de/training/events/2020/CRY20-01*

1.10.–2.10. Heidelberg
Promocell Academy: Fluoreszenzmikroskopie lebender Zellen | *Info: www.promocell-academy.com*

14.10.–15.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Licht- und Fluoreszenzmikroskopie | *Info: www.promocell-academy.com*

IN SILICO

21.9.–24.9. Berlin
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop | *Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses*

28.9.–2.10. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | *Info: www.embl.de/training/events/2020/DAT20-02*

30.9.–1.10. Saarbrücken
Klinkner-Seminar: Datenmanagement in Datenbanken | *Info: www.klinkner.de*

3.10.–9.10. Heidelberg
EMBO Practical Course: Advanced Methods in Bioimage Analysis | *Info: www.embl.de/training/events/2020/BIA20-01*

14.10.–16.10. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | *Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses*

NEUROBIOLOGIE

10.7.–11.7. Freiburg
Anatomie und Funktionsweise des menschlichen Gehirns – Sommerkurs der Freiburger Akademie für Universitäre Weiterbildung (FRAUW) | *Info: www.wb.uni-freiburg.de/wb/angebote/gehirn*

21.9.–25.9. Magdeburg
NWG-Methodenkurs: Imaging and Optical Stimulation Techniques in Neuroscience | *Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2020*

PCR

23.9.–25.9. Heidelberg
Promocell Academy: PCR und qPCR in der Lebensmittelanalytik | *Info: www.promocell-academy.com*

12.10.–13.10. München
Lab-Academy-Basiskurs: Realtime-PCR | *Info: www.lab-academy.de*

14.10.–16.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Real Time PCR | *Info: www.promocell-academy.com*

MIKROBIOLOGIE

1.7.–2.7. Heidelberg
Promocell Academy: Mikrobiologie, Reinraumkontamination, Monitoring, geeignete Dekontaminationsmaßnahmen | *Info: www.promocell-academy.com*

6.7.–7.7. Heidelberg
Promocell Academy: Grundlagen der mikrobiellen Fermentation | *Info: www.promocell-academy.com*

14.9.–16.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Mikrobiologie und Einführung in die Qualitätskontrolle | *Info: www.promocell-academy.com*

MOLEKULARBIOLOGIE

6.7.–10.7. München
Lab-Academy-Praxiskurs: Molekularbiologie | *Info: www.lab-academy.de*

13.7.–25.7. München
Lab-Academy-Fortbildung: Fachkraft Molekularbiologie | *Info: www.lab-academy.de*

19.7.–24.7. Heidelberg
EMBO Practical Course: Molecular Geobiology | *Info: www.embl.de/training/events/2020/GEO20-01*

31.8.–4.9. Heidelberg
EMBL Course: Gene Expression at Spatial Resolution | *Info: www.embl.de/training/events/2020/SPA20-01*

1.9.–4.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie | *Info: www.promocell-academy.com*

10.9.–11.9. München
Lab-Academy-Basiskurs: *In situ* Hybridisierung | *Info: www.lab-academy.de*

14.9.–19.9. Heidelberg
EMBL Course: Liquid Biopsies | *Info: www.embl.de/training/events/2020/LIQ20-01*

27.9.–2.10. Heidelberg
EMBL Course: Genome Engineering: CRISPR/Cas | *Info: www.embl.de/training/events/2020/GEE20-01*

MOLEKULARBIOLOGIE

5.10.–6.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Next-Generation-Sequencing und Einzelmolekül-Sequenzierung | *Info: www.lab-academy.de*

12.10.–15.10. Heidelberg
EMBL Course: FFPE/cfDNA NGS Library Prep for Genome and Methylome Analysis | *Info: www.embl.de/training/events/2020/DNA20-01*

KARRIERE

2.7. Bonn
DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=14*

6.7. Bonn
DHV-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=26*

21.7. Mannheim
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=19*

14.8. Berlin
DHV-Seminar: Berufungspraxis aktuell | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=18*

3.9. Bonn
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=17*

14.9. Bonn
DHV-Seminar: Fundraising für Hochschulen | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=57*

17.9.–18.9. Mannheim
DHV-Workshop: Praxistraining für Berufungsverhandlungen | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=21*

22.9. Mannheim
DHV-Seminar: Wissenschaftliche Karriere und Selbstpräsentation | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=6*

KARRIERE

2.10. Berlin
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=19*

2.10. Bonn
DHV-Seminar: Ausgründungen von öffentlichen Wissenschaftseinrichtungen (Spin-offs) | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=38*

