

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

11/2021

Klimakatastrophe



Hilft Biotech?

HUNGERSPIELE

Bäume auf
CO₂-Entzug

CORONA-GESPRÄCH

Zukünftiges Leben
mit SARS-CoV-2

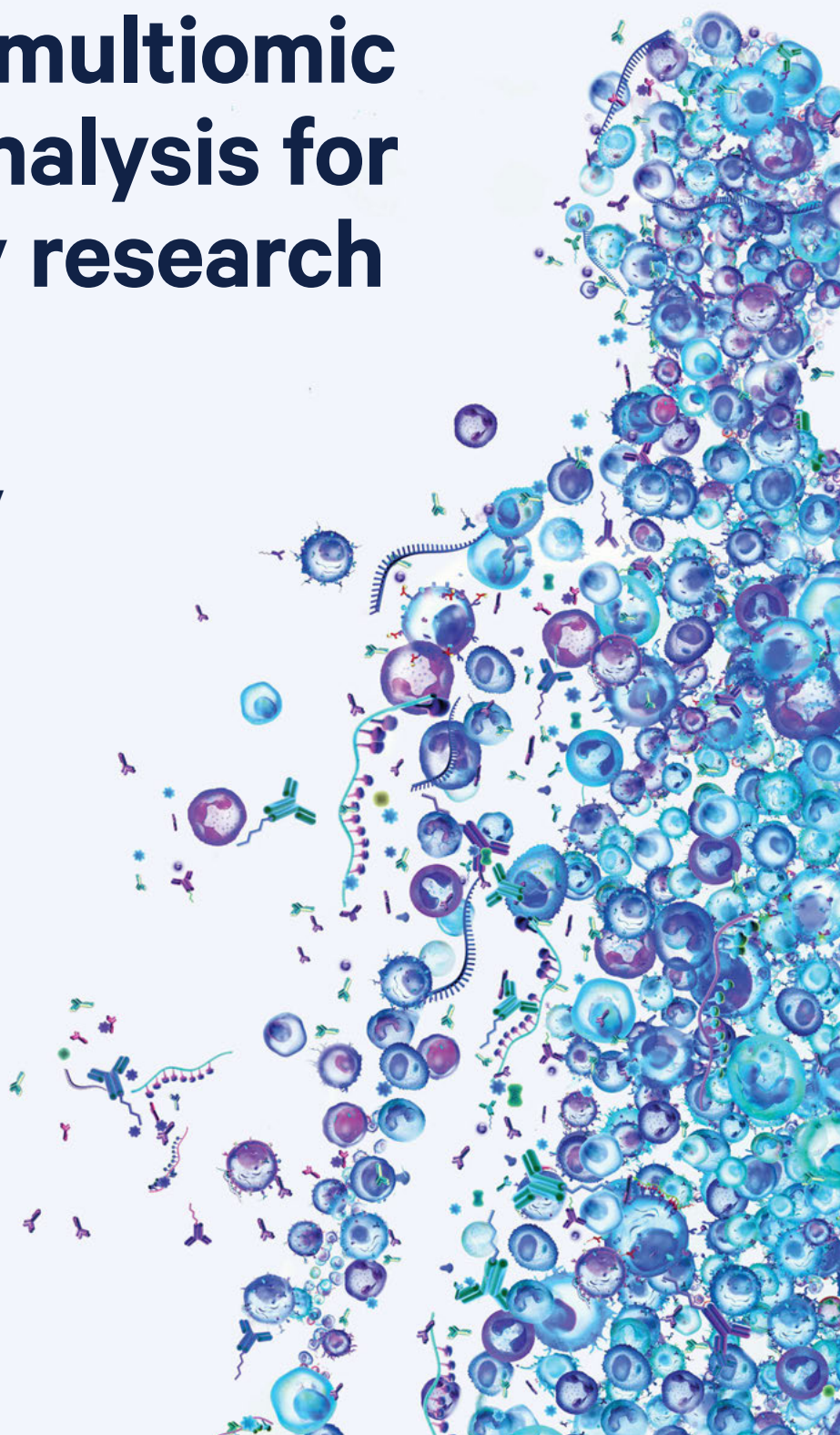
AUFGEHOLT

Isothermale
Amplifikation

Harnessing multiomic single cell analysis for immunology research

Free eBook: Explore Multiomic Cytometry

To fully capture immune cell heterogeneity and function, and characterize the complex immune responses in disease, scientists need an ultra-high parameter view of individual immune cells. Introducing Multiomic Cytometry from 10x Genomics—a technique that allows you to paint a more complete picture of immune complexity, beyond the single-parameter readouts of traditional cytometry approaches.



Download our eBook to learn more:
10xgenomics.com/multiomic-cytometry-ebook

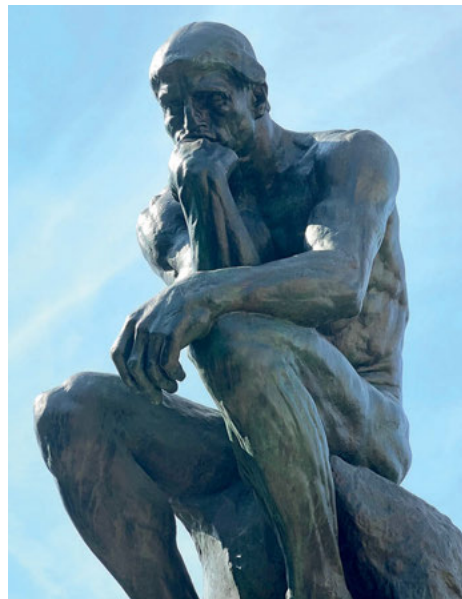
10x
GENOMICS

Fotos: Kai Herfort



“

”



„Was tun?“, sprach Zeus. „Die Götter sind besoffen.“

Wir lassen es einfach nicht an uns heran, ansonsten könnten wir es wohl gar nicht ertragen: Die Klimakatastrophe kommt. Sie kommt zu uns, hierhin – dort, wo wir wohnen. Und wir brauchen auch nicht zu denken, dass das nur unsere Kinder und Enkel betrifft. Nein, die meisten von uns werden die Auswirkungen selbst erleben, oder haben sie bereits erlebt. Extremwetter mit Dürren, Überschwemmungen und langen Hitzeperioden. Mehr Tropenkrankheiten, mehr Allergien, steigende Meeresspiegel. Wassermangel. Das ganze Programm eben.

Irgendwo, wahrscheinlich ganz am Rande unseres Großhirns, aber sitzt der Glaube, dass wir das mit unserem überlegenen Verstand und der Leistung unserer Ingenieure schon irgendwie hinkriegen. Zur Not jeder für sich alleine: Klimaanlage installieren, einen Brunnen bohren, Energie-Autarkie durch Photovoltaik und Batterien, Vorratshaltung und so weiter. Vergessen wir dabei aber nicht Elektrozaun und Kameraüberwachung – zur Abwehr all derer, die sich den ganzen Schnickschnack nicht mehr leisten können und mal gucken wollen, was wir so im Keller haben.

Glauben wir wirklich, dass die Klimakatastrophe bei uns keine Auswirkungen auf unsere gesellschaftlichen Verhältnisse haben wird? Dass es nicht mehr Armut und damit auch Konflikte geben wird? In einer globalisierten Welt, in der wir es bereits schmerzhaft zu spüren bekommen, wenn in China ein Hafen wegen Corona ausfällt? Nein, wir wissen, dass es schlimm ausgehen wird, aber offensichtlich haben wir im Hirn eine Schranke zum Bewusstsein aufgebaut. Eine Hirn-Hirn-Schranke sozusagen.

Vielleicht sind wir aber auch Opfer einer Hirnwäsche geworden. Der am häufigsten gesprochene Satz in amerikanischen Spielfilmen lautet: „Alles wird gut!“ Wer also jahrelang sol-

che Filme guckt, könnte das irgendwie verinnerlicht haben. Gleichzeitig – zudem befeuert durch Trump, Putin und Co. – verbreitet sich das Märchen, es gäbe zu einem einzigen Sachverhalt mehrere Wahrheiten und alternative Fakten. Wenn Sie jetzt gerade ein leichtes Beben spüren, so lag dessen Epizentrum beim früheren Königsberg, wo Immanuel Kant gerade eine Vierteldrehung in seinem Grab vollführt hat. Der Arme.

Das Problem mit der Wahrheit, den Fakten und deren Wahrnehmung hat natürlich tiefere Ursachen. Vor Darwin war die Sache noch ziemlich eindeutig. Es gab Gottes Wahrheit – und die galt für alle. Interpretiert und zurechtgebogen wurde diese durch die Kirche. Mit dem aufkommenden Individualismus verlagerte sich aber das Zentrum. Es ging nicht mehr darum, in seinem Leben Gott zu genügen, sondern – überspitzt gesagt – darum, möglichst viel Spaß zu haben. Was liegt da näher, als *nette* Fakten zu erfinden statt sich mit *blöden* Fakten herumzuärgern. Jedem seine eigene Wahrheit.

Das ist natürlich grob vereinfacht. En détail ergäben diese Zusammenhänge wohl mehrere Regalmeter. Locker. Aber irgendwie müssen wir uns ja einen alltagstauglichen Reim darauf machen, warum wir alle die Klimakatastrophe kommen sehen, aber keiner deswegen irgendetwas fundamental verändern will. Verzicht? Um Gottes willen, das darf man nicht mal aussprechen! SUVs, Flugreisen, Rindersteaks, Plastikverpackungen, Onlineshopping, ... Spaß muss eben sein.

Die Umweltorganisation der Vereinten Nationen (UNEP) hat Ende Oktober mit dem „2021 Production Gap Report“ einen Ausblick darauf gegeben, was wir für die Aufrechterhaltung dieses Spaßes demnächst alles in die Luft blasen werden. Zwar haben die meisten Länder der Erde in Paris beschlossen, die Produktion fossiler Brennstoffe um mehr als die Hälfte zu reduzieren. Aber nicht jetzt sofort, sondern

... – ja, wann eigentlich? Die 15 wichtigsten Industrieländer planen bis 2030 mehr als die doppelte Menge solcher fossilen Brennstoffe zu fördern, als neulich in Paris vereinbart, um den Temperaturanstieg auf 1,5 Grad Celsius zu begrenzen. Sie werden das dafür notwendige Budget also überschreiten: Um 240 Prozent bei Kohle, um 57 Prozent bei Öl und um 71 Prozent bei Gas. Diese Länder stecken 300 Milliarden US-Dollar in Projekte rund um fossile Brennstoffe – bis 2030. Also mehr als sie in erneuerbare Energien stecken. Motto: Was schert mich mein Geschwätz von gestern?

Haben Sie auch manchmal das Gefühl, zu wenig Füße zu haben, um in all die Hintern zu treten?

Wie kommen wir da raus? Kann vielleicht sogar Biotech helfen, die Katastrophe zu verhindern oder wenigstens abzumildern? Gemessen an den Gigatonnen CO₂, die für „unseren Spaß“ permanent produziert werden, sind die Beiträge der Biowissenschaften zu unserer Rettung wahrscheinlich eher klein. Noch. Das Potenzial scheint groß, aber die Zeit eilt. Und: Aufgeben gilt nicht. Beispiele finden Sie in diesem Heft ab Seite 21.

Und wenn's noch heißer wird, hängen hierzulande die Würste bald vom Baum – siehe unten. Das spart Schweine.





NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Maus-Bär“ / Comic: Forscher Ernst
- 7 Fokussiert: Inkubiert / Wissenschaftspreise
- 8 Frisch gepreist: MacArthur-Fellowship und Heinrich-Wieland-Preis
- 9 Frisch gefördert: Langfristige Flaggschiff-Förderung für Österreich / DFG-Forschungsgruppen / Gebärmutterhalskrebs-Forschung

HINTERGRUND



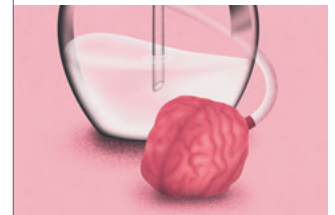
- 10 Im Corona-Gespräch: Carsten Watzl über das zukünftige Leben mit SARS-CoV-2
- 16 Autokorrektur-Falle: Warum Statistikanalysen ohne Excel besser werden
- 21 Biowissenschaft for future

SERIEN



- 26 Wissenschaftsnarr (42): Das Märchen von denen, die auszogen, der Alzheimer-Krankheit den Garaus zu machen
- 29 Erlebnisse einer TA (148): Remember, remember
- 45 Wirkstoff des Monats (20): Molnupiravir

JOURNAL-CLUB



- 30 Journal-Club kompakt
- 31 Schöne Biologie: Anders in Ohio
- 32 Hungerspiele in Jena: Fichten auf CO₂-Entzug
- 34 Neurophysiologie in Bochum: Wie Gerüche Erinnerungen hervorrufen und Gefühle auslösen
- 36 Webspinnen in Greifswald: Update für die Evolution
- 38 Stichwort des Monats: Alarmone



Inzwischen steht wohl fest: Wir müssen mit SARS-CoV-2 leben. Wie sich die Welt mit Corona künftig entwickeln könnte und warum sich das Virus nicht wegimpfen lässt, hat Laborjournal den Immunologen Carsten Watzl gefragt. Seite 10



In Jena müssen sich Fichten einem unangenehmen Experiment stellen: In abgeriegelten Kammern dreht ein Forschungsteam am CO₂-Hahn und zeigt dabei, dass die Bäumchen strategischer mit ihren Ressourcen umgehen, als die bestehende Lehrmeinung lange behauptete. Seite 32

” Unser Titelthema: Biowissenschaften fürs Klima

Die Oberflächentemperatur der Erde steigt langsam, aber stetig. Welche Gelegenheiten, Chancen, wenn nicht gar Pflichten beschert der Klimawandel den Biowissenschaften? Einige Fallbeispiele ab Seite 21.

STATISTIK



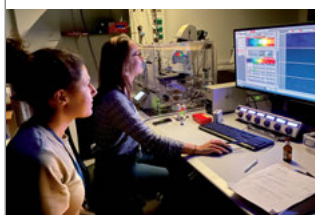
- 40 Publikationsanalyse: Ernährungsforschung

WIRTSCHAFT



- 44 Wirtschafts-News
- 46 Gespräch mit Christian Schröder vom Institut für Mittelstandsforschung über Gründungen von Wissenschaftlern
- 50 Firmenporträt: mk2 Biotechnologies (München)
- 52 Produktübersicht: Durchflusszytometer
- 59 Neue Produkte

METHODEN



- 60 Methoden-Special: Isothermale Amplifikationsverfahren
- 64 Tipps und Tricks: Hybrider Biodrucker
- 66 Neulich an der Bench: Optogenetische Transkriptomik

SONSTIGES



- 31 Impressum
- 39 Preisrätsel: Der Eiterpublizist
- 76 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 69 Kongresse
- 72 Fortbildungen
- 73 Stellenmarkt

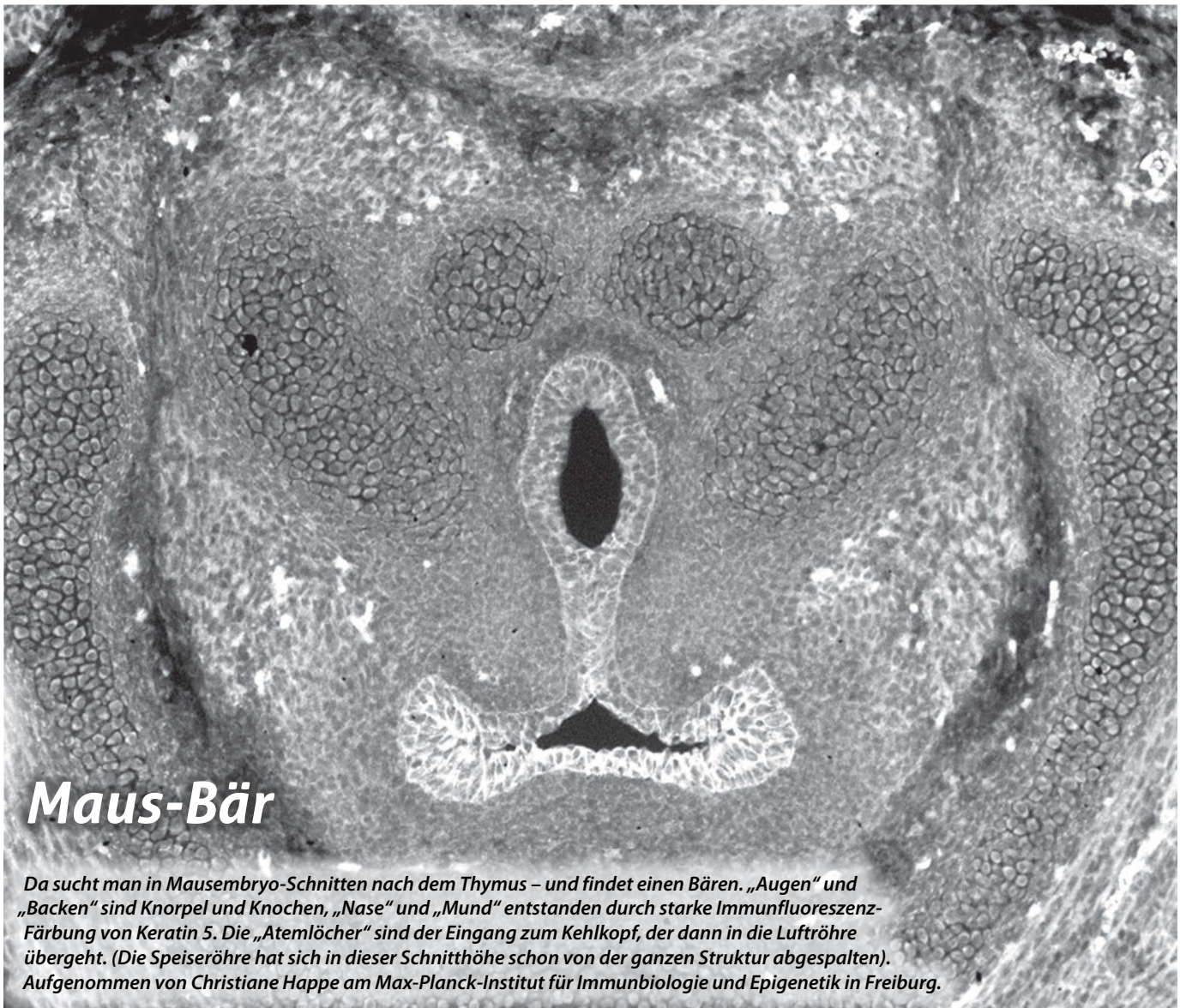


Isothermale Amplifikations-Techniken für DNA hinken der PCR immer ein bisschen hinterher. Inzwischen haben sie jedoch mächtig aufgeholt und sind der PCR insbesondere in der Diagnostik schon dicht auf den Fersen. Dazu wesentlich beigetragen haben neue Methoden zum Nachweis der Amplifikate. Seite 60

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

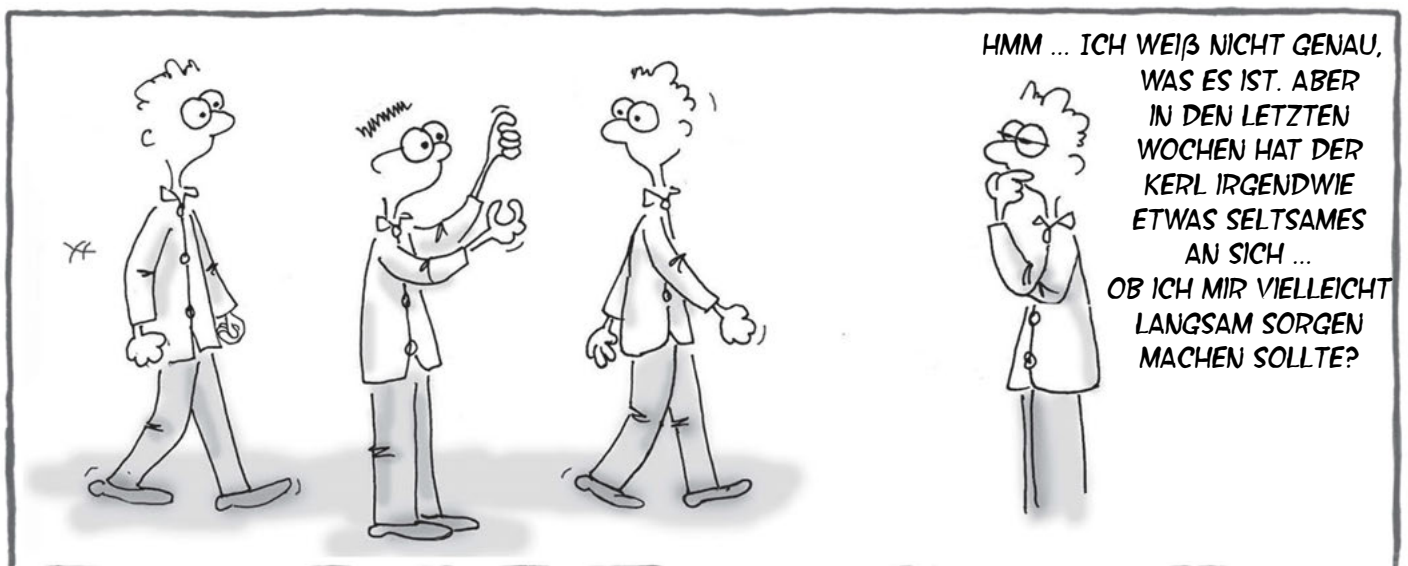


Maus-Bär

Da sucht man in Mausembryo-Schnitten nach dem Thymus – und findet einen Bären. „Augen“ und „Backen“ sind Knorpel und Knochen, „Nase“ und „Mund“ entstanden durch starke Immunfluoreszenz-Färbung von Keratin 5. Die „Atemlöcher“ sind der Eingang zum Kehlkopf, der dann in die Luftröhre übergeht. (Die Speiseröhre hat sich in dieser Schnitthöhe schon von der ganzen Struktur abgespalten). Aufgenommen von Christiane Happe am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Inkubiert

Wurden Sie schon mal eingeladen, einen Artikel zu einem „Special Issue“ eines Journals beizusteuern? Etwa zu einer Sonderausgabe im Nachgang zu einer Konferenz? Weil diese so unglaublich toll war. Oder weil mit ihr eine so großartige ältere Kollegin geehrt wurde.

Spielen wir das ruhig mal durch. Was könnten Sie konkret liefern? Schließlich gibt es mehrere Muster:

1) Ihnen liegen Thema oder die Geehrte sehr am Herzen. Daher „spendieren“ Sie für die Sonderausgabe Ihre aktuell besten Daten. Klar, Sie könnten die eigentlich auch „besser“ veröffentlichen – aber irgendwie wollen Sie etwas zurückgeben.

2) Sie passen sich dem Anlass an und schreiben zum Beispiel persönliche Erinnerungen im Stil von „Der Einfluss von X auf meine Arbeit“ oder „Wie ich damals auf das Feld Y kam“. Kann unterhaltsam sein, mehr aber auch nicht.

3) Sie veröffentlichen regelmäßig in allen möglichen Zeitschriften. Ihnen ist daher egal, wo Sie das nächste Manuskript einreichen. Also schicken Sie es dem Gast-Editor der Sonderausgabe – egal, ob es gut oder schlecht ist oder überhaupt etwas mit dem Thema zu tun hat. Hauptsache, Ihr Name ist auf dem Paper – das ist schließlich das, was zählt.

4) Sie haben eine „schwierige“ Arbeit in der Schublade. Schon lange wollen Sie eine Sache beweisen, doch leider kam bisher nichts Klares heraus. Trotzdem möchten Sie die Ergebnisse gerne veröffentlicht sehen. Schließlich haben Sie jede Menge Zeit mit dem Problem verbracht – und wenigstens das hat doch Anerkennung verdient.

5) Ihre vorletzte Arbeit wurde von mehreren Zeitschriften nacheinander abgelehnt. Dummerweise machen die neuen Ergebnisse Ihrer Gruppe diese Arbeit jetzt obsolet. Sie brauchen also schnellstens einen Platz für das Manuskript, bevor es gar nicht mehr veröffentlicht werden kann.

6) Sie oder Ihr Mitarbeiter brauchen dringend eine Veröffentlichung. Weil Sie sonst durch die Evaluation fallen oder Ihre Doktorandin Probleme mit der Promotion bekommt. Irgendetwas, egal wo – nur damit eine neue Zeile in den Lebenslauf kommt.

Vielleicht sollten Sie mal solch ein „Special Issue“ durchblättern. Wetten, dass Sie für jedes dieser Muster verdächtige Kandidaten finden?

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenschaftlicher Fortschritt

Sind Forschungspreise kontraproduktiv?

Mitte Oktober erschien in *Nature Communications* (12: 5619) ein Artikel mit dem Titel „Scientific prizes and the extraordinary growth of scientific topics“ – auf Deutsch: „Wissenschaftspreise und das außergewöhnliche Wachstum wissenschaftlicher Themen“. Im Abstract sind die Ergebnisse etwa folgendermaßen zusammengefasst:

„Dass schnell wachsende Themen die Grenzen der Wissenschaft verschieben, ist bekannt. Jedoch gibt es kaum groß angelegte Analysen, wie dies genau geschieht. Wir haben daher einen Faktor untersucht, der potenziell mit dem außergewöhnlichen Wachstum eines Themas zusammenhängt: Wissenschaftspreise. In einer Längsschnittanalyse haben wir fast alle anerkannten Preise weltweit untersucht, die sich insgesamt über mehr als



Foto: @Russ_Veal

11.000 wissenschaftliche Themen aus 19 Disziplinen streuen. Demnach wachsen Themen, die mit einem wissenschaftlichen Preis verbunden sind, auffällig hinsichtlich Produktivität, Einfluss und neuem Personal. Im Vergleich zu nicht-preisgekrönten Themen verzeichnen sie in den ersten fünf bis zehn Jahren nach der Preisverleihung 40 Prozent mehr Veröffentlichungen und 33 Prozent mehr Zitierungen. Zudem halten sie 55 Prozent mehr Wissenschaftler im Feld, gewinnen überdies 37 Prozent mehr Neueinsteiger hinzu – und produzieren 47 Prozent mehr Top-Wissenschaftler. Dieses Wachstum korreliert mit dem Ausmaß, in dem der Preis disziplinspezifisch ist, für neuere Forschung verliehen wird oder mit einem Preisgeld dotiert ist.“

Also kurz zusammengefasst: Im Mittel werden Themenfelder, die einen oder mehr Preise einstreichen, in der Folgezeit wachsen.

Das jedoch bringt uns unmittelbar zu einem weiteren Artikel, der nahezu zeitgleich in *PNAS* erschien (118 (41): e2021636118). Dessen

Titel lautet „Slowed canonical progress in large fields of science“ – also: „Gedrosselter kanonischer Fortschritt in großen Wissenschaftsfeldern“. Im Kapitel „Significance“ schreiben die Autoren:

„Die Größe wissenschaftlicher Gebiete kann den Aufstieg neuer Ideen behindern. In einer Untersuchung von 1,8 Milliarden Zitaten aus 90 Millionen Artikeln in 241 Fächern haben wir festgestellt, dass eine Flut von Artikeln nicht zu einem Wechsel der zentralen Ideen in einem Forschungsfeld führt, sondern eher zu einer Verknöcherung des Kanons.“

Im Abstract heißt es dann weiter:

„Wir argumentieren, warum zu viele Veröffentlichungen in einem Fachgebiet eher zu Stagnation als zu Fortschritt führen können. Eine Flut neuer Arbeiten kann Gutachtern und Lesern den kognitiven Freiraum nehmen, der erforderlich ist, um neue Ideen vollständig zu erkennen. Gerade der Wettbewerb zwischen vielen neuen Ideen kann verhindern, dass sich die Aufmerksamkeit allmählich auf eine vielversprechende neue Idee konzentriert. Unsere Daten bestätigen die Vorhersagen dieser Theorie anhand dieser Schlussfolgerungen:

» Je höher die Zahl der innerhalb eines Wissenschaftsfelds veröffentlichten Arbeiten, desto größer wächst der Anteil an Zitaten, der in bereits vielzitierte Arbeiten fließt.

» Daher „verknöchert“ die Liste der meistzitierten Arbeiten.

» Zugleich wird es unwahrscheinlicher, dass neue Arbeiten jemals hoch zitiert werden [...].

» Und es wird ebenso unwahrscheinlicher, dass neu veröffentlichte Artikel bereits bestehende Ergebnisse in ihrer Bedeutung verdrängen.

Diese Resultate deuten darauf hin, dass der Erkenntnisfortschritt in großen wissenschaftlichen Feldern verlangsamt werden kann, weil sie im bestehenden Kanon gefangen sind.“

Interessant! Aber was resultiert, wenn man die Ergebnisse beider Artikel zusammennimmt? Dass Wissenschaftspreise zwar in der Regel einzelne Forschungsfelder groß machen – dass diese jedoch ab einer gewissen Größe in Althergebrachtem verknöchern und nur noch wenig Neues hervorbringen? Dass Wissenschaftspreise den Fortschritt demnach in gewissen Feldern auf mittlere Sicht eher abwürgen?

Ralf Neumann

Preise kompakt

» Die Verleihung des **Albrecht-Kossel-Preises** der Gesellschaft Deutscher Chemiker an **Marina Rodnina** sollte eigentlich bereits im März 2020 stattfinden, wurde aber wegen der Corona-Pandemie verschoben. Jetzt wollte man nicht länger warten und verlieh der Direktorin am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen den Preis Ende Oktober im Rahmen des Online-Meetings „RNA-Biochemistry“. Der Grund ist indes immer noch derselbe: Ihre Beiträge zur Entschlüsselung der katalytischen Einzelschritte am Ribosom während der Proteinsynthese.

» Neben sechs weiteren Forschern wurde **Simon Krooss** aus der Hepatologie der Medizinischen Hochschule Hannover mit dem internationalen **Bayer Hemophilia Award** ausgezeichnet. Die Fördersumme von rund 60.000 Euro wird der Biologe und angehende Arzt in einen Gentherapie-Ansatz gegen die Blutgerinnungsstörung **Hämophilie A** stecken, die durch Störung oder Fehlen des Gerinnungsfaktors FVIII verursacht wird. Dazu will Krooss intakte Kopien des FVIII-Gens in neuartige Lipid-Nanopartikel verpacken, die diese dann zur Expression in Leberzellen einschleusen. Grundsätzlich funktioniert dies bereits mit der Verpackung des Gens in die Proteinhüllen des Adeno-assoziierten Virus, allerdings geht hierbei allzu oft das Immunsystem mit Antikörpern auf den Vektor los.

» Jährlich verleiht die **Vogel Stiftung Dr. Eckernkamp** gemeinsam mit dem Universitätsbund ihren Forschungsförderpreis an der Universität Würzburg. Gewinner 2021 ist **Florian Kleefeldt** vom dortigen Institut für Anatomie und Zellbiologie. Die 25.000 Euro Preisgeld kann er ab sofort in sein Projekt „Einfluss von CEACAM1 auf die **diabetische Mikroangiopathie**“ investieren. CEACAM1 ist ein Mitglied der Immunoglobulin-Superfamilie und wird auf Endothelien, Leukozyten und Epithelzellen exprimiert. Nachdem Kleefeldt et al. CEACAM1 im vergangenen Jahr als wichtigen Regulator der Gefäßalterung identifizierten, wollen sie nun dessen Beteiligung an der typischen Schädigung kleiner Blutgefäße während des Verlaufs von Diabetes mellitus klären. -RN-

Frisch gepreist

MacArthur-Fellowship und Heinrich-Wieland-Preis

Freiburger Doppelpack

Gerade erst wechselte der im Niger geborene **Ibrahim Cissé** vom California Institute of Technology (Caltech) in Pasadena auf den Direktorenposten der Abteilung „Biologische Physik“ am Freiburger Max-Planck-Institut (MPI) für Immunbiologie und Epigenetik, da holt er auch schon einen ordentlichen Schwung Fördermittel in den Breisgau nach: Die US-amerikanische John D. and Catherine T. MacArthur Foundation verlieh ihm neben 24 weiteren Persönlichkeiten eine ihrer jährlich vergebenen MacArthur Fellowships. Die mit 625.000 US-Dollar dotierten Stipendien werden gemeinhin auch als „Genius Awards“ bezeichnet.



Phasentrennung in jüngster Zeit als umfassendes Prinzip der zellulären Organisation erwiesen, das vielen biologischen Prozessen zugrunde liegt.

Drei Wochen später konnte das Freiburger MPI einen weiteren Direktor feiern: **Thomas Böhm**, Leiter der Abteilung „Entwicklung des Immunsystems“, erhielt den mit 100.000 Euro ausgelobten Heinrich-Wieland-Preis der Boehringer-Ingelheim-Stiftung. Als Begründung nannte die Stiftung, dass Böhm mit seinen Erkenntnissen zur Entwicklung und Funktion des Thymus und der T-Zellen wiederholt völlig neue Perspektiven auf die adaptive Immunität eröffnete.



Ibrahim Cissé (li.) und Thomas Böhm (re.): Neuer und alter Direktor am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik. Fotos: MacArthur-Stiftung, MPI-IE

Überzeugt hatte Cissé die Jury insbesondere mit seinen grenzerweiternden Beiträgen zur Einzelmolekül-Mikroskopie, die er mit seinem Team vor allem zur Entschlüsselung biophysikalischer Prozesse bei der Regulation der Genexpression einsetzt. So konnte seine Gruppe beispielsweise durch die Modifikation bestehender hochauflösender Bildgebungsverfahren offenbaren, dass die RNA-Polymerase II bei der mRNA-Synthese an bestimmten Genorten vorübergehende Molekül-Cluster bildet – und dass sich über die Dauer der Clusterbildung die Anzahl der anschließend gebildeten mRNA-Moleküle abschätzen lässt.

Die Cluster selbst weisen dabei charakteristische Merkmale biomolekularer Kondensate auf, wie sie durch reine Phasentrennung ohne Beteiligung von Membranen gebildet werden. Dabei werden flüssige Zellkomponenten voneinander entmischt, um unterschiedliche Strukturen zu bilden – ähnlich wie beim Verhalten von Öltröpfen in Wasser. Auch dank der Erkenntnisse von Cissé et al. hat sich die

So identifizierte Böhm mit seinen Mitarbeitern beispielsweise den Transkriptionsfaktor Foxn1 als Hauptregulator der Epitheldifferenzierung im Thymus – und stieß damit überhaupt erst die Tür zur Untersuchung der T-Zell-Entwicklung mit molekulargenetischen Methoden auf. Weiterhin entdeckte sein Team im Rahmen von Studien mit Neunaugen deren lange gesuchtes Thymus-Äquivalent, womit gleichsam eine hundertjährige Debatte über die Natur des Immunsystems in der Linie der kieferlosen Wirbeltiere beendet wurde. Und in Tiefsee-Anglerfischen wiederum fanden Böhm et al. erst kürzlich, dass diese einige Schlüsselkomponenten ihrer adaptiven Immunität ausgeschaltet haben – etwa die RAG-Gene, die den Aufbau von Antigen-Rezeptoren steuern. Ein solches Abschalten der adaptiven Immunität galt bis dahin als unmöglich, da man annahm, dass sich angeborenes und adaptives Immunsystem im Laufe der Wirbeltier-Evolution untrennbar eng miteinander verzahnt hatten (mehr dazu in LJ 10/20: 36-7). -RN-



Frisch gefördert

Österreich

Langfristige Flaggschiff-Förderung

Das Institute of Science and Technology (IST) Austria in Klosterneuburg (Bezirk Tulln) erhält bis 2036 stolze 3,3 Milliarden Euro zur langfristigen Finanzierung. 75 Prozent davon kommen vom Bund, 25 Prozent vom Land Niederösterreich. Mit den Geldern soll das multidisziplinäre Institut unter anderem auf insgesamt 150 Forschungsgruppen aufgestockt werden. Aktuell widmen sich 31 von 67 Gruppen Themen aus den **Life Sciences**.

Neben viel Lob bekam das IST von Bildungsminister Heinz Faßmann bei der Gelegenheit allerdings auch klare Anweisungen mit auf den Weg: „Bleiben Sie exzellenzorientiert, weil mit mittelmäßiger Forschung kommen wir nicht weiter“, appellierte er. Zugleich solle das Institut disziplinar fokussiert bleiben und „nicht in Gebiete ausufernd, wo man keine kritische Masse erreicht“. Und zu guter Letzt empfahl der Minister, in der Organisation flexibel zu bleiben, mit flachen Hierarchien und ohne Fakultäten. Ein Konzept, das das IST indes bereits seit seinem Start beherzigt.

Deutsche Forschungsgemeinschaft I

Stammzellen und Leukämie

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet sechs neue Forschungsgruppen, eine neue Klinische Forschungsgruppe und eine neue Kolleg-Forschungsgruppe ein.

Die einzige Forschungsgruppe mit einem biologischen Thema startet an der Universität Regensburg unter dem Titel „**Stammzellensysteme bei Getreide (CSCS): Etablierung, Aufrechterhaltung und Beendigung**“. Darin nehmen die Beteiligten die Meristeme verschiedener Getreidearten ins Visier, um in den pflanzentypischen Wachstums- und Differenzierungsgeweben die Signal- und Regulationsnetzwerke für die dort ablaufende Stammzellbildung besser zu verstehen. Sprecher der Gruppe ist **Thomas Dresselhaus**, Professor für Zellbiologie und Pflanzenbiochemie am Institut für Pflanzenwissenschaften der Universität Regensburg.