7.10. Bonn
DHV-Workshop: Forschungsförderung strategisch nutzen | *Info: www.dhvseminare.de/index.php?module=010700&event=54*

LABOR-MANAGEMENT

1.9.–4.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | *Info: http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020*

2.9.–4.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists | *Info: http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020*

7.9.–9.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Female Scientists | *Info: http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020*

8.9. Berlin
DHV-Workshop: Stressmanagement | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

15.9.–16.9. Freising
Klinkner-Seminar: Datenintegrität im analytischen GxP-Labor | *Info: www.klinkner.de*

15.9.–17.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | *Info: http://lab-management.embo.org/dates/ell-pd-2020*

16.9.–19.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Lab 4.0 Summer School – Get Your Laboratory Ready for the Future | *Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4*

LABOR-MANAGEMENT

28.9.–29.9. Saarbrücken
Klinkner-Seminar: Der Weg zur agilen und digitalisierten Organisation – Kompetenzen und Methoden | *Info: www.klinkner.de*

29.9.–1.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | *Info: http://lab-management.embo.org/dates/tr-pm-2020*

6.10. Freiburg
Nachhaltigkeit im Labor – Forschungs- und Laborprozesse nachhaltig gestalten | *Info: http://niub-nachhaltigkeitsberatung.de*

6.10.–9.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | *Info: http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020*

19.10. München
Klinkner-Seminar (Analytica Special): Trends im LIMS-Umfeld | *Info: www.klinkner.de*

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

14.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs | *Info: www.lifescience-akademie.de*

14.9.–15.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der HPLC und der Massenspektrometrie | *Info: www.lifescience-akademie.de*

14.9.–16.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs, Grundlagen der Massenspektrometrie und moderne Anwendungen | *Info: www.lifescience-akademie.de*

15.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie | *Info: www.lifescience-akademie.de*

16.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender | *Info: www.lifescience-akademie.de*

IMMUNOLOGIE

1.7.–2.7. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Troubleshooting | *Info: www.promocell-academy.com*

16.7.–19.7. München
Lab-Academy-Vertiefungskurs: ELISA | *Info: www.lab-academy.de*

14.9.–15.9. München
Lab-Acad.-Grundkurs: Immunfluoreszenz | *Info: www.lab-academy.de*

29.9.–30.9. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs | *Info: www.promocell-academy.com*

5.10.–7.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Aufbaukurs | *Info: www.promocell-academy.com*

12.10.–13.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Troubleshooting | *Info: www.promocell-academy.com*

ZELLEN UND GEWEBE

2.9.–3.9. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests | *Info: www.promocell-academy.com*

8.9.–11.9. Heidelberg
Promocell Acad.: Basiskurs Zellkultur | *Info: www.promocell-academy.com*

14.9.–16.9. Heidelberg
Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur | *Info: www.promocell-academy.com*

17.9.–18.9. Heidelberg
Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle | *Info: www.promocell-academy.com*

ZELLEN UND GEWEBE

21.9.–22.9. Heidelberg
Promocell Academy: Durchflusszytometrie | *Info: www.promocell-academy.com*

23.9.–25.9. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting | *Info: www.promocell-academy.com*

29.9.–30.9. Heidelberg
Promocell Academy: Immunzytochemie und fluoreszente Lebendzellmarker in Zellkulturen | *Info: www.promocell-academy.com*

6.10.–7.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Primärzellkultur | *Info: www.promocell-academy.com*

8.10.–9.10. Heidelberg
Promocell Academy: Primärkultur aus Tumorgewebe | *Info: www.promocell-academy.com*

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

3.9. Lahr
Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren | *Info: www.klinkner.de*

6.9.–7.9. Münster
2nd International Monasterium Laboratory Training Course: Hair Biology & Translational Hair Research in a Nutshell | *Info: www.monasteriumlab.com/news*

8.10.–9.10. München
Lab-Academy-Basiskurs: Validierung bioanalytischer Methoden | *Info: www.lab-academy.de*

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen". Kurze Terminhinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

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

Stellenanzeigen

SH Schleswig-Holstein
Der echte Norden

Im Landesamt für soziale Dienste Schleswig-Holstein ist zum nächstmöglichen Termin eine Stelle als

Laborleiter / Wissenschaftlicher Mitarbeiter (m/w/d) im Dezernat 34 – Umweltbezogener Gesundheitsschutz

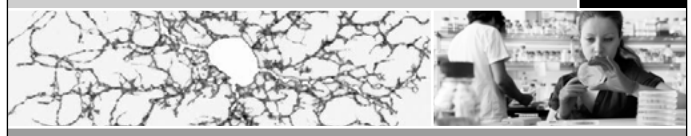
auf Dauer in Vollzeit zu besetzen.

Nähere Informationen zu dieser Stellenausschreibung finden Sie unter www.schleswig-holstein.de (Service / Für Bürger/innen / Stellenmarkt / Öffentliche Ausschreibung).

Ihre aussagekräftige Bewerbung mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte bis zum **30. April 2020**, gerne in elektronischer Form (bewe.lasd@lasd.landsh.de), an den

Direktor des Landesamtes für soziale Dienste Schleswig-Holstein, Steinmetzstraße 1-11, 24534 Neumünster

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:
May 1, 2020

Next deadline:
November 15, 2020

> Epigenetics
> Neurobiology
> Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel — Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

Sie suchen einen neuen Job?

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (https://www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.php?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format bzw. als HTML-Datei aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 5-2020 (erscheint am 8.5.2020)	**24.4.2020**
Ausgabe 6-2020 (erscheint am 9.6.2020)	**22.5.2020**
Ausgabe 7/8-2020 (erscheint am 8.7.2020)	**24.6.2020**
Ausgabe 9-2020 (erscheint am 1.9.2020)	**17.8.2020**
Ausgabe 10-2020 (erscheint am 13.10.2020)	**28.9.2020**
Ausgabe 11-2020 (erscheint am 11.11.2020)	**28.10.2020**
Ausgabe 12-2020 (erscheint am 10.12.2020)	**26.11.2020**

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. Rufen Sie uns einfach an (0761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de").

JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN

Am **Institut für Virologie, Fachbereich Veterinärmedizin,** ist ab 01.06.2020 eine **Vollzeitstelle** mit einer/einem

Technischen Assistentin/Assistenten

unbefristet zu besetzen. Bei Vorliegen der tariflichen Voraussetzung erfolgt die Vergütung nach Entgeltgruppe 9b Tarifvertrag Hessen (TV-H).

Aufgaben:
- Eigenständige Durchführung anspruchsvoller virologischer und labordiagnostischer Arbeiten unter Sicherheitsstufe 2 und 3**, insbesondere die anspruchsvolle Arbeit mit dem humanpathogenen Tollwutvirus
- Etablierung und Haltung von Zellkulturlinien
- Elektronenmikroskopie (z. B. Negativkontrastierung, Herstellung von Schnitten und Netzen einschließlich Qualitätskontrolle)
- Anwendung molekularer Techniken (PCR, RT-PCR, qPCR, NS Aufarbeitung und Sequenzierung, Klonierung) auf gehobenem Niveau
- Mitarbeit im Qualitätsmanagement nach DIN ISO 17025:2018 (Mitwirkung bei Audits im QM-System und Durchführung von Schulungen, Überwachung von Geräten, Validierung von Untersuchungsverfahren, Teilnahme an externen und internen Ringversuchen)
- Laborganisation und Bestellwesen

Anforderungsprofil:
- Abgeschlossene Ausbildung als MTA, BTA oder eine andere vergleichbare Berufsausbildung
- Profunde Erfahrungen in anspruchsvollen Techniken der Virologie, Mikrobiologie, Zellbiologie, Elektronenmikroskopie und Molekularbiologie
- Hoher Grad an technischem Verständnis und manuelles Geschick
- Fundierte Kenntnisse und einschlägige Erfahrungen im Bereich der Proteinexpression und Proteinaufreinigung
- Kenntnisse im Umgang mit infektiösen Agenzien der Sicherheitsstufen 2 und 3**
- Hohe Eigenständigkeit, hohes Verantwortungsbewusstsein, Organisationstalent und Fähigkeit zu abstraktem Denken
- Sehr gute Englischkenntnisse

Die Justus-Liebig-Universität Gießen versteht sich als eine familiengerechte Hochschule. Bewerberinnen und Bewerber mit Kindern sind willkommen. Ehrenamtliches Engagement wird in Hessen gefördert. Soweit Sie ehrenamtlich tätig sind, wird gebeten, dies in den Bewerbungsunterlagen anzugeben, wenn das Ehrenamt für die vorgesehene Tätigkeit förderlich ist. Eine Teilung der Stelle in zwei Halbtagsstellen ist nach dem Hessischen Gleichberechtigungsgesetz grundsätzlich möglich.