Die Klinische Forschungsgruppe mit dem Titel „**CATCH ALL – Heilungsperspektive für alle Erwachsenen und Kinder mit Akuter Lymphoblastischer Leukämie (ALL)**“ wird

ihrer Arbeit dagegen am anderen Ende der Republik nachgehen: am Campus Kiel des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein. Im Fokus des Verbunds liegen Entschlüsselung und Vergleich der Mechanismen, die in verschiedenen Altersgruppen zur Entwicklung einer Akuten Lymphoblastischen Leukämie führen. Die Analyse der Rolle des Immunsystems bei der ALL-Entstehung soll hierbei besonders stark gewichtet werden. Sprecherin ist **Claudia Baldus**, Direktorin der Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten Hämatologie und Onkologie, als klinischer Leiter fungiert **Denis Schewe**, Leiter der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I.

Die DFG fördert die acht neuen Gruppen mit insgesamt 31,4 Millionen Euro – jeweils über zweimal vier Jahre, vorausgesetzt die Zwischenevaluation fällt positiv aus.

Deutsche Forschungsgemeinschaft II

Viren plus Bakterien gleich Tumor?

In etwa neunzig Prozent der Fälle trägt das Humane Papillomvirus (HPV) zur Entwicklung eines bösartigen Gebärmutterhalstumors bei. Grund genug, dass seit 2007 eine Impfkampagne für Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren gegen das Virus läuft. Aktuelle Statistiken zeigen allerdings, dass dies nicht der einzige Grund für das Übel ist: Etwa 80 Prozent aller Frauen machen im Laufe ihres Lebens eine Infektion durch, dennoch entwickeln nur 1,6 Prozent von ihnen **Gebärmutterhalskrebs**.

„Es ist also klar, dass eine HPV-Infektion allein wahrscheinlich keinen Gebärmutterhalskrebs verursachen kann“, sagt **Cindrilla Chumduri**, Arbeitsgruppenleiterin am Lehrstuhl für Mikrobiologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU). Und erklärt weiter: „Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen, die an Gebärmutterhalskrebs erkranken, nicht nur mit dem Humanen Papillomvirus infiziert sind, sondern gleichzeitig auch mit dem bakteriellen Erreger *Chlamydia trachomatis*.“

Dass *Chlamydia trachomatis* in infizierten Zellen Schäden am Erbgut verursacht, hat Chumduri bereits gezeigt. Jetzt will sie mit 3D-Organoiden und Mausmodellen entschlüsseln, was passiert, wenn im Gewebe des Gebärmutterhalses sowohl Papillomviren als auch Chlamydien auftreten. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft finanziert das Projekt mit 400.000 Euro. -RN-

EINFACH VIELFACH



HiMedia bietet antimikrobielle Empfindlichkeitstest in unschlagbarer Auswahl.

Einfach arbeiten

Müheloses und präzises Testen

Einfach interpretieren

Exakte Ergebnisse

Vielzahl zertifiziert

Standardisiert nach CLSI- und EUCAST-Richtlinien

Vielzahl sparen

Super Preis-Leistungsverhältnis

HiMedia ist einer der drei größten Medienproduzenten weltweit

HIMEDIA®

For Life is Precious

Wechsle jetzt!

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

himedialabs.eu

IM CORONA-GESPRÄCH: CARSTEN WATZL, DORTMUND

Von der Pandemie zur Corona-Saison

Inzwischen steht wohl fest: Wir müssen mit SARS-CoV-2 leben. Wie sich die Welt mit Corona künftig entwickeln könnte und warum sich das Virus nicht wegpflanzen lässt, hat Laborjournal den Immunologen Carsten Watzl gefragt.



In ein paar Jahren wird das neuartige Coronavirus endemisch sein. Ob wir dann in den Wintermonaten beim Fahren mit den öffentlichen Verkehrsmitteln noch eine Maske tragen werden? Und auf welche Krankheitssymptome müssen wir uns dann einstellen? Foto: Pexels/Ketut Subiyanto

Wenn die Immunität innerhalb einer Gruppe so hoch ist, dass auch nicht-immune Individuen weitestgehend vor einer Infektion geschützt sind, spricht man gern von „Herdenimmunität“ – oder anders formuliert: dem Gemeinschaftsschutz. In einigen Fällen gelingt dieser Schutz durch ausreichend hohe Impfraten. Gegen SARS-CoV-2 allerdings werden wir dieses Ziel wohl nicht erreichen. Carsten Watzl erklärt uns, warum. Watzl leitet die Immunologie am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung (IfADo) an der Technischen Universität Dortmund. Außerdem ist er Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Immunologie.

Laborjournal: Beginnen wir mit einem Gedankenexperiment: Angenommen, wir impfen

heute alle Menschen der Erde gegen Corona. Sechs Wochen später bekommt jeder eine zweite Impfung, und weitere zwei Wochen später haben die meisten Geimpften viele neutralisierende Antikörper im Blut. Was würde nun passieren?

Carsten Watzl » Würden wir wirklich diese hundert Prozent erreichen, hätten wir erstmal deutlich weniger Virusinfektionen, weil gerade kurze Zeit nach der zweiten Impfung ein sehr guter Schutz vor der symptomatischen und wahrscheinlich auch immer noch ein ordentlicher Schutz vor der generellen Ansteckung besteht. Trotzdem würden wir das Virus nicht komplett eliminieren. Zum einen gibt es Menschen, die trotz Impfung nicht immun sind – zum Beispiel, weil sie ei-

ne Immunschwäche haben oder sehr alt sind; zum anderen hat man schon in den Zulassungsstudien gesehen, dass sich selbst unter den Geimpften immer noch Leute infizieren. Dann kann ein Geimpfter das Virus auch weitergeben.

Also würde man den R-Wert nicht dauerhaft unter 1 halten können, sodass am Ende jede Infektionskette abbricht und sich das Virus totläuft?

Watzl » Laut der Daten, die wir bis jetzt haben, ist das unwahrscheinlich. Wir wissen, dass es bei Atemwegsinfektionen notorisch schwer ist, eine dauerhafte sterile Immunität zu erzeugen. Dafür müsste ich nämlich genügend Antikörper auf den Schleimhäu-

ten haben – also in der Lunge, in der Nase und im Rachen, damit das Virus sofort abgefangen und neutralisiert wird, und ich mich gar nicht erst infiziere. Auf den Schleimhäuten sind besonders die Immunglobuline A (IgA) wichtig, doch die sind relativ kurzlebig. Sie werden durch die Impfung zwar erzeugt, gehen aber als Erstes wieder verloren. Damit geht auch der Schutz vor einer Infektion nach der Impfung mit der Zeit runter – was wir an Daten aus Israel und Großbritannien sehen, und allmählich deutet sich dieser Trend auch in Deutschland an. Daher geht man davon aus, dass man den R-Wert nicht dauerhaft unter 1 halten kann – gerade in den Wintermonaten, wo man sich vermehrt in Innenräumen aufhält und Aerosol-Infektionen häufiger werden.

»Ich kenne keine Daten, die mich beunruhigen und darauf hindeuten, dass der Impfschutz gegenüber schweren Erkrankungen nachlässt.«

Der Corona-Impfschutz beim immunologisch kompetenten Durchschnittsbürger sieht also so aus: IgA und später auch IgG gehen runter. Das Immunsystem kann zwar über die zelluläre Immunantwort effektiv auf die Infektion reagieren und systemische Komplikationen verhindern, doch zunächst würden sich Viren auf den Schleimhäuten replizieren, und man wäre für kurze Zeit auch ansteckend – selbst wenn man von der Infektion vielleicht gar nichts mitbekommt.

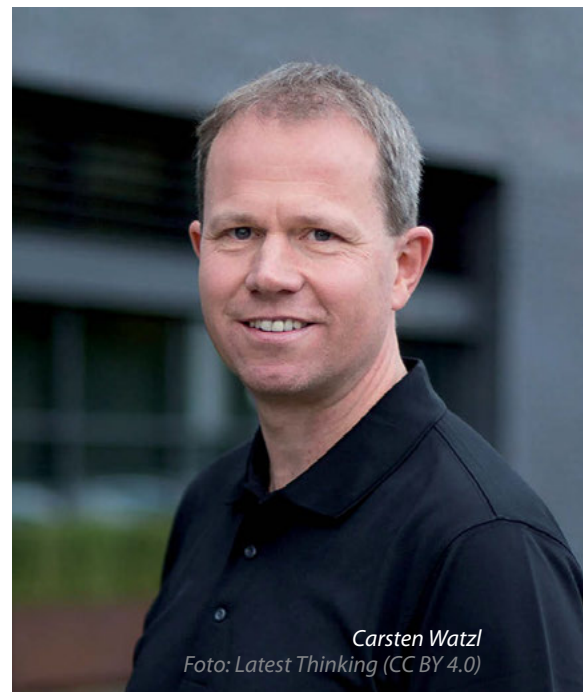
Watzl »Genau. Und ich kenne auch keine Daten, die mich wirklich beunruhigen und darauf hindeuten, dass der Impfschutz gegenüber schwerer Erkrankung jetzt aktuell irgendwo nachlässt. Natürlich wird der Impfschutz nicht dauerhaft halten, und irgendwann lässt sich dieser Schutz vor schwerer Erkrankung nach. Aber das dürfte deutlich länger dauern. Dann liegt mein Schutz vor einer schweren Infektion vielleicht nicht mehr bei neunzig oder hundert Prozent, sondern pendelt sich irgendwo bei achtzig Prozent ein. Und dort könnte er ein paar Jahre stabil bleiben.

Um diese Prozentzahlen zum Impfschutz gibt es ja auch einige Verwirrung.

Watzl »Ich spreche jetzt vom persönlichen Risiko, schwer zu erkranken. Denn man sollte diese Effektzahlen bei den Impfungen nicht so verstehen, dass bei einer Effektivität von achtzig Prozent von hundert Geimpften achtzig geschützt sind und zwanzig nicht. Sondern die achtzig Prozent bedeuten, dass mein persönliches Risiko, schwer zu erkranken, um achtzig Prozent reduziert ist. Das heißt, wenn ein gesunder Fünfzigjähriger mit einem vielleicht knapp einprozentigen Risiko für eine schwere Erkrankung lebt, dann wird dieses Risiko von einem Prozent durch die Impfung noch mal um achtzig Prozent reduziert. Natürlich muss man auch sagen: Wer als über Achtzigjähriger mit einem sehr hohen Risiko anfängt, hat natürlich auch nach der Impfung ein höheres Restrisiko.

Das bedeutet ja: Viele Menschen werden trotz Impfung ein vergleichsweise hohes Risiko für schwere COVID-19-Verläufe haben. Wenn das Virus nun gar nicht aus der Bevölkerung zu eliminieren ist, können diese Menschen ihr Risiko ja nur dadurch minimieren, dass sie sich auch künftig konsequent isolieren.

Watzl »Ich glaube, das besondere an Corona war, dass uns ein Virus erreicht hat, gegen das nahezu alle Menschen immunologisch naiv waren. Auch wenn es bestimmte Kreuzimmunitäten mit den endemischen Coronaviren gibt, sorgte das für keinen nennenswerten Schutz. Ich brauche zunächst eine gewisse Grundimmunität, und die hole ich mir natürlich am sichersten durch die Impfung; ich kann sie aber auch durch die Infektion erlangen. Früher oder später wird es so sein, dass wir in Deutschland und auch weltweit diese Grundimmunität in der Bevölkerung haben. Damit besteht erstmal ein Schutz vor schweren Verläufen, anfangs vielleicht auch vor der Ansteckung. Früher oder später, wenn auch der Schutz vor der Ansteckung nachlässt, werde ich mir das Virus wieder einhandeln und booste damit natürlich meine Immunität. Für die Übersechzigjährigen werden wir künftig wahrscheinlich bei einer Empfehlung ähnlich wie bei der Grippe landen: Dass man zur Imp-



Carsten Watzl
Foto: Latest Thinking (CC BY 4.0)

fung rät, weil das der risikoärmere Weg für einen Booster ist.

Realistisch betrachtet wird es aber so sein, dass sich gerade in den Wintermonaten Ältere, deren Immunschutz nicht mehr so gut funktioniert, mit Corona infizieren und auch einige daran versterben werden – aber eben nicht mehr in dem Maße, dass man politisch durch drastische Maßnahmen gegensteuern müsste. Zum Glück verändert sich das Coronavirus deutlich weniger als das Grippevirus. Wenn ich jetzt zweimal geimpft bin und vielleicht irgendwann noch einen Booster bekommen habe, und mich irgendwann wieder infiziere, dann ist meine Grundimmunität wahrscheinlich so gut, dass sie anschließend wieder für mehrere Jahre anhält. Auch über die Impfung erreiche ich dann natürlich einen deutlich längeren Schutz als bei der Grippe-Impfung, die ja wirklich jedes Jahr wieder erneuert werden muss.

Denken wir ein paar Jahre weiter in die Zukunft: Heute geborene Kinder werden ganz normal mit SARS-CoV-2 in Kontakt kommen. Wir Erwachsenen immunisieren uns idealerweise zunächst durch Impfung und anschließend zwangsläufig auch durch natürliche



**Beschleunigte
SARS-CoV-2 PCR-Detektion
made in Germany**

www.mypols.de (ISO 13485 zertifizierter Hersteller)

Volcano3G® Direct COVID-19 Kit IVD

- CE-IVD validiert für Rachenspülproben (Gurgeln)
- Validiert mit und ohne RNA-Extraktion
- Sehr schnelles PCR-Protokoll (1h) mit Primer & Sonden nach CDC-Design
- Kompatibel mit Standard real-time PCR-Cyclern



Infektionen. Das einst neuartige Coronavirus wird endemisch und tritt wahrscheinlich immer wieder mal gehäuft in den Wintermonaten auf. Kann man schon absehen, wie gefährlich dann COVID-19 sein wird im Vergleich zu anderen Erkältungen? Wäre es eher ein Schnupfen oder eine Erkältung, wie bei den vier bereits endemischen Coronaviren? Oder müsste man auch dann noch mit heftigeren Symptomen wie etwa bei der Influenza rechnen?

Watzl » Wenn ich dazu jetzt spekulieren sollte, würde ich eher an Influenza denken als an einen leichten Schnupfen. Denn wir wissen ja, dass die Infektion mit SARS-CoV-2 nicht nur schwere Verläufe machen, sondern auch zu längerfristigen Problemen führen kann. Sei es durch Geruchs- oder Geschmacksverlust oder dass Sie unter Erschöpfungszuständen leiden. Ob eine bestehende Immunität durch Impfung oder vorherige Infektion bei der nachfolgenden Infektion solche längerfristigen Folgen verhindern kann, ist noch nicht klar. Es gibt Daten, die das nahelegen, aber da muss man noch abwarten. Für mich deutet aber vieles darauf hin, dass eine Corona-Infektion sich auch in der nahen Zukunft von einem leichten Schnupfen unterscheidet und man, wenn man Pech hat, auch als gesunde mittelalte Person mehrere Tage ausgeknockt sein kann, womöglich auch mit Geschmacksverlust über mehrere Wochen. Für die meisten Leute wird das dann aber nicht mehr im Krankenhaus enden.

»Früher oder später werden wir in Deutschland und weltweit eine Grundimmunität in der Bevölkerung haben.«

Impfungen gegen SARS-CoV-2 werden also wichtig bleiben.

Watzl » Was man an dieser Stelle noch erwähnen kann: Aktuell wissen wir, dass eine Kombination aus Infektion und Impfung die beste Immunität liefert, die man momentan nachweisen kann. Bisher kommen die meisten Daten von ehemals Infizierten, die sich dann auch noch impfen lassen. Andersherum fände ich das natürlich sicherer. In welchem Ausmaß solche Durchbruchinfektionen nach einer Impfung dann noch mal boostern, dazu gibt es aber nicht so viele Daten. Ich gehe aber davon aus, dass das ganz ähnlich ist.

Wenn wir jetzt ein bisschen in die Zukunft schauen, dann kann man Immunantworten vielleicht auch verbessern, indem man Impfstoffe kombiniert. Wir wissen über solche Kreuzimpfungen, dass die Erstimpfung mit einem

Vektor-Impfstoff und die Zweitimpfung mit mRNA sehr gute Ergebnisse bringt. Andersrum funktioniert das nicht so gut, und das kann man immunologisch auch erklären. Vielleicht eignet sich auch ein Protein-Impfstoff wie der von Novavax besonders gut zur Auffrischung.

Was ist denn die immunologische Erklärung dafür, dass bei heterologer Impfung die Reihenfolge Vektor-Impfstoff gefolgt vom mRNA-Impfstoff effektiver ist als umgekehrt?

Watzl » Die Vektor-Impfstoffe erzeugen nicht so hohe Antikörper-Spiegel, aber sie sorgen für sehr gute T-Zell-Antworten. Die mRNA-Impfstoffe erzeugen zwar auch T-Zell-Antworten, aber nicht in dem Maße wie Vektor-Impfstoffe. Dafür gibt es nach mRNA-Impfungen sehr hohe Antikörper-Spiegel. Unter den T-Zellen gibt es neben den zytotoxischen T-Zellen ja auch die T-Helfer-Zellen. Die T-Helfer-Zellen unterstützen die B-Zell-Antworten. Und B-Zellen produzieren ja die Antikörper. Wenn ich also zuerst mit einem Vektor-Impfstoff eine ordentliche T-Zell-Immunität induziere und anschließend mit dem mRNA-Impfstoff komme, sind bereits sehr viele T-Helfer-Zellen da, die die Antikörper-Antwort unterstützen. Und so bekomme ich auch bessere Antikörper. Ebenso sind die T-Zell-Antworten besser, weil die schon bei der ersten Impfung durch den Vektor effektiv induziert wurden.

Was ist der Grund dafür? Am Ende entsteht doch sowohl durch die Vektor-Impfung als auch durch die mRNA Spike-Protein. Und das sollte sich ja bei den verschiedenen Impfstoffen nicht nennenswert unterscheiden.

Watzl » Richtig, das Antigen, gegen das ich impfe, ist in beiden Fällen identisch, da gibt es allenfalls leichte Unterschiede. Warum die Impfungen sich unterscheiden, da kann ich auch nur spekulieren. Wahrscheinlich liegt es an der Art der Präsentation und wie das Immunsystem stimuliert wird. Bei den Vektor-Impfstoffen habe ich ja ein „lebendes“ Virus, das aktiv in Zellen eindringen kann. Das Spike-Protein ist auf DNA-Ebene codiert, die DNA geht in den Zellkern und wird dort zu mRNA transkribiert. Schon dadurch lässt sich wahrscheinlich eine längere Produktion des Spike-Proteins aufrechterhalten, als wenn nur eine gewisse Anzahl von mRNA-Molekülen verabreicht wurde.

Auch das angeborene Immunsystem ist für die Antwort wichtig. Beide Impfstoffe kommen ja ohne Adjuvantien aus. Bei mRNA-Impfstoffen ist schon die RNA selbst immunogen, aber durch den Einbau von Pseudouridin hat man das etwas vermindert. Wahrscheinlich sind da noch die Lipid-Nanopartikel aktivierend für das Immunsystem. Bei den Vektor-Impfstoffen ist es aber so, dass ein vollständiges Adenovirus

als Gefahr erkannt wird. Ich habe wirklich eine Infektion der Zelle. Zwar ist die Infektion nicht produktiv, weil das Virus nicht mehr herausgelangen kann. Aber es werden ja auch Adenovirus-Gene translatiert. Das erkennt die Zelle dann als Infektion und reagiert vielleicht anders als nur auf diese Lipid-Nanopartikel.

»Erfolgreiche Erreger haben ausgefeilte Mechanismen, um der Immunantwort zu entgehen.«

Was ist eigentlich an Erkältungsviren so besonders? Gegen Masern oder Windpocken kann man ja extrem lang anhaltende Antikörper-Spiegel erzeugen – obwohl die doch ebenfalls sehr ansteckend sind.

Watzl » Zum einen unterscheidet sich die Art und Weise, wie die Erreger jemanden infizieren. Das Masernvirus gelangt zwar auch über Aerosole in die Atemwege, doch es muss sich zunächst systemisch verbreiten. Das Virus muss durch die Lymphknoten gehen, sich dort vermehren und im Körper ausbreiten und dazu auch den Weg über den Blutstrom nehmen. Dagegen repliziert sich das Coronavirus direkt in den Atemwegen. Da braucht man für eine volle Immunität also Antikörper direkt vor Ort. Bei den Masern reicht es auch, wenn ich die Immunität im Blut und in den Gedächtniszellen der Lymphknoten habe. Die Immunität, die mich bei Corona vielleicht nicht vor der Ansteckung aber dann vor schweren Verläufen schützt, ist die Immunität, die mich bei Masern komplett vor der Erkrankung schützen würde. Und bei Masern kommt hinzu: Ich bin für andere erst ansteckend, wenn das Virus sich im Körper ausgebreitet hat und ich Symptome habe. Erst dann gelangen Masernviren zurück in die Lunge. Und dann erst kann ich sie weitergeben – während die Erreger von Atemwegsinfektionen nie wirklich bis in den Körper und den Blutstrom hinein müssen, um infektiös zu sein.

Das ganz Gemeine bei Corona ist ja, dass die Leute oft schon infektiös sind, bevor sie bemerkbare Symptome zeigen. Das war bei SARS-CoV-1 damals anders, da war ein Infizierter erst ansteckend, wenn er symptomatisch war. Und deshalb konnten wir dieses Virus mit konsequentem Fiebermessen an Flughäfen, Hygienemaßnahmen und Isolation aller symptomatischen Menschen auch ohne Impfung ausrotten. Dann unterscheiden sich aber auch die Impfungen. Warum jetzt die zweimalige Masernimpfung als Kind für einen lebenslangen Schutz ausreicht, während man zum Beispiel bei Tetanus oder Hepatitis immer wieder auffrischen muss, ist noch nicht so ganz ver-



INKUBIERT. GEMESSEN. AUSGEWERTET.

FLUOstar® Omega

Der FLUOstar® Omega Microplate Reader ist die ideale Plattform für LAMP Assays, da er die simultane Inkubation, Messung und Auswertung von Proben ermöglicht. Und das mit höchster Geschwindigkeit und höchstem Durchsatz.

- Für kolorimetrische und Fluoreszenz Assays
- Kompatibel Plattenformaten bis 384 Wells
- Überwachung der Reaktion in Echtzeit
- Kinetische Messung liefert beste Reaktionsauflösung
- Flexibilität: nicht nur für LAMP Assays einsetzbar
- Zuverlässigkeit Made in Germany

www.bmglabtech.com

©2021 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company



Der Leibniz-Immunologe Carsten Watzl erforscht seit Beginn der Pandemie auch das neuartige Coronavirus.

Foto: IfADo

standen. Wahrscheinlich hängt es damit zusammen, wie eine Impfung die Gedächtniszellen induziert. Gegen Masern verwendet man einen Lebend-Impfstoff, und da setzt sich das Immunsystem ganz anders mit auseinander als gegen ein einzelnes Protein. Die in Europa zugelassenen Impfstoffe gegen Corona richten sich ja alle gegen das Spike-Protein. Es gibt Corona-Impfstoffe mit vollständigen inaktivierten Viren – die funktionieren in dem Fall jedoch weniger gut.

Aber bei Masern oder Windpocken ist ja nicht nur die Impfung sehr effizient, sondern auch die natürliche Infektion sorgt in der Regel für lebenslange Immunität. Das gleiche Erkältungsvirus hingegen kann uns irgendwann wieder neu infizieren – obwohl das Immunsystem dann den gesamten Erreger präsentiert bekommt. Also kann es ja nicht nur an den unterschiedlichen Impfstoffen liegen.

Watzl » Erfolgreiche Erreger haben immer auch mehr oder weniger ausgefeilte Mechanismen, um der Immunantwort zu entgehen. Zum Beispiel gibt es virale Gene, die verhindern, dass Interferon gebildet wird. Gerade bei vielen Atemwegsinfektionen scheint es so zu sein, dass uns regelmäßig infizierende Viren die Immunantwort gegen den Erreger so schwach halten, dass sich keine lang andauernde Immunität entwickeln kann.

Mit den vier endemischen Coronaviren, die schon vor SARS und MERS in der menschlichen Population waren, wird ja jeder Erwachsene irgendwann mal in Kontakt gekommen sein. Wären diese Coronaviren für eine immunologisch dafür naive Population genauso gefährlich wie SARS-CoV-2?

Watzl » Gute Frage – dazu kann man natürlich keine Experimente machen. Es gibt ja die Vermutung, dass die sogenannte Russische Grippe Ende des 19. Jahrhunderts von einem

»SARS-CoV-2 kann sich in immunsupprimierten Patienten ein halbes Jahr lang replizieren – die ideale Spielwiese, um Mutationen auszuprobieren.«

dieser Coronaviren ausgelöst worden war. Im Nachhinein lässt sich das schwer beweisen. Was man aber auch sehen muss: Diese Erreger haben inzwischen eine gewisse Evolution hinter sich. Auch da können wir für SARS-CoV-2 nur spekulieren. Es gibt die Vermutung, dass sich bei einer hohen Grundimmunität in der Bevölkerung sehr infektiöse SARS-2-Coronaviren nicht so gut durchsetzen, sondern eher Viren, die noch besser der Immunität entge-

hen. Aktuell sieht es so aus, als schließe sich das eine mit dem anderen ein Stück weit aus.

Delta begann ja mit einer Escape-Mutation, nämlich an Position 484. Die kannte man von Beta auch, und Beta entgeht dem Immunschutz noch besser. An dieser Stelle verbiegt sich das Spike-Protein durch die Mutation ein wenig, es sieht anders aus, und die Antikörper gegen die Wildtyp-Variante neutralisieren weniger gut. Eine solche Veränderung geht aber mit einer schlechteren Infektiosität einher. Deshalb braucht Delta dann wieder Mutationen wie an Position 501, wodurch die Infektiosität erhöht wird. Inzwischen hat Delta die 484er-Mutation wieder verloren. Wahrscheinlich weil das vorteilhaft war und das Virus infektiöser macht. Vielleicht kann das Virus also nur wählen: entweder der Immunantwort entgehen oder infektiöser werden. Dann würde eine hohe Grundimmunität in der Bevölkerung SARS-CoV-2 auch weniger infektiös machen. Die Frage ist jetzt: Wird Corona dadurch auch weniger gefährlich?

Es wäre ja schon mal eine gute Nachricht, wenn sich mit einem gefährlichen Erreger weniger Menschen infizieren – falls sich dieser Trend bestätigt.

Watzl » Es gibt eine aktuelle Publikation, für die alle bislang bekannten Mutationen des Spike-Proteins in einem Spike-Protein zusam-

mengebracht wurden (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-021-04005-0). Das hat man aus Sicherheitsgründen nicht am Coronavirus gemacht, sondern mit einem pseudotypisierten Virus. Da konnte man zeigen, dass dieses an zwanzig Positionen mutierte Spike-Protein den Antikörpern Genesener komplett entgeht. Selbst Antikörper aus zweimal Geimpften neutralisieren fast gar nicht mehr. Nur wer genesen und geimpft war, hatte noch neutralisierende Antikörper. Dieser starke Immun-Escape ging aber auch in der Studie auf Kosten der Infektiosität.

Die aktuell bekannten, sich durchsetzenden Mutationen der SARS-CoV-2-Varianten betreffen immer die gleichen zwei oder drei Loci. Da scheint der evolutionäre Spielraum sehr begrenzt zu sein.

Watzl » Sie haben schon Recht, dass das Virus sich bisher immer an den gleichen Stellen verändert hat – auch unabhängig voneinander an ganz anderen Enden der Welt sieht man immer Änderungen an den gleichen Aminosäure-Positionen. Für einen Immun-Escape kann sich das Spike-Protein ja nicht beliebig verändern, denn es muss ja noch auf den ACE2-Rezeptor passen, um in die Wirtszellen zu gelangen. Trotzdem muss man aufpassen, dass

man dem Virus nicht zu viele Spielmöglichkeiten lässt. In der Evolution macht so ein Virus ja vielleicht mal eine einzelne Punktmutation durch, und dadurch kann das Spike-Protein auch schlechter werden. Vielleicht führen aber zwei Punktmutationen, die für sich genommen nachteilig sind, in der Kombination dann doch zu einem Vorteil. Daher muss man besonders bei immunsupprimierten Patienten aufpassen, in denen sich das Virus monatelang halten kann. Es gibt Daten, dass sich SARS-CoV-2 in solchen Patienten ein halbes Jahr lang repliziert hat – und das ist natürlich die ideale Spielweise, um verschiedenste Kombinationen von Mutationen auszuprobieren.

Nun steht der Winter vor der Tür, und es wird über 2G versus 3G diskutiert. Aber heizt das die Debatte nicht unnötig an? Corona werden wir ja ohnehin nicht mehr los, und wer besondere Risiken hat und schwache Immunantworten auf Impfungen zeigt, der muss auch künftig vorsichtig bleiben. Wieso muss ich als Geimpfter mich denn im Restaurant vor einem Ungeimpften fürchten? Und wenn jedem die Impfung jetzt frei zur Verfügung steht, endet damit nicht die Fürsorgepflicht des Staates?

Watzl » Momentan sehen wir, dass sich vor allem die Ungeimpften infizieren. Über neunzig Prozent der COVID-19-Patienten auf Intensivstationen sind nicht geimpft. Man muss auch nicht die Geimpften vor den Ungeimpften schützen, sondern vielmehr müssten die Ungeimpften Angst haben vor den Geimpften – denn die werden derzeit am wenigsten getestet. Aktuell (Anm. d. Red.: Zeitpunkt des Interviews: 29. September 2021) sehe ich daher auch keine Notwendigkeit für 2G. Das einzige Argument, was ich da anführen kann, ist die Gefahr der Überlastung des Gesundheitssystems. Bei den Übersechzigjährigen liegt die Impfquote momentan bei 85 Prozent – das bedeutet aber auch, 15 Prozent dieser Altersgruppe sind nicht geimpft. Das sind mehr als drei Millionen Menschen! Darunter viele mit hohem Risiko für schwere Verläufe. Wenn wir da den Winter über alles frei laufen lassen, könnte das schon kritisch werden. Darunter leiden dann auch die Geimpften, wenn zum Beispiel nach einem Verkehrsunfall kein Platz auf der Intensivstation frei ist oder geplante Operationen verschoben werden. Und das gilt es, zu verhindern.

Interview: Mario Rembold (29.9.21)

SDS PAGE & Western Blotting

BlueVertical PRIME™



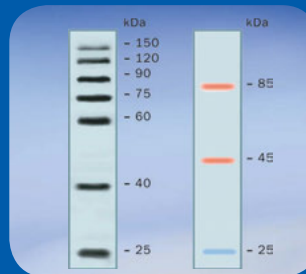
Elektrophoresekammer mit optionalem Tankblotmodul

SERVAGE™ PRIME™



Fertiggele für die vertikale Minigel SDS PAGE

Protein Standard



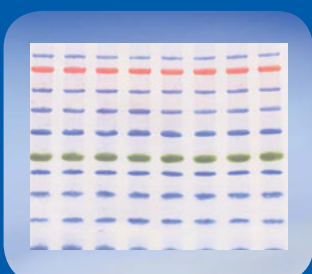
Vorgefärbt und mit Antikörperbindungsstellen

BlueBlot SD



Für schonenden Western Blot in 3 Formaten

Xpress Blotting Kit



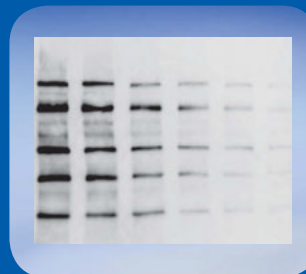
Vom Gel auf die Membran in nur 15 Minuten

BlueBlock PF



Proteinfreie Blockierung der Membran – hintergrundfrei

SERVALight



PreMix CL-Substrate für alle Detektionsbereiche

Direktlink



info.serva.de/blotting

SERVA

Warum Statistikanalysen ohne Excel besser werden

Das Komitee für Gen-Nomenklatur der Human Genome Organisation (HUGO) legt die Namen aller menschlichen Gene fest. Dabei richtet es sich nunmehr nach den Formatanforderungen von Microsoft Office. Was erstmal lächerlich klingt, hat einen durchaus ernsten Hintergrund.

Während die Autokorrektur von Worten in Handy-Nachrichten manchmal für Lacher sorgt, ärgert sie andernorts die Wissenschaftsgemeinde. So enthält die PubMed-Datenbank für 2014 bis 2020 insgesamt 11.117 Publikationen mit Genlisten im Excel-Format im Anhang. Unter ihnen weisen 3.436 Publikationen mindestens einen Gen-Namen auf, der von Excels Autokorrektur-Funktion in ein Datum oder eine Gleitkommazahl konvertiert wurde (*PLoS Comput. Biol.*, doi: 10.1371/journal.pcbi.1008984). Als anfällig für Excels automatische Texterkennung erwiesen sich nicht nur Gen-Bezeichnungen wie „MARCH3“, „SEPT8“ oder „DEC1“, sondern auch unauffällige Gen-Akronyme wie „BN7_676“ oder „MGP_AJ_G0035605“ sowie

Identifikationsnummern biologischer Datenbanken wie etwa „2310009E13“.

Bekanntes Problem

Bereits 2016 bemängelte die Arbeitsgruppe um Mark Ziemann, Lecturer in Biotechnologie und Bioinformatik an der australischen Deakin University, dass Excel wissenschaftliche Daten in falsch verstandener Nutzerfreundlichkeit fehlinterpretiert (*Genome Biol.* 17: 177). Einen Nachbesserungsbedarf sah Microsoft jedoch nicht. Schließlich stellt die Wissenschaftsgemeinde nur einen vernachlässigbaren Bruchteil der Gesamtkundschaft dar, die Excels Standardeinstellungen befriedigen müssen. Kurzer-

hand zog die Human Genome Organisation ihrerseits Konsequenzen und benannte 27 besonders Autokorrektur-anfällige Gen-Namen um. So heißen unter anderem die Gene SEPT1 und MARCH1 jetzt SEPTIN1 und MARCHF1, während die tRNA-Synthetasen WARS und CARS auf WARS1 und CARS1 hören (*Nat. Genet.* 52: 754-8).

Im Vergleich zum humanen Genom mit seinen 20.000 Protein-codierenden Genen ist von Excels Fehlinterpretationen natürlich nur ein Bruchteil betroffen. Doch wenn schon eine Autokorrektur-Funktion Daten Tausender Publikationen vermurkst, wie viele Fehler schleichen sich durch unsachgemäß verwendete Microsoft-Office-Produkte wohl noch ein?



Excel ist intransparent und schmuggelt durch seine Autokorrektur-Funktion Fehler in die Datenlisten von Forschern. Grund genug, das Microsoft-Office-Programm ein für allemal zu schließen – zumal es genug Alternativen gibt.

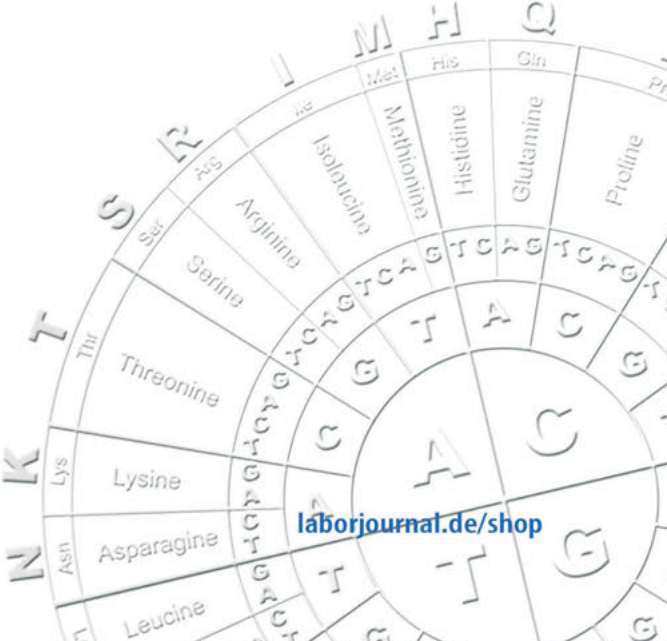
Illustr.: JM

Code



Dress

15,-



Stroke

RETRACTION

Retraction of: Association of Lesion Location and Depressive Symptoms Poststroke

The authors of the following *Stroke* article have requested a retraction:
Association of Lesion Location and Depressive Symptoms Poststroke. *Stroke*. 2021;52:830–837. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031889>.

After publication, the authors identified a serious mistake in the analysis that invalidates all reported lesion-symptom associations. Specifically, the authors discovered that lesion images and depression scores were incorrectly merged via a pseudonymized identifier resulting in a random assignment of behavior and lesions. Because this error occurred before 53 patients were excluded due to missing follow-ups, the lesion characteristics on the group level also slightly changed. As these errors significantly affect the conclusions of the original article, the authors have requested to retract the article.

Die Leipziger Neurologen um Julian Klingbeil bemerkten ihren Excel-Fauxpas erst nach Publikation – und zogen ihr Paper wieder zurück. Screenshot: LJ

Das ist nicht nur eine Frage der Wissenschaftsgemeinde. Im Jahr 2012 verkündete beispielsweise die US-amerikanische Bank JP-Morgan Chase & Co. Verluste von vier Milliarden Euro – nur infolge von falsch kopierten Formeln in Excel-Tabellen, wie das Wirtschaftsmagazin *Quartz* berichtet („Damn you, Excel spreadsheets, JP Morgan Chase edition“). Vergangenes Jahr verlor laut *BBC* die britische Gesundheitsbehörde die Daten von 15.000 COVID-19-Fällen, deren Kontakte infolgedessen nicht nachverfolgt werden konnten – nur weil sie zur Kontaktdatenspeicherung ein altes Excel-Dateiformat mit begrenzter Zeilenanzahl gewählt hatten („Excel: Why using Microsoft's tool caused Covid-19 results to be lost“).

Fallbeispiel Neurologie

Forscher sind vor derartigen Patzern natürlich ebenfalls nicht gefeit. Zum Beispiel veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Erstautor Julian Klingbeil, Assistenzarzt an der Leipziger Klinik für Neurologie, im Januar 2021 Studienergebnisse zu Magnetresonanztomographie(MRT)-Läsionsprofilen nach Schlaganfall (*Stroke* 52: e485) – und zog die Publikation sechs Wochen später wieder zurück. Denn die Schlaganfall-Forscher waren in einer Excel-Tabelle auf einen simplen Kopierfehler gestoßen. „Während einer Folgeanalyse fiel einem Mitautor auf, dass Patienten im analysierten Datensatz andere Zeitpunkte ihrer Schlaganfälle zugeordnet waren als in den Rohdaten“, beschreibt Klingbeil ihren Fehler. Die Ironie folgt jetzt: „Für unsere mehrere Hundert Patienten legten wir extra eine SQL-basierte Datenbank an. Denn uns war klar, dass wir so viele Datensätze unmöglich in Excel-Dateien organisieren können. Da unsere Statistik-Software aber Eingabedaten im xlsx-Format verlangt, mussten wir alle Datenbank-Einträge kurzerhand konvertieren. Und dabei sortierte ein Mitautor Spalten ungewollt um – im Nachhinein unbeeindruckt, dass uns das passiert ist.“

Dass tomographische Läsionsprofile nun falschen Zeitpunkten nach Schlaganfall zuge-

ordnet waren, fiel im Peer-Review-Prozess nicht auf. Die randomisierten Datensätze bestätigten sogar, was frühere Untersuchungen von Schlaganfall-Patienten nur andeuteten: Läsionen im linken, ventrolateralen präfrontalen Cortex erhöhten Monate später das Risiko für Depressionen. Eine frühe Diagnose dieser Art psychischer Störungen schien anhand von MRT-Aufnahmen in Reichweite. Das machte die Neurologen extrem glücklich – zumindest bis sie Wochen nach Publikation ihren Irrtum erkannten. „Eine Unaufmerksamkeit entkräftete alle Schlussfolgerungen unseres Manuskripts. Zwar war es weder Gutachtern noch Lesern möglich, diesen Fehler zu finden, aber nicht nur für Folgestudien wäre es natürlich völliger Wahnsinn gewesen, das unkorrigiert stehen zu lassen.“ Also wiesen Klingbeil *et al.* den Editor-in-Chief von *Stroke* schweren Herzens auf ihren Flüchtigkeitsfehler hin und nahmen dessen Angebot einer umgehenden Retraction an.

Trotz Schock und Scham weist Klingbeil auf das Wesentliche hin: „Das gesamte Studiendesign, die Teilnahmebereitschaft Hundertender Patienten und die Arbeit aller Mitautoren überwiegen die zugegebenermaßen weitreichenden Konsequenzen dieses Schnitzers um ein Vielfaches. Mittlerweile haben wir alle Daten korrekt analysiert und konnten erneut – wenn auch andere – Schlussfolgerungen ziehen. Am wichtigsten ist uns, dass wir die Studie überhaupt publizieren.“ Ein Riesen-Lob für wissenschaftliche Integrität ist ihnen allemal sicher.

Lehre gezogen?

So profan dieses Fallbeispiel klingen mag, zeigt es eines ganz deutlich: Folgeschwere Fehler können jedem jederzeit trotz maximaler Sorgfalt unterlaufen. Niemand sollte sich in Sicherheit wagen. Was haben Klingbeil und Kollegen daraus gelernt? „Alle Daten müssen in der identischen SQL-Datenbank editiert und dürfen nach Export nicht mehr angefasst werden. Denn im Gegensatz zu Excel-Dateien lässt sich nur in einer Datenbank nachvollziehen,

wer was wann wie in welcher Reihenfolge geändert hat.“

Die Lektion für den Wissenschaftsbetrieb ist folglich klar: Auch wenn Excel noch so bequem und vielseitig ist, verbietet seine Intransparenz jegliche Datenspeicherung und statistische Analyse. Denn Reproduzierbarkeit gewährleistet es nicht. Für komplexe Daten mit mehr als einer Handvoll Zeilen wie etwa Listen von Gen-Namen oder auch nur, um mal eben supplementäre Daten an die Kollegin zu schicken, sollte Excel vielleicht echter Datenbank- und Statistiksoftware weichen.

Alternativen für Excel

Diejenigen, die unmöglich auf Tabellenkalkulationen verzichten können, finden in den Open-Source-Programmen LibreOffice und Gnumeric vielleicht attraktive Alternativen. Im Gegensatz zu Microsoft Excel sind sie weniger anfällig für Autokorrektur-Fehler (*PLoS Comput Biol.*, doi: 10.1371/journal.pcbi.1008984), ihre Automatikfunktionen können leicht abgeschaltet werden und sie sind kostenlos verfügbar.

Oft reicht es auch schon, Gen-Listen als simple Text-Dateien in csv-, tsv- oder txt-Formaten zu speichern. Formatierungsfehler macht das unmöglich. Darüber hinaus lassen sich Excel-Dateien mit Web-Tools wie *Truke* (maplab.imppc.org/truke) und *Escape Excel* (apostl.moffitt.org) auf Konvertierungsfehler überprüfen. Noch mehr Tipps zu Tabellenkalkulationen bietet der Biostatistiker Karl Broman von der University of Wisconsin-Madison auf seiner Homepage: kbroman.org/dataorg.

Die vielleicht beste Alternative, um große Datenmengen zu analysieren, bieten Skript-basierte Programmiersprachen für statistische Berechnungen und Grafiken wie Python (*python.org*) und R (*r-project.org*). Auch ohne lokale Installation lassen sie sich in Cloud-Oberflächen wie der Open-Source-App Jupyter Notebook nutzen (*jupyter.org*). Anfänglich sicher gewöhnungsbedürftig und aufwendig liegen ihre Vorzüge auf der Hand: Alle Nutzer wissen genau, was wie an welcher Stelle durch wen geschieht. Autokorrektur-Funktionen existieren nicht. Jeder Arbeitsablauf lässt sich auditieren. Selbst vorgefertigte Funktionen können begutachtet werden. Alle Software-Versionen sind dokumentiert und Modifikationen in einem Quellcode-Archiv hinterlegt.

Entsprechend verleiht schon Grundlagenwissen in Python oder R wissenschaftlicher Reproduzierbarkeit Flügel. Einsteigern bieten die kostenlosen Workshops für Wissenschaftler der Gemeinschaftsinitiative Software Carpentry (software-carpentry.org), zu denen unter anderem die Universität Stuttgart und das Karlsruher Institut für Biomedizinische Technik beitragen, einen zukunftssträchtigen Startpunkt.

Henrik Müller

BIO-Fragment Analyzer

Neuartige Fragment-Separation *easy-to-use*

- ☑ DNA und RNA Qualitätsanalyse
- ☑ NGS Überprüfung fragmentierter DNA
- ☑ Protein Profiling
- ☑ MDx - cfDNA Nachweis
- ☑ Und vieles mehr...



Patentierte Technologie - Einfache Anwendung - Hochwertige Resultate

Gebrauchsfertige Kartuschen

Die austauschbaren und vielfach einsetzbaren Kartuschen ermöglichen eine schnelle und flexible Analyse ohne aufwendige Vorbereitungen in nur wenigen Schritten:

1.



EINFÜGEN DER
GELKARTUSCHE

2.

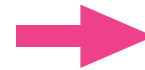


PLATZIEREN DER
PROBEN

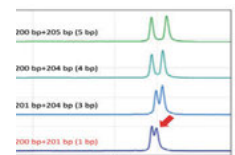
3.



AUSWAHL DER
METHODE



TOP



ANZEIGE DER
ERGEBNISSE

Patentierte Kapillarelektrophorese-Technologie

Vielseitig

Kartuschen für zahlreiche spezifische Applikationen.*

Flexibel

Eine Kartusche reicht (je nach Anwendung) für 100 bis 300 Proben.

Simplel

Die Kartuschen sind direkt einsatzbereit.

Sauber

Das Kapillargel regeneriert automatisch zwischen den Läufen.



Neues Europäisches Patent (Nr. EP2609420)

„Die vorliegende Erfindung ist ein vereinfachtes, kostengünstiges, hocheffizientes und hochsensibles, im Hochdurchsatz durchführbares Bio-Fragment-Separations-System.“

Patent-Spezifikationen, S.3



* Mehr Informationen zu den Kartuschen, dem Patent und der Technologie finden Sie unter: www.nippongenetics.eu/qsep

BIO-Fragment Analyser

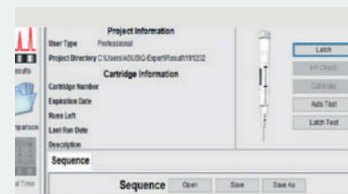
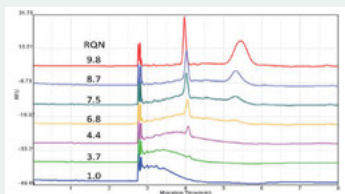
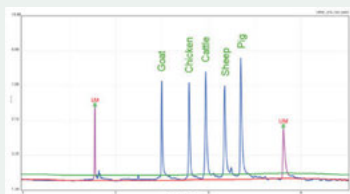


Drei Modelle – Passend für jeden Probendurchsatz

Die drei Qsep Fragment Analyser-Modelle unterscheiden sich in der Anzahl der pro Lauf zu analysierenden Proben. Handhabung, Technik sowie die Art und Qualität der durchführbaren Applikationen sind modellübergreifend identisch.



Technik und Anwendungsbereiche



Qsep - System

- Vielseitig und kostensparend**
Für DNA-, RNA- und Protein-Analysen
- Flexibel und zeitsparend**
Für 1-96 Proben
- Verlässlich und schnell**
Reproduzierbare Ergebnisse in 2-7 Minuten pro Probe
- Benutzerfreundlich**
Automatisierte Probeninjektion

Applikationen

- DNA und RNA Qualitätskontrolle
- cfDNA Nachweis
- NGS -Überprüfung fragmentierter DNA
- MDx (Molecular Diagnostics)
- Protein Profiling
- mRNA-Impfstoff Qualitätskontrolle

Software

- Intuitiv**
Einfach zu bedienen
Ohne lange Einarbeitungszeit
- Spezifisch**
Vorgefertigte Methoden
optimiert für alle Applikationen



Jetzt kostenlose Demo oder Preis anfragen unter: www.nippongenetics.eu/qsep

Biowissenschaft for future

Die Oberflächentemperatur der Erde steigt – langsam, aber stetig. Um diese Entwicklung einzudämmen, sind alle Wissenschaftsdisziplinen gefordert. Welche Gelegenheiten, Chancen, wenn nicht gar Pflichten bietet der Klimawandel den Biowissenschaften? Einige Fallbeispiele.



Foto: Pixabay/cubicroot

Der diesjährige Nobelpreis in Physik geht zu einem Viertel an den Hamburger Meteorologen Klaus Hasselmann. Erst seine Modellierungsmethoden komplexer Systeme erlaubten, zwischen natürlichen Wetterphänomenen und dem Einfluss anthropogener CO₂-Emissionen zu unterscheiden. Fest steht seitdem: Die durchschnittliche Oberflächentemperatur der Erde steigt, und zwar gegenwärtig um 0,2 Grad Celsius pro Jahrzehnt auf mittlerweile 1,1 Grad Celsius über vorindustriellem Niveau (de-ipcc.de/256.php).

Das Pariser Klimaabkommen von 2015 macht indes klar, welche globale Katastrophe eine Erderwärmung um mehr als 1,5 bis 2 Grad Celsius wäre. Um sie zu vermeiden, müssen die Konzentrationen langlebiger Treibhausgase – neben Kohlendioxid also Methan, Distickstoffmonoxid und Halogenkohlenwasserstoffe – bis zum Ende des Jahrhunderts von gegenwärtigen 500 ppm (parts per million) bei 450 ppm CO₂-Äquivalenten stabilisiert werden. In vorindustrieller Zeit lag dieser Wert übrigens bei 280 ppm. Laut Weltklimarat gibt es dafür nur eine Lösung: Wir dürfen noch maximal 420 Milliarden Tonnen CO₂-Äquivalen-

te (Giga-Tonnen CO₂, GtCO₂) emittieren, was beim derzeitigen Ausstoß einem weltweiten CO₂-Budget von acht Jahren entspricht. Die verbleibenden 2.860 GtCO₂ in fossilen Brennstoffen rühren wir also besser nicht an. Eher müssen wir unsere Emissionen schon in diesem Jahrzehnt um mehrere GtCO₂ pro Jahr senken und bis 2100 auf null reduzieren. Zum Vergleich: Laut Umweltbundesamt verursacht die gesamte Europäische Union pro Jahr etwa 3,6 GtCO₂.

Manche Wirtschaftszweige wie der Agrarsektor und das Transportwesen ermöglichen derzeit jedoch keine signifikanten Einsparungen. Zugunsten einer neutralen Kohlenstoffbilanz müssen wir der Atmosphäre daher bis zur Jahrhundertmitte auch CO₂ entziehen – wie viel hängt von den Einsparungen im CO₂-Ausstoß ab. Hochrechnungen gehen von zwanzig GtCO₂ pro Jahr aus, also etwa der Hälfte des momentanen Ausstoßes.

Aufforstung im Großmaßstab

Mehrere Nachhaltigkeitskonzepte versprechen eine Lösung aus diesem Schlamas-

sel. So könnte großflächig aufgeforstet, Torfmoore und Küstenökosysteme wiederhergestellt, Phytoplankton durch Eisendüngung angeregt und Biomasse in Holzkohle gebunden werden. Doch schon ein einfaches Pflanzen von Bäumen erscheint gar nicht so einfach.

Anhand von 78.774 Satellitenfotos identifizierten Umweltwissenschaftler der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich um Thomas Crowther weltweit 900 Millionen Hektar Land außerhalb von Siedlungen und Agrarnutzflächen für eine Trillion zusätzliche Bäume (*Science* 365 (6448): 76-9). Laut den Ökologen könnten sie 750 GtCO₂ einfangen. Allerdings rennt die Zeit: 2050 werden infolge des Klimawandels nur noch 650 Millionen Hektar Aufforstungsfläche übrig sein. Zumal die 3,04 Trillionen Bäume der Erde jedes Jahr um weitere zehn Milliarden schrumpfen (*Nature* 525: 201-5).

Konkrete Zahlenwerte hängen allerdings extrem vom Klimamodell und bodenkundlichen Ertragspotenzialen ab – wie die Zürcher in einem umfangreichen Erratum eingestehen mussten (*Science*, doi: 10.1126/science.abc8905). Sicher ist: Ortsfremde Baumarten



Die Rotbuche ist der häufigste Laubbaum Deutschlands. Während dieses mehrstämmige Exemplar augenscheinlich gut im Saft steht, ist über die Hälfte ihrer Artgenossen von Kronenverlichtung gezeichnet. Foto: Wikimedia Commons/colling-architektur (CC BY-SA 3.0)

und Monokulturen nutzen der Kohlenstoffspeicherung nur wenig und mit Bäumen allein lässt sich die Nutzung fossiler Brennstoffe nicht ausgleichen. Auch das Projekt Trillion Tree Campaign der Plant-for-the-Planet Foundation entbindet nicht davon, CO₂-Emissionen binnen unserer Lebenszeit massiv zu senken.

Genomeditierte Bäume

Deutsche Wälder speichern mit 11,5 GtCO₂ ein 13-Jahres-Budget des deutschen Gesamtausstoßes. Diese Bilanz möchte der Nachwuchsgruppenleiter Tobias Brüggmann am Thünen-Institut für Forstgenetik bei Hamburg langfristig verbessern – mit genomeditierten Bäumen. „Wir passen CRISPR-Cas-Systeme von Modellpflanzen wie *Arabidopsis* und *Nicotiana* über Pappeln an Rotbuchen an, um deren Trockenstresstoleranz zu steigern“, fasst er seine Forschungsbestrebungen zusammen. Die Rotbuche steht im Fokus der Forstgenetiker, da 55 Prozent des häufigsten deutschen Laubbaums laut Waldzustandserhebung 2020 deutliche Kronenverlichtung zeigen – mehr als jede andere Baumart.

Warum aber waldfremde Pappel genomeditieren? „Neben einem mit 520 Millionen Basenpaaren vorteilhaft kleinen und 2006 als erste Baumart sequenzierten Genom wachsen Pappeln im Gegensatz zu anderen Bäumen gut auf *In-vitro*-Nährmedien. Ihre Einzel-

zellen lassen sich bereitwillig transformieren und durch Hormonzugabe binnen Monaten zu verholzenden Jungpflanzen regenerieren“, beschreibt Brüggmann seinen Forschungsliebbling.

Den Machbarkeitsnachweis in langsamwüchsigen Forstpflanzen erbrachte indes eine US-Arbeitsgruppe 2015. Mit CRISPR-Cas9 schalteten sie zwei 4-Cumarat:CoA-Ligasen der Lignin-Biosynthese aus und lernten gleichzeitig, wie empfindlich die Single-Guide-RNA (sgRNA) der Genschere für Einzelnukleotid-Polymorphismen ist (*New Phytol.*, doi: 10.1111/nph.13470). Was eine in Forstpflanzen effiziente sgRNA auszeichnet, ergründet auch Brüggmann seit seiner Zeit als Postdoktorand: Mithilfe von *Agrobacterium tumefaciens* transformierte er Grau- und Zitter-Pappeln konstitutiv mit der *Streptococcus*-Endonuklease und quantifizierte die Editierungseffizienz designter sgRNA anhand zwölf verschiedener Gene unter anderem für die Biomassebildung (*Int. J. Mol. Sci.* doi: 20 (15): 3623). Die vorläufige Schlussfolgerung: Wichtig sind der GC-Gehalt der sgRNA und vier Purine an deren 3'-Ende. Und es ist von Vorteil, Cas9 den nicht-transkribierten DNA-Strang einer Zielsequenz zerschneiden zu lassen.

Brüggmann blickt unterdessen über technische Aspekte hinaus: „Für den Moment inventarisieren wir alle Gen-Knockouts und suchen nach Phänotypen, die Zellmembranen bei Wassermangel stabilisieren, pflanzli-

ches Gewebe erholungsfähiger und Temperatur-unempfindlicher machen oder das Wurzeltiefenwachstum anregen. Für eine Aussage, wie genomeditierte Bäume im Klimawandel helfen können, ist es aber noch ein paar Jahre zu früh.“ Klar ist hingegen, dass klassische Kreuzungszüchtung bei einem Zeithorizont weniger Jahrzehnte wenig nützt. Während Rotbuchen erst nach einem halben Jahrhundert blühen, lassen sich genetische Veränderungen mit CRISPR-Cas binnen Tagen einbauen.

Hämorrhagische Fieber in Europa

Auch auf Seiten der Fauna drängt die Zeit. Schon jetzt sterben biologische Arten Hunderte Male schneller aus als in den vergangenen zehn Millionen Jahren. Bei einem Temperaturanstieg um zwei Grad Celsius werden fünf Prozent aller Spezies verschwinden, schreibt die Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. Gleichzeitig verbreiten sich tropische Krankheitsüberträger auch auf der Nordhalbkugel. Beispielsweise wurden 2019 in Deutschland erstmalig beim Menschen fünf Infektionen mit dem West-Nil-Virus nachgewiesen – einem wegen Fiebererkrankungen und neurologischer Symptome gefürchteten, einzelsträngigen RNA-Virus. Aus Südeuropa sind seit

Jahren lokal erworbene Infektionen mit seiner Verwandtschaft wie Zika- oder Dengue-Viren bekannt.

Als ihre Überträger fungieren invasive Stechmücken-Arten der Gattungen *Aedes*, *Anopheles* und *Culiseta*, die bereits in weiten Teilen Deutschlands heimisch geworden sind. Ist es mehrere Wochen anhaltend warm, dienen auch einheimische Stechmücken- und Zeckenarten als Vektoren einiger Flaviviren.

Die Impfstoffentwicklung und serologische Diagnostik von Flaviviren ist allerdings knifflig, sagt der seit 2020 stellvertretende Leiter des Leipziger Fraunhofer-Instituts für Zelltherapie und Immunologie Sebastian Ulbert: „Das Dengue-Virus existiert zum Beispiel in vier Serotypen. Bei Immunität gegen einen Subtyp steigt das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs für einen anderen Subtyp dank kreuzreaktiver, aber nicht-neutralisierender Antikörper.“ Da sich Dengue-Viren ausgerechnet in Leukozyten vermehren, die Antikörper-Virus-Komplexe über ihre Komplement- oder Fcγ-Rezeptoren phagozytieren, erhöhen vorhandene Antikörper so die Viruslast bei einer Zweitinfektion. Darüber hinaus bestehen Kreuzreaktivitäten auch zwischen Flaviviren untereinander. Als Konsequenz sind weder

spezifische Diagnostiktests noch ausbalancierte Vakzine bisher verfügbar.

Wenigstens sind die Bindungsstellen kreuzreaktiver Antikörper laut Ulbert bekannt: „Die elf Kilobasen-Genome von Zika- und Dengue-Viren codieren für nur ein Polyprotein, aus dem Wirtsproteasen unter anderem ein Envelope(E)-Protein herausschneiden. Eine hochkonservierte Fusionsschleife (FL) in dessen zweiter von drei Domänen vermittelt zum einen das Entkommen der Viren aus endosomalen Vesikeln. Zum anderen enthält sie die wichtigsten der für die Kreuzreaktionen verantwortlichen Epitope.“ Und genau hier setzte Ulberts Mitarbeiterin Alexandra Rockstroh an. In die DII-FL-Region des Zika-Virus und aller Dengue-Serotypen fügte sie vier Punktmutationen ein und entwickelte anhand dieser rekombinant in Insektenzellen exprimierten E-Proteine einen IgM-basierten ELISA, der zwischen Dengue-, Zika-, West-Nil-, Gelbfieber- und Frühsommer-Meningoenzephalitis(FSME)-Viren differenziert (*Emerg. Infect. Dis.*, doi: 10.3201/eid2501.180605). „Sein Trick besteht darin, dass kreuzreaktive Immunglobuline die mutierten Stellen nicht binden und eine spezifische Detektion so nicht länger überdecken“, erklärt Ulbert.

Blutproben brauchen nicht länger aufwendig in S3-Laboren untersucht werden. Dank seiner geringen Kreuzreaktivität stellt der mutierte Fusion-Loop des Zika-E-Proteins nebenbei auch einen vielversprechenden Impfstoffkandidaten dar (*Vaccines* 8(4): 603).

Volkskrankheit Allergien

Dank Klimawandel ist Gefahr nicht nur seitens der Fauna in Verzug. Warum Heuschnupfen und Asthma bronchiale zur Volkskrankheit werden, erklärt der Allergieforscher Torsten Zuberbier von der Charité in Berlin: „In den vergangenen zwanzig Jahren intensivierten sich die Pollenflugzeiten einheimischer allergener Pflanzenarten wie Birke, Erle und Haselnuss. Gleichzeitig breiteten sich bedeutende fremdländische Allergene wie die Beifuß-Ambrosie aus.“ Laut der europäischen Stiftung für Allergieforschung (ECARF) leiden mittlerweile dreißig Prozent der Bevölkerung an allergischer Rhinitis und akuten Atemwegserkrankungen. Zuberbier überrascht das nicht: „Bei allergischen Sofortreaktionen aktivieren Pollenpeptide IgE-vermittelt Mastzellen in Haut und Schleimhäuten, die dann über Histaminausschüttungen Immunreaktionen auslösen.“

Bereit für einen Boost?

Produktives Pipettieren von einem bis zu 384 Kanälen.



We accelerate science together.

Um diese Mission zu erfüllen, entwickeln wir die präzisesten und benutzerfreundlichsten Pipetten für Labore auf der ganzen Welt.

www.integra-biosciences.com

INTEGRA

Hierbei findet sich eine Dosiswirkungsbeziehung in der Sensibilisierung auf Allergene als auch der Auslösung allergischer Beschwerden.“

Heiße Sommer fördern dabei nicht nur die Freisetzung von Allergenen aus Pollen, sondern auch die Bildung von Ozon und Feinstaubpartikeln aus verbrannten fossilen Energieträgern. „Ozon ist ein Irritans, während Feinstaub ähnlich wie ein Adjuvans wirkt, das Schleimhäute zusätzlich irritiert, indem es an Pollen bindet“, erklärt Zuberbier, „Zusätzlich transportieren Feinstaubpartikel allergene Pollenbruchstücke bis in die feinsten Bronchialverästelungen und verstärken damit Immunantworten in Sensibilisierungs- und Auslösephasen.“ Nicht ohne Grund sind Kraftfahrzeugabgase ein Hauptrisikofaktor für allergische Atemwegserkrankungen.

Epidemiologischen Querschnittsstudien im sich ändernden Klima Europas verleiht das gesundheitspolitische Dringlichkeit, sagt Zuberbier: „Besonders in Städten rechne ich infolge ihrer speziellen Immissionssituation aus Luftschadstoffen und Pollenexposition mit einer weiteren Zunahme allergischer Probleme – weshalb wir hierzu auch bereits eine Kohorten-Studie geplant haben. Leider hat das

Bundesforschungsministerium sie nach erfolgreichem Abschluss der ersten Phase, also der Machbarkeitsuntersuchung, aufgrund von Corona-bedingten Kosten zurückgestellt.“ Parallel arbeitet die Berliner Charité an Präventionsprinzipien, ergänzt der Allergieforscher: „Beispielsweise lassen sich Atemwegserkrankungen abmildern, indem wir das Mikrobiom des Darms beeinflussen. Entscheidend dafür ist, regulatorische T-Zellen über co-stimulierende Moleküle anzuregen, irrtümlich als Gefahr eingestufte Pollenantigene zu tolerieren. Außerdem möchten wir ein Analyseverfahren entwickeln, das alle IgE-bindenden Epitope eines Patienten detektiert, um den individuell wirksamsten Hyposensibilisierungsextrakt vorhersagen zu können.“ Relevant wäre das nicht nur für Pollen, sondern auch für sich in Nordeuropa ausbreitende Innenraumallergene wie Küchenschaben und Vorratsmilben.

Proteine aus Luft und Licht

Derartige Kollateralforschung wäre teilweise vermeidbar: durch einen unmittelbaren Komplettumstieg von fossilen Energieträgern auf erneuerbare Energien. Ansonsten muss

CO₂ laut Weltklimarat ja zusätzlich aus der Atmosphäre gefiltert werden. Noch schafft das allerdings kein Direct-Air-Capture-Verfahren nachhaltig und kosteneffizient, denn der geringe atmosphärische CO₂-Volumenanteil von nur 0,04 Prozent erfordert einen zu hohen Energieeinsatz.

Die 2018 in Dortmund gegründete Firma b.fab kooperiert deshalb mit Stahl-, Zement- und Kraftwerksbetreibern, die CO₂ zwei- bis dreihundertmal konzentrierter emittieren, und generiert Wertschöpfungsketten aus deren Abfallstoff. Das übertrumpft traditionelle Biotechnologie, sagt b.fabs-Geschäftsführer Frank Kensy: „Wenn heterotrophe Mikroorganismen pflanzliche Lignocellulose und Kohlenhydrate verstoffwechseln oder phototrophe Mikroalgen Biomasse produzieren, finden sich nur 0,2 beziehungsweise 1,5 Prozent der Sonnenenergie im finalen Produkt“, weiß Kensy. „Wird die Elektrizität von Windanlagen oder Photovoltaikzellen dagegen elektrochemisch in Wasserstoff konvertiert und chemolithoautotrophen Organismen zur CO₂-Reduktion bereitgestellt, sind es 7,6 Prozent der Sonnenenergie“ (*Nat. Rev. Microbiol.* 14: 692-706).

Genau das nutzen die Dortmunder in ihrer Bioraffinerie der Zukunft. In Solarstrom betriebenen Elektrolyseuren reduzieren sie CO₂ zu HCOOH (Ameisensäure) und füttern *E. coli* in Bioreaktoren damit als Energie- und Kohlenstoffquelle. Ein Mikrobiologe mag jetzt die Stirn runzeln, schließlich wächst *E. coli* nicht auf Molekülen mit nur einem Kohlenstoff-Atom. Doch b.fab-Mitgründer Arren Bar-Even nahm sich am Max-Planck-Institut (MPI) für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm den reduktiven Acetyl-CoA-Weg anaerober Mikroorganismen zum Vorbild und erzeugte den weltweit ersten *E.-coli*-Stamm, der tatsächlich auf Ameisensäure wächst. Laut Kensy klingt das einfacher gesagt als getan: „Stoffwechselprozesse verlaufen zyklisch und werden vielfach verschachtelt reguliert. Bar-Evens Arbeit ist ein Meilenstein!“

Um Kohlenstoff über Ameisensäure zu assimilieren, designten die MPI-Forscher um Bar-Even einen linearen, reduktiven Glycin-Weg am Reißbrett und bauten ihn in Form von vier Modulen ins *E.-coli*-Genom ein (*Nat. Chem. Biol.* 16: 538-45). In den nächsten Jahren sollen Elektrolyseur und Bioreaktor vom Labor auf den industriellen Maßstab hochskaliert werden.

Bei dem designten Stoffwechselweg fällt viel Pyruvat an – was lässt sich damit anfangen? „Momentan haben wir zwei Produktportfolios im Fokus: Polymilchsäure und Polyhydroxybut-

Vollmilch ist biochemisch ein komplexes Gemisch. Beim Start-up Formo kommen die Bestandteile nicht von Tieren, sondern von Hefe-Pilzen und Pflanzen.
Foto: Formo



tersäure als abbaubare Biokunststoffe und mikrobielles Zellprotein als Nahrungs- und Futtermittel“, gibt Kensy Auskunft. Damit geht das mittlerweile nach Köln umgezogene Jungunternehmen also nicht nur Klima- und Plastikkrise an, sondern stellt sich mit den Zellproteinen und abgeleiteten Aminosäuren auch der dritten Herausforderung unserer Zeit – am Ende des Jahrzehnts neun Milliarden Menschen zu ernähren. Kensy vergleicht: „Die verbreitetsten Agrarverfahren generieren über Sojabohnen und Zuckerrüben eine bis drei Tonnen Protein pro Hektar Nutzfläche. Wir erschaffen aus CO₂ und Sonnenlicht 15 Tonnen Protein pro Hektar, und zwar selbst in Wüsten, Ödland oder Hochgebirgsregionen.“

Tierfreie Milchprodukte

Tatsächlich produziert die Landwirtschaft laut Welternährungsorganisation enorme Mengen an Klimagasen: Rinder weltweit fünf GtCO₂ pro Jahr, Schweine und Geflügel je 0,8 GtCO₂. Pro Kilogramm Rindfleisch werden 300 Kilogramm CO₂-Äquivalente emittiert. Allein die Milchviehindustrie ist mit zwei GtCO₂ für vier Prozent der jährlichen Treibhausgase verantwortlich. Das ist mehr als Luft- und Schifffahrt kombiniert.

Einen historischen Umbruch der Milch- und Käseindustrie läutet das 2019 unter dem Namen LegenDairy Foods in Berlin gegründete Biotech-Start-up Formo ein. Dank mikrobieller Fermentation kommt es mit 84 Prozent weniger Energie und 93 Prozent weniger CO₂-Emissionen auf 86 Prozent weniger Land aus, sagt Formos Forschungsvorsitzende Britta Winterberg. „Im Vergleich zu Milchvieh sind Mikroorganismen einfach zwanzigmal effizienter darin, aus Futterkalorien eine Milchkalorie zu produzieren“, jubelt sie.

Biochemisch ist Vollmilch ein überraschend komplexes Gemisch Hunderter Bestandteile. Neben Laktose, Fetten, Vitaminen, Mineralstoffen und Spurenelementen enthält sie 3,5 Prozent Eiweiß. Ein Fünftel der Proteinfraction machen Molkenproteine aus, also hauptsächlich α -Lactalbumin und β -Lactoglobulin. Die restlichen vier Fünftel bestehen aus α -S1-, α -S2-, β - und κ -Caseinen.

Formo exprimiert diese Milchproteine naturidentisch in Hefen, mischt sie mit pflanzlichen Fetten und Kohlenhydraten und stellt daraus traditionelle Käseprodukte her. Säugetiere braucht all das nicht mehr, was die Atmosphäre schon und den Massenverbrauch von Antibiotika sowie männlicher Kälber als Abfallprodukte der Milchviehindustrie abschafft.

„Aus genetischer Sicht ist die tierfreie Käseproduktion simpel“, erläutert die am Marburger MPI für terrestrische Mikrobiologie promovierte Winterberg. „Die weltweit dominie-

rende Milchkuhrasse des Holstein-Rinds unterscheidet sich von Zweinutzungsrindern in nur wenigen Allelen. Wir brauchten daher nur sechs bovine Gene für vier Caseine, α -Lactalbumin und β -Lactoglobulin transformieren.“ Als wenig anfängerfreundlich erwiesen sich jedoch die rekombinanten Caseine, deren 169 bis 209 Aminosäuren langen Makropeptidketten in Kuhmilch keinerlei Sekundär- und Tertiärstruktur ausbilden, sondern zu Calciumphosphat-Mizellen aggregieren: „Einerseits erschweren ihre hydrophoben Wechselwirkungen die Expression, andererseits macht sie das einzigartig. Nur Säugetiermilch bietet die Funktionalität von Casein-Mizellen.“ Erst Caseine sorgen beispielsweise dafür, dass Käse auf Pizza schmilzt, sich dehnt und Fäden zieht, während Quark durch ihre Denaturierung seine feste Konsistenz erlangt.

Was Winterberg aus Markenschutzgründen nicht detaillierter beschreibt, gleicht sie durch Produktbegeisterung aus: „Da wir die gesunden Milch-Komponenten wie Calcium, Vitamine und Spurenelemente beimischen können und die problematischen wie Laktose und Cholesterin auslassen, können wir nicht nur auf Unverträglichkeiten eingehen, sondern ganz neue Produkte kreieren.“ Frischkäse wie Mozzarella und Ricotta produziert Formo bereits testweise. Gereifte Käsesorten wie Appenzeller und Emmentaler werden folgen, sobald eine Pilotanlage aufgebaut und das Berliner Team um weitere Naturwissenschaftler und Lebensmitteltechnologien gewachsen ist. Die ersten tierfreien und klimaschonenden Käse sollen übernächstes Jahr auf dem globalen Markt sein.

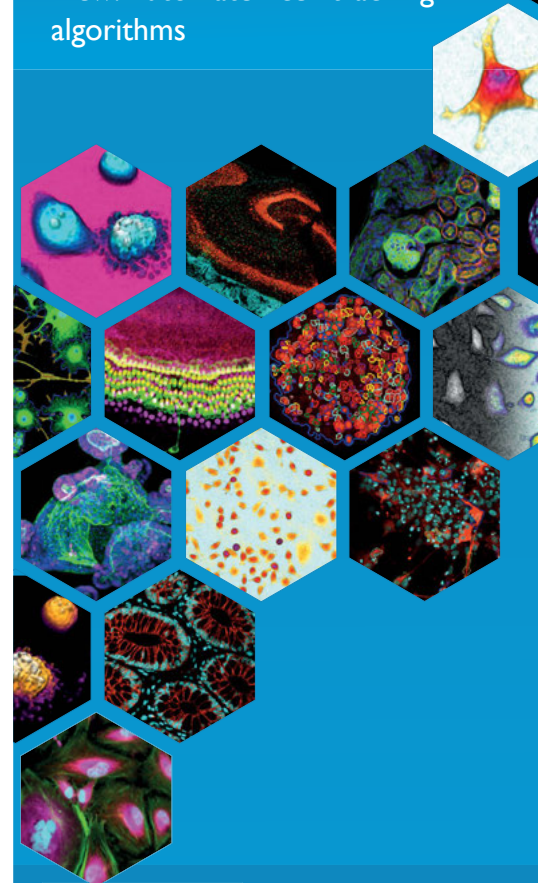
Bioscientists for future

Eines wird anhand dieser sechs Fallbeispiele klar: An Forschungsansätzen im Kielwasser des Klimawandels mangelt es nicht. Biowissenschaftler können sich der Vielfalt an Ideen und Lösungsvorschlägen kaum erwehren. Extra großzügig finanziert oder breitflächig umgesetzt werden laut ihrer Betreiber aber nur die wenigsten. Im Gegensatz dazu haben sich die weltführenden Erdöl- und Erdgasproduzenten, die vier Fünftel des globalen CO₂-Budgets bestimmen, noch immer nicht dem Zwei-Grad-Celsius-Ziel des Pariser Klimaabkommens verpflichtet. Auch die Vorgaben aller politischen Entscheidungsträger der Welt mindern CO₂-Emissionen bisher nur auf eine Erderwärmung von 2,9 Grad Celsius. Während unterdessen die Klimajugend gesellschaftliche Verantwortung übernimmt, läuft den Medizinerinnen und Biowissenschaftlern die Zeit davon. Sind sie in der Pflicht, öffentlich die Stimme zu erheben (scientists4future.org)?