Ihre Bewerbung (keine E-Mail) richten Sie bitte unter Angabe der **Referenznummer 215/10** mit den üblichen Unterlagen bis zum **04.05.2020** an **Herrn Dr. Mathias König, Institut für Virologie, Schubertstraße 81, 35392 Gießen.** Bewerbungen Schwerbehinderter werden – bei gleicher Eignung – bevorzugt. Wir bitten, Bewerbungen nur in Kopie und ohne Hefter/Hüllen vorzulegen, da diese nach Abschluss des Verfahrens nicht zurückgesandt werden.

EBERHARD KARLS UNIVERSITÄT TÜBINGEN

© realgrün Landschaftsarchitekten

International PhD Program in Biomedicine

The University of Tübingen, Germany, has an open call for **fully funded PhD student positions.** We are looking for highly motivated graduates holding a Master's degree to join our recently funded DFG Research Training Group

cGMP: From Bedside to Bench (GRK 2381)

aiming to gain critical new insights into cGMP's role in cancer, cardiovascular diseases, and neurological disorders.

We offer an exceptional research and educational environment:
- **Multidisciplinary projects** covering biochemistry, biophysics, cell signaling, neurobiology, pharmacology, physiology
- **State-of-the-art technologies** including transgenic mouse models and advanced bio-imaging
- **Structured qualification program** with workshops, summer schools, soft skill courses, conferences, optional internships in the pharmaceutical industry
- **Strong international networking** including internships in Boston (e.g. at Harvard Medical School)

How to Apply:
https://uni-tuebingen.de/en/141767

Application Deadline:
July 15, 2020[1]

DFG GRK 2381

[1] Disabled candidates will be given preference over other equally qualified applicants. The University seeks to raise the number of women in research and teaching and urges qualified women to apply.

Sie möchten eine Stellenanzeige schalten?

Print

Stellenanzeigen Print

Format	*Breite x Höhe in mm*	*s/w*	*farbig*
1/1 Seite	185 x 260	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 440,-	€ 640,-

Millimeterpreise	*s/w*	*farbig*
90 mm breit	€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit	€ 13,60	€ 18,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen (ab 65 mm Höhe) inklusive.
Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben.
Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse *stellen@laborjournal.de*.

Werbeagenturen gewähren wir 15 Prozent Provision.