Henrik Müller



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



FIND OUT
MORE ON
[lac.cenibra.de!](http://lac.cenibra.de)

CENiBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

Tel: +49 5461 7089089
info@cenibra.de
www.cenibra.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (42)

Das Märchen von denen, die auszogen, der Alzheimer-Krankheit den Garaus zu machen

Wie eine Forschungs-Monokultur über dreißig Jahre in einer Echokammer abgeschottet und unbeirrbar vor sich hin forscht – sodass sie bei einer komplexen Hirnerkrankung zwangsläufig erfolglos bleiben muss.

Es war einmal vor gar nicht allzu langer Zeit, da entschlüsselte die biomedizinische Wissenschaft Schritt für Schritt die Entstehungsmechanismen einer der furchtbarsten und gleichzeitig häufigsten Erkrankungen des Menschen. Wenn wir nur alt genug werden, befällt sie die meisten von uns. Forscher aus den verschiedensten Gewerken der medizinischen Forschung – Genetik, Molekularbiologie, Histopathologie *et al.* – machten sich gemeinsam auf, ihre Mechanismen zu verstehen und eine Therapie zu entwickeln.

Bald konnte man mit Tiermodellen die humane Pathologie rekapitulieren. Eine elegante und zugleich recht simple biochemische Theorie wurde entwickelt, mit der man die Entstehung und die Symptome der Erkrankung plausibel erklären konnte. Aus der Theorie wiederum ließ sich direkt eine Therapie ableiten, die die Progression der Krankheit stoppen, ja

»Die Erstbeschreiber erhielten den Nobelpreis und die Aktienkurse der Pharmakonzerne stiegen.«

vielleicht sogar umkehren könnte. Gleichzeitig wurden bildgebende Methoden entwickelt, die das krankheitsauslösende Protein im menschlichen Gehirn schon vor Einsetzen der ersten Symptome anzeigten – und damit auch Diagnose und Therapiekontrolle ermöglichten.

Aus dem Blut von Menschen, die offensichtlich resistent gegen diese Erkrankung waren, isolierte man Antikörper gegen das krankheitsauslösende, fehlgefaltete Protein. Diese konnten rekombinant industriell hergestellt werden und erwiesen sich in großen klinischen

Studien tatsächlich als wirksam. Grund genug für die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA), sie im beschleunigten Verfahren als Medikamente zuzulassen.

Zum ersten Mal war damit eine Therapie gefunden, die den Verlauf dieser schrecklichen Erkrankung beeinflussen konnte. Ein Triumph der medizinischen Forschung und des Zusammenspiels von akademischer Wissenschaft, Pharmaindustrie und Zulassungsbehörden. Die Krankheit hatte, wie es die Forscher vorhergesagt hatten, offenbar viel von ihrem Schrecken verloren. Die Lebensqualität von Abermillionen Patienten und deren Angehörigen verbesserte sich, die Aktienkurse der beteiligten Pharmakonzerne stiegen unaufhaltsam. Bald darauf wurde den Erstbeschreibern des Pathomechanismus ein Nobelpreis verliehen.

Ein modernes, medizinisches Märchen! Und wenn sie nicht gestorben sind, dann leben sie noch heute ...

Vieles davon ist tatsächlich passiert. Das auf der kanonischen Amyloid-Hypothese basierende Medikament Aducanumab der Firmen Biogen und Eisai – ein rekombinanter humaner Antikörper gegen aggregierte lösliche und unlösliche Formen des Beta-Amyloids (A β) – wurde in diesem Jahr von der FDA zugelassen. Dabei reduziert die Therapie zwar A β im Gehirn, hat aber dennoch bisher keine gesicherte Wirkung auf den Krankheitsverlauf gezeigt.

Gesichert ist dagegen, dass die Nebenwirkungen dieser Therapie enorm sein können – und dies tatsächlich auch häufig sind. Genauso sicher ist, dass die Therapie im Jahr fast 60.000 US-Dollar kostet, die dazu nötige sehr teure Diagnostik gar nicht mit eingeschlossen. Das Medikament hat also nicht nur medizinische, sondern auch ökonomische Toxizität.

Folglich lohnt es sich, wegen der Lehren, die sich aus dieser Geschichte ziehen lassen, mal genauer hinzuschauen – und dabei die Frage zu stellen, wie es so weit kommen konnte.

Alois Alzheimer legte bereits in seiner Erstbeschreibung der nach ihm benannten Hirnerkrankung eine Fährte, der die Wissenschaft

der kommenden hundert Jahre wie hypnotisiert folgen sollte. Alzheimer beschrieb nämlich nicht nur die klinischen Symptome, also im Wesentlichen die Demenz als typisches Merkmal der Erkrankung, sondern auch die dazugehörige charakteristische Gehirn-Pathologie. Er fand in den Gehirnen der Patienten sowohl zugrunde gegangene Nervenzellen als auch charakteristische Eiweißablagerungen, die sogenannten Plaques.

So richtig los mit der Pathophysiologie ging es dann in den Achtzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts, als man die Plaques als extrazellulär deponiertes A β identifizieren konnte und das Tau-Protein als Grundbaustein

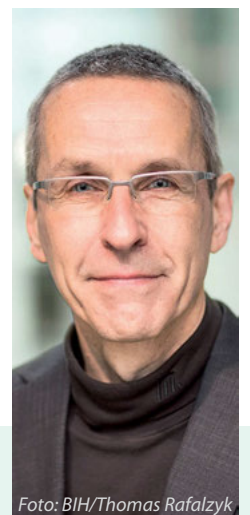


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

der unlöslichen Fibrillen innerhalb der kranken Hirnzellen ermittelte. Von da an ging es Schlag auf Schlag. Die Biochemie des Amyloid-Stoffwechsels wurde mit allen zugehörigen Enzymen aufgeklärt. Genetiker fanden in Familien von Patienten, die an seltenen erblichen Demenzformen litten, Mutationen in Amyloid-Vorläuferproteinen sowie Amyloid-prozessierenden Enzymen. Ein bestimmtes, in Plaques konzentriertes Amyloidfragment stellte sich in Experimenten in Zellkulturen und Versuchstieren als toxisch für Nervenzellen heraus. Gentechnisch veränderte Mäuse, in deren Genome man die mutierten Gene von Patienten mit dominant vererbter Alzheimer-Erkrankung eingebracht hatte, entwickelten Plaques im Gehirn. Reduziertes Amyloid-beta-Peptid (1-42) im Nervenwasser korrelierte mit der Erkrankung.

»Alte Menschen hatten Hirne voller Plaques, blieben aber trotzdem geistig voll leistungsfähig.«

Auch konnten nuklearmedizinische Kontrastmittel entwickelt werden, die das A β im Gehirn von Patienten nicht-invasiv bildgebend darstellen und sogar quantifizieren konnten. Die A β -Bildgebung erreichte damit eine hohe Sensitivität für den Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Darüber hinaus konnte sie das Fortschreiten von leichter kognitiver Beeinträchtigung zur Alzheimer'schen Erkrankung vorhersagen. Schließlich kann falsch prozessiertes Amyloid, das sich im Gehirn ablagert, Neuronen zerstören – und damit weiter zur Minderung der Hirnleistung und Demenz beitragen.

Klar, dass daher verschiedene Strategien zur Elimination des Übeltäterproteins entwickelt und klinisch getestet wurden. Das Prinzip: Aktive Immunisierung (Vakzinierung) beziehungsweise monoklonale Antikörper – mit dem Ziel, dass letztlich das eigene Immunsystem den Eiweiß-Müll einsammelt und beseitigt. Die Antikörper wurden der Natur abgeschaut, indem sie vorwiegend aus Menschen im hohen Lebensalter isoliert wurden, die geistig noch überdurchschnittlich fit waren. Und siehe da: Vakzinierung und Antikörper waren in der Lage, Plaques aus den Gehirnen von Alzheimer-Patienten zu beseitigen! Auch in Mäusen, die Gene von Patienten mit der erblichen Form der Erkrankung exprimierten und ebenfalls Plaques entwickelten, funktionierte es.

Dieses eindrucksvolle Universum vielfältiger Evidenz machte die Amyloid-Hypothese der Alzheimer-Erkrankung zu einer scheinbar wasserdichten linearen Theorie, die sich innerhalb von dreißig Jahren zum absoluten Dogma von Wissenschaft und Industrie entwickeln konnte. Allerdings hatte sie einen einzigen Schönheitsfehler: Die abgeleitete Therapie beseitigte zwar A β , nicht aber die Demenz.

Eine Erklärung hierfür war jedoch schnell gefunden: Die Therapie kommt zu spät, der Schaden im Gehirn war vorher schon passiert! Also muss vor Krankheitsbeginn therapiert werden! Seit kurzem ist jedoch klar: Auch dies scheint nicht zu funktionieren. Gen-Träger der dominant vererbten Alzheimer-Erkrankung wurden Jahre vor Ausbruch der Erkrankung behandelt – und litten unter den bekannten Nebenwirkungen der Therapie –, wurden aber dennoch symptomatisch.

Nun ist es aber keineswegs so, dass all dies überraschend kam. Bereits während sich die Amyloid-Hypothese zum Dogma entwickelte, gab es eine Vielzahl von Hinweisen, dass alles vielleicht doch anders, auf jeden Fall aber viel komplizierter sein könnte. Zum Beispiel fand man alte Menschen, deren Hirne voller Plaques waren, die aber trotzdem geistig voll leistungsfähig blieben. Auch die Tierversuche erwiesen sich im Nachhinein als prädiktiver, als es den Alzheimer-Forschern lieb sein konnte: Die Tiere entwickelten trotz Plaques nämlich gar keine „Demenz-Äquivalente“, weshalb die „Plaque-Auflösung“ bei diesen auch klinisch gar nichts bewirken konnte.

Überhaupt die Tierversuche: Sehr häufig zu geringe Fallzahlen, ebenso niedrige interne Validität (etwa fehlende Verblindung), frag-

»Die Tierversuche offenbarten das volle Programm der gängigen Qualitätsprobleme.«

würdige Statistik, selektive Auswahl von Ergebnissen, Nicht-Veröffentlichung von negativen Resultaten und so weiter. Also das volle Programm der Qualitätsprobleme, wie sie auch in anderen Forschungsgebieten gang und gäbe waren beziehungsweise immer noch sind. (Der Narr hat sich hierüber an dieser Stelle ja schon öfters aufgeregt. Auch diesmal gibt es unter <http://dimagl.com/lj> Literaturhinweise, die die gravierenden Qualitätsprobleme in der experimentellen Alzheimer-Forschung dokumentieren.) »



Research & Pharma Solutions

**YOUR SCIENCE.
OUR SEQUENCERS.**

- ✦ NextGen Sequencing Service
- ✦ Exome
- ✦ Transcriptome
- ✦ Genome
- ✦ Ready to Load Sequencing
- ✦ Customized Projects

Power your studies with NGS.
Outstanding service, reliable and rapid turnaround times.

CeGaT GmbH
Research & Pharma Solutions
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 Tübingen
Germany

+49 7071 565 44 333
rps@cegat.com



Einfach mal testen!

BWOOF!



Foto: Alexander Sidemay

LABORJOURNAL
Newsletter

**Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen**

kommt etwa alle 14 Tage



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

Aber auch die großen klinischen Anti-Amyloid-Antikörper- und Vakzinierungs-Studien führen ein negatives Ergebnis nach dem anderen ein. Fast scheint es, als hätte die akademischen Forscher und die Pharmaindustrie eine ansteckende Wahnvorstellung erfasst. Denn schon früh traten auch Mahner auf den Plan, die auf Probleme mit der Amyloid-Hypothese hinwiesen und alternative Mechanismen ins Spiel brachten. Jedoch wurden sie vom wissenschaftlichen Mainstream bestenfalls ignoriert – oder aber deren Arbeiten aus den Top-Journalen heraus begutachtet und ihre Förderanträge abgelehnt.

Für eine gewisse Zeit gab es sogar noch so etwas wie eine wissenschaftliche Kontroverse, ja sogar richtigen Streit. Die „Tauisten“ betonten, dass ein weiteres histopathologisches Merkmal der Erkrankung, die intraneuronalen Tau-Faser-Versteifungen und -Ablagerungen, viel besser mit dem Verlauf der Erkrankung korrelieren als die Amyloid-Plaques. Tauisten und Baptisten, also die Anhänger der Amyloid-Hypothese, führten regelrecht Krieg! Bis man um die Jahrtausendwende das Kriegsbeil begrub und sich einigte, dass die Tau-Pathologie biochemisch downstream vom Amyloid auftritt. Woraufhin die Tauisten in Scharen zum Baptismus konvertierten!

Trotz der vereinzelt aufziehenden dunklen Wolken entwickelte die Pharmaindustrie eine ähnliche Teilblindheit wie die universitären Forscher. Nachdem sich daraufhin Eli Lilly, Pfizer, Roche und Merck Sharp & Dome negative Studien eingefangen und nach entsprechenden Aktienkurseinbrüchen teilweise das Feld verlassen hatten, machten neben Roche und Morphosys auch die Firmen Biogen und Eisai trotzdem weiter. Und auf den ersten Blick schien es, als würden sie Erfolg haben. Im Juni dieses Jahres wurde Aducanumab, der Amyloid-Antikörper aus dem oben angerissenen Wissenschaftsmärchen, als erster Krankheits-modifizierender Wirkstoff für die Therapie der Alzheimer'schen Erkrankung zugelassen.

Der letzte fehlende Puzzlestein im Siegeszug der Amyloid-Hypothese? Genauer besehen gelang es Biogen und Eisai lediglich, ein sündhaft teures, in den eigenen Studien ziemlich unwirksames Medikament trotz starker Nebenwirkungen gegen das Votum der FDA-Spezialisten und der Gremien zur Zulassung zu bringen! Sekundiert wurden sie dabei von Patientenorganisationen, die großzügig von Biogen gefördert worden waren, ebenso wie von Wissenschaftlern, die ihre Karrieren auf Amyloid gebaut hatten und über Jahre als Berater, Vortragende und „Key Opinion Leaders“ der Industrie ebenfalls gut verdient hatten.

Die FDA, die ja schon immer als industrienahe galt, hat sich mit diesem Verfahren komplett unmöglich gemacht. Untersuchungs-

schüsse klären zur Zeit, was da genau passiert ist. Vielleicht wird es gar den „Freedom of Information Act“ brauchen, um Dokumente ans Licht der Öffentlichkeit zu bringen, die diesen Skandal womöglich aufklären.

Und wer zahlt die Rechnung für all dies? Natürlich zunächst die Alzheimer-Patienten und deren Familien, die sich verschulden und sich in ihrer Hoffnung an den falschen Strohhalm klammern. Am Ende aber auch wir alle – nicht nur als Steuerzahler und Krankenversicherte, sondern durchaus auch als potenzielle zukünftige Alzheimer-Patienten.

Und dies, weil eine Forschungs-Monokultur, die über dreißig Jahre in einer Echokammer abgeschottet und unbeirrbar vor sich hin forscht, bei einer komplexen Hirnerkrankung zwangsläufig erfolglos bleiben muss. Weil es nicht die *eine* Alzheimer'sche Erkrankung gibt, sondern *vielerlei*. Weil hierbei wohl A β und Tau, aber auch Inflammation, Mikroglia, Mitochondrien, Mikrogefäße und vieles, vieles mehr in komplizierter Weise zusammenspielen.

»Man hat sehr viel Zeit verloren und Ressourcen verschwendet, die man besser breit gestreut hätte.«

Wird das Hirn nur alt genug, hält es den konzertierten Anschlägen dieser Mechanismen nicht mehr stand und wird in seiner Funktion gestört. Dabei spielen komplexe Gen-Interaktionen genauso eine Rolle wie eine Vielzahl von Umweltfaktoren.

Vieles von dem, was in den vergangenen Dekaden von den Alzheimer-Forschern herausgefunden wurde, kann sehr wohl nützliche Beiträge zur Aufklärung der komplexen Pathologie von Demenzerkrankungen liefern – es war deshalb nicht vergeudet. Aber hier hat sich ein ganzes Feld, von wenigen Ausnahmen abgesehen, mit einer letztlich naiven Theorie verzockt. Und die Wissenschaft hat am Ende sehr viel Zeit verloren und Ressourcen verschwendet, die man besser breit gestreut hätte.

Erinnern wir uns also an dieser Stelle ruhig an Max Planck, der 1948 bekanntlich in seinen Lebenserinnerungen schrieb: „Eine neue wissenschaftliche Wahrheit pflegt sich nicht in der Weise durchzusetzen, dass ihre Gegner überzeugt werden und sich als belehrt erklären, sondern dadurch, dass die Gegner allmählich aussterben und dass die heranwachsende Generation von vornherein mit der Wahrheit vertraut gemacht ist.“

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



Erlebnisse einer TA

Remember, remember

Trägheit gehört zwar zu den sieben Todsünden, trotzdem muss sie im Leben gelegentlich einfach sein.

Seit nunmehr 15 Jahren benutze ich ein und denselben Merktzettel. Nicht nur für die Dinge, die regelmäßig erledigt gehören – sondern schlichtweg für alles, woran ich im Laufe des langen Arbeitstages so denken muss. Natürlich könnte ich mir jedes Mal eine neue Notiz schreiben, aber das wäre wirklich etwas viel verlangt.

Mein Universal-Merkzettel besteht aus dem Verschlussobal eines Latexhandschuh-Pakets der Größe S. Auf die weißblaue Außenseite dieses Pappovals schrieb ich vor 15 Jahren in schönster Sonntagsschrift: Denk an die Erbsen!

Damals ergab dieser Satz absolut Sinn.

Das Saatgut für unsere Forschungs-Erbsen wurde in getrockneter Form angeliefert und aufbewahrt. Bevor sie in die Aussaat-Schalen kamen, mussten wir sie über Nacht zum Vorquellen in Wasser einlegen. Also gab ich jeden Donnerstagsmittag eine abgemessene Menge Trocken-Erbsen in eine große Plastikwanne, spülte sie einmal kräftig mit Wasser ab und ließ sie dann bis zum Feierabend in der wassergefüllten Wanne stehen.

Welche Erbsen?

Wichtig war jedoch, dass ich das im Laufe des Nachmittags dunkel und schleimig gewordene Stehwasser vor dem Nachhausegehen auswechselte und die Erbsen nochmals kräftig durchspülte. Warum das so wichtig war, begriff ich allerdings erst, als ich es einmal vergaß.

Der tiefdunkle Pfuhl in der Plastikwanne, den ich am nächsten Morgen vorfand, sorgte für einen nachhaltigen

Lerneffekt. Unnötig zu erwähnen, dass die Erbsen keine besonders hohe Keimungsrate mehr aufwiesen.

Am selben Tag bastelte ich mir meinen Memozettel: Denk an die Erbsen!

Damals hatte das jeder Kollege verstanden.

Heute obliegt der Erbsen-Wässerungsdienst einem anderen Mitarbeiter, weshalb meine Raumgenossen die vier Worte auf dem Zettel beim ersten Anblick betrachteten wie das kryptische Manuskript einer untergegangenen Kultur.

„Welche Erbsen?“

Als ich es erkläre, ist mein Gegenüber fassungslos von so viel Bequemlichkeit.

„Schreib doch einen neuen Zettel! Schreib ‚Platten für Eleonore aus dem Brutschrank nehmen‘, oder so.“

„Warum sollte ich so eine lange Notiz schreiben?“

„Damit du an die Platten für Eleonore denkst, und nicht an Erbsen.“

Ich winke ab.

„Vertrau mir. Mein Zettel ist wie ein Knoten im Taschentuch. Er erinnert mich daran, dass ich an etwas Bestimmtes denken wollte, dann überlege ich, was das war – und lande schnurstracks bei den Platten für Eleonore.“

Er verschwindet kopfschüttelnd.

Ist doch wahr! Soll ich etwa für jedes Anliegen einen eigenen Memozettel schreiben? Das wäre viel zu viel Mühsal und führt im Endeffekt zum gleichen Ergebnis wie mein Uralt-Zettel.

Dieser hat bisher nur ein einziges Mal versagt: Und zwar ausgerechnet, als ich ihn rauslegte, damit er mich daran erinnerte, dass ich eine neue Lieferung Erbsen bestellen wollte.

Na ja, no Zettel is perfect!

Maike Ruprecht

Weiterbildung: Top-Kurse für Laborfachkräfte



Freuen Sie sich auf erstklassige Zertifikatskurse für Laborant*innen & TAs, Biotechnolog*innen sowie wissenschaftliche Labor-Mitarbeiter*innen.

Top Zertifikatskurse in unterschiedlichen Bereichen:

- Chemie | Life Sciences: Grundlagen-Kurse auf Bachelor-Niveau
- Biotechnologie: Weiterführende Kurse auf Master-Niveau
- Methodenkurse
- Pharma-Weiterbildung
- Kurse zur Mitarbeiterführung im Labor

Werfen Sie einen Blick in unser neues Programm: www.springer-campus.de

Jetzt informieren

Auch in Corona-Zeiten sicher studieren:

Viele unserer Kurse kombinieren Selbststudium (über Studienhefte & Lehrbücher) mit der Nutzung einer E-Learning-Plattform und Online-Tutorien.

Part of **SPRINGER NATURE**

Infos unter springer-campus.de

Corona-Club

» Innerhalb kurzer Zeit haben die SARS-CoV-2-Varianten Delta und Delta Plus alle weiteren Varianten weitgehend aus dem Infektionsgeschehen verdrängt. Ein Team um **Stefan Pöhlmann** und **Markus Hoffmann** vom **Deutschen Primatenzentrum in Göttingen** konnte das Geheimnis dieses „Erfolges“ ein wenig lüften. Zum einen dringen die beiden Deltas leichter in Zellen des Lungengewebes ein und verschmelzen dort effektiver infizierte Zellen mit nicht-infizierten. Außerdem werden sie schlechter durch Antikörper gehemmt. So neutralisiert der in der Behandlung von COVID-19 eingesetzte monoklonale Antikörper **Bamlanivimab** Delta nicht – bei Delta Plus war dies sogar bei **Bamlanivimab** und **Etesevimab** der Fall. Und auch die Antikörper von Genesenen und Geimpften wirkten in den Experimenten von Erstautorin **Prerna Arora** et al. schwächer gegen Delta und Delta Plus als gegen die älteren Varianten. (Cell Rep., doi: 10.1016/j.celrep.2021.109825 und Cell. Mol. Immunol., doi: 10.1038/s41423-021-00772-y) -RN-

» Statistisch entwickelt eine von knapp 50.000 mit der SARS-CoV-2-Vakzine von **Astrazeneca** geimpften Personen eine **Sinusvenenthrombose** als schwere Komplikation. Ein Team um **Thomas Renné** vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE)** sowie **Andreas Greinacher** vom Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin der **Universität Greifswald** hat nun entschlüsselt, wie das passiert. Demnach formen Teile des Impfstoff-Vektors mit dem **Thrombozytenfaktor 4 (PF4)** antigene Komplexe auf **Thrombozytenoberflächen**. An diese binden **Anti-PF4-Antikörper**, woraufhin die somit aktivierten **Blutplättchen** die Bildung von **Thrombosen** anstoßen. Zusätzlich aktivieren sie **Granulozyten**, sodass sie **DNA-Fäden** freisetzen. Diese formen sogenannte **Neutrophil Extracellular Traps (NETs)**, an die weitere **Thrombozyten** samt **PF4** und **PF4-Antikörper** binden. Die **Thrombosenbildung** wird so immer weiter angefeuert, bis im schlimmsten Fall eine **Sinusvenenthrombose** im Gehirn entstehen kann. (Blood, doi: 10.1182/blood.2021013231)

-RN-

Kaiserslautern

Wenn ein Chromosom verloren geht, ...

Fehlt ein Chromosom im diploiden Satz unserer Zellen, sterben sie ab. Zwei Ausnahmen gibt es allerdings: Frauen mit nur einem X-Chromosom, die daher am Turner-Syndrom leiden – und die Zellen einiger Krebsformen.

Ein Team um die Molekulargenetikerin **Zuzana Storchova** von der Technischen Universität Kaiserslautern hat mit Kollegen vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg und der Fachhochschule Koblenz jetzt Licht auf die Fragen geworfen, warum gesunde Zellen bei Fehlen eines Autosoms absterben und wie monosomische Krebszellen ebendies vermeiden (Nat. Commun. 12: 5576). Mithilfe von Genome Editing und RNA-Interferenz deletierten Erstautor **Narendra Kumar Chunduri** und Co. das Gen für den Tumorsuppressor p53 in Zellen der immortalisierten, retinalen Pigmentepithel-Zelllinie RPE1. Die Folge war eine häufige Fehlverteilung bei der Chromosomensegregation, sodass monosomische Linien entstanden, die sich weiter teilten.

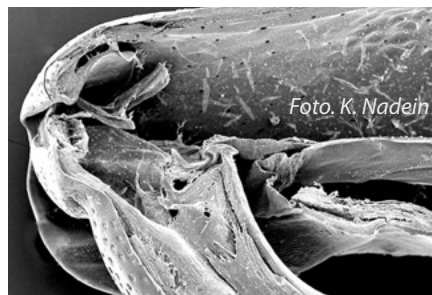
Den Autoren gelang es auf diese Weise erstmals, stabile monosomische Zelllinien zu etablieren und zu untersuchen. Dabei beobachteten sie, dass Gene, die auf den Monosomen liegen, nur reduziert exprimiert werden – was die Zelle jedoch teilweise durch nachgeschaltete Mechanismen kompensieren kann. Darüber hinaus waren in allen monosomischen Zelllinien generell Gene herunterreguliert, die bei der Ribosomenbiogenese und der Translation mitspielen – sodass am Ende die gesamte Proteinsynthese entsprechend gedrosselt war. Genau diese Veränderungen stoppten in Kontrollzellen über den p53-Signalweg den Zellzyklus und lösten deren Seneszenz aus.

Eine nachfolgende Datenbankanalyse offenbarte schließlich das Erwartete: Die Monosomie bei bestimmten Krebsarten scheint ebenfalls stark mit p53-Inaktivierung und Beeinträchtigung des ribosomalen Signalwegs einherzugehen. -RN-

Kiel

Wie Käfer ihre Gelenke schmieren

Laufen, Springen, Klettern, Graben und vielfach noch Fliegen – wahrscheinlich sind die Gelenke der Insekten einem noch höheren Belastungsstress ausgesetzt als unsere. Allerdings gibt es einen wichtigen Unterschied: Unsere Gelenke sind von einer schützenden Kapsel umgeben, diejenigen der Insekten liegen unverkapselt offen.



Käfergelenke haben keine schützende Kapseln.

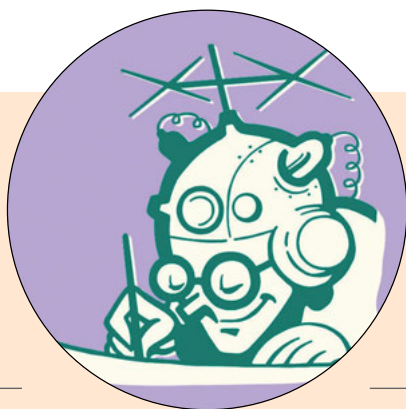
Laut **Stanislav Gorb**, Professor für Funktionelle Morphologie und Biomechanik an der Universität Kiel, weiß die Wissenschaft jedoch fast nichts darüber, wie Insektengelenke aufgebaut sind, um diese Belastungen zu bewältigen – und welche Materialien sie dazu einsetzen. Also hat er mit seinem Team dem Großen Schwarzkäfer (*Zophobas morio*) genauer auf die Beine geschaut (Proc. Biol. Sci., doi: 10.1098/rspb.2021.1065).

Unter dem Rasterelektronenmikroskop entdeckte Erstautor **Konstantin Nadein** unzäh-

lige, nur einen tausendstel Millimeter kleine Poren auf den Kontaktflächen der Käfer-Kniegelenke. Diese scheiden dort eine wachsartige Schmiersubstanz aus – und zwar in Form von fadenförmigen Strömen sowie kurzen zylindrischen Fragmenten.

Die Messung der Reibungskräfte zwischen den geschmierten Oberflächen ergab, dass die Gleitwirkung der Käfersubstanz sogar die Spitzenwerte von Teflon knapp übertrifft. Die besondere Konsistenz der Käfer-Schmiersubstanz scheint dabei von doppeltem Vorteil: Die über das gesamte Gelenk verteilten festen Stränge und Klumpen wirken zum einen wie ein Polster, das den direkten Kontakt zwischen den Gelenkoberflächen verhindert und so den Verschleiß verringert. Zum anderen funktioniert die feste Schutzsubstanz – anders als die flüssigen Schmiermittel in den Gelenkkapseln von Wirbeltieren – auch bei den offenliegenden Gelenken von Insekten, ohne dort unnötig Flüssigkeit zu verlieren.

Mit Infrarotspektroskopie ermittelten zwei Kollegen von der Universität Aarhus, dass die Käfersubstanz großteils aus Proteinen besteht. Alle Bestandteile können sie jedoch noch nicht benennen. „Es ist schwierig, die Substanz chemisch zu analysieren, weil sie sich in kaum einer Flüssigkeit auflöst“, erklärt Nadein. „Außerdem brauchen wir dafür viel mehr Untersuchungsmaterial, das händische Sammeln ist allerdings sehr aufwendig.“ -RN-



Schöne Biologie

Anders in Ohio

Manchmal kommt es anders, als man denkt. Dieser banale Alltags-Spruch bekommt in der Forschung durchaus öfter ein ganz eigenes Gewicht. Denn immer wieder findet man gerade dort, wo man meinte, sowieso schon zu wissen, was herauskommen wird, am Ende doch etwas anderes.

Indirekt wird dies auch in vielen Forschungsartikeln dokumentiert. Man blättere einfach mal 500 beliebige Paper durch und schau, wie oft darin die Floskel „... than previously thought“ auftaucht. Oder auf sinn- gleiche Begriffe wie „than previously expected / estimated / imagined / recognised / ...“ Auffallend oft! Wirklich selten scheint es folglich nicht vorzukommen, dass gewisse Dinge am Ende zumindest etwas anders herauskommen, als man es bis dahin gedacht / erwartet / geschätzt / sich ausgemalt / verstanden / ... hatte.

Nehmen wir zur Verdeutlichung ein etwas älteres, aber besonders schönes Beispiel, das uns ein Forscher-Sextett aus Akron/Ohio gleichsam mit der Frage lieferte, unter welchen Bedingungen Geckos an Teflon kleben könnten (PNAS 110(16): 6340-5). Dass selbst diese Weltmeister des Deckenlaufens an den Antihaf-Beschichtungen aus Polytetrafluor- ethylen immer wieder abrutschen, war damals bereits bekannt. Und auch der Grund dafür war klar: Geckos halten sich an glatten Flächen nicht durch Haftreibung, sondern durch Van-der-Waals-Kräfte, die zwischen den Härchen an den Unterseiten ihrer Zehen und der Oberfläche wirken. Diese Kräfte sind bei Teflon jedoch so gering, dass die Tiere daran abschlüpfen.

Wenn dies schon an der Luft der Fall ist, dann sollten die Kletterakrobaten auf Wasser-beschichtetem oder gar gänzlich untergetauchtem Teflon doch erst recht keine Chance haben. Jedenfalls erschien dies allen derart selbstverständlich, dass es tatsächlich niemand explizit testete. Bis es ein Biologie-Student und eine Doktorandin an der University of Akron doch taten. Und siehe da – war die Teflonschicht mit einem Was-

serfilm überzogen, hafteten die Geckfüße viel besser daran als ohne. Sämtliche Modelle, die die Autoren mit Daten zur Gecko-Haftung an allen möglichen Oberflächen entwickelt hatten, sagten dieses Ergebnis nicht voraus. Entsprechend konnten sie im finalen Paper auch nur darüber spekulieren, warum die Gecko-Haftung an nassem Teflon doch so anders funktioniert als gedacht.

Zweihundert Kilometer weiter, an der Ohio State University, hatten zwei Kollegen ganz frisch ein ähnliches „Anders-als-gedacht“-Erlebnis – diesmal indes mit Klapperschlangen. Konkret verglichen sie die Genome von 90 Östlichen Massasauga-Klapperschlangen (*Sistrurus catenatus*) mit denjenigen von 10 Westlichen Massasauga-Klapperschlangen (*Sistrurus tergeminus*). Der Unterschied zwischen den beiden Verwandten: Die „Östlichen“ leben in kleinen, isolierten Populationen, zwischen denen es praktisch keinen Austausch gibt – die „Westlichen“ dagegen in großen Populationen mit breiten Überlappungen. Als Folge davon ist Inzucht unter den „Östlichen“ quasi an der Tagesordnung, während sie bei den „Westlichen“ nicht vorkommt. Was die Evolutionstheorie zu solchen Fällen sagt, ist bekannt: Die Inzucht sorgt dafür, dass sich in den kleinen Populationen immer mehr Mutationen anhäufen – was sie letztlich dem Aussterben entgegensteuern lässt. Überraschenderweise fand das US-Duo jedoch weniger Mutationen in den Genomen der östlichen Klapperschlangen als in deren westlichen Vettern. Viel wichtiger jedoch: der Anteil an wirklich nachteiligen Mutationen war deutlich kleiner, sodass die schädliche Mutationslast in den kleinen Populationen insgesamt um das Zwei- bis Dreifache geringer war (*Mol. Ecol.*, doi: 10.1111/mec.16147). Auch hier spekulieren die Autoren vorerst nur über die potenziellen Mechanismen hinter diesem „Anders-als-gedacht“-Befund.

Und wir sind derweil schon gespannt auf das nächste Paper aus Ohio.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 27. Jahrgang | Heft 11/2021

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Seitzstraße 8
D-79115 Freiburg
Tel. +49-761-28 68 93
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Ver sand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-35 73 8
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 887)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

„tarfullhd“ und „pdm“ (beide Adobe Stock)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

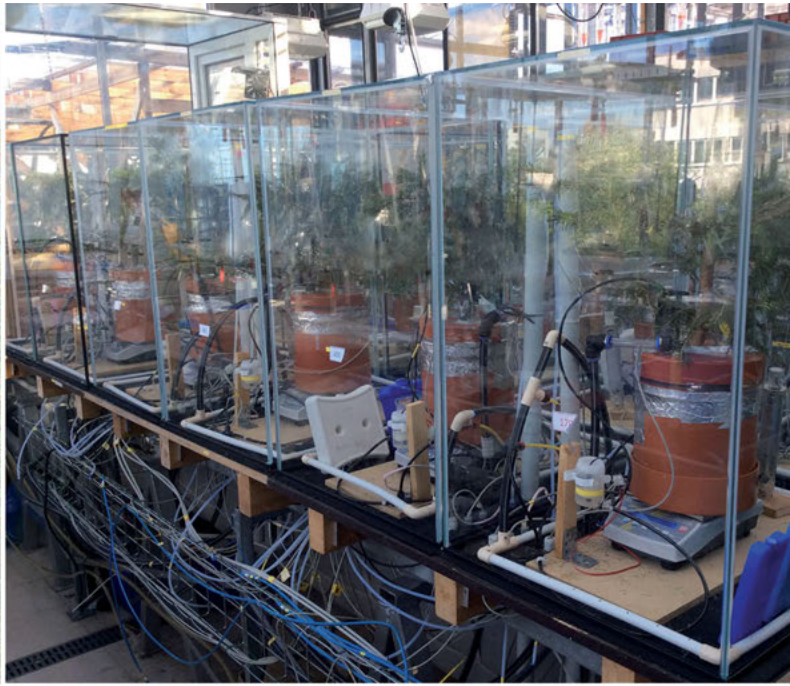
Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen
Gransalke, Karin Hollricher, Tobias Ludwig,
Sigrid März, Henrik Müller, Andrea
Pitzschke, Maïke Ruprecht, Mario Rembold,
Chris Schlag, Larissa Tetsch

Bankverbindung:

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

Die grünen Hungerspiele

JENA: Das Forschungsteam um Forstwissenschaftler Henrik Hartmann zeigt, dass Bäume strategischer mit ihren Ressourcen umgehen, als bisher vermutet – und wirft damit die bestehende Lehrmeinung über den Haufen.



Bevor die Fichten-Klone ungehindert in die Höhe schießen dürfen, müssen sie sich einem unbequemen Experiment stellen: In abgeriegelten Kammern dreht das Team um Henrik Hartmann (Seite rechts) am CO₂-Hahn und beobachtet, wie die Bäumchen darauf reagieren. Fotos (3): MPI-BGC

Gut ein Drittel der deutschen Landfläche besteht aus Wald. Davon ist jeder vierte Baum eine Fichte. Laut Waldzustandserhebung des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft aus dem Jahr 2020 zeigen sich besonders bei dieser Baumart die negativen Auswirkungen von Trockenheit und hohen Temperaturen. Um genauer zu verstehen, wie sich veränderte Klimaverhältnisse und zunehmende Wetterextreme auf die Waldbestände auswirken, arbeiten Wissenschaftler seit Jahrzehnten mit Vegetationsmodellen, die das Verhalten der Bäume in Extremsituationen simulieren sollen.

Einige der bisher formulierten Annahmen sind jedoch falsch, wie Henrik Hartmann, Leiter der Gruppe Plant Allocation am Max-Planck-Institut für Biogeochemie in Jena, erzählt: „Man ging bisher davon aus, dass Bäume nur die Stoffe speichern, die sie nicht für Funktionen, wie zum Beispiel Wachstum, brauchen.“ In ihrer kürzlich in *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* erschienenen Studie zeigen Erstautor Jianbei Huang *et al.* jedoch, dass dies so nicht stimmt (118(33): e2023297118).

Bereits in den 1970er-Jahren beschäftigten sich Ökologen mit der Kohlenstoffverteilung

in Pflanzen. Stanford-Professor Harold A. Mooney versuchte beispielsweise als Erster die bisher nur fragmentarisch vorhandenen Kohlenstoff-Routen auf ein Gesamtpflanzenlevel auszudehnen. Die Erkenntnisse wurden in den folgenden Jahrzehnten zwar weiter verfeinert, sind jedoch nur bedingt aussagekräftig.

Das Alter entscheidet

„Die Frage, wie Pflanzen ihre Nährstoffe verwalten, insbesondere Kohlenhydrate, hat man bisher hauptsächlich für kurzlebige Pflänzchen wie *Arabidopsis* untersucht“, erklärt Hartmann. Für die zweijährige Acker-Schmalwand gäbe es da aber andere Prioritäten als für einen Baum, der mehrere hundert Jahre alt werden kann. Daher beschloss Hartmanns Forschungsteam sich den Kohlenhydrat-Haushalt der Gemeinen Fichte (*Picea abies*) genauer anzuschauen. Das in Deutschland am häufigsten anzutreffende Nadelgehölz kann bis zu 600 Jahre alt werden, wird aber in der Regel nach einem Jahrhundert gefällt.

Die Jenaer setzten sieben Jahre alte, genetisch identische Fichten einem reduzierten Kohlenstoffangebot aus. Dafür packten

die Pflanzenforscher je einen Fichten-Klon in eigens errichtete Inkubationskammern, in denen sie die Kohlenstoffdioxid-Konzentration genau regeln und messen konnten. Mithilfe eines Kompressors, der die Umgebungsluft durch einen Filter presst, entfernten sie sämtliches CO₂. Dieses setzten sie anschließend in definierten Mengen zu, die dreieinhalb- bis achtfach unter der atmosphärischen Konzentration des Gases lagen. So hatten die Jungbäume entweder genauso viel CO₂ für die Photosynthese zur Verfügung, wie sie über die Atmung wieder verbrauchten, oder sogar weniger. Das nachträglich eingespeiste CO₂ wies zudem eine leicht veränderte Isotopenzusammensetzung auf. Damit konnte die Forschungsgruppe später zurückverfolgen, ob Kohlenhydrate aus alten Beständen oder dem in den Inkubationskammern während des Versuchs aufgenommenen Kohlenstoff assembliert worden waren.

„Das Versuchs-Setting simuliert, was passiert, wenn Bäume beispielsweise bei Hitze und Dürre die Spaltöffnungen ihrer Blätter geschlossen halten müssen, um darüber kein Wasser zu verlieren“, erläutert Hartmann. Sind die Stomata geschlossen, bedeutet dies auch eine verminderte Aufnahme von Kohlenstoff-

dioxid, das normalerweise über die Photosynthese in Form von Kohlenhydraten fixiert wird. Somit können die Bäume ihren Bedarf an Zuckern und langkettigen Kohlenhydraten nicht mehr decken.

Für einen langlebigen Baum wie die Fichte wäre es nun fatal, wenn er in solchen Situationen seine ganzen Reserven aufbrauchte, sagt der Forstwissenschaftler. „Bäume scheinen ein festgelegtes Programm zu haben, wie in Krisenzeiten mit Nährstoffen umzugehen ist. Statt alle Ressourcen aus dem Speicher zu verbrauchen, verteilen sie Kohlenhydrate so um, dass sie ihre Speicher nicht erschöpfen, denn das nächste Jahr könnte noch schwieriger werden.“ So hielten die untersuchten Jungbäume an der Speicherung von Kohlenhydraten fest, auch wenn sie dafür eigene Biomasse abbauen, sich also selbst verdauen mussten.

Sparen für schlechte Zeiten

In der Verwendung so junger Bäume liegt jedoch auch ein Kritikpunkt der Studie, wie Hartmann einräumt: „Wir haben von den Gutachtern durchaus die Frage bekommen, wie gut sich unsere Ergebnisse auf ‚erwachsene‘ Bäume übertragen lassen. Genau sagen, können wir das natürlich nicht.“ Die Jungbäume weisen ein anderes Biomasseverhältnis auf und befinden sich in einer anderen Wachstumsphase. Hingegen sei es umso bemerkenswerter, dass selbst solche jungen Bäume, deren Priorität Wachstum und das Erreichen der Geschlechtsreife sein müsste, unter Kohlenstofflimitierung die Speicherung bevorzugen.

Warum Bäume weiter stur Kohlenhydrate speichern wollen, sei noch nicht völlig klar. An mangelnden Feedback-Mechanismen läge es jedoch nicht, wie Hartmann erklärt: „Die Bäume reagieren durchaus auf den Kohlenstoffdioxidmangel. Sie fahren die Photosynthese und das Wachstum herunter, halten aber die Zellatmung aufrecht.“ Dies zeigten die genetischen Expressionsanalysen der Jenaer. Unendlich lange gehe das jedoch nicht, so der Arbeitsgruppenleiter. Auch ohne Wachstum und Photosynthese gäbe es einen gewissen Grundumsatz, der langfristig nur mit Kohlenhydraten aus den Speichern gesichert werden könne.

Die Ergebnisse aus den kontrollierten Versuchsbedingungen nun auf das Ökosystem Wald zu übertragen, ist jedoch nicht so ohne Weiteres möglich. „Im Wald habe ich diverse andere Einflussfaktoren“, ordnet Hartmann ein. Dort gibt es Schädlingsbefälle, Mikroklima und unterschiedliche Bodenverhältnisse innerhalb eines Bestandes – diese Faktoren unter Laborbedingungen abzubilden, ginge nicht. Doch das war auch nicht das Ziel, wie Hartmann erklärt: „Uns ging es darum, die uns zur Verfügung stehenden Werkzeuge zu verfeinern, die die Entwicklung eines Baumbestandes vorhersagen. Die meisten Vegetationsmodelle sind quellengesteuert, das heißt, der aufgenommene Kohlenstoff wird nach einem festgelegten Schema verteilt und dabei spielt die Speicherung eine untergeordnete Rolle.“

So sagen derzeitige Modelle, dass die in der Photosynthese produzierten Kohlenhydrate zu fixen Prozentsätzen jeweils in das Wachstum der oberirdischen und der unterirdischen Biomasse investiert werden – der Rest wird gespeichert. Zudem landet nur so viel in den Speichern, wie benötigt wird, damit der Baum den Winter übersteht und im Frühjahr neue Blätter treiben kann. Alles, was darüber hinaus in guten Zeiten anfällt, wird einfach über die Atmung „verbrannt“. „Unsere Studie zeigt jetzt aber, dass man dieses Konzept überarbeiten muss. Die Speicherung hat so einen hohen Stellenwert für den Baum, dass er nicht einfach nur die Reste einlagert. Das ergibt bei langlebigen Pflanzen auch Sinn, denn nur so können sie auch in nährstoffarmen Zeiten langfristig ihr Überleben sichern“, erklärt Hartmann. Bereits 2018 veröffentlichten die Jenaer eine kritische Betrachtung der gültigen Annahmen und erkannten die Notwendigkeit für ein Feintuning (*Environ. Exp. Bot.* 152: 7-18).

Feintuning für das Modell

Die nun im kontrollierten Umfeld gewonnenen Erkenntnisse konnten die Forscher auch bereits in einigen Ringelungsversuchen im Jenaer Umland demonstrieren. Dabei wird die Rinde am unteren Teil des Baumstammes auf einer Breite von mehreren Zentimetern ring-

förmig entfernt. Der Baum kann so keine Kohlenhydrate mehr vom Blatt in die Wurzel transportieren. Nach der Lehrbuchmeinung müsste der Wurzel nach einer Saison der Kohlenstoff ausgehen und der Baum absterben. „Wir ha-



ben die Ringelung 2018 durchgeführt und die Bäume leben immer noch“, fasst Hartmann die Ergebnisse zusammen, die derzeit zur Publikation vorbereitet werden. Eine Entwarnung für den Zustand unserer Wälder sei das jedoch nicht, betont er.

In Zukunft will Hartmann die Komplexität des Waldgeschehens in seinen Betrachtungen besser abbilden und weitere Feldversuche starten sowie sich intensiv mit dem Borkenkäfer beschäftigen. Der Schädling besiedelt in jedem Frühjahr schwache Bäume und kann ganze Bestände befallen. Wie der Borkenkäfer passende Bäume identifiziert, ist weitestgehend unklar. Hartmann: „Wir versuchen gerade herauszufinden, anhand welcher Duftstoffe der Käfer die schwachen Bäume findet. Damit ließen sich bessere Fallen herstellen, denn die bisherigen Pheromon-Fallen wirken erst, wenn die erste Generation Schädlinge sich bereits eingenistet hat.“

Tobias Ludwig



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



Einzelfilter · Komplett Sets im Filterwürfel

www.ahf.de · info@ahf.de

Wie das duftet

BOCHUM: Gerüche können Erinnerungen hervorrufen und Gefühle auslösen. Eine neue Studie zeigt, welche Areale dabei im Gehirn mitspielen.

Wenn Denise Manahan-Vaughan durch eine Parfümerie schlendert und ihr der Duft von Opium des Herstellers Yves Saint Laurent in die Nase steigt, erscheint vor ihrem inneren Auge unverzüglich das Bild ihrer mittlerweile verstorbenen Tante. „Sie war die einzige mir bekannte Person, die dieses Parfüm getragen hat. Den Duft assoziiere ich sofort mit ihr“, erzählt die gebürtige Irin. „Es ist faszinierend, wie

ein Geruch solche Erinnerungen und Gefühle hervorrufen kann.“

Manahan-Vaughan beschäftigt sich schon seit vielen Jahren mit der Frage, was im Gehirn abläuft, wenn die Nase Duftmoleküle wahrnimmt. In ihrer Arbeitsgruppe in der Abteilung für Neurophysiologie an der Ruhr-Universität Bochum erforscht sie, wie Gerüche zur Gedächtnisbildung beitragen und sie be-

einflussen. Unterstützt wird sie dabei unter anderem von der Postdoktorandin Christina Strauch, die seit 2010 die Faszination der Geruchsforschung teilt. Die beiden Neurophysiologinnen und ihr Team konnten kürzlich zeigen, dass Gerüche im Gehirn von Ratten nicht nur olfaktorische Areale aktivieren, sondern auch Regionen, die für Gefühle und Wertempfinden zuständig sind (*Cerebral Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhab226).

Die Macht der Düfte

Wenn uns oder anderen Säugetieren ein Duft in die Nase steigt, registrieren in der Riechschleimhaut sitzende Neuronen diesen Stimulus und leiten die Information an den Riechkolben weiter. Der Riechkolben ist die erste Anlaufstelle des olfaktorischen Systems im Gehirn, von wo aus der Reiz tiefer ins Gehirn weitergeleitet wird. Das olfaktorische System erfüllt dabei im Grunde zwei Aufgaben: die Wiedererkennung beziehungsweise Sortierung von Düften, sodass wir auf Anhieb erkennen können, um was es sich bei dem „Erschnüffelten“ handelt. Außerdem verknüpft das Gehirn bei besonderen Erlebnissen Düfte mit einer Erinnerung. Ein Beispiel: Essen wir eine verdorbene Wurst und uns wird daraufhin schlecht, lernen wir eindrücklich, den Geruch des verdorbenen Lebensmittels zu erkennen und als ungenießbar einzustufen. Wir hinterlegen den Geruch mit einem negativen Erlebnis. Riechen wir in der Zukunft erneut an einer verdorbenen Wurst, ist es nicht unwahrscheinlich, dass wir ein flaes Gefühl im Magen bekommen.

Um diese unangenehme Erinnerung abzuspeichern und von dem negativen Erlebnis zu lernen, läuft im Gehirn ein neurophysiologischer Mechanismus ab, den man als synaptische Plastizität bezeichnet. Sie ist die Grundlage für alle Lernprozesse und die Gedächtnisbildung. Im Gehirn ändert sich dabei die Stärke von synaptischen Übertragungen. Ändert sich die Übertragungsstärke über mehrere Minuten, Stunden oder sogar Jahre, spricht man von einer Langzeitplastizität. Häufig sind dabei unterschiedliche Hirnregionen im Austausch, so auch bei der Langzeitplastizität während der Geruchswahrnehmung: Hier reicht es nicht aus, nur die olfaktorischen Hirnareale zu aktivieren, für die Gedächtnisbildung müssen weitere Regionen mitspielen.

Dabei hatte die Geruchsforschung lange Zeit die Funktion des olfaktorischen Systems



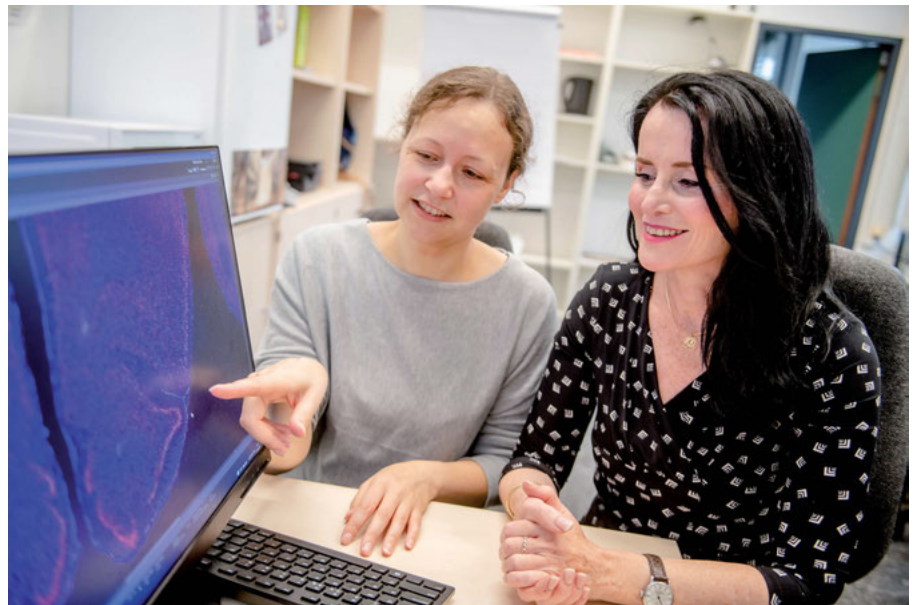
Illustr.: Juliet Merz

falsch eingeschätzt. „Früher dachte man, im piriformen Cortex – einem Teil des olfaktorischen Systems – komme es nach Aktivierung des Riechkolbens lediglich zu kurzfristigen Veränderungen, aber nicht zur synaptischen Plastizität und damit zu einer eindrücklichen Erinnerung“, ordnet Postdotorandin Strauch ein. Und auch ihre ersten Experimente bekräftigten diesen Trugschluss: Als Strauch den Riechkolben von Ratten mit unterschiedlichen Frequenzen aktivierte, die in anderen Arealen eigentlich zu einer Langzeitplastizität führen, konnte sie im piriformen Cortex überhaupt keine Veränderung detektieren – keine Spur von synaptischer Plastizität.

Inzwischen vermutet die Bochumer Neuropsychiologin, dass damals die Frequenzmuster des Protokolls nicht ausreichten: „Wir haben dem olfaktorischen System vermutlich zu wenig und zu kurz Informationen gegeben, eine synaptische Plastizität konnte so nicht stattfinden.“ Man kann sich das wie folgt vorstellen: Wenn eine Ratte in ihrem Leben nur einmal kurz an einer Wurst schnüffelt, sie dann nicht einmal isst und auch nie wieder sieht, hat das Gehirn keinen Grund, dem Geruch große Aufmerksamkeit zu schenken. „Für eine Langzeitveränderung braucht das Gehirn über einen längeren Zeitraum einen Informationsfluss – im besten Fall zusätzlich mit einem Erlebnis, zum Beispiel einer Belohnung“, so Strauch. „Nur so kann ein Lernprozess stattfinden.“ Manahan-Vaughan ergänzt: „Mit jedem Atemzug holen wir uns Duftmoleküle in die Nase, die im Gehirn sortiert und kategorisiert werden. Nicht jeder Duft wird in unsere Erinnerungen integriert und löst dann eine Assoziation beziehungsweise ein Gefühl aus – das würde unserem Organismus auch gar nichts nutzen.“

Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie und in Zusammenarbeit mit Frank Angenstein vom Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg beobachteten die Neuropsychiologinnen dann das komplette Ratten-Hirn zeitgleich bei der Arbeit, während sie den Riechkolben mit elektrischen Impulsen stimulierten. „Wir wollten herausfinden, inwieweit Hirnstrukturen, die nicht zum olfaktorischen System gehören, an der olfaktorischen Gedächtnisbildung beteiligt sind“, so Manahan-Vaughan. Dabei wählten sie zwei unterschiedliche Reizmuster, die einmal ein einfaches Ein- und Ausatmen simulieren oder die Aufnahme eines wichtigen Duftes, der in eine Erinnerung aufgenommen werden soll. Interessanterweise aktivierten beide Reizmuster nicht nur olfaktorische Regionen, sondern auch viele andere Hirnareale – zum Beispiel die Amygdala oder den dorsomedialen präfrontalen Cortex, die beide für Emotionen wichtig sind.

Am interessantesten fanden die Forscherinnen allerdings die Aktivierung des prä- und



Denise Manahan-Vaughan (re.) und ihre Postdotorandin Christina Strauch werfen einen genaueren Blick in das Gehirn von Ratten, um herauszufinden, wie Gerüche die Gedächtnisbildung beeinflussen. Eine wichtige Rolle spielt dabei der piriforme Cortex des olfaktorischen Systems, auf den Strauch im Foto zeigt. Foto: Katja Marquard / Ruhr-Universität Bochum

infralimbischen Cortexes, das Belohnungs- beziehungsweise Bestrafungssystem des Gehirns. Gemeinsam mit einer Studie aus dem vergangenen Jahr ergibt sich dadurch ein spannender Zusammenhang. In besagter Studie konnten Strauch und Manahan-Vaughan zeigen, dass der piriforme Cortex des olfaktorischen Systems im Hippocampus Langzeitplastizität induzieren kann (*Cerebral Cortex*, doi: 10.1093/cercor/bhz077). „Das heißt, unser Duftcortex kann unserem Gedächtnisorgan sagen: ‚Dieser Geruch ist wichtig, mache eine Erinnerung daraus!‘“, verdeutlicht Manahan-Vaughan begeistert. „Das kann kein anderes sensorisches System.“

Blick ins Gehirn

Durch die Beteiligung vieler unterschiedlicher Hirnregionen ergibt sich also ein verknüpftes Netzwerk: Das olfaktorische System kommuniziert nicht nur mit dem Hippocampus als gedächtnisbildende Struktur, sondern ebenfalls mit Belohnungsstrukturen (prä- und infralimbischer Cortex), die dann wiederum Informationen an den Hippocampus weitergeben. Das Resultat: Düfte können Erinnerungen prägen und sogar steuern. Was habe ich gerochen, als ich diese Erfahrung gemacht habe, und war diese Erfahrung gut oder schlecht?

Neben der funktionellen Bildgebung gliedert das Bochumer Team die Befunde mit Genaktivitätsstudien ab. „In den fMRT-Aufnahmen kann man erstmal nur detektieren, wie sich der Sauerstoff- und damit der Energie-Verbrauch in bestimmten Hirnregionen verändert“, erklärt Strauch. „Der genaue Hintergrund bleibt erstmal offen. Deshalb haben wir zusammen mit unserer Doktorandin Thu-Huong Hoang die

Genexpression von einem sogenannten Immediate Early Gene, auch Frühgen genannt, gemessen.“ Ganz konkret handelt es sich um Homer1a, ein Marker für Langzeitplastizität. Die Ergebnisse bestätigten: Wo die Forscher Hirnaktivität im fMRT gemessen hatten, exprimierten die Neuronen vermehrt Homer1a, es spielte sich dort also tatsächlich eine Informationsspeicherung ab.

Für Manahan-Vaughan und ihre Gruppe stellt sich jetzt noch die Frage, wie unterschiedliche Düfte den Prozess beeinflussen. Als konkretes Beispiel nennt die Arbeitsgruppenleiterin Pheromone. „Als Irin bin ich von manchen deutschen Sprichwörtern fasziniert wie ‚Ich kann ihn oder sie nicht riechen‘, schmunzelt Manahan-Vaughan. „Dass man eine Antipathie zu einer Person dadurch ausdrückt, dass man ihren Geruch nicht mag, finde ich total spannend. Da frage ich mich: Welche Hirnaktivitäten laufen unterbewusst ab?“

Bei uns Menschen sind die Detektion und Bewertung von Pheromonen im Laufe der Evolution stark in den Hintergrund geraten – wir übertönen unseren eigenen Körpergeruch meist mit Seifen, Deos und Co. Für andere Säugetiere spielen die Duftmoleküle nach wie vor eine wichtige Rolle, zum Beispiel bei der Partnerwahl, aber auch als Hinweis, dass ein Tier fremd und möglicherweise gefährlich ist, oder bei der Bildung von sozialen Strukturen und Handlungen. Gibt es einen Unterschied bei der Gedächtnisbildung, wenn Nagetiere Alltagsdüfte erleben oder ihnen Pheromone in die Nase steigen? Die Antwort auf diese Frage hoffen die Neuropsychiologinnen im Jacobson-Organ zu finden, das sich in der Nase der meisten Wirbeltiere versteckt.

Juliet Merz

Update für die Evolution

GREIFSWALD: *Beeinflussen Tiere durch ihr arttypisches Verhalten die eigene Evolution? Diese Frage wird unter Evolutionsbiologen heiß diskutiert. Eine neue empirische Studie wagt erstmals den Praxistest.*

Die Evolutionstheorie ist eine Erfolgsgeschichte, daran gibt es wenig Zweifel. Obwohl ihre erstmalige Beschreibung schon mehr als 150 Jahre zurückliegt, gehören die Grundprinzipien nach wie vor zu den Eckpfeilern des naturwissenschaftlichen Weltbildes, die kaum jemand ernsthaft in Frage stellt.

Und doch gibt es bei genauerem Hinsehen durchaus konträre Positionen. Einige Evolutionsbiologen sind der Ansicht, dass viele Tiere die Evolutionsrate ihrer Stammeslinie durch ihr direktes Verhalten mit beeinflussen. Braucht die Evolutionstheorie, wie sie an Schulen und Universitäten gelehrt wird, also ein Update? Über das Thema streiten sich die Gelehrten seit einigen Jahren in Publikationen und Kommentaren mit harten rhetorischen Bandagen. „Die Diskussion hat teilweise ideologische Ausmaße angenommen. Es war gar nicht leicht, sich da nicht mitreißen zu lassen“, findet Jonas Wolff, Zoologe und Evolutionsforscher vom Zoologischen Institut und Museum der Universität Greifswald.

Wolff hat ein hehres Ziel: Er möchte den aufgeladenen Streit endlich versachlichen.

Man versteht den Konflikt vielleicht besser mit einem kurzen Schwenk in die Vergangenheit. Die Geschichte der Evolutionslehre begann Mitte des 19. Jahrhunderts, als die Naturforscher Charles Darwin und Alfred Russell Wallace gemeinsam ihre Thesen vorstellten, später festgehalten und bekannt gemacht durch Darwins Buch „The Origin of Species“ von 1859. Demnach ist die Entstehung biologischer Arten im Kern das Resultat von zufälliger Merkmalsvariation und natürlicher Selektion eben dieser Merkmale. Die Prinzipien der Darwin'schen Evolutionstheorie bilden – zusammen mit den Mendel'schen Vererbungsregeln – nach wie vor das Fundament für die moderne Evolutionslehre. Allerdings monieren manche Evolutionsforscher, die Standardtheorie sei zu fixiert auf die Genebene und vernachlässige nicht-genetische Einflussfaktoren.

Einer dieser Faktoren ist die sogenannte Nischen-Konstruktion (englisch: Niche Const-

ruktion). Laut diesem Konzept gestalten viele Tiere ihren direkten Lebensraum so maßgeblich um, dass sich die auf sie wirkenden Selektionsdrücke verändern und letztlich auch die evolutionäre Dynamik der eigenen Stammeslinie beeinflusst wird. Solche Umgestaltungen sind etwa der Bau von Nestern, Höhlen oder auch Netzen; artabhängige Phänomene, die als erweiterter Phänotyp (englisch: Extended Phenotype) zusammengefasst werden. Das Konzept des erweiterten Phänotyps an sich ist unstrittig, allerdings geht vielen Forschern die Idee der Nischen-Konstruktion zu weit. Sie sind überzeugt, dass etwa nestbauende Vögel oder netzwebende Spinnen die Geschwindigkeit von evolutionären Prozessen mit ihrem Verhalten nicht beeinflussen. Die Auseinandersetzung gipfelte 2014 in einem offenen Schlagabtausch zwischen Evolutionsbiologen weltweit zur Frage, ob die Evolutionstheorie komplett neu gedacht werden müsse (*Nature*, doi: 10.1038/514161a).

Die Diskussionen basieren bisher auf theoretischen Modellierungen. Der promovier-





Jonas Wolff hat keine Berührungsängste: In Neuseeland geht er mit einer *Cambridgea foliata* auf Tuchfühlung, die in ihrem großen Deckennetz sitzt.
Fotos (2): Wolff

te Zoologe Wolff möchte das ändern: „Unsere Studie nutzt erstmals empirische Daten im großen Maßstab, um den Einfluss von Bauverhalten auf die Evolutionsrate zu testen. Dazu untersuchten wir über 800 verschiedene Spezies der Ordnung Araneae (Webspinnen), darunter netzbauende und nicht-netzbauende Arten.“ Die zentrale Frage: Beeinflusst der Netzbau die Geschwindigkeit, mit der sich das Aussehen der Spinnen evolutionär verändert?

Die Vermessung der Spinne

Wolff hatte gute Gründe, gerade die Spinnen als Tiermodell zu wählen. Zum einen ist das Merkmal Netzbau über viele Spinnenfamilien verstreut und in der Evolution mehrmals unabhängig voneinander entstanden. Zum anderen zeigte der Jungforscher schon während seiner Studentzeit an der Universität Kiel ein besonderes Interesse an den kleinen Achtbeinern. In der Gruppe um Stanislav Gorb beschäftigte er sich über Jahre mit den Haftorganen und -sekreten von Spinnen und der Frage nach deren phylogenetischer Entwicklung; erst als studentische Hilfskraft, später als Master- und Promotionsstudent. An der australischen Macquarie University vertiefte er seine phylogenetischen Studien zur Evolution des Spinnennetzbaus. Dabei entstand die Studie, deren Ergebnisse nun veröffentlicht wurden und die Debatte auf den Boden der (empirischen) Tatsachen zurückholen sollen (PNAS, doi: 10.1073/pnas.2102693118).

Am Anfang stand für Wolff und seine Mitstreiterin Kaja Wierucka, die inzwischen an die Universität Zürich gewechselt ist, das Araneae Tree of Life Project (AToL), in dem die phylogenetischen Beziehungen von nahezu tausend Spinnenarten weltweit erfasst wurden. Diese lange Artenliste bildete das Gerüst für alle weiteren Schritte. Um nun die Evolutionsrate der Spinnen bestimmen zu können, benötigte das Duo leicht messbare Merkmale. Sie einigten sich auf sechs Größen: Körperlänge, Form

des Cephalothorax, Höhe des Cephalothorax, Größe der Mundwerkzeuge, Augengröße und Beinlänge. Wolff bemerkt hierzu: „Wichtig war für uns: Die Merkmale sollten sich untereinander wenig beeinflussen, also möglichst unabhängig sein. Und wir brauchten Merkmale, die bei der Artbeschreibung oft erfasst werden, damit nicht zu viele Leerstellen bleiben.“

Wolff und Co. begannen also, die sechs Merkmale für alle gut tausend Spinnenarten zu recherchieren – eine Mammutaufgabe. Im World Spider Catalog (WSC), einer riesigen Datenbank für taxonomische Publikationen zu Spinnenarten, durchforsteten die beiden Artikel um Artikel für die begehrten Informationen. Wenn dort nichts zu holen war, vermaßen sie sogar eigenhändig die Spinnenfotos, die im AToL zu einigen Arten hinterlegt sind. Trotz aller Bemühungen blieben einige freie Stellen im Datensatz. Für die finale Analyse konnten Wolff und Wierucka bei 815 Arten die Körperlänge, bei 749 Arten zusätzlich die Form des Cephalothorax und bei 340 Arten alle sechs Merkmale bestimmen – ohne Zweifel ein beeindruckender Datensatz.

K(I)eine Effekte

Nach der Datenakquise kam die Mathematik. Doch wie misst man, ob der Netzbau von Spinnen ihre phänotypischen Merkmale beeinflusst? Autor Wolff erklärt: „Wir kreieren zwei Rechenmodelle mit unterschiedlichen Annahmen. In einem Modell nehmen wir an, dass die evolutionäre Dynamik der Spinnen von der Netzbauaktivität abhängt. Im Gegenmodell hat die Netzbauaktivität keinen Einfluss auf die Veränderungsrate. Nun vergleichen wir mit einem statistischen Verfahren, welches Modell die tatsächliche Variation unseres Datensatzes besser erklärt.“ Für die Berechnung verwendeten das Duo einen neuartigen Ansatz mit dem sperrigen Namen MuSSCRat (englisch: Multiple State-specific Rates of Continuous-Character Evolution). Dieser hat einen entscheidenden Vorteil gegenüber herkömmlichen Ansätzen, die bislang zum Zuge kamen, wenn Forscher den Einfluss von diskreten Merkmalen auf kontinuierliche Eigenschaften bestimmen wollten. Beim MuSSCRat werden in beiden Rechenmodellen Hintergrundeffekte von (nicht näher definierten) Störgrößen berücksichtigt, quasi als natürliches Grundrauschen in der evoluti-

onären Veränderungsrate. Enthalten die Modelle keine solchen Störgrößen, sind die Berechnungen anfällig dafür, zufällige Ausreißer als reale Effekte fehlzudeuten. Der MuSSCRat ist hingegen robust gegen dieses sogenannte Straw-Man-Problem.

Die spannende Frage: Haben die Evolutionsforscher mit dem MuSSCRat-Ansatz einen Unterschied entdeckt, der tatsächlich mit der Netzbauaktivität der Spinnen korreliert und nicht vom Hintergrundrauschen herrührt? „Bei den Analysen mit entweder der Körperlänge oder der Körperlänge und der Form des Cephalothorax sehen wir keinerlei Hinweis darauf, dass die Evolutionsrate der Netzbauer abweicht. Wenn wir alle sechs Merkmale betrachten, gibt es Unterschiede in der Dynamik, namentlich eine Verlangsamung der Evolutionsrate bei den Netzbauern“, konstatiert Wolff, betont aber: „Diese Effekte sind so marginal, dass sie geringer ausfallen als die alternativen Effekte der Störgrößen.“ Sein Fazit: Der erweiterte Phänotyp, in diesem Fall der Netzbau, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Evolutionsrate der Spinnen.

Die Daten deuten eher darauf hin, dass Umweltbedingungen wie Räuber-Beute-Beziehungen oder Habitatstruktur die Diversität der Spinnenmerkmale bestimmen. Wolff vermutet, dass auch der Netzbau selbst eine Folge dieser äußeren Einflüsse ist. Der evolutionäre Druck beeinflusst also wohl die Netzbauaktivität der Spinnen und nicht anders herum. Ein Ergebnis, das den Studienleiter selbst etwas überrascht: „Als Wissenschaftler arbeitet man natürlich immer ergebnisoffen. Dennoch fand ich im Vorfeld die Argumente der Nischen-Konstruktions-Theorie recht plausibel.“ Er betont dabei, dass die Studie die Idee der Nischen-Konstruktion keinesfalls widerlegt. Die Ergebnisse der Spinnennetze schließen solche Effekte woanders nicht aus. Wolff hofft, dass der MuSSCRat-Ansatz und mehr empirische Daten, auch aus anderen Tierstämmen, hier noch mehr Licht ins Dunkel bringen.

Er selbst bleibt aber bis auf Weiteres den Spinnen treu. Aktuell gilt sein Interesse einer bestimmten Gruppe, den südlichen Marro-noiden. „Diese Spinnen weisen eine außergewöhnliche evolutionäre Dynamik auf, auch in Bezug auf den Netzbau – ideal für tiefergehende Studien!“ Nebenbei arbeitet er an einer Datenbank mit, um etliche Spinnenmerkmale systematischer als bislang zu erfassen. Diese digitale Spinnen-Enzyklopädie ist kürzlich publiziert worden und nun öffentlich zugänglich (spidertraits.sci.muni.cz). Bislang sind mehr als 200.000 Einträge zu über 7.500 Spinnen-Taxa verzeichnet. Das darin festgehaltene Wissen dürfte Evolutionsforschern wie Jonas Wolff die Akquise und Analyse ihrer Daten spürbar erleichtern.

Michael Bell



Stichwort des Monats

Alarmon

Egal ob Hunger oder extreme Umweltbedingungen – wenn ein Organismus unter immensem Stress steht, fährt er besser das Alltags-Programm zurück und wechselt in den Alarmmodus, um zu überleben. Dafür zuständig sind sogenannte Alarmon. Ein besonders bekanntes Alarmon ist Guanosin-Tetraphosphat (ppGpp), ein Nukleotid, das in Bakterien eine wichtige Rolle bei der sogenannten Stringent Response spielt. Sie ist eine der wichtigsten Reaktionen auf Hunger, wenn den Mikroben die Aminosäuren oder andere Nährstoffe ausgehen, etwa Glucose, Fettsäuren oder Eisen. Aber auch extreme pH-Werte, ein hoher Salzgehalt oder Antibiotika können die Menge an Alarmonen in der bakteriellen Zelle nach oben treiben.

ppGpp oder auch sein Verwandter pppGpp (Guanosin-Pentaphosphat) modulieren – hauptsächlich im Sinne einer Inhibition – viele zelluläre Prozesse. Der Sinn dahinter: Fehlen den Mikroben Nährstoffe, ist das Laufen auf Sparflamme die klügste Wahl.

Eine Zielstruktur der beiden Alarmon sind beispielsweise GTPasen, da sie den Vorläufermolekülen GDP beziehungsweise GTP stark ähneln. Als Resultat binden die Alarmonen mit vergleichbarer Affinität und kompetitiv zu GDP und GTP verschiedenste GTPasen. Dabei inhibieren sie zum Beispiel die Biogenese von Ribosomen, die Translation, die Replikation von DNA sowie Enzyme des Nukleotidmetabolismus, wodurch die zelluläre GTP-Konzentration sinkt.

Alarmonen spielen demnach eine bedeutende Rolle bei der Adaptation von Mikroorganismen an bestimmte Stressbedingungen und können wahrscheinlich auch den Verlauf von Infektionen bestimmen. Könnten sie damit ein neuer Ansatz für antibakterielle Wirkstoffe sein? Dafür muss zuerst einmal geklärt werden, ob die Guanosin-Alarmonen auch im Menschen vorkommen.

Mittlerweile haben sich schon viele Forschungsteams auf die Suche nach ppGpp in vielzelligen Tieren (Metazoa) begeben. Der erste Versuch, ppGpp in eukaryotischen Zellen nachzuweisen, erfolgte 1970 mit HeLa-Zellen (Original: *Biochim. Biophys. Acta* 199: 537-40;

Review: *Microbiol. Rev.* 43: 27-41). Der US-amerikanische Biochemiker Mark Smulson von den Georgetown University Schools of Medicine and Dentistry in Washington konnte jedoch in den entarteten Epithelzellen keinerlei ppGpp-Spiegel detektieren und das, obwohl er sie unter starken Stress setzte, indem er sie aushungerte.

Fünf Jahre später wies der Molekulargenetiker Hans Jürgen Rhaese von der Goethe-Universität in Frankfurt schließlich die hyperphosphorylierten Nukleotide in Eierstock- und Nierenzellen von Hamstern nach (*FEBS Lett.* 53: 2-7) – allerdings konnten die Ergebnisse nicht reproduziert werden.

Streit um Vorkommen

Und auch weitere Versuche mit Chromatographen und Spektrometern konnten Metazoen keine ppGpp-Signale entlocken.

Vergangenes Jahr jedoch publizierten Shinji Masuda und Kollegen vom Tokyo Institute of Technology in Japan ein Paper, welches das Gegenteil behauptet. In Experimenten mit Zellen von Mensch und Tauffliege konnten sie ppGpp nachweisen und sogar zeigen, dass der Alarmon-Stoffwechsel in Metazoen konserviert zu sein scheint (*Commun. Biol.* 3: 671).