Online

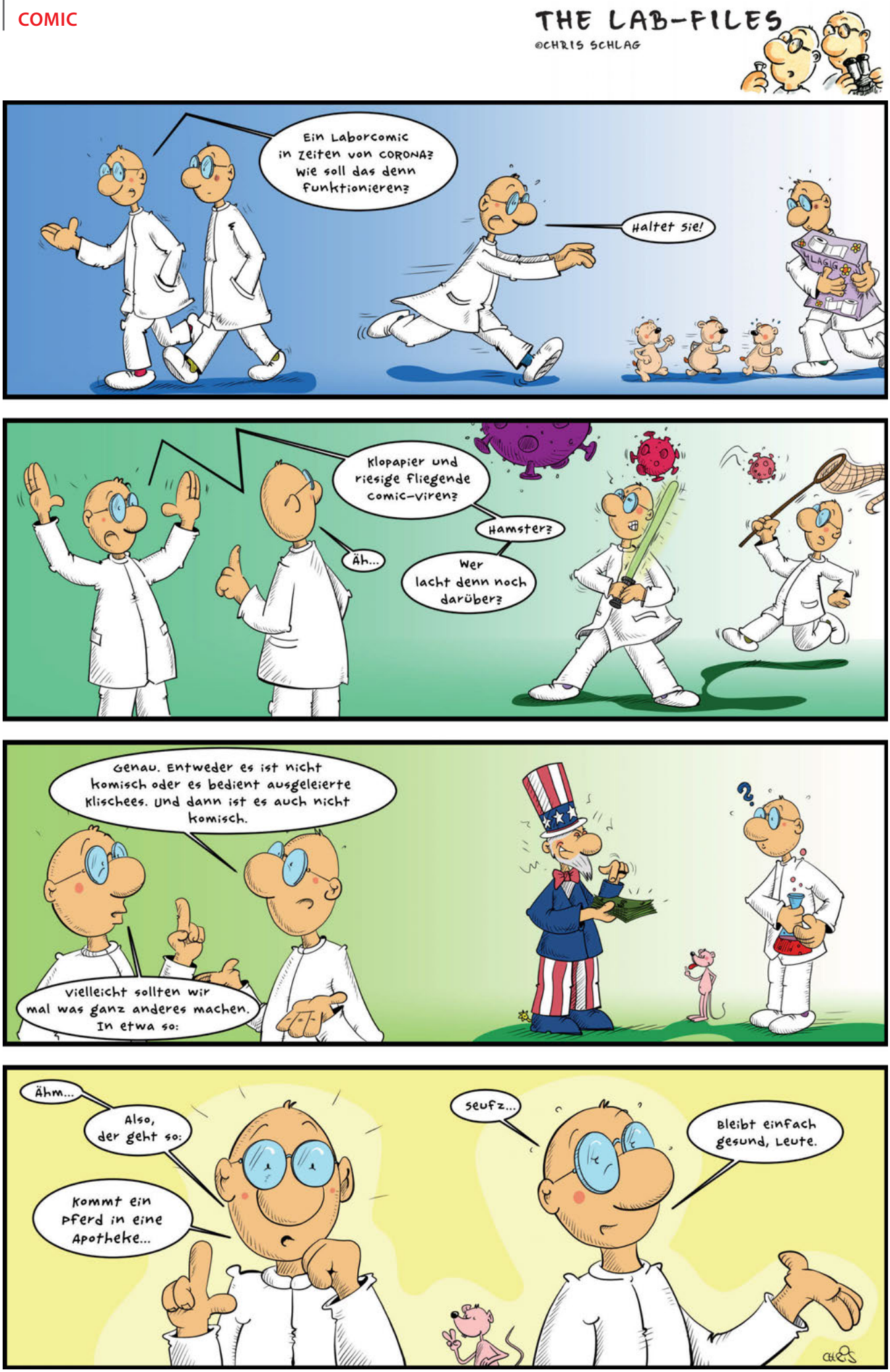
Stellenanzeigen Online Premium
Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite *www.laborjournal.de* (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.
PDF-, HTML-Format: € 600,-/Monat

Stellenanzeigen Online Classic
PDF-Format oder HTML-Format: € 430,-/Monat

Stellenanzeigen im PDF-Format
Die Datei sollte nicht größer als 400 kB sein.