Der Biochemiker Gert Bange von der Universität in Marburg forscht seit vielen Jahren an den Alarmonen und bleibt auf Nachfrage von *Laborjournal* skeptisch: „Seit vielen Jahren versuchen Forschungsteams ppGpp in Hefe oder menschlichen Zellen nachzuweisen – und bislang ist es noch niemandem gelungen. Auch ist dort bisher keine einzige (p)ppGpp-Synthetase bekannt. Enzyme, welche Homologien zu den (p)ppGpp-Synthetasen in Bakterien und Chloroplasten zeigen, gibt es im Menschen nicht. Zukünftige Studien müssen die Ergebnisse von Masuda *et al.* erst einmal bestätigen und zeigen, dass es sich dabei nicht um experimentelle Artefakte handelt. Ich würde mich natürlich freuen, wenn es (p)ppGpp im Menschen gäbe.“

Aber die hyperphosphorylierten Nukleotide (p)ppGpp sind nicht die einzigen Alarmonen. Auch Dinukleosid-Polyphosphate (Np_nNs)

gelten gemeinhin als Alarmonen, weil ihre Konzentration signifikant unter zellulärem Stress steigt. Entdeckt wurden sie in Bakterien und eukaryotischen Zellen in den 1960er-Jahren von einem US-amerikanischen Forscher-Duo (*J. Biol. Chem.* 238: 344-8). Die am häufigsten untersuchten Vertreter dieser Gruppe sind das Diadenosin-Triphosphat (Ap₃A) und -Tetraphosphat (Ap₄A), deren Spiegel zum Beispiel bei extremen pH-Werten und Temperaturen oder oxidativem Stress steigen.

Ein Forschungsteam um den Konstanz Chemiker Andreas Marx beschrieb kürzlich, wo in der Zelle die beiden Adenosin-basierten Alarmonen überall ihre Finger im Spiel haben (*Nat. Commun.* 12: 5808). Sie identifizierten insgesamt 78 proteingene Spielkameraden in humanen embryonalen Nieren-Zellen, die potenziell mit den beiden Alarmonen interagieren. Die meisten der identifizierten Proteine scheinen mit unterschiedlichen Stoffwechselprozessen in Verbindung zu stehen, darunter die der Carbonsäure, Nukleotide und Kohlenhydrate. Ap₃A spielt dabei vermutlich eine Rolle bei zellulären Reaktionen auf chemische Stimuli oder sich ändernde Sauerstoffspiegel, Ap₄A hingegen interagiert vor allem mit Proteinen, die unter anderem an der Genexpression, Translation und dem Ubiquitin-System beteiligt sind.

Ein weiteres Puzzle-Teil enthüllt sich im Zusammenhang mit weiteren Studien US-amerikanischer und tschechischer Kollegen. Sie beobachteten, dass Np₄N-Alarmonen als Vorläufer für RNA-Kappen dienen oder sogar selbst RNA-Kappen sein können (*PNAS* 117: 4445-6; *Nat. Commun.* 11: 1052). Marx *et al.* hingegen entdeckten, dass Ap₃A und Ap₄A mit einem Enzym (DcpS) interagieren, das für den letzten Schritt des mRNA-Abbaus verantwortlich ist, indem es die Schutz-Kappe entfernt. Laut den Ergebnissen der Konstanzer können die beiden Alarmonen als alternative Substrate für DcpS fungieren, was die Spaltung von Cap-Analoga verlangsamt. Bedeutet: Ap_nAs scheinen die RNA-Stabilität, den -Metabolismus und/oder den -Transport zu regulieren.

Juliet Merz



Kennen Sie ihn?

Der Eiterpublizist

Zwei junge Geistesverwandte schließen für wenige Jahre Freundschaft. Der eine wird weltberühmt, der andere ist heute kaum noch bekannt.

„Species granulata cellularum puris non pendet ex granulis minimis, in illarum superficie insidentibus, uti J. Vogel docet, sed potius ex granulis, in cellularum contento fluido suspensis, quae perpetuo motu moleculari agitantur.“

So lautet ein Kernsatz in der Dissertation unseres Gesuchten aus dem Jahr 1844 über die Eiterbildung bei Bauchfellentzündungen. Übersetzen könnte man ihn folgendermaßen: „Die Art der reinen Körnchenzellen hängt nicht von den kleinsten auf ihrer Oberfläche sitzenden Körnchen ab, wie J. Vogel lehrt, sondern von Körnchen im Inneren der Zellen, die, in einer Flüssigkeit suspendiert, durch molekulare Bewegung ständig bewegt werden.“

Es war dieser Satz, der einen damals 23-Jährigen einige Straßen weiter in Berlin derart beschäftigte, dass er unseren frisch Promovierten umgehend aufsuchte. Elf Jahre später sollte dieser junge Besucher mit nur vier lateinischen Worten einen absoluten Grundsatz der Biologie formulieren – und damit nicht nur sein eigenes Fach, sondern die Medizin insgesamt auf ein naturwissenschaftliches Fundament stellen. Zu einer Zeit also, in der viele Ärzte immer noch an die antike Lehre vom Gleichgewicht der Körpersäfte glaubten – und Krankheiten mit Aderlass, Einläufen oder Brechmitteln kurierten, ohne etwas über die Ursachen zu wissen.

In einem späteren Aufsatz schreibt dieser große Kopf, der übrigens vor einigen Wochen 200 Jahre alt geworden wäre, dass von dem ersten Besuch an eine tiefe Geistesverwandtschaft zwischen den beiden Jungforschern geherrscht hätte:

„Unsere Beziehungen gestalteten sich bei der großen Übereinstimmung in allen Grundanschauungen der Wissenschaft und des Lebens schnell sehr freundschaftlich, und ein fast täglicher Umgang, ein unausgesetzter

Austausch der Meinungen und Erfahrungen brachte uns bald auf den Gedanken gemeinschaftlicher Thätigkeit zur Begründung und Entwicklung einer naturwissenschaftlich durchgeführten Medicin.“

Obwohl von seinen Zeitgenossen als mild und ruhig im Umgang beschrieben, packte unseren Gesuchten gerade bei diesem Anliegen offenbar leicht der Zorn. In einem Brief, den er Ende 1845 in seiner Vaterstadt Neu-Strelitz an seinen Freund verfasste, ereiferte er sich etwa folgendermaßen:

„Es ist durchaus nothwendig, daß wir uns zusammenthun und einen energischen Feldzug gegen die Esoterer und sonstiges Volk, was jetzt die Wissenschaft mit ihrem läppischen Gewächs überschwemmt, unternehmen. Wenn man das Zeug Alles liest, was jetzt zusammengeschmiert wird, es ist zum Rasendwerden! Früher ergingen sich dergleichen Subjecte in der



Therapie und *Materia medica* oder in sublimen Gedanken über das Wesen der Krankheiten, und das mag ihnen gegönnt sein. Wenn sich dergleichen Volk aber an die pathologische Anatomie, Mikroskopie u.s.w. heranwagt, das ist nicht zu ertragen. Hiergegen muß man sich doch einmal ernstlich erheben. Wenn das so fortgeht, wird die allgemeine Pathologie und mikroskopische Anatomie gerade [eine] solche Rumpelkammer von Träumereien und Thorheiten, wie die *Materia medica*. Es ist die höchste Zeit, daß diesem Unfug durch genaue zusammenhängende Untersuchungen, sowie durch eine schonungslose, mit bodenloser Grobheit durchgeführte Kritik gesteuert werde.“

Als konstruktives Produkt dieses Anliegens gründeten die beiden im Jahr darauf ein neues Fachorgan, das bis zum heutigen Tag den Namen des berühmten Freundes unseres Gesuchten trägt. Dieser selbst steuerte den ersten Artikel in der Premierenausgabe bei, in dem er seine weiteren Erkenntnisse zur Entwicklung des Eiters präsentierte. Die hierin vorgestellten Ergebnisse und Schlussfolgerungen, insbesondere zu den zellulären Ursprüngen der Eiterbildung, hielt sein Mitherausgeber spä-

ter für dessen fruchtbarste und bedeutendste wissenschaftliche Leistung.

Unser Gesuchter war zu dieser Zeit Assistent in einer gynäkologischen Praxis, von wo er als Arzt in ein Cholera-Lazarett wechselte. Zwei Jahre nach Gründung der gemeinsamen Zeitschrift habilitierte er sich und wurde für kurze Zeit Hilfsarzt in der Abteilung „Innere Kranke“ am Berliner Universitätsklinikum in der Ziegelstraße. Am 1. Oktober 1849 wurde er als sogenannter Prosektor schließlich Nachfolger seines Freundes an der Charité, der den Posten aus politischen Gründen verlor und einem Ruf an eine knapp 400 Kilometer weiter südwestlich gelegene Universität folgte.

Das wissenschaftliche Treiben unseres Gesuchten, der sich laut anderen Zeitgenossen inzwischen zum unzugänglichen Eigenbrödlerr entwickelt hatte, wurde von da ab seltsam unestet. Zwar drehte es sich in den meisten Fällen weiterhin um die spezifischen Absonderungen und Zellveränderungen im Rahmen von Entzündungsprozessen – allerdings brachte er nur noch wenige Projekte wirklich zuende. Die Anforderungen seines letzten Postens hatten ihn offenbar überfordert, wie einer seiner wenigen anderen Freunde später argwöhnte.

Im Frühjahr 1852 erlag er der Tuberkulose. Er wurde nur knapp 33 Jahre alt.

Wie heißt 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 9/2021 suchten wir **Eduard Buchner**.
Gewonnen haben **Uta-Christine Hipler (Jena)** und **Wolfram Koch (Frankfurt)**.

Auflösung aus LJ 10/2021:

Die „Schadensbringerin“ ist **Charlotte Auerbach**, die mit ihren Experimenten zur Wirkung von Senfgas auf *Drosophila-DNA* die chemische Mutagenese begründete.



Publikationsanalyse 2010 – 2019: Ernährungsforschung

Vom Hormonforscher bis zum Ökonom

In der Ernährungsforschung trifft die Expertise aus ganz unterschiedlichen Fachrichtungen aufeinander. Viele Zitierungen gibt es für Epidemiologen.

„Du bist, was du isst“, sagen die einen. Andere machen in erster Linie die Gene dafür verantwortlich, wie wir Nährstoffe aufnehmen und verstoffwechseln. Oder ist das Darm-Mikrobiom an allem schuld? Und warum entscheiden wir uns überhaupt für bestimmte Nahrungsmittel? Offenbar kann man aus verschiedenen Richtungen auf die Ernährung schauen – und das macht es schwer, das Gebiet klar einzugrenzen.

Zwar findet man in Web of Science unter der Kategorie „Nutrition & Dietetics“ Veröffentlichungen aus Journals zur Ernährungsforschung. Die Autoren dieser Artikel haben aber meist den deutlich größeren Teil ihrer Publikationen in Zeitschriften mit anderen Schlagworten platziert, da sie sich häufig primär für Volkskrankheiten interessieren. Wer den Ursachen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Typ-2-Diabetes oder Krebs auf der Spur ist, hat eben auch hin und wieder mit Ernährung zu tun.

Umgekehrt gibt es jene, bei denen sich das Thema „Ernährung“ wie ein roter Faden durch die Titel der Paper zieht, aber trotzdem nur ein geringer Anteil davon in Zeitschriften zur Ernährungsforschung auftaucht. Immer wieder mussten wir also sehr genau hinschauen, um die Liste der meistzitierten Köpfe nicht allzu sehr durch Schnittmengen mit anderen Diszi-

plinen zu verwässern und dennoch relevante Köpfe der Ernährungsforschung einzufangen. Eine Frage, die wir uns in solchen Fällen stellen: Wenn ein Wissenschaftler seine Expertise in drei Schlagworten umreißen soll, taucht dann dabei auch die im aktuellen Publikationsvergleich analysierte Disziplin auf?

Schnittmengen ...

Konkret bedeutet das: Wer in einem Herzzentrum tätig ist, wird sich in den seltensten Fällen als Ernährungsforscher sehen. Blicke auf die Institutsbezeichnung, den Lehrstuhl oder den Steckbrief auf der Webseite helfen im Zweifelsfall bei der Entscheidung. Auch wenn Kardiologen mitunter auf den Lebenswandel ihrer Patientinnen und Studienteilnehmer schauen, so liegt ihr Fokus doch bei Herz und Kreislauf – und somit einem Genre, das wir in einem separaten Publikationsvergleich würdigen.

Anderer „Baustelle“: Wie so oft mischt sich auch diesmal eine Reihe von Humangenetikern in die engere Auswahl. Auch diese Fraktion ist aber in einem eigenen Publikationsvergleich berücksichtigt. Andererseits sind Ernährungsforscher gerne mal als Co-Autoren von humangenetischen Publikationen gelistet.

Analog widmen sich auch die meistzitierten Artikel von Michael Stumvoll genetischen Merkmalen, die mit Übergewicht und einem erhöhten Body Mass Index (BMI) korrelieren. Stumvoll forscht an der Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie der Uni Leipzig, seine Hauptdisziplin laut Web of Science ist passenderweise „Endocrinology & Metabolism“. Dennoch hat er im Analysezeitraum 38 Artikel in Ernährungs-Journals veröffentlicht. Schlagworte in seinen Publikationen wie „Fettleber“, „Glucose-Metabolismus“, „BMI“ oder „Vitamin-D-Status“ sprechen ebenso gleichfalls für einen Fokus auf Ernährung. Daher belegt Stumvoll Platz 5 der meistzitierten Köpfe.

Tatsächlich finden wir in der Hormon- und Stoffwechselforschung die deutlichste Schnittmenge zu den Ernährungswissenschaften: Insgesamt sechs Köpfe sind letztlich in beiden Publikationsvergleichen unter den jeweiligen Top 30 vertreten. Vor allem Diabetes und die Fettverteilung im Körper bilden das verbindende Glied beider Welten.

Mit Sibylle Koletzko (15.) begegnet uns außerdem ein Name aus dem Publikationsvergleich zur Gastroenterologie wieder. Durch ihre Forschung zu Zöliakie (siehe laborjournal.de/editorials/1781.php) publizierte sie rund ein Viertel ihrer Originalarbeiten in ernährungs-

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

wissenschaftlichen Journalen. Ihr Ehemann Berthold Koletzko (16.) publizierte im Analysezeitraum sogar mehr als die Hälfte seiner Artikel in dieser Kategorie. Seine Themen: Nährstoff- und Vitaminversorgung sowie Fettsäuremetabolismus und der BMI bei Kindern. Beide Koletzkos sind tätig an Kliniken der Ludwig-Maximilians-Universität München.

... und Grenzgänger

Nicht nur Übergewicht, sondern auch Anorexie und andere Essstörungen kommen in ernährungsspezifisch ausgerichteten Journalen vor. Daher sind Johannes Hebebrand (25.) vom Uniklinikum Duisburg-Essen und Anke Hinney (29.) vom LVR-Klinikum Essen unter den Ernährungsforschern gelistet – beide jeweils tätig in der Kinder- und Jugendpsychiatrie ihrer Einrichtung.

Selbst Berufsfelder, die fern der Lebenswissenschaften angesiedelt scheinen, stehen im Lebenslauf einiger unserer Köpfe. Oder würden Sie den Namen eines Forschers in einem *Laborjournal*-Publikationsvergleich vermuten, der in einer Abteilung für Verbraucherentscheidungen tätig ist? Mit dem Ökonomen und Psychologen Michael Siegrist (24.) von der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich haben wir genau solch einen Mann „zwischen den Stühlen“. Lebensmittelverschwendung und Kaufverhalten sind Fragestellungen, denen er nachgeht. Klar, das sind nicht typische *Laborjournal*-Themen, doch Siegrist hat 50 seiner 192 Artikel in relevanten Fachblättern veröffentlicht. Dabei ist sein Blickwinkel auf ernährungsbedingte Volkskrankheiten durchaus interessant: Warum nämlich wählen wir ausgerechnet diese oder jene Lebensmittel zum Verzehr aus?

Auch auf Platz 1 steht mit der Wiesbadenerin Andrea Werdecker eine Forscherin, die nicht dem typischen Bild einer Lebenswissenschaftlerin entspricht. Die Ernährungsberaterin und Ökotrophologin ist am Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung in Wiesbaden tätig. 2016 untersuchte sie im Rahmen ihrer Doktorarbeit, wie sich Patienten mit Typ-2-Diabetes motivieren und befähigen lassen, ihren Lipidstatus zu beeinflussen – „Patient-Empowerment-Effekte“ nennt sie das.

Wie einige andere Ernährungsforscher auf den vorderen Plätzen der Köpfe verdankt auch Werdecker ihre hohen Zitierzahlen ihrer Mitwirkung an etlichen Veröffentlichungen im Rahmen des „Global-Burden-of-Disease“-Projekts, oft mit hunderten Autoren aus aller Welt. Vor allem Epidemiologen sind gerne in solche „Massenautoren-Studien“ involviert. Gerade bei der Suche nach komplexen

Zusammenhängen zwischen Genen, Lebenswandel und Gesundheitsrisiken braucht es solche multizentrischen internationalen Projekte, um überhaupt ausreichend große Datensätze für die Statistik zu generieren. Epidemiologische Fragestellungen lassen sich folglich nur angehen, wenn der einzelne Mitwirkende bereit ist, mit der eigenen Eitelkeit zurückzustehen. Hier müssen ganze Konsortien an einem Strang ziehen, um Korrelationen zu finden und somit erst einmal Hypothesen generieren zu können. „Massenautorschaft“ sollte daher kein Schimpfwort sein und nicht als generelles Synonym für schwache wissenschaftliche Leistungen missverstanden werden!

Weil die Epidemiologen mit Ernährungsbezug oft den Volkskrankheiten im Allgemeinen auf der Spur sind, war es auch hier nicht immer leicht, die Grenze zu ziehen. Bei Heiner Boeing auf Platz 2 der Köpfe mussten wir allerdings nicht lange überlegen – er arbeitet am Deutschen Institut für Ernährungsforschung und hat 163 seiner Artikel in entsprechenden Zeitschriften platziert. Bei Gabriele Nagel (3.) vor der Uni Ulm war die Sache weniger klar, publiziert sie doch auch zur Epidemiologie von Krebs und Allergien. Mehr als ein Drittel ihrer Artikel tragen aber ernährungsrelevante Stichworte im Titel, und auch die Instituts-Webseite nennt explizit die Ernährungsepidemiologie als einen Schwerpunkt.

Mitbewohner im Darm

Der meistzitierte Artikel zur Ernährungsforschung hat unser Darm-Mikrobiom im Visier und vergleicht dessen Diversität mit metabolischen Markern. Insgesamt widmen sich fünf der ersten zehn Paper dieser Tabelle unseren winzigen Mitbewohnern. Die Verarbeitung von Ballaststoffen, Korrelationen zur Insulin-Sensitivität oder der Vergleich der Mikrobengemeinschaften zwischen schlanken und übergewichtigen Probanden sind Themen dieser Publikationen. Peer Bork vom EMBL in Heidelberg hat an drei der Arbeiten mitgewirkt und ist hierzulande bekannt als Fachmann fürs Darm-Mikrobiom. Allerdings sehen wir Bork als Bioinformatiker mit Projektschwerpunkten in Genetik und Mikrobiologie – auch wenn einige seiner Artikel sicher zum Erkenntnisgewinn in der Ernährungsforschung beitragen.

Veröffentlichungen aus der „Global Burden of Disease Study“ haben wir nicht für die Tabelle der meistzitierten Artikel berücksichtigt, weil diese Arbeiten sehr viel breiter auf die Gesundheit der Bevölkerung schauen. Daher auch die Diskrepanz zwischen der Liste der Köpfe und den Artikeln: Kaum ein Name taucht in den Autorenlisten der meistzitierten Paper auf. Dafür aber haben gleich vier der meistzitierten Ernährungsforscher am Artikel auf Position 9 mitgewirkt – und ausgerechnet diese Publikation ist nun humangenetisch ausgerichtet und berichtet über neue Loci mit Assoziation zu Fettverteilung und Insulin-Stoffwechsel.

Fünf der meistzitierten Köpfe arbeiten in Leipzig – womit die sächsische Metropole in der geographischen Konzentration der Ernährungsexperten vorne liegt. Berlin taucht dreimal auf, und werten wir das Ruhrgebiet als zusammenhängende Region, dann ziehen die Forscher aus Bochum, Essen und Duisburg gleichauf mit der Bundeshauptstadt. Kurt Widhalm (12.) aus Wien ist der einzige Österreicher der Liste, die Schweiz ist mit Zürich zweimal vertreten.

Immerhin aber stehen diesmal acht Frauen unter den 30 meistzitierten Köpfen. Geschlechtermäßig ausgeglichen ist das zwar nicht, doch ist der Frauenanteil damit sehr viel höher als in den meisten anderen Publikationsvergleichen.

Mario Rembold

Korrektur

In unserer Publikationsanalyse zur Augen- und Sehforschung (LJ 9/2021: 40-43) haben wir Songhomitra Panda-Jonas aus der Privatpraxis für Augenheilkunde in Heidelberg übersehen. Panda-Jonas kommt im Analysezeitraum auf 65 Artikel, die bis zum Sommer dieses Jahres 20.953-mal zitiert wurden. Damit belegt sie Platz 2 der meistzitierten Augenforscher.

Wir bitten, den Fehler zu entschuldigen.

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

Ernährungsforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. LeChatelier, E; Arumugam, M; Sunagawa, S; Tap, J; Bork, P; Pedersen, O
Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers.
NATURE 500(7464): 541-6 (29 AUG 2013) **2.114**
2. Minekus, M; Egger, L; Weitschies, W; Brodkorb, A
A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *FOOD FUNCT* 5(6): 1113-24 (JUN 2014) **1.955**
3. Schwartz, A; Taras, D; Schafer, K; Beijer, S; Bos, NA; Donus, C; Hardt, PD
Microbiota and SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects.
OBESITY 18(1): 190-5 (JAN 2010) **1.332**
4. Trompette, A; Junt, T; Marsland, BJ
Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis.
NAT MED 20(2): 159-66 (FEB 2014) **1.267**
5. Wang, TJ; Bojunga, J; Spector, TD
Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study.
LANCET 376(9736): 180-8 (17 JUL 2010) **1.080**
6. Singh, N; Offermanns, S; Ganapathy, V
Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis.
IMMUNITY 40(1): 128-39 (16 JAN 2014) **916**
7. Forslund, K; Voigt, AY; Bork, P; Pedersen, O
Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota.
NATURE 528(7581): 262-6 (10 DEC 2015) **900**
8. Pedersen, HK; Forslund, K; Hildebrand, F; Sunagawa, S; Bork, P; Pedersen, O
Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity.
NATURE 535(7612): 376-81 (21 JUL 2016) **754**
9. Shungin, D; [+405 Co-Autoren, darunter viele aus D, z.B. Blüher, M; Kovacs, P; Böttcher, Y; Stumvoll, M]
New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution.
NATURE 518(7538): 187-96 (12 FEB 2015) **724**
10. Esteban, MA; Labuda, K; Peterbauer, A; Wolbank, S; Redl, H; Pei, DQ
Vitamin C Enhances the Generation of Mouse and Human Induced Pluripotent Stem Cells.
CELL STEM CELL 6(1): 71-9 (8 JAN 2010) **690**



Andrea Werdecker, Wiesbaden (li., 1.),
Heiner Boeing, Potsdam-Rehbrücke (re., 2.)



Michael Stumvoll, Leipzig (li., 5.),
Stefan Lorkowski, Jena (re., 7.)



Cornel Sieber, Erlangen-Nürnberg (li., 13.),
Sibylle Koletzko, München (re., 15.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Holick, MF; Bischoff-Ferrari, HA; Weaver, CM
Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.
J CLIN ENDOCR METAB 96(7): 1911-30 (JUL 2011) **4.710**
2. Willett, W; Rockstrom, J; Chaudhary, A; Murray, CJL
Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems.
LANCET 393(10170): 447-92 (2 FEB 2019) **1.687**
3. Hentze, MW; Muckenthaler, MU; Galy, B; Camaschella, C
Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism.
CELL 142(1): 24-38 (9 JUL 2010) **1.149**



Andreas Pfeiffer, Potsdam / Berlin (li., 21.),
Michael Siegrist, Zürich (re., 24.)

Publikationsanalyse 2010 – 2019

Von Mario Rembold



Gabriele Nagel, Ulm (li., 3.),



Rudolf Kaaks, Heidelberg (re., 4.)



Gert Mensink, Berlin (li., 8.),



Toni Meier, Halle-Wittenberg (re., 10.)



Iris Pigeot, Bremen (li., 17.),



Mathilde Kersting, Dortmund (re., 20.)



Anke Hinney, Essen (li., 29.),



Sabine Rohrmann, Zürich (re., 30.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Andrea Werdecker , BI. für Bevolk.-forsch. Wiesbaden (bis 2015 Univ. Marburg)	53.420	62
2. Heiner Boeing , Epidemiol. Dtsch. Inst. f. Ernährungsforschung Potsdam	40.156	685
3. Gabriele Nagel , Epidemiol. & Med. Biometrie Univ. Ulm	34.639	134
4. Rudolf Kaaks , Epidemiol. DKFZ Heidelberg	31.968	537
5. Michael Stumvoll , Endokrinol. & Nephrol. Univ.-klin. Leipzig	31.962	326
6. Peter Kovacs , IFB Adipositas-Erkrank. Univ.-med. Leipzig	25.569	196
7. Stefan Lorkowski , Abtl. Biochemie der Ernährung Uni. Jena	19.561	105
8. Gert B. M. Mensink , Health Behavior Robert Koch Inst. Berlin	17.237	78
9. Matthias Blüher , IFP Adipositas-Erkr./Endokrinol. & Nephrol. Univ.-med. Leipzig	17.173	323
10. Toni Meier , Agrar- & Ernährungswissenschaften Univ. Halle-Wittenberg	14.722	33
11. Wolfgang Ahrens , Leibniz Inst. f. Präw.-forsch. & Epidemiol. BIPS Bremen	12.496	238
12. Kurt Widhalm , Ernährungsmed. Univ. Wien	12.240	200
13. Cornel C. Sieber , Biomed. d. Alterns Univ. Erlangen-Nürnberg	11.496	170
14. Peter Stehle , Inst. f. Ernähr.- & Lebensmittelwiss. Univ. Bonn	11.005	103
15. Sibylle Koletzko , Pädiatr. Gastroenterol. & Hepatol. Klin. LMU München	9.989	211
16. Berthold V. Koletzko , Dr. von Haunersches Kinderspital LMU München	9.802	368
17. Iris Pigeot , Leibniz Inst. f. Präw.-forsch. & Epidemiol. BIPS Bremen	9.423	95
18. Matthias B. Schulze , Mol. Epidemiol. DIfE Potsdam	8.289	176
19. Andreas Fritsche , Ernährungsmed. & Prävent. Innere Med. Univ.-klin. Tübingen	8.221	251
20. Mathilde Kersting , Forschungsinst. f. Kinderernähr. TU Dortmund	8.015	151
21. Andreas F. H. Pfeiffer , Klin. Ernährung DIfE Potsdam & Charité Berlin	7.991	167
22. Wieland Kiess , Klin. f. Kinder- & Jugendmed. Univ. Leipzig	7.974	320
23. Yvonne Böttcher , IFB Adipositas-Erkrank. Univ.-med. Leipzig	7.914	47
24. Michael Siegrist , Abtl. Verbraucherentscheidungen ETH Zürich	7.620	192
25. Johannes Hebebrand , Kinder- & Jugendpsychiatrie Univ. Duisburg-Essen	7.416	153
26. Stephan C. Bischoff , Ernährungsmed. & Prävent. Univ. Stuttgart-Hohenheim	7.013	147
27. Martin Wabitsch , Endokrinol. & Diabet. Kinderklinik Univ. Ulm	6.914	204
28. Tobias Pischon , Mol. Epidemiol. Max Delbrück Centrum (MDC) Berlin	6.762	124
29. Anke Hinney , Klinik f. Kinder- & Jugendpsychiatrie LVR-Klinikum Essen	6.503	96
30. Sabine Rohrmann , Epidemiol., Biostat. & Prävent. Univ. Zürich	5.781	193

So entstehen unsere Tabellen

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

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2010 und 2019 bevorzugt in Fachblättern der Ernährungsforschung 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

Abalos Therapeutics, Düsseldorf

Lasset die Spiele beginnen

Geldsegen am Rhein. Abalos Therapeutics hat seine Serie-A-Finanzierung um weitere Millionen auf nunmehr 43 Millionen Euro erweitert. Damit ist der Weg frei für eine Phase-1/2-Studie, um den therapeutischen Ansatz des Düsseldorfer Unternehmens auf Herz und Nieren zu prüfen.

Basis ist das zur Familie der Arenaviren gehörende lymphozytäre Choriomeningitis-Virus (LCMV), das hauptsächlich Nagetiere wie Mäuse oder Hamster befällt und mit beeindruckenden Anti-Krebs-Eigenschaften protzt. Denn es infiziert bevorzugt Tumorzellen, um sich dort fröhlich zu vermehren – ohne dabei die Zelle zu töten. Das Spektakel aktiviert eine Reihe intrazellulärer Signale und führt hernach zur Bildung von Interferonen und Zytokinen. Die infizierte Zelle wird somit auf einmal sehr verdächtig für Immunzellen, die diese wiederum kurzerhand „entsorgen“.

Besonders interessant ist dieser Ansatz, weil auch metastasierende Zellen fernab vom Ursprungstumor mit den Viren infiziert und so gewissermaßen für T-Zellen und Co. markiert werden. Außerdem merkt sich das Immunsystem, dass es diese Art von Tumorzelle schon einmal gesehen hat. Das lässt auf einen langanhaltenden Effekt hoffen.

In den vergangenen Jahren hat das Start-up, das 2019 als Spin-off der Universitäten Essen und Düsseldorf das Licht der Welt erblickte, nach optimalen LCMV-Stämmen für einen therapeutischen Einsatz gesucht. Damit ist das Forschungsteam nun offenbar fertig und testet die Immun-Virotherapie bei verschiedenen soliden Tumoren.

Nachdem bereits Ende 2019 Boehringer Ingelheim Venture Fund (BIVF), Gründerfonds Ruhr, NRW, BAN und High-Tech Gründerfonds (HTGF) die junge Firma mit 12 Millionen Euro unterstützten, stockten jetzt Seventure Partners, Coparion, Ventura BioMed Investors und Hx Bio Ventures auf 43 Millionen Euro auf.

Sigrid März

Smarterials Technology, Berlin

Hieb- und stichfest

Das Berliner Medizintechnik-Start-up Smarterials Technology hat in einer zweiten Seed-Finanzierungsrunde knapp eine Million Euro eingeworben. Außerdem unterstützt sie das Förderprogramm Horizon-2020-KMU-Instrument mit weiteren 1,85 Millionen Euro. Mit dem Geld sollen spezielle chirurgische Handschuhe ihren Weg auf den Markt finden.

Laut der Smarterials-Webseite gibt es in Deutschland knapp 500.000 Nadelstichverletzungen jedes Jahr. Besonders in OPs tragen Mediziner deshalb oft zwei paar Handschuhe übereinander. Das soll sie vor Kontaminationen mit potenziell infektiösem Fremdblut schützen, ist aber umständlich beim Anziehen und behindert außerdem das „Fingerspitzengefühl“.

Die Entwickler des 2016 gegründeten Start-ups nutzen für ihre Handschuhe spezi-

elle Beschichtungsverfahren. Auf eine Grundschicht aus Latex folgt eine Zwischenschicht mit funktionalisierten Nano- oder Mikro-Partikeln. Abgeschlossen wird der Aufbau erneut durch eine Latexschicht. Dieses Latex-Sandwich ist widerstandsfähiger gegen Stiche und Schnitte als Standard-Latex-Handschuhe, aber dennoch flexibel und reißfest. Besonderer Clou ist der Perforationsindikator (zum Beispiel mit farbigen Partikeln) in der mittleren Schicht, der dem Träger direkt anzeigt, wenn der Handschuh beschädigt ist. Da es reicht, die Handschuhe wegen der verbesserten Eigenschaften nur einlagig zu tragen, bleibt ein besseres Tastgefühl.

An der Seed-Finanzierung beteiligten sich der High-Tech-Gründerfonds (HTGF) sowie die Pre-Seed Investoren Think.Health Ventures und Emanet.

Sigrid März



Foto: Twitter Smarterials

Anjarium Biosciences, Schlieren (Schweiz)

Nebulös

Anjarium Biosciences sammelte Mitte September 55,5 Millionen Schweizer Franken (etwa 51,3 Millionen Euro) in einer Serie-A-Finanzierungsrunde ein. Damit wollen die bislang wenig in Erscheinung getretenen Schweizer ihre Technologieplattform rund um nicht-virale Gentherapien voranbringen.

Viel ist weder von dem Biotechnologie-Unternehmen noch ihrer Technologie bekannt. Auf der Firmenwebseite finden sich nur rudimentäre Informationen über „neuartige DNA-basierte Vektoren“ und „proprietäre Hybridosome“, was eine Art Nanopartikel und damit ein Transportvehikel für eben diese Vektoren zu sein scheint. Ebenso nebulös ist das An-

wendungsgebiet und dementsprechend umschrieben mit: „um die Ursachen vieler genetischer Krankheiten auf eine besser vorhersehbare, wiederholbare und dauerhafte Weise zu bekämpfen.“

Es bleibt zu spekulieren, dass den Geldgebern mehr Informationen zur Verfügung standen, bevor sie sich für das Millionen-Investment entschieden. An der Finanzierungsrunde beteiligten sich der Life-Sciences-Investor Abingworth, die Investitionsgesellschaft Gimv sowie Omega Funds, Pfizer Ventures und Surveyor Capital.

Anjarium Biosciences wurde 2016 vom jetzigen CSO Joël de Beer gegründet. Sigrid März

Morphosys, Planegg und F. Hoffman-La Roche, Basel (Schweiz)

Gegen das Vergessen

Die Partnerschaft der beiden Pharmaunternehmen Roche und Morphosys trägt Früchte: Der Alzheimer-Wirkstoff Gantenerumab hat gute Chancen auf eine baldige Zulassung in den USA. Die US-Arzneimittelbehörde FDA erteilte den Status Breakthrough Therapy Designation (BTD), was in der Regel eine beschleunigte Prüfung nach sich zieht.

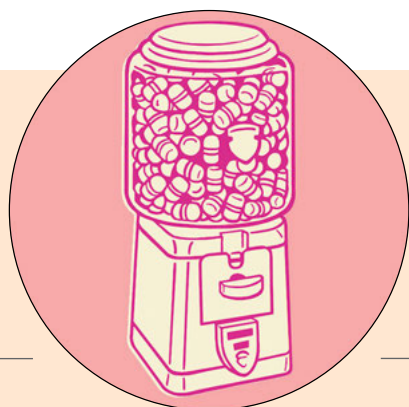
Gantenerumab ist ein humaner IgG1-Antikörper, den Morphosys mithilfe ihrer Antikörper-Technologie HuCAL (Human Combinatorial Antibody Library) entwickelt hat. Er bindet mit hoher Affinität die für die Alzheimer-Erkrankung charakteristischen β -Amyloid-Peptide. Die Bindung induziert den Abbau der Antikörper-Peptid-Konglomerate. Das kann in einem frühen Stadium der Erkrankung verhindern, dass sich große Mengen der β -Amyloide im Hirn ansammeln, verklumpen und zu den bekannten Plaques führen (mehr zur Amyloid-Hypothese ab Seite 26).

Roche und Gantenerumab haben bereits so manchen Rückschlag einstecken müssen. Frühe Studien um 2015 waren abgebrochen worden, weil der Antikörper so gar keinen Effekt zeigte. Der Grund dafür

war eine zu niedrig angesetzte Dosis. Mit erhöhter Dosis nahm Roche die Studien wieder auf.

In einer weiteren Phase-2/3-Studie war der Antikörper gemeinsam mit Solanezumab von Eli Lilly (USA) gegen familiäre Alzheimer-Demenz getestet worden – und im Februar 2020 durchgefallen. Roche erklärte aber, die beiden anderen noch laufenden Phase-3-Studien (GRADUATE 1 und 2) weiterführen zu wollen. Deren Zwischenergebnisse überzeugten die FDA, sodass diese den Zulassungsturbo anschmissen.

Auch wenn Gantenerumab inzwischen fest in Roche-Hand ist, wird sich auch Morphosys über eine Zulassung freuen. Denn die Planegger haben vorgesorgt und sind finanziell an einem möglichen Verkaufserfolg beteiligt. Nach Tafasitamab (MOR208), einem humanisierten anti-CD19-Antikörper zur Behandlung des diffusen großen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), wäre das nun der zweite Antikörper mit Morphosys-Beteiligung, der es auf den Markt schafft. Die Sektkorken dürften deshalb sowohl in Basel als auch in Planegg knallen. *Sigrid März*



Wirkstoff des Monats Molnupiravir

Molnupiravir wurde vom Pharmakologen George Painter und Kollegen von den Grud Innovation Ventures at Emory (DRIVE), einer Ausgründung der Emory University in den USA, entwickelt und hieß damals noch EIDD-2801. 2013 begann das Forschungsteam nach einem Wirkstoff gegen das für Pferde tödliche Venezolanische-Pferdeenzephalomyelitis-Virus (VEEV) zu suchen, das auch auf den Menschen übertragbar ist. „Wir dachten, wenn es uns gelänge, etwas gegen VEEV zu finden, könnten wir vielleicht auch andere Infektionen adressieren – etwa die Östliche Pferdeenzephalomyelitis (EEE) oder Chikungunya“, sagte Painter der New York Times. Und tatsächlich zeigte sich EIDD-2801 in Zellkulturen effektiv sowohl gegen VEEV wie auch gegen Chikungunya- und Ebola-Viren (Sci. Transl. Med. 11: 515). Bei Frettchen konnte EIDD-2801 eine Infektion mit Influenza-Viren wirkungsvoll bekämpfen. Alle diese Erreger haben einzelsträngige RNA als Erbinformation.

EIDD-2801 – oder Molnupiravir – ist ein Prodrug, das leicht vom Körper aufgenommen wird. Es ist ein Ribonukleosid-Analogon mit dem Namen N4-Hydroxycytidin und funktioniert nicht wie Remdesivir oder andere antivirale Substanzen, die RNA-abhängige RNA-Polymerasen behindern. Im Gegenteil: Es lässt sich von dem Enzym prima als Baustein für die Synthese der viralen genomischen RNA verwenden. Doch damit begehen die Viren einen tödlichen Fehler: EIDD-2801 induziert nämlich Kopierfehler, indem es, einmal eingebaut, falsch abgelesen wird. Insbesondere entstehen C-U- und G-A-Transitionen. Wie dies geschieht, beschrieb unter anderem die Arbeitsgruppe von Patrick Cramer vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen (Nat. Struct. Mol. Biol. 28: 740-6). Die Funktionsweise von Molnupiravir wird daher als „letale Mutagenese“ bezeichnet. Die Forscher vermuten, Viren

werden es wegen dieser speziellen Wirkung schwer haben, dagegen Resistenzen zu entwickeln.

Kann Molnupiravir seine mutagenisierende Wirkung auch auf menschliche Nukleinsäuren ausüben? Der Chemiker Raymond Schinazi von der Emory University ist davon überzeugt. Sein ehemaliges Pharmaunternehmen Pharmasset hatte selbst mit dem Wirkstoff gearbeitet und 2003 aufgegeben, als es seine mutagenen Eigenschaften entdeckt hatte. Vergangenes Jahr erklärte Schinazi gegenüber Science: „Man entwickelt kein mutagenes Therapeutikum. Basta.“ (doi: 10.1126/science.abc7055). In Tierversuchen habe man keine Hinweise auf Mutagenität gesehen, widerspricht Painter. Eine klinische Phase-1-Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Dosierung lieferte auch keine Belege für gravierende Nebenwirkungen (Antimicrob. Agents Chemother. 65: e02428-20).

Bei nicht-hospitalisierten Risikopatienten reduziert der Wirkstoff allerdings das Risiko eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung mit Krankenhausaufenthalt oder Tod um die Hälfte, veröffentlichten Merck und Ridgeback Biotherapeutics Anfang Oktober. Die Placebo-kontrollierte, klinische Studie wurde nach einer Interimsanalyse von 775 Patienten abgebrochen, weil die Daten so überzeugend waren: In der Placebogruppe mussten 53 von 377 Probanden (14 Prozent) in die Klinik, acht davon starben. In der mit Molnupiravir therapierten Gruppe starb niemand, von 385 Personen mussten lediglich 28 ins Krankenhaus (7 Prozent). Das weckte Hoffnungen, Pressewirbel folgte. Die Studie musste sich bislang keinem Peer-Review-Verfahren stellen. Dennoch wollen die Firmen nun bei der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) eine Emergency Use Authorization beantragen. *Stand 5. Oktober 2021; Karin Hollricher*

WISSENSCHAFTLER GRÜNDEN

„An Universitäten liegt verborgenes Innovationspotenzial, das nicht gehoben wird“

Wissenschaftler gründen am liebsten im Nebenerwerb, dafür aber besonders bestandsfest. Das sind nur zwei Fazits aus einer Studie des Instituts für Mittelstandsforschung in Bonn. Mit dem zuständigen Forschungskoodinator Christian Schröder sprach Laborjournal über Heterogenität, vornehme Gründungszurückhaltung Forschender an deutschen Hochschulen und Wege, wie sich erfolgreicher ausgründen lässt.

Herr Schröder, Sie haben sich im Jahr 2020 angeschaut, welche der Studienteilnehmer ihre 2013 bestehenden Gründungspläne wie umgesetzt haben. Gibt es ein großes Fazit, eine Lehre: Wie werden wissenschaftliche Ausgründungen erfolgreich?

Christian Schröder » Oh, ein großes Fazit? [lacht] Vor allem haben wir in den sieben Jahren festgestellt, dass solche Gründungsprozesse an Universitäten länger dauern als außerhalb. Das ist sicherlich dem höheren Innovationsgrad der Gründungsvorhaben geschuldet. Sie sind einfach aufwendiger als weniger innovative Gründungen. Und wenn Sie sich die Personen anschauen, die gründen, dann sind das tatsächlich Erfinder, die auch tief im

Gründungsprozess involviert sind. Dazu gehören oft auch Professoren der universitären Arbeitsgruppen, die meist im Nebenerwerb gründen. Was wir außerdem gesehen haben: Die Gründungen sind überwiegend erfolgreich und dann auch bestandsfester als Unternehmen, die nicht an Universitäten oder Hochschulen gegründet wurden.

Sie sagten es gerade, viele der Befragten haben nebenberuflich gegründet. Es sind sogar achtzig Prozent – das ist eine erstaunlich hohe Zahl. Eigentlich würde man erwarten, wenn jemand ausgründet, sich mit einer Firma selbstständig macht, dass diese Firma zum Haupterwerb wird.

Schröder » Ja, das hat uns auch überrascht. Tatsächlich möchten die meisten Befragten, die im Nebenerwerb gründen, dieser Selbstständigkeit auch in Zukunft im Nebenerwerb nachgehen. Lediglich ein Viertel der Personen sieht sich perspektivisch in Vollzeit. Warum das so ist, ist nicht einfach zu beantworten. Ein wichtiges Motiv ist, eigene Ideen umzusetzen. Wenn wir das kombinieren mit dem Befund, dass häufig Erfinder in Gründungen involviert sind, dann möchten die einfach ihre gemachte Entwicklung aus der Hochschule nutzbringend umgesetzt sehen. Auch finanzielle Motive spielen eine Rolle, wenn auch untergeordnet. Ein dritter wichtiger Treiber ist Selbstverwirklichung, also neben dem An-



Foto: Pexels / ThisIsEngineering

gestelltenverhältnis eine unternehmerische Tätigkeit aufzunehmen. Für viele ist das eine Herausforderung.

Für Wissenschaftler ist es ja durchaus auch eine Herausforderung, überhaupt an der Uni bleiben zu können, Stichwort ‚Wissenschaftszeitvertragsgesetz‘. Das beschränkt die Zeit als befristet angestellter, wissenschaftlicher Mitarbeiter auf je sechs Jahre vor und nach der Promotion. Dadurch sind die Perspektiven im Wissenschaftsbetrieb ja auch nicht sonderlich rosig. Beeinflusst das die potenziellen Gründer ebenfalls?

Schröder » Ja, sicherlich. Wenn Sie befristet an einer Universität angestellt sind, haben Sie nur drei Alternativen: Sie bleiben an der Universität und schaffen den Sprung zum Professor. Das bleibt den meisten allerdings verwehrt. Dann haben Sie die Möglichkeit, in ein Angestelltenverhältnis außerhalb der Universität zu gehen, in die Wirtschaft. Oder Sie treten den Weg in die Selbstständigkeit an und gründen selbst ein Unternehmen. Die meisten entscheiden sich für die zweite Variante, vor allem Angestellte der MINT-Fächer. Die Arbeitsmarktsituation ist für diese Personen gut, besser als für Nicht-MINT-Angehörige, und mit guten Verdienstmöglichkeiten und deutlich weniger Risiken verbunden. Also ja, die Befristung der Arbeitsverhältnisse spielt eine Rolle, sie löst einen gewissen Handlungsdruck aus.

Trotzdem gründen Wissenschaftler verhältnismäßig wenig. Sie nennen das in Ihrer Studie den Intention-Action-Gap. Worin liegen die Gründe und welche Folgen hat das?

Schröder » Ein gewisser Teil der Bevölkerung zieht eine Gründung ernsthaft in Betracht. Das heißt, er hat konkrete Gründungs-ideen, eine Gründungsentention, aber noch nichts unternommen, um diese umzusetzen. Dieser Anteil ist in der Bevölkerung ein Stück höher als unter Wissenschaftlern. Es gibt Studien, die jonglieren mit Zahlen um vierzig Prozent. Bei Wissenschaftlern dagegen sind es dreißig Prozent, die sich eine Gründung vorstellen könnten. Wenn wir uns dann anschauen, wer tatsächlich gründet, dann ist das unter den Wissenschaftlern ein noch mal deutlich geringerer Teil. Nach drei Jahren waren das 17 Prozent der Gründungswilligen, nach sieben Jahren etwa ein Drittel. Das ist dieser „Gap“ zwischen Intention und der tatsächlichen Umsetzung, der Aktion. In der Gesamtbevölkerung ist der Anteil derjenigen, die ihre Gründungsidee umsetzen, um einiges höher. Jetzt sind Universitäten ein Hort der Wissensgenerierung. Es geht neben der Grundlagenforschung auch um marktfähiges Wissen, um innovative Geschäftsmodelle und Produkte.

Die treiben die Volkswirtschaft an, den Strukturwandel, schaffen Arbeitsplätze. Offenbar liegt an Universitäten aber einiges brach, wenn zwar viele Ideen generiert werden, sich aber verhältnismäßig wenige selbstständig machen. Das ist verborgenes Innovationspotenzial, das nicht gehoben wird.

An der Begeisterung für die Ideen scheitert es nicht. 85 Prozent der Gründer finden es großartig, was sie machen. Sie nennen das intrinsische Motivation. Steht den Wissenschaftlern diese Motivation bei einer erfolgreichen Gründung vielleicht auch manchmal im Weg?

Schröder » Gesunder Enthusiasmus, eine Begeisterung für die eigene Idee ist schon Voraussetzung für eine erfolgreiche Gründung. Sie müssen viel Energie reinstecken, um ihre Ideen umzusetzen und marktfähig zu machen. Das ist oft ein Langzeitprojekt, denn wir sehen, dass besonders in den MINT-Fächern die Gründungsphase mitunter mehrere Jahre dauert. Sie müssen sich teilweise auch Know-how außerhalb ihrer Kernkompetenzen aneignen, vielleicht sogar strukturelle Hürden überwinden. Das können Sie nicht halbherzig angehen.

»Hinter erfolgreichen Gründungen stehen meist interdisziplinäre Teams.«

Ich meine weniger eine Halbherzigkeit, sondern dass die Begeisterung für das eigene Projekt von Dingen ablenkt, die aber für eine Unternehmensgründung essenziell sind – etwa Gedanken über Märkte, Kunden, Produktentwicklung oder Marketing. Das sind unternehmerische Skills, die manchem Naturwissenschaftler fremd sein mögen, und mit denen er sich vielleicht auch gar nicht beschäftigen möchte, nach dem Motto: Aber schaut doch, was für ein grandioses Konzept, was für eine Arbeitserleichterung oder welch famoses Produkt! Darüber vergisst er, dass es für diese Idee eventuell nur einen sehr kleinen Markt gibt. Auf Dauer wäre das ja der Untergang einer Firma.



Foto: Privat

Schröder » Ja, das ist definitiv ein Problem, an welchem man direkt am Anfang ansetzen muss. Hinter erfolgreichen Gründungen stehen meist interdisziplinäre Teams. Das bedeutet, dass eine wissenschaftliche Ausgründung nicht nur aus Naturwissenschaftlern bestehen sollte. Man benötigt fächerübergreifende Kompetenzen. Es gehören zum Beispiel Betriebswirte und deren kaufmännische Kenntnisse dazu, um eine Gründung voranzubringen. Darauf sollten zum Beispiel auch die entsprechenden Förderprogramme ausgelegt sein und heterogene Teams nicht nur zulassen, sondern gezielt fördern.

Sie sagten vorhin, dass MINT-Gründungen oft Langzeitprojekte sind. Wenn wir in die Lebenswissenschaften schauen, vergehen von der Idee bis zum marktfertigen Produkt gut und gerne 10, 15 Jahre. Dann ergibt sich mitunter eine Finanzierungslücke zwischen Fördergeldern am Anfang und Risikokapital, das ein spezielles Produkt unterstützt. Die Folge ist, dass Start-ups diese Phase manchmal nicht überstehen. In dem von Ihnen gewählten Studienzeitraum wäre so etwas noch gar nicht abgebildet. Haben Sie vor, „Ihre“ Gründer weiterhin zu begleiten, um auch diese Entwicklung im Blick zu behalten?

Schröder » Diese Frage kann ich abschließend nicht beantworten. Unser Forschungsprogramm ist jetzt gerade für das nächste Jahr beschlossen, weiter in die Zukunft bli-

cken kann ich nicht. Abgesehen davon gibt es das Problem, dass der Rücklauf der Fragebögen immer geringer wird, von 5.800 im ersten Jahr bis 550 im Jahr 2020. Es wird für uns immer schwieriger, die Personen zu erreichen, auch wenn wir nach ihnen „fahnden“, wenn sie zum Beispiel die Universität verlassen haben. Irgendwann brechen aber unsere Fallzahlen zusammen, trotz der zahlenmäßig wirklich guten Rückmeldungen zu Beginn der Studie. Wir könnten das Studiendesign anpassen und etwa von der reinen Online-Befragung zu ausführlichen Interviews übergehen.

Wenn Wissenschaftler die Uni verlassen, um zu gründen und sich voll und ganz einem neuen Unternehmen zu widmen, und Sie erreichen diese Wissenschaftler mit Ihrer Befragung dann nicht mehr, verzerrt das nicht auch die Umfrage an sich? Denn schließlich ist ja genau das der Sinn einer Gründung: Sich ablösen von der Uni, selbstständig werden.

Schröder » Wir haben versucht, das zu vermeiden, indem wir den Personen eben hinterherrecherchiert haben. Aber das schaffen wir sicherlich nicht in dem Maße, wie wir die Menschen erreichen, die an der Uni geblieben sind. Deshalb ist das ein berechtigter Einwand, dass es eine leichte Verzerrung gibt. Das ist sicherlich so.

Im vergangenen Jahr haben Sie unfreiwilligerweise einen weiteren gründungsrelevanten Faktor präsentiert bekommen: Corona. Interessanterweise resümieren Sie, dass die Pandemie kein Gründungshemmnis ist. Wie erklären Sie sich das?

Schröder » Unsere letzte Befragung war im Sommer 2020, also mitten in der Corona-Krise. Einige Personen haben ihre Gründungsvorhaben zwar verschoben und damit die Vorgründerphase in die Länge gezogen. Damit wollten sie abwarten, bis der Markt für ihr Produkt wieder günstiger ist. Aber die wenigsten brechen ihr Vorhaben vollständig ab. Ganz im Gegenteil. Für einige Wissenschaftler haben sich in der und durch die Krise neue Geschäftsfelder eröffnet. Die verfolgen sie nun weiter. Es wird also – damit rechnen wir – lediglich gewisse Nachholeffekte geben, aber keinen Einbruch an Gründungen.

Warum ist es wichtig, zu wissen, wer wie und warum gründet? Oder anders gefragt: Worin liegt der Sinn solcher Studien und welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

Schröder » Unsere Studien möchten abbilden: Wie hoch ist der Anteil erfolgreicher

Gründungen? Welche Faktoren beeinflussen den Erfolg? Das berühmte Silicon Valley in den USA ist aus Hochschulgründungen entstanden. In Deutschland gibt es zweifelsohne erfolgreiche Gründungen, aber eben nicht in dem Maße, wie in einigen anderen Ländern. Warum das so ist, gilt es zu erforschen. Und die Erkenntnisse geben wir an die Wirtschaftspolitik weiter, damit die eventuell nachregeln kann. Konkret haben wir etwa festgestellt, dass die Vernetzung gerade der MINT-Fächer mit der Wirtschaft zu wünschen übrig lässt. Entsprechende Maßnahmen vor Ort, also regional, an den Hochschulen, könnte die Zusammenarbeit stärken. Das würde mehr PS auf die Straße bringen, sprich: Innovationen hervorbringen, und damit einen gesamtwirtschaftlichen Erfolg erzielen. Es gilt also, Gründungsbarrieren und Herausforderungen zu identifizieren und zu benennen, um mit diesem Wissen die gesamtwirtschaftliche Perspektive zu verbessern.

»Für einige Wissenschaftler haben sich in der und durch die Corona-Krise neue Geschäftsfelder eröffnet.«

Sie sprechen die USA an. Anfang 2020 kritisierte eine Studie Firmen, die zwar auf dem Papier ausgegründet wurden, aber nie tatsächlich aktiv waren. Auch Laborjournal hat über solche sogenannten Biotech-Zombies geschrieben (9/20: 54-7). Hintergrund war, dass universitäre Förderinstrumente zwar die Zahl der Ausgründungen berücksichtigt, nicht aber deren Erfolg. Damals fielen knapp vierzig Prozent der untersuchten Firmen in die Kategorien Non oder False Starters. Kann Ihre Forschung auch verhindern, dass in Deutschland solche leeren Unternehmenshüllen zunehmen?

Schröder » Sie sprechen einen Punkt an, den ich ebenfalls kritisch sehe. Zunächst aber: Es ist natürlich auch in den USA nicht alles Gold, was glänzt. Wenngleich dort die Förderungen gerade für junge Start-ups, vor allem über Risikokapital, deutlich besser greifen als hier in Deutschland. Dennoch sind wir grundsätzlich vorsichtig mit Förderempfehlungen. Hochschulen können auch zu viel fördern. Dann zieht sich eine Vorgründerphase sehr in die Länge, weil der gesamte Förderzeitraum ausgereizt wird. Aber es wird in dieser Zeit kein Druck aufgebaut, um tatsächlich ein Produkt auf den Markt zu bringen. Die potenziellen Gründer werden – um es umgangssprachlich auszudrücken – zu sehr gepampert und kommen dadurch erst sehr spät

in Kontakt mit dem Wettbewerb, dem Markt. Man muss das Thema also auf jeden Fall von zwei Seiten sehen. Es gibt Förderbedarf. Wir haben in Deutschland eine ausgeprägte Förderlandschaft, die meines Erachtens auch gut ist. Aber man muss im Blick haben, dass diese Unternehmen auch irgendwann in die Pötte kommen.

Wie kann man denn verhindern, dass Gründungswillige sich – und ich nutze den Begriff, weil ich ihn spannend finde – pampern lassen?

Schröder » Sie müssen Förderungen zeitlich begrenzen, aber in dieser Zeit dann ordentlich Ressourcen und Geld zur Verfügung stellen. Dann muss absehbar sein, dass die Idee zündet. Ansonsten muss man den Hahn zudrehen.

Ein interessanter Befund unserer Vorgängerstudie war, dass relativ wenigen Wissenschaftlern die Förderinfrastrukturen ihrer Hochschulen überhaupt bekannt waren. Das ist erstaunlich und für die Unternehmenskultur einer Hochschule wenig förderlich. Universitäten könnten zum Beispiel erfolgreiche Gründer einladen, in Gründungen einbinden, sei es mit Vorträgen, Mentoring oder in welcher Form auch immer. Positive Rollenbilder könnten die Gründungskultur in den MINT-Fächern stärken. Ebenso wichtig sind infrastrukturelle Voraussetzungen. Gerade im MINT-Bereich benötigen Sie oft spezielles Equipment, das an den Hochschulen in der Regel vorhanden ist. In der Anfangszeit der Selbstständigkeit müssen die Gründer die Möglichkeit haben, diese zu nutzen. Hochschulen sollten also mit einer gewissen Ausstattung in Vorleistung gehen.

Sie müssen den Wissenschaftlern aber auch zeitliche Ressourcen zur Verfügung stellen. Denn gerade Professoren und Postdocs sind oft stark in Forschung und Lehre eingebunden. Veröffentlichungen und Forschung sind die Währung der Wissenschaft. Dass ein Forscher auf Basis der eigenen Forschungsergebnisse erfolgreich unternehmerisch tätig werden kann, wird weniger wahrgenommen und wertgeschätzt. Wenn in der Forscher-Community und bei den Hochschulen mehr in den Fokus gerückt würde, dass Gründungen innovativer Unternehmen, also der Transfer guter Forschung, ebenso wichtig sind, wären wir schon einen Schritt weiter.

Interview: Sigrid März

Teita Bijedić, Sebastian Nielen, Christian Schröder (2021): Gründungserfolg von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern an deutschen Hochschulen – eine Längsschnittuntersuchung. IfM-Materialien Nr. 287, IfM Bonn.

<https://tinyurl.com/2zrfwk2r>

Sebigboss

Hat jemand `ne Idee für ein neues T-Shirt?

12. März 12:22



Best(s)eller

Vielleicht was Lustiges mit Corona? 🦠🔨

12. März 13:07



Ausdiemaus

Laaangweilig! 😴

12. März 13:08



Conductor

Mal was mit Peer-Review? Ist'n Dauerthema.

12. März 13:24



Pablo II



Beer Review? 🍺🍺

12. März 14:55



Sebigboss

Zu sächsisch!!!

12. März 15:00



Pablo II



Fear Review? 😱😱

12. März 15:49



Conductor

Willst DU mit so einem Schlips rumlaufen? 🏆

12. März 15:52



Pablo II



Pear Review? 🍏🍏🍏

12. März 16:31



Sebigboss 🏆🍷👏
Yesss

12. März 16:38



Ausdiemaus

Wie die gucken...
...sooo süß! 😍

12. März 16:39



Best(s)eller

Eher „kernig“

12. März 16:39



Sebigboss

Ok, bestell's mal. Wenn Du einen Preis hast, gib' gleich Bescheid.

12. März 16:44



Best(s)eller

15 EU

12. März 17:22



Sebigboss
Ab in den...



www.laborjournal.de/shop

FIRMENPORTRÄT MK2 BIOTECHNOLOGIES, MÜNCHEN

Peptide en masse

Das Münchner Start-up mk2 Biotechnologies möchte die Peptid-Welt revolutionieren. Statt über Festphasensynthese lassen sie auch kurze und mittellange Peptide in Bakterien exprimieren und können dadurch große Mengen rein sowie günstig herstellen.

Cremes mit Bienengift sind der letzte Schrei. Sie sollen „verjüngen“, heilend wirken und die Haut glätten. Stichwort: Anti-Aging. Der für die Kosmetikindustrie relevante Wirkstoff ist Melittin, ein 26 Aminosäuren langes Polypeptid und Hauptbestandteil von Bienengift. Es ist für die hautstraffende Wirkung der Cremes verantwortlich und findet sich dementsprechend in den Inhaltslisten auf diversen Tiegeln und Tuben.

Die Herstellung ist allerdings nicht trivial. Klar, man könnte das Polypeptid aus Bienengift und damit aus Bienen extrahieren. Allerdings ist das erstens sehr aufwendig. Zweitens ist die Honigbiene ein Sympathieträger, das könnte also cremende Kundschaft abschrecken.

Deutlich einfacher erscheint die synthetische Herstellung von Melittin. Bereits 1987 publizierte eine US-amerikanische Forschungsgruppe die erfolgreiche Synthese und funktionelle Charakterisierung des Polypeptids mittels Festphasensynthese (*Biochemistry* 26: 6627-31). Aber auch das kostet. Bei Merck etwa bekommt die Kundschaft ein Milligramm synthetisches Melittin für 1.200 Euro.

Das geht günstiger, sagten ein paar Münchner Forscher selbstbewusst, und gründeten eine Firma. Wie es dazu kam? „Wir haben uns an der Graduate School der Technischen Universität (TU) München kennengelernt“, erzählt Sebastian Mangold. „Wir“, das sind außer dem Betriebswissenschaftler Mangold noch Konstantinos Antonopoulos, der Physik studiert und in Chemie promoviert hat, sowie der Technologie Marco Giuman. „In so einer interdisziplinären Einrichtung kommen Doktoranden unterschiedlicher Studiengänge in Kontakt, es entstehen fakultätsübergreifende Diskussionen“, erläutert Mangold weiter. Zumindest im Fall des mk2-Gründer-Trios hat das offenbar gut funktioniert.

Angefangen hat alles Ende 2016. Bereits neben seiner Doktorarbeit beschäftig-



mk2 Biotechnologies setzt derzeit auf E.-coli-Zellen, um Peptide herzustellen.

Illustr.: Adobe Stock/Matthieu

te sich Giuman mit der Frage, wie sich vor allem kurzkettige Peptide günstiger herstellen ließen als mit bislang etablierten Methoden. Bei besagter Graduate School steckte er die beiden Mit-Doktoranden mit seiner Idee an. Gemeinsam schmiedeten sie Pläne. Mangold: „Wir haben uns dann bewusst für Seminare rund um Unternehmertum und Gründung angemeldet.“

Forscher-Trio wird flügge

Aus der Idee auf einer Seite Papier wurde so zunächst ein „Value Proposition Canvas“ – also eine Art Leistungsversprechen für Kunden – und dann der erste Businessplan. Bald folgten erste Fördergelder, zunächst kleinere Beträge von mal 5.000 Euro hier, mal 10.000 Euro dort. Mit den Jahren wuchsen aber auch die Fördersummen, und so hatten die Gründer bis Anfang 2019 bereits rund 1,3 Millionen Euro eingeworben, etwa durch das Programm FLÜGGE (Validierung von Forschungsergebnissen und Erfindungen sowie des leichteren Übergangs in eine Gründerexistenz) des Bayerischen Wirtschaftsministeriums sowie den

Exist-Forschungstransfer des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie.

Im August desselben Jahres, mitten in der Corona-Pandemie, gründeten die drei mk2 Biotechnologies als Spin-off der TU München. Wenngleich alle Gründer gleichberechtigte Geschäftsführer sind, hat jeder seine Aufgaben-Nische gefunden. Giuman als Technologie-Mastermind kümmert sich um die praktische Entwicklung und alles rund ums Labor, während Antonopoulos sich dem Business Development und der Kundenakquise widmet. „Ich verantworte alles, was unter Corporate Governance, Finanzen und Human Resources zusammengefasst werden könnte“, berichtet Mangold. Deshalb – aber vermutlich nicht nur – weiß er auch, dass das junge Unternehmen aktuell mit neun Mitarbeitern läuft. „Zum Jahresende werden wir bereits zu zehnt sein und im Idealfall, wenn die Weiterentwicklung so voranschreitet wie geplant, sollen Ende nächsten Jahres 18 bis 20 Mitarbeiter Teil der Firma sein.“

Peptidhersteller gibt es reichlich, da sollte jedes Labor fündig werden. Und selbst zwischen unterschiedlichen Qualitäten können

Experimentatoren wählen. Was also ist nun das Innovative bei mk2 Biotechnologies? „Natürlich kann man sich für seine Forschung gute Peptide in kleinem Maßstab isolieren oder herstellen lassen, auch komplizierte, schwer zu synthetisierende Peptide“, sagt Mangold und kommt bald auf den Preis zu sprechen. „Eine Anwendung in einem pharmazeutischen oder kosmetischen Produkt ist so gut wie ausgeschlossen, wenn ein Gramm Peptid eine Million Euro kostet.“ Das würde niemand zahlen, ist der Betriebswissenschaftler sicher.

Um das Preisproblem anzugehen, drehen die Jungunternehmer an zwei Stellschrauben bei der Peptid-Synthese. Eine davon ist der Reinigungsprozess: Meist läuft der über eine HPLC, also Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. Dabei wird das Wunschpeptid von Verunreinigungen abgetrennt, die bei einer chemischen Festphasensynthese anfallen. Allerdings ist die HPLC ein limitierender Faktor, weil nur immer kleine Mengen Peptidgemisch über die Säulchen geschickt werden können. „HPLC ist nicht beliebig skalierbar“, resümiert Mangold. Wenn ein Gerät ausgelastet sei, könne man nur ein weiteres daneben stellen. Außerdem benötigt die HPLC große Mengen toxischer Lösungsmittel wie Methanol. Das sei mit dem Nachhaltigkeitsgedanken der Firma nicht vereinbar.

Coli-Armee

Bei der bislang noch als Goldstandard geltenden Festphasensynthese kommt noch hinzu, dass lange Peptide mitunter problematisch sind: Sie verklumpen, zerbröseln oder bapfen dort aneinander, wo sie nicht sollen. Je länger ein Peptid, umso geringer die Ausbeute korrekter Aminosäureketten.

Da kommen alternative Synthesewege gelegen. In der Proteinsynthese sind rekombinante Ansätze längst bekannt, und auch Peptide lassen sich rekombinant herstellen. Bei mk2 machen das Heerscharen an Bakterien, *Escherichia coli*, um genau zu sein. Mit dem korrekten Bauplan ausgestattet produzieren sie bereitwillig so gut wie jedes Peptid, und zwar nicht im Mikro- oder Milligramm-, sondern im Gramm-Maßstab. Denn *E. coli* wächst nicht nur in 200-Milliliter-Schüttelkolben, sondern auch in Fermentern mit mehreren Hundert Litern Volumen.

Um das fertige Protein oder Peptid aus der Bakteriensuppe aufzureinigen, werden die Zellen zunächst lysiert. An den Amino-

säureketten hängen kleine Anker – ebenfalls aus Aminosäuren –, mit deren Hilfe die gewünschten Fusionspeptide aus dem Gemisch aus Medium und Zellmatsch herausgefischt werden können. Das geht zum Beispiel über Affinitätschromatographie, ein Verfahren, das sich gut skalieren lässt und mit zumeist unbedenklichen Puffern als mobiler Phase auskommt. Nun hängen also die Wunschpeptide samt Anker an den Chromatographie-Säulen. Der Experimentator könnte jetzt klassisch eluieren, etwa durch einen Salz- oder pH-Gradienten. Aber dann hinge ja noch immer der Anker am Peptid. Das aber wollen die Forscher von mk2 Biotechnologies nicht.

„Bei großen Proteinen, im Bereich von mehreren Hundert Aminosäuren, macht so ein Synthese- und Aufreinigungs-Artefakt in der Regel nichts aus“, sagt Mangold. Anders sieht das aber bei einem nur 25 oder 30 Aminosäuren langen Polypeptid aus. Sterische Problemchen, fehlende Bindung – ein Anker aus acht, neun oder gar zehn Aminosäuren kann die Funktion des Polypeptids durchaus stören. Um ein authentisches Polypeptid zu bekommen, also eines, was seinem natürlichen Vorbild ähnelt wie ein Ei dem anderen, soll am Ende der Aufreinigung wirklich nur die vorher definierte Aminosäure-Sequenz übrig bleiben. Der Anker muss also weg.

Dafür sorgt eine Protease, die das Polypeptid noch auf der Chromatographie-Säule von seinem Anker befreit. Flugs nachgespült – und schon sammelt sich reinstes Polypeptid im Eluat, ganz ohne den Einsatz giftiger Lösungsmittel. Diese Kombination – rekombinante Synthese kurzer und mittellanger Aminosäureketten, Skalierbarkeit und unkomplizierte Aufreinigung – machen die Syntheseprodukte von mk2 kostengünstig.

Der Markt für reine, authentische Peptide in großen Mengen scheint beinahe grenzenlos, wenn man mk2 glauben darf. „Egal ob Pharma- und Kosmetikindustrie oder Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion – alle wollen weg von konventionellen, chemischen Anwendungen hin zu mehr Nachhaltigkeit und sogenannten Biologika. Da liegen für Peptide vielversprechende Anwendungsgebiete“, ist Mangold überzeugt und ergänzt: „Denkbar ist auch der Einsatz von Peptiden etwa in der Krebstherapie.“ Allerdings seien hier die regulatorischen Hürden deutlich höher als für Produkte in nicht-medizinischen Branchen. „Trotzdem haben wir auch hier bereits Projektideen, die wir mit potenziellen Partnern besprechen.“

Alles steht auf Wachstum

Noch ist alles in den Anfängen, aber es läuft: Aktuell versucht das junge Unternehmen mit verschiedenen Partnern, ihre Technologie vom Labor- in den Industriemaßstab zu hieven. Zudem haben Interessenten aus der Industrie angeklopft und tüfteln mit den Entwicklern von mk2 erste Projekte und Peptid-Kandidaten aus. Das Jahr 2021 brachte zudem weitere Highlights: Im Juli schlossen die Münchner eine Seed-Finanzierung über „mehrere Millionen Euro“ ab. Zu den Investoren gehören bekannte Größen wie Occident, Start-up-Finanzierer wie primeCROWD und SeedBlink sowie Business Angels. Und Mitte September ist mk2 in das Innovations- und Gründerzentrum für Biotechnologie (IZB) in Martinsried umgezogen.

Alles steht also auf Wachstum. Wenn jetzt noch die Colis fleißig mitwachsen – umso besser.

Sigrid März



Marco Giuman, Sebastian Mangold und Konstantinos Antonopoulos (v.li.n.re.) bringen unterschiedliche Expertise mit und sind die Köpfe von mk2 Biotechnologies.

Foto: mk2 Biotechnologies



PRODUKTÜBERSICHT: DURCHFLUSSZYTOMETER

Gegen den Strom

Neue Durchflusszytometer-Konzepte setzen sich nur langsam gegen die etablierten Techniken durch. Aufzuhalten sind sie aber wohl nicht mehr, und auf lange Sicht dürften sie in den Instrumenten die Oberhand gewinnen.

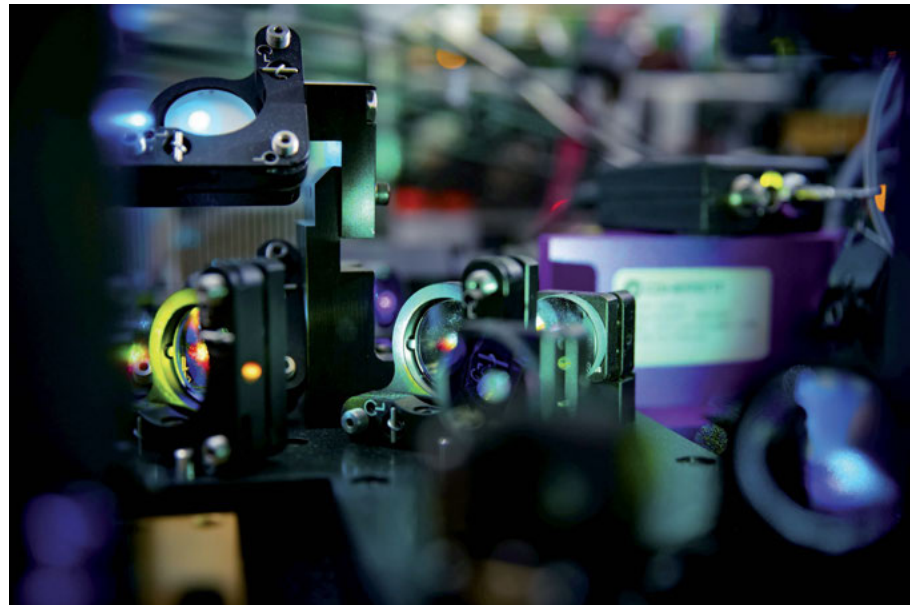
Über fünfzig Jahre ist es inzwischen her, seit die drei Pioniere der Durchflusszytometrie, Joseph R. Coulter, Wolfgang Göhde und Leonard Herzenberg, die grundlegenden technischen Prinzipien und Bauteile einführten, die noch immer in konventionellen Durchflusszytometern zu finden sind: Coulter entwickelte im Los Alamos Scientific Laboratory der University of California eine Durchflusskammer, in der fluoreszierende Zellen in einem Hüllstrom aus einer Pufferlösung hydrodynamisch fokussiert und danach mit einer Quecksilberdampf-Lampe angestrahlt werden. Göhde erfand fast zeitgleich mit seinem Kollegen Wolfgang Dittrich an der Universität Münster eine Durchflusskammer, in der die Lichtimpulse der hindurchfließenden, fluoreszenzmarkierten Zellen über ein optisches System auf einen Photoelektronenvervielfacher (Photomultiplier Tube, PMT) gelenkt werden. Herzenbergs Mannschaft an der Stanford University etablierte schließlich kurz danach Laser als Lichtquelle und versah ausgesuchte Zellen nach dem Passieren der Flusszelle mit einer elektrischen Ladung, um sie mithilfe elektrisch geladener Platten in ein Auffanggefäß sortieren zu können.

Seit den Anfängen in den späten Sechzigerjahren wurden die Nachfolge-Modelle dieser Hüllflüssigkeit-basierten Instrumente zwar Jahr für Jahr leistungsstärker und mit immer mehr Lasern ausgerüstet, um statt nur ein oder zwei, dutzende Fluoreszenzmarker gleichzeitig detektieren zu können. An der hydrodynamischen Fokussierung der Zellen oder Partikel mithilfe eines Hüllstroms hielten die Konstrukteure der großen Durchflusszytometer-Hersteller jedoch eisern fest.

Start-ups als Ideengeber

Es waren letztendlich die kleinen, zumeist von akademischen Arbeitsgruppen gegründeten Start-ups, die in den letzten Jahren mit unkonventionellen Ideen neuen Schwung in die Durchflusszytometer-Technik brachten.

Eine der Keimzellen für die Entwicklung neuartiger Durchflusszytometer ist das Los



Für die Detektion möglichst vieler Parameter benötigen klassische Durchflusszytometer jede Menge Laser, Filter, Spiegel und andere optische Komponenten. Spektrale Durchflusszytometer begnügen sich dagegen mit deutlich weniger Bauteilen.

Foto: Radboudumc

Alamos National Laboratory (LANL) in New Mexico (USA). Vor 15 Jahren konstruierte hier das Team des Physikers Gregory Kaduchak einen Durchflusszytometer, der die untersuchten Partikel oder Zellen durch akustische Wellen in der Flusszelle fokussiert. Hierzu klebten die Forscher einen Ultraschallwandler (Transducer) aus einem drei Zentimeter langen piezokeramischen Kristall in Längsrichtung an die Außenwand einer elastischen Glaskapillare. Der Schallwandler bringt die Wandung der Glaskapillare auf ihrer ganzen Länge zum Schwingen und erzeugt in ihrem Inneren eine stehende Welle, deren Knotenpunkt auf der Mittelachse der winzigen Röhre liegt. Fließende Zellen oder andere Partikel durch die Kapillare, werden sie zu dem Knotenpunkt der stehenden Schallwelle transportiert und fließen schnurgerade hintereinander aufgereiht durch die Messkammer.