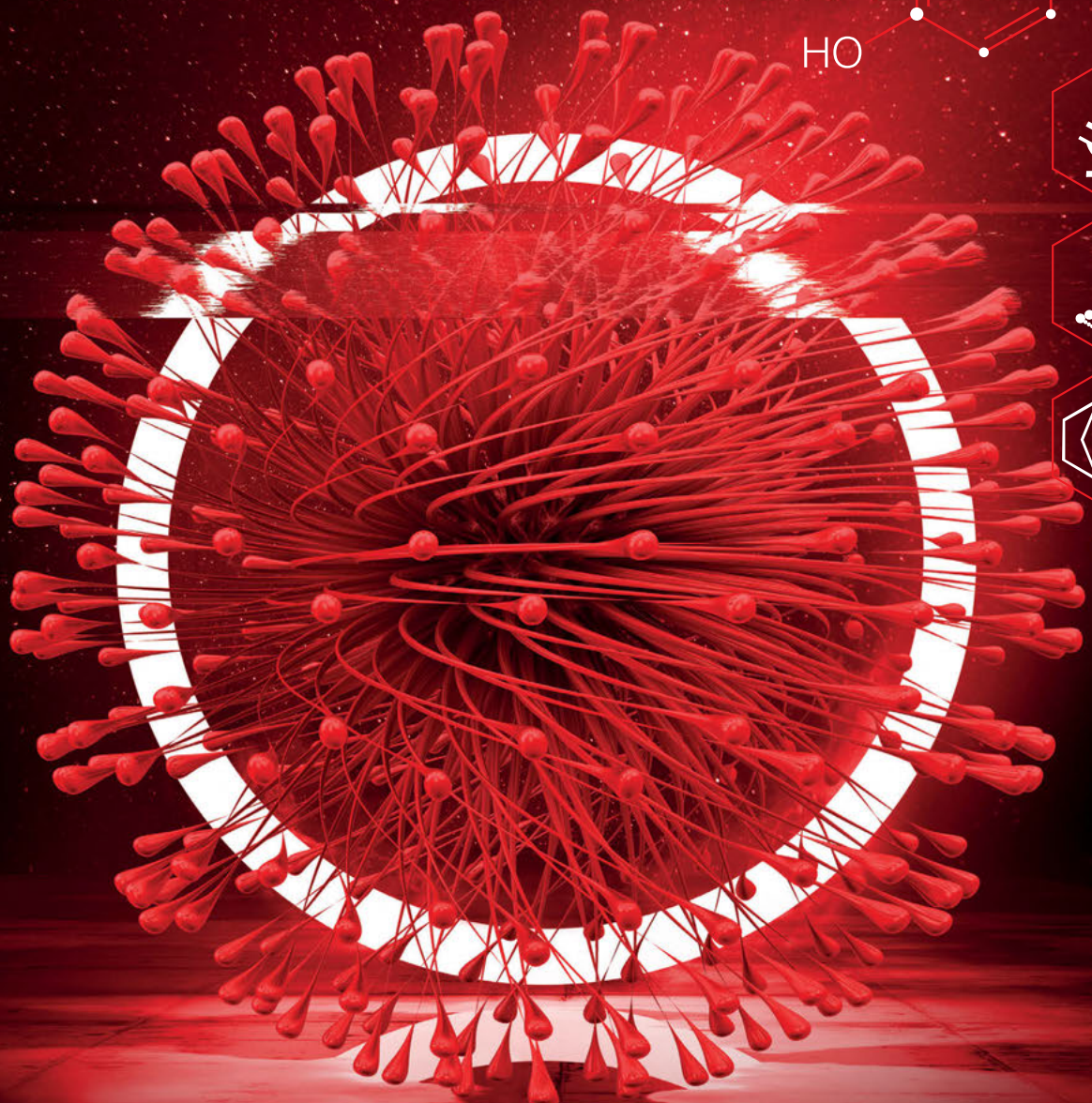
Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an *stellen@laborjournal.de* oder rufen Sie uns an (+49(0)761/292 5885). Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Zahlungsbedingungen
Zahlung sofort ohne Abzug.
Alle Preise zuzüglich Mehrwertsteuer.


THE LAB-FILES
©CHRIS SCHLAG
Ein Laborcomic in Zeiten von CORONA? Wie soll das denn funktionieren?
Haltet sie!
KLAGIG
Klopapier und riesige fliegende comic-viren?
Äh...
Hamster?
Wer lacht denn noch darüber?
Genau. Entweder es ist nicht komisch oder es bedient ausgeleierte Klischees. Und dann ist es auch nicht komisch.
Vielleicht sollten wir mal was ganz anderes machen. In etwa so:
Ähm...
Also, der geht so:
Kommt ein Pferd in eine Apotheke...
Seufz...
Bleibt einfach gesund, Leute.

Neugier

Wir öffnen **neue Welten**



Mit unserem Sortiment
aus **über 30.000 Artikeln**
finden Sie immer
das Richtige, um
voranzukommen.

carlroth.de

Unsere Mission:
Ihre Vision.

CARL ROTH®

NEW ENGLAND BioLabs® GmbH

be INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE

The *heart* of the matter

NEBNext® Ultra™ II DNA & RNA Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on" Zeit exzellente und komplexe Libraries.
Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. im Fragmentation System, in RNA-seq, Single Cell/Low Input RNA-seq oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfit-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.
Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/ultra2

NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit for Illumina®: Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen

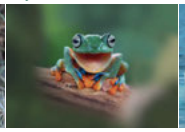
ULTRA II DNA WORKFLOW:

End Repair/ dA-Tailing → Adaptor Ligation → Clean Up/ Size Selection → PCR Enrichment → Clean Up

Kompletter Workflow

- < 15 Minuten „Hands on" Zeit
- nur 2:30 bis 3:00 Stunden gesamt
- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Exome Capture, ChIP-seq, Nice-Seq, Cut&Run-Seq, FFPE-Material, cfDNA ...

EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfit-Conversion	Directional & non-directional RNA-seq	Enzymatic DNA Fragmentation System	Single Cell/Low Input RNA Library Prep
			

One or more of these products are covered by patents, trademarks and/or copyrights owned or controlled by New England Biolabs, Inc. For more information, please email us at gbd@neb.com.
The use of these products may require you to obtain additional third party intellectual property rights for certain applications. ILLUMINA® is a registered trademark of Illumina, Inc.
© Copyright 2020, New England Biolabs, Inc.; all rights reserved.