Kaduchak und seine Kollegen ahnten vermutlich schnell, dass sie mit der akustischen

Fokussierung einen Volltreffer gelandet hatten, und gründeten 2006 das Start-up Acoustic Cytometry Systems. Besonders lange existierte dieses jedoch nicht. Bereits 2008 schnappte sich die inzwischen zu Thermo Fisher Scientific gehörende Biotech-Firma Invitrogen Kaduchaks Ausgründung und entwickelte aus seinem Prototypen die heutigen Attune Durchflusszytometer.

Organoide im Flow

Zu Kaduchaks ehemaliger Mannschaft am LANL gehörte auch der gelernte Molekularbiologe Steven Graves, der mittlerweile mit seiner eigenen Truppe an der University of New Mexico (UNM) neuartige Durchflusszytometer-Systeme auf die Beine stellt. Sein jüngster Coup ist eine sehr pfiffige Weiterentwicklung der akustischen Fokussierung, die es ermöglicht, auch Sphäroide oder Organoide mit einem Durchflusszytometer zu analysieren – und

gleichzeitig die Durchflussraten sehr stark erhöht. Letzteres kann man theoretisch durch ein Mikrofluidik-System mit mehreren parallel verlaufenden Kanälen erreichen. Das funktioniert aber nur für einzelne Zellen – größere Zellaggregate, wie zum Beispiel Organoide, bleiben in den winzigen Kanälen stecken und verstopfen sie. Mit einem äußerst eleganten Trick schafft es Graves Team dennoch, die Zellen auf parallel verlaufenden Bahnen zu führen, ohne sie in winzige Kanäle zu zwingen.

Die Forscher frästen hierzu eine 2,3 Millimeter breite und fünf Zentimeter lange Aussparung in eine 200 Mikrometer dicke Siliziumscheibe (Wafer) und verschlossen die hierdurch entstandene rechteckige Aussparung mit zwei Glasplättchen, die sie auf beiden Seiten des Wafers fixierten. Um Zellen in dieser sehr weiten Flusszelle akustisch fokussieren zu können, platzierten sie anschließend einen Schallwandler über der Aussparung und klebten ihn auf einer der beiden Glasplatten fest. Stellt man die Frequenz des Transducers entsprechend ein, entsteht über die ganze Breite der Durchflusskammer eine stehende Welle mit vielen einzelnen parallel angeordneten Knotenpunkten. Treten Zellen in die Kammer ein, werden sie von der Schallenergie zu den Knotenpunkten transportiert und marschieren in eng fokussierten, parallel verlaufenden Bahnen durch die Flusskammer hindurch.

Linienförmiges Laserlicht

Die übliche Optik mit einem punktförmigen Laserstrahl funktioniert bei der akustischen Fokussierung mit multiplen Knotenpunkten jedoch nicht, um fluoreszenzmarkierte Zellen zu detektieren. Die US-Amerikaner integrierten deshalb eine sogenannte Powell-Linse in den Strahlengang des Lasers, die den Laserstrahl zu einer Linie auffächert. Die Laserlinie ist ungefähr so breit wie die Flusszelle und wird knapp über dem Transducer durch die Glasplatte in die Durchflusskammer gelenkt.

2017 präsentierte die Gruppe die erste Konzeptstudie dieses sogenannten parallelen akustischen Durchflusszytometers mit Linien-fokussierter optischer Anregung (*Anal. Chem.* 89 (18): 9967-75). Ein Jahr später gründete Graves mit James Freyer, dem früheren Chef der Durchflusszytometrie am Los Alamos National Laboratory, sowie seinem Kollegen Travis Woods von der UNM das Start-up BenuBio. Dieses entwickelte den parallelen akustischen Durchflusszytometer weiter und brachte ihn in diesem Jahr als Velocity auf den Markt.

Die stehende Welle des Velocity enthält mindestens zehn Knotenpunkte und kann genauso viele Zellströme parallel fokussieren – der Durchsatz liegt bei bis zu zehn Millilitern

pro Minute beziehungsweise über 100.000 Ereignissen pro Sekunde. Die drei werkeln aber bereits an einer erweiterten Version des Velocity für die Analyse von Sphäroiden im Hochdurchsatz. Diese sogenannte High-Throughput Spheroid Screening Platform oder kurz HTSSP will das Start-up aus New Mexico im nächsten Jahr lancieren.

Zu den kreativsten Köpfen der Durchflusszytometer-Entwicklung zählt Joseph Paul Robinson, der an der Purdue University in Indiana, USA, die Cytometry Laboratories leitet. 2004 erfand Robinson die spektrale Durchflusszytometrie, die etliche Vorteile bietet – und die, wenn es nach ihrem Erfindergänge, die traditionelle Technik schon längst hätte ablösen müssen. In konventionellen Instrumenten sind bis zu sieben verschiedene Laser sowie dutzende optische Komponenten und voneinander unabhängige Detektoren nötig, um möglichst viele Fluoreszenz-Parameter parallel messen zu können. Spektrale Durchflusszytometer kommen dagegen mit einigen wenigen Bauteilen aus. Das von den fluoreszenzmarkierten Zellen in der Flusszelle emittierte Licht wird mithilfe eines optischen Dispersionselements in die Spektralfarben zerlegt und auf einen Detektor-Array aus CCDs (Charge-Coupled Devices), PMTs oder APDs (Avalanche-Photodioden) geworfen. Um die in dem Spektrum enthaltenen Farben den einzelnen markierten Zellen zuzuordnen zu können, wird es anschließend mithilfe physikalischer Berechnungen wieder entmischt.

Robinson verwendete in seinem Prototypen einen einzelnen Laser für die Anregung, ein optisches Gitter für die Farbzerlegung sowie ein PMT-Array mit 32 Kanälen für die Detektion. 2011 sicherte sich der japanische Elektronik-Riese Sony Robinsons Patent für die spektrale Durchflusszytometrie. 2013 brachten die Japaner die ersten kommerziellen Geräte heraus, die mittlerweile mit bis zu sieben Lasern ausgestattet sind und über 40 Farben detektieren und auseinanderhalten können. Das Licht wird mit Prismen oder speziellen Brechungsgittern zerlegt, für die Detektion des Spektrums nutzen Sonys Ingenieure konventionelle PMT-Arrays.

Mit einer neuartigen, von der Telekommunikation abgeschauten Detektions-Technik warten hingegen die spektralen Durchflusszytometer der kalifornischen Firma Cytek auf, die seit 2017 auf dem Markt sind. In diesen wird das emittierte Fluoreszenzlicht über halbdurchlässige (dichroitische) Spiegel in Glasfaserkabel eingespeist, die es zu einer sogenannten Coarse Wavelength Division Multiplexing (CWDM)-Demultiplexing-Einheit leiten. In der Demultiplexing-Komponente sind vor jeder APD-Photodiode ein Spiegel, ein halbdurchlässiger Langpass-Filter sowie ein Bandpass-Filter angeordnet. Das Licht tritt aus dem Glasfa-

serkabel aus und wird über einen Spiegel auf den Langpass-Filter vor der ersten APD reflektiert. Den Filter kann aber nur Licht mit einem eng begrenzten Wellenlängen-Spektrum passieren. Der restliche Teil wird von dem Langpass-Filter auf den nächsten Spiegel geworfen, der es wiederum auf den Langpass-Filter vor der zweiten Photodiode reflektiert. Dieses Spiel geht so lange weiter, bis auch die letzte Photodiode erreicht und das ganze Spektrum detektiert ist. In Cyteks Instrumenten reichen drei mit jeweils einem Detektor-Array verknüpfte Laser aus, um 24 Parameter zu bestimmen – mit fünf Lasern lassen sich bis zu 64 Parameter detektieren.

Bilder fließender Zellen

An neuartigen Durchflusszytometern basteln aber nicht nur Forscher in den USA, sondern auch in Europa. Ein aktuelles Beispiel ist die Konzeptstudie eines Hochdurchsatz-fähigen Imaging-Durchflusszytometers von Andrew deMellos Gruppe an der ETH Zürich (*Cell Reports* 34: 108824).

In bildgebenden Durchflusszytometern nimmt eine Mikroskop-Kamera Bilder der durch die Flusszelle strömenden Zellen auf. Um Bild-Verzerrungen zu vermeiden, müssen die Zellen möglichst exakt in der Bildebene fokussiert werden und mit gleichmäßiger Geschwindigkeit unterwegs sein. Die Schweizer erreichen dies mithilfe einer viskoelastischen Polyethylenoxid-Lösung, in der die Zellen durch einen Schlangenlinien-förmigen Mikrofluidik-Kanal strömen. Kurz vor dem Ende des Kanals werden sie mit einer Stroboskop-gesteuerten Lichtscheibe beleuchtet, die im Mikrosekunden-Takt flackert. Mit diesem Trick synchronisiert deMellos Team die Fluoreszenz-Anregung mit der Fließgeschwindigkeit der Zellen, die sich mit 0,05 Meter pro Sekunde bewegen. Ein Objektiv fängt das emittierte Licht ein und leitet es über eine entsprechende Optik zu einer CMOS-Kamera, die verzerrungsfreie Bilder der Zellen schießt.

Die Leistungsdaten des Züricher Imaging-Durchflusszytometers sind ziemlich beeindruckend. Bei einer vierzigfachen Vergrößerung erreicht es eine Bildrate von über 5.000 Zellen pro Sekunde – mit einer zehnfachen Vergrößerung und entsprechend großem Sichtfeld sogar 61.000. Da können selbst die besten kommerziellen Instrumente nicht mithalten, deren Durchsatz mit vierzigfacher Vergrößerung bei etwa 2.000 Zellen pro Sekunde liegt.

Mal sehen, ob die Schweizer ihren Prototypen auch so flott zu einem marktfähigen Gerät weiterentwickeln wie Graves Gruppe die akustische Fokussierung mit multiplen Knotenpunkten.

Harald Zähringer

Durchflusszytometer

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALE ZAHL DER PARAMETER	MAXIMALE EREIGNIS- RATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Amphasys Luzern (CH) www.amphasys.com Kontakt: Jörg Schrickel Tel. +41 41 5419120 info@amphasys.com	Ampha Z32	Größe, Membrankapazität und zytoplasmatische Leitfähigkeit der Zellen über Amplitude und Phase der Signale	< 5.000 eps	Marker-freie Analyse mit Impedanz-basiertem, mikrofluidischem Chip Für alle Zelltypen mit Größen zwischen 1 µm und 250 µm Bestimmung von Größe, Vitalität, Zelldifferenzierung, physiologischer Status (z.B. Wachstumsphase, Apoptose, usw.)	40.750,-
	Ampha P20	s.o.	< 5.000 eps	Wie Ampha Z32, aber für spezifische Anwendungen ausgelegt Portable Lösung, batteriebetrieben Automatisierte Datenanalyse	29.700,-
BD Biosciences – Becton, Dickinson and Company Heidelberg www.bd.com Kontakt: Tel. +49 6221 305212 Flow.support@bd.com	BD FACSLyric (CE-IVD)	Bis zu 14 Parameter mit 12 Farben plus Vorwärts-(FSC) und Seitwärtsstreichlichtdetektor (SSC) Bis zu 3 Laser	35.000 eps (sämtliche Signal-Parameter [A/W/H] parallel erfassbar)	Kleine Stellfläche, sehr leise, flexible Einsatzmöglichkeiten Vorbereitet für Automatisierung im Röhren- und Plattenbetrieb, bidirektionale Anbindung an das Laborinformationssystem und ausgestattet mit Funktionen, die die Einbindung in eine Laborumgebung nach FDA 21 Part 11 erleichtern Einfache Standardisierung und Zusammenarbeit von verschiedenen Laboren Verschiedene Konfigurationen, vor Ort aufrüstbar	Auf Anfrage
	BD FACSymphony A1	Bis zu 19 Parameter mit 16 Farben plus Vorwärts-(FSC) und Seitwärtsstreichlichtdetektor (SSC) BD Small Particle Detector Scatter (BD SPD) Bis zu 4 High-Power-Laser	10.000 eps bei stufenloser Geschwindigkeitsregulierung (sämtliche Signal-Parameter [A/W/H] parallel erfassbar)	Aussagekräftige, publikationsreife Daten mit vier leistungsstarken 100-mW-Lasern und Low-Noise-Elektronik in Verbindung mit der BD-Reflexionsoptik in kompakter Größe Meist genutzte Mess- und Analyse-Software für die Durchflusszytometrie minimiert die Einarbeitungszeit	Auf Anfrage
	BD FACSymphony A3	Bis zu 30 Parameter mit 28 Farben plus Vorwärts-(FSC) und Seitwärtsstreichlichtdetektor (SSC) Bis zu 5 High-Power-Laser	40.000 eps bei stufenloser Geschwindigkeitsregulierung (sämtliche Signal-Parameter [A/W/H] parallel erfassbar)	High-End, Low-Noise-VPX-Elektronik Automatisierte Probenverarbeitung im Hochdurchsatz mit BD High-Throughput-Sampler (HTS) Direkte Integration der High-Dimensional-Analyse mit FlowJo-Software – neue Plug-ins können auch direkt in die BD-FACSDiva-Software integriert werden	Auf Anfrage
	BD FACSMelody Zellsorter	Bis zu 11 Parameter mit 9 Farben plus Vorwärts-(FSC) und Seitwärtsstreichlichtdetektor (SSC) Bis zu 3 Laser	25.000 eps Sortiergeschwindigkeit: 10.000 eps	Kleine Stellfläche, voll automatisiert Einfach zu lernen und anzuwenden durch BD-FACSCorus-Software Sensitiver Analyser für optimale Sortier-Ergebnisse Aerosol-Management-Option (angepasste-Klasse II-Sicherheitswerkbank) Verschiedene Konfigurationen, vor Ort aufrüstbar	Auf Anfrage (geringe Anschaffungs- und Betriebskosten)
Beckman Coulter Krefeld www.beckmancoulter.de Kontakt: Michael Braun Tel. +49 49 2151 333 711 mbraun@beckman.com Kontakt: Andreas Böhmler Tel. +49 2151 333 712 aboehmler@beckman.com	CytoFlex/CytoFlex S Analyser (Ru0)	6–15 Parameter, 1–4 Laser	30.000 eps	Kompaktes, einfach zu bedienendes Forschungs-Durchflusszytometer mit Absolutzellzahlbestimmung Hohe Sensitivität und Auflösung der Fluoreszenzsignale CytExpert-Software, intuitive Forschungs-Software, leicht zu lernen und zu nutzen V-SSC-Parameter, ideal zur Detektion von Mikropartikeln Mehr als 50 verschiedene Ausstattungsvarianten, modular und aufrüstbar	Auf Anfrage
	CytoFlex LX Analyser (Ru0)	16–23 Parameter, 4/5/6 Laser	30.000 eps	Verschiedene Ausstattungsvarianten, modular und aufrüstbar High-End-Forschungs-Durchflusszytometer mit den oben beschriebenen Besonderheiten Bis zu 6 Laser erhöhen Flexibilität bei der Auswahl der Fluorochrome Plattenloader optional Integration in Automationsysteme	Auf Anfrage
	CytoFlex SRT The CytoFlex that Sorts (Ru0)	7–17 Parameter, 2/3/4 Laser	40.000 eps	4-Wege-Mixed-Mode-Sortierfähigkeit Einzelzellaufgabe auf Objektträger oder frei definierbaren Formaten bis zum 384-Well-Format inkl. Index-Sorting möglich Aerosol-Absaugung und optionale Sicherheitswerkbank	Auf Anfrage
	MoFlo Astrios EQ Series High End Sorter (Ru0)	Bis zu 51 Parameter (44 Parameter simultan) 2–7 Laser	70.000 eps im Sortier-Modus 100.000 eps im Analyse-Modus	6-Wege-Mixed-Mode-Sortierfähigkeit Sortierung in 96-, 384- und 1.536-Well-Platten inkl. Index-Sorting möglich Vorwärtsstreichlicht-Detektion mit wechselbaren Aperturen auf einem (EQs) oder zwei PMTs (EQ) Integration in Automationsysteme möglich	Auf Anfrage
	Aquios CL Flow Cytometry System (CE/IVD)	Durchflusszytometer inkl. Probenvorbereitung Bis zu 8 Parameter (1 Laser)	Ca. 200 Proben pro Tag (für Immunstaten)	Kombination aus Durchflusszytometer und Probenvorbereitung Arbeitet mit primären Probenröhrchen; keine manuelle Probenvorbereitung notwendig Vollumfängliches QC-Konzept inkl. barcodierter Reagenzien Aquios-Designer-Software (CE/IVD) zur automatisierten Abarbeitung kundenspezifischer Tests	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALE ZAHL DER PARAMETER	MAXIMALE EREIGNIS- RATE	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Beckman Coulter (Forts.) Kontakt: Michael Braun Tel. +49 2151 333 711 mbraun@beckman.com	Navios EX Analyser (CE/IVD)	Bis 12 Parameter und 3 Laser	25.000 eps	Multi-Carousel-Loader für 32 Probenröhrchen CE/IVD Navios-Software mit 20-bit-Datenformat zur Kompensation der Listmode-Daten mit integriertem QC-Modul Vollautomatische Mess- und Auswerte-Software Applikations-bezogenes Autosetup 2 unterschiedliche Forward-Scatter-Winkel	Auf Anfrage
	DxFLEX (CE/IVD)	6–15 Parameter, 1–3 Laser	30.000 eps	Kompaktes, einfach zu bedienendes Durchflusszytometer für die Routine-Diagnostik Intuitive, leicht zu lernende Software 25 Millionen Events pro File 4 verschiedene Ausstattungsvarianten, modular und aufrüstbar	Auf Anfrage
BenuBio Albuquerque, (USA) www.bennubio.com Kontakt: Tel. +1 505 246 6901 info@bennubio.com	Velocyte	--	Bis zu 200.000 eps	Analyse von Zellaggregaten mit mehr als 50 Mikrometern Durchmesser Analyse von Partikeln bis 1 Millimeter Größe Akustische Fokussierung, Probe kann wiederverwendet werden	Auf Anfrage
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. +49 89 31884393 Info.sales.lsg@bio-rad.com	ZE5	30	100.000 eps	Integrierter Universal-Loader für Röhrchen und Platten High-Throughput-Modus (96 Well Platte <10 min) Hochautomatisiert, kann in eine Laborstraße eingefügt werden	Auf Anfrage

4:13 PM SEP 1, 2021

THE MOMENT YOU SHARE
YOUR DISCOVERY WITH
THE WORLD_

FROM SMALL PARTICLES TO A BROAD SPECTRUM OF PHENOTYPING.



BD FACSymphony™ A1 Cell Analyzer

Start immediately with premium BD FACSymphony™ instrument technology in a compact size. Enhance detection sensitivity with four high-powered 100 mW lasers and low-noise electronics. Analyze small particles such as extracellular vesicles with the new BD™ Small Particle Detector. Profit from automated sample processing option in high-throughput mode. Supported by our team of flow experts backed by over 45 years of expertise.

Discover the new BD at bdbiosciences.com/en-eu



Class I Laser Products.

For Research Use Only. Not for use in diagnostic or therapeutic procedures.

BD, the BD Logo and FACSymphony are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. © 2021 BD. All rights reserved. BD-39922

Durchflusszytometer

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALE ZAHL DER PARAMETER	MAXIMALE EREIGNIS- RATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Bucher Biotec Basel (CH) www.bucher.ch Kontakt: Tel. +41 61 269 11 11 info@bucher.ch <i>Hersteller: Agilent</i>	NovoCyte Advanteon / Quanteon / Penteon	32	100.000 eps	Präzise Volumetrie Neueste Detektionstechnologie Anpassbarer Universal-Sample-Loader	Auf Anfrage
Cytek Biosciences Amsterdam (Niederlande) www.cytekbio.com Kontakt: Knut Petkau Tel. +49 171 8460557 kpetkau@cytekbio.com	Cytek Aurora Full Spectrum	41 Parameter (3 Laser) bis 67 Parameter (5 Laser)	35.000 eps	Full Spectrum Profiling (FSP) ermöglicht Einsatz ähnlicher Farbstoffe Hohe Auflösung durch patentierte Optik Standardisierter Geräte-QC ermöglicht einfache Reproduzierbarkeit der Analysen	Auf Anfrage
	Cytek Northern Lights Full Spectrum	16 bis 41 Parameter (1 bis 3 Laser)	35.000 eps	FSP, hohe Auflösung durch patentierte Optik Standardisierter Geräte-QC ermöglicht einfache Reproduzierbarkeit der Analysen	Auf Anfrage
	Cytek Northern Lights CLC Full Spectrum	16 Parameter (1 Laser) bis 41 Parameter (3 Laser)	35.000 eps	CE-IvD, FSP Hohe Auflösung durch patentierte Optik Standardisierter Geräte-QC ermöglicht einfache Reproduzierbarkeit der Analysen	Auf Anfrage
	Cytek Aurora CS Full Spectrum High End Cell Sorter	41 Parameter (3 Laser) bis 67 Parameter (5 Laser)	25.000 eps für 5 Laser	FSP, 6-Wege-Sortierung Einfacher Experiment-Transfer von Analyzer auf Sorter durch identische Optik Kompakte Bauform	Auf Anfrage
Fluidigm San Francisco (USA) www.fluidigm.com Kontakt: marketing-europe@ fluidigm.com	CyTOF XT	135	500 eps	Automatischer 24-Stunden-Betrieb Nur ein Set-up pro Tag nötig Automatische Resuspendierung pelletierter Proben	Unter 400.000,-
HB Instruments Köln www.h-net.com Kontakt: Marcus Rothe Tel. +49 2261 502946820 marcus.rothe@h-net.com	On-Chip Sort	6	4.000 eps	Mikrofluidik-Cell-Sorter 20–1.000 µl Probenvolumen	Auf Anfrage
Luminex Corporation A Diasorin Company Austin (USA) www.luminexcorp.com Kontakt: Carsten Ludwig Tel. +49 1752673166 cludwig@luminexcorp.com	Guava Muse Cell Analyzer	3 Parameter, Grüner Laser	100 Proben pro Stunde	Einfach zu bedienende Plattform für schnelle Zell-analyse Verschiedene Konfigurationen	Auf Anfrage
	Guava easyCyte Flow Cytometers (Single Loader, SL)	1–3 Laser, 14 Kanäle	100 Proben pro Stunde	Günstig und einfach zu bedienen Keine Hüllflüssigkeit, wenig Abfall	Auf Anfrage
	Guava easyCyte Flow Cytometers (High Through- put, HT)	1–3 Laser, 14 Kanäle	130 Proben pro Stunde	Günstiger und einfach zu bedienender Benchtop-Durch-flusszytometer Keine Hüllflüssigkeit, wenig Abfall	Auf Anfrage
	Amnis Cell- Stream Flow Cytometer	22 Parameter	96 Proben pro Stunde	Erfüllt 21 CFR Part 11 Einfaches, anpassbares Setup für Experimente in Einzel-Tubes oder 96-Well-Platten inkl. Analyse-Software Event-Galerie und Aspekt-Verhältnis erleichtern Visualisierung, Verifikation, Problembelie-bung sowie Diskriminierung von Dubletten Intuitive Plotting-Parameter und Schwellenwerte	Auf Anfrage
	Amnis FlowSight Flow Cytometer	12 Parameter, 1–4 Laser	30 Proben pro Stunde	Erfüllt 21 CFR Part 11 Hohe Empfindlichkeit, mehrfar-bige Zell-Bilder ermöglichen visuelle Verifikation und Bildanalyse, 20x-Objektiv Maschinelles Lernen und Feature Finder 96-Well-Autosampler	Auf Anfrage
	Amnis Image- Stream MKII Flow Cytometer	Bis zu 12 Parameter, 1–6 Laser	30 Proben pro Stunde	Erfüllt 21 CFR Part 11 Hohe Empfindlichkeit, mehrfar-bige Zell-Bilder ermöglichen visuelle Verifikation und Bildanalyse, 40x-, 20x- und 60x-Objektiv Maschinelles Lernen und Feature Finder 96-Well-Autosampler	Auf Anfrage

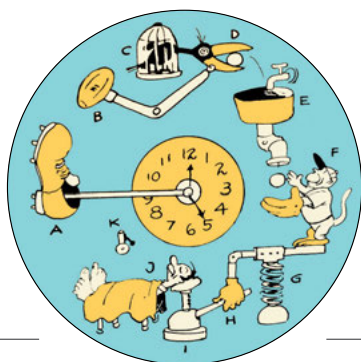
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALE ZAHL DER PARAMETER	MAXIMALE EREIGNIS- RATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO	
Miltenyi Biotec Bergisch Gladbach www.miltenyibiotec.com Kontakt: Michel Bremer Tel. +49 2204 8306 6653 macssales@miltenyi.com	MACSQuant Analyzer 10	10 Parameter	15.000 eps	Kompaktes Durchflusszytometer mit automatisierter Bearbeitung von Proben aus Einzelröhrchen, 24-Tube-Racks und 96-Well-Platten Automatisierte Funktionen Multi-Instrument-Alignment und automatisierte Datenanalyse	Auf Anfrage	
	MACSQuant Analyzer 16	16 Parameter	15.000 eps	Siehe MACSQuant Analyzer 10 14 Fluoreszenzkanäle für optimale Flexibilität bei Multiparameter-Messungen Integrierte magnetische Säule zur Voranreicherung, um auch seltene Zellen ideal darstellen zu können Violette Seitwärts-Streulicht zur Detektion kleiner Partikel	Auf Anfrage	
	MACSQuant VYB	10 Parameter	15.000 eps	Siehe MACSQuant Analyzer 10 561-nm-Laser verbessert die Detektion von PE und dessen Tandem-Konjugaten Zeitgleiche Messung verschiedener fluoreszenter Proteine Zubehör für erweiterte Puffer-Zufuhr verfügbar	Auf Anfrage	
	MACSQuant X	10 Parameter	15.000 eps	Kompaktes Durchflusszytometer mit hoher Geschwindigkeit (<15 min/96-Well, <60 min/384-Well) und Verlässlichkeit für Hochdurchsatz-Screening von 1 bis 384 Proben Automatisierte Funktionen Einfache System-Einbindung	Auf Anfrage	
	MACSQuant Tyto Cell Sorter	10 Parameter	55.000 eps Ventilsteuerung bis zu 30.000-mal pro Sekunde	Kompakter, einfach zu bedienender Zellsortierer für Multiparameter-Sortierung auf der Laborbank Mikrochip-basiertes Prinzip ermöglicht besonders schonende Zellsortierung Zellsortierung in steriler Einwegkartusche für höchste Bediener- und Probensicherheit	Auf Anfrage	
OLS Omni Life Science Bremen www.ols-bio.de Kontakt: Thorsten Rieling Tel. +49 170 448 7642 thorsten.rieling@ols-bio.de	NovoCytte Penteon Flow Cytometer (RUO)	5 Laser, 30 Fluoreszenzkanäle plus FSC & SSC	Bis zu 100.000 eps	Hohe Sensitivität durch siPM-Detektoren Präzise Fluidik zur Bestimmung der Partikelkonzentrationen ab einer Größe von 100 nm Automatisierter Hochdurchsatz bis zur 384-Well-Platte	Auf Anfrage	
	NovoCytte Quanteon Flow Cytometer (RUO)	4 Laser, bis zu 25 Fluoreszenzkanäle plus FSC & SSC	Bis zu 100.000 eps			
	NovoCytte Advanteon Flow Cytometer (RUO)	3 Laser, bis zu 21 Fluoreszenzkanäle plus FSC & SSC	Bis zu 100.000 eps			
Sony Europe Surrey (Großbritannien) www.sony.com Kontakt: SESSalesSupport@sony.com	ID7000 Spectral Cell Analyzer	44 oder mehr	40.000 eps	Konfigurierbar mit bis zu sieben Lasern (320–808 nm) und 186 Detektoren Spektraler Durchflusszytometer	Auf Anfrage	
	SP6800 Spectral Analyzer	66 Fluoreszenz-Kanäle, FSC, SSC, Zellposition	10.000 eps (Stand.); 20.000 eps (Max.)	Spektraler Durchflusszytometer für die Forschung Benutzerfreundliche Software	Auf Anfrage	
	SA3800 Spectral Analyzer	FSC, SSC, 32 Fluoreszenz-Kanäle	20.000 eps	Automatisierbar Benutzerfreundliche Software	Auf Anfrage	
Sysmex Deutschland Norderstedt www.sysmex.de Kontakt: Maïke Rieks Tel. +49 152 546 120 82 Rieks.Maïke@sysmex.de	CyFlow Cube 6	6	15.000 eps	Verschiedene Konfigurationen möglich	Auf Anfrage	
	CyFlow Cube 8	8	15.000 eps			
	CyFlow Cube 6 V2m	5	15.000 eps		Spezialgerät für die mikrobiologische Analyse und Qualitätskontrolle	Auf Anfrage
	CyFlow Ploidie Analyser	4	15.000 eps		Spezialgeräte für Ploidiegrad- und Genombestimmung	Auf Anfrage
	CyFlow Space (Ploidie)	4	15.000 eps		Spezialgeräte für Ploidiegrad- und Genombestimmung	Auf Anfrage
XF-1600	12	50.000 eps	Spezialgerät klinische Diagnostik	Auf Anfrage		
Thermo Fisher Scientific Darmstadt www.thermofisher.com Kontakt: orders_germany@thermofisher.com Tel. +49 0800 083 0902	Invitrogen Attune CytPix Flow Cytometer	16	35.000 eps	Bildgebendes Durchflusszytometer Mit integrierter Hellfeldkamera zur Aufnahme von bis zu 6.000 Bildern/Sekunde Analyse aus 96- und 384-Well Platten möglich	Auf Anfrage	
Zellmechanik Dresden www.zellmechanik.com Kontakt: Daniel Klaue Tel. +49 351 41884433 info@zellmechanik.com	AcCellerator	26	1.000 eps	Messung von Zellverformung (mechanische Zelleigenschaften) Foto von jedem Event Markierungsfrei	Ab 103.000,-	

In der Produktübersicht der Ausgabe 10/2021 (Plasmid-Präparations-Kits) fehlten die Produkte der Firmen Biozol und Carl Roth. Hier reichen wir sie nach:

Plasmid-Präparations-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAXIMALE AUSBEUTE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Biozol Diagnostica Eching www.biozol.de Kontakt: Tel. +49 89 3799 6666 info@biozol.de	Plasmid Miniprep Kit I	8–12 µg Plasmid-DNA aus 1 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> in maximal 20 Minuten	273,-
	Plasmid Miniprep Kit II	8–12 µg Plasmid-DNA aus 1 ml / 30–80 µg aus 5–12 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> in maximal 20 Minuten	273,-
	Plasmid Midi Kit I	150–250 µg Plasmid-DNA aus 50 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> in maximal 60 Minuten	330,-
	Plasmid Midi Kit II	200–400 µg Plasmid-DNA aus 100 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> in maximal 60 Minuten Puffer ohne chaotrope Salze	374,-
	Plasmid ezFilter Midi Kit I, Centrifuge	150–250 µg Plasmid-DNA aus 50 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> Puffer ohne chaotrope Salze	343,-
	Plasmid ezFilter Mega3 Kit	3–4 mg Plasmid-DNA aus 500 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> Puffer ohne Guanidinium-Salze	895,-
	Express Plasmid Midiprep Kit (25 min)	1.000 µg Plasmid-DNA aus 50–80 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> Puffer ohne chaotrope Salze	343,-
	96-well Plasmid ezFilter Mini Kit	8–12 µg Plasmid-DNA pro Well	96 Plasmid-Minipreps in einer Stunde	374,-
	ToxOut Endofree Plasmid Mini Kit	8–12 µg Plasmid-DNA aus 1 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i> Endotoxin-freie Plasmid-DNA Für die Transfektion Endotoxin-sensitiver Zelllinien sowie Mikroinjektion	248,-
	Plasmid DNA Extraction and Purification Kit	Ca. 10–20 µg Plasmid-DNA aus ca. 2,0–5,0 ml	Extraktion aus Bakterienkulturen Automatische Nukleinsäure-Extraktion	374,-
	MagPure 96-Well Plasmid Purification Kit	10–15 µg Plasmid-DNA aus 1 ml	Extraktion aus Bakterienkulturen Magnetische-Bead-Technology kombiniert mit alkalischer SDS-Lyse Parallele Reinigung von 96 Proben	1.337,-
	Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep I	0,01–0,3 ng 2-µ-basierter Plasmide aus 1,5 ml	Extraktion aus <i>S. cerevisiae</i> , <i>C. albicans</i> und <i>S. pombe</i>	106,-
	Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep II	0,01–0,3 ng 2-µ-basierter Plasmide aus 1,5 ml	Extraktion aus <i>S. cerevisiae</i> , <i>C. albicans</i> , <i>S. pombe</i>	138,-
	ZR Plasmid Miniprep-Classic Kit	25 µg Plasmid-DNA aus ≥30 µl	Extraktion aus <i>E. coli</i> Endotoxin-freie (<50 EU/µg) Plasmid-DNA	109,-
	Zyppy Plasmid Miniprep Kit	25 µg Plasmid-DNA aus ≥30 µl	Extraktion aus <i>E. coli</i> Pellet-freie, modifizierte alkalische Lyse	65,-
	ZR BAC DNA Miniprep Kit	1 µg aus 3 ml Kultur	Extraktion aus <i>E. coli</i> von BAC-Plasmiden oder anderen großen Plasmiden (z.B. PAC)	99,-
	ZR Plasmid Miniprep-Classic Kit	Bis zu 25 µg pro Präparation	Extraktion aus <i>E. coli</i>	672,-
	Zyppy-96 Plasmid MagPrep Kit	Bis zu 5 µg pro Präparation	Hochdurchsatz (96-Well) Pellet-freier Plasmid-DNA-Kit	315,-
	ZymoPURE II Plasmid Midiprep	400 µg Plasmid-DNA	Extraktion aus <i>E. coli</i> Einfache 20-Minuten-Midipreps Endotoxin-frei, Vakzin-Grade, für Transfektion geeignet	241,-
	RPM Yeast Plasmid Isolation Kit	10 µg Plasmid-DNA aus 1,5 ml	Extraktion aus Hefen und Pilzen	555,-
QuickClean II Plasmid Miniprep Kit	20 µg Plasmid-DNA aus 1–5 ml	Extraktion aus <i>E. coli</i>	114,-	
Plasmid MidiPREP BioSeparation Kit	250 µg Plasmid-DNA	Extraktion aus Bakterienkulturen	554,-	
Gram Bacteria DNA Purification Kit	3–4 µg aus 1 ml	Extraktion aus Gram-positiven Bakterien	1.108,-	
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Frau Hübner Tel. +49 721 5606 1034 lifescience@carlroth.de	Roti Prep Plasmid Mini-XL	60–70 µg/Säule	Präparation aus 5–15 ml Bakterienkultur Präparation innerhalb von 20 Minuten Bindekapazität des Säulenfilters: circa 80 µg Plasmid-DNA	26,50 bis 349,-



Neue Produkte

OLIGO-SYNTHESE

DNA-Printer

Name und Hersteller:
Syntax von DNAscript

Technik: Der DNA-Printer synthetisiert DNA enzymatisch mithilfe einer modifizierten Terminalen Desoxynukleotidyl-Transferase (TdT) sowie dNTPs, die mit speziellen terminalen Schutzgruppen versehen sind. Die TdT knüpft das jeweils gewünschte dNTP an das 3'-Ende einer immobilisierten initialen DNA (iDNA). Nach Entfernen der Schutzgruppe unter leicht sauren Bedingungen beginnt jeweils der nächste Syntheszyklus.



Vorteile: Das System aus DNA-Printer, Reagenzien, Verbrauchsmaterialien sowie Steuerungs-Software ist innerhalb von 15 Minuten betriebsbereit. Es synthetisiert ein 20mer-Oligo in ungefähr sechs Stunden, für ein 60mer benötigt es etwa 13 Stunden. Nach der Synthese werden die Oligos automatisch gereinigt und quantifiziert.

Mehr Informationen:
Tel. +33 1 84 88 02 42
www.dnascript.com

ZELL-ANALYSE

Nano-Injektor

Name und Hersteller:
SU10 Single Cellome Unit
von Yokogawa

Technik: Das in ein Mikroskop integrierbare System penetriert einzelne Zellen automatisch und injiziert gewünschte Substanzen oder Gen-Editing-Tools.

Vorteile: Die verwendete Nanopipette hat nur einen Durchmesser von einigen dutzend Nanometern und ist deutlich kleiner als die penetrierte Zelle. Die Injektion ist minimal-invasiv und auch für die Manipulation lebender Zellen geeignet. Das System detektiert die Zelloberfläche vor der Penetration automatisch. Der automatische Nano-Injektor erreicht einen Durchsatz von etwa einer Zelle pro zehn Sekunden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2102 4983 0
www.yokogawa.com



SEQUENZIERUNG

Farbstoffe

Name und Hersteller:
ProDye Terminator Sequencing System
von Promega

Technik: Die Sanger-Sequenzierung ist noch immer der Goldstandard der DNA-Sequenzanalyse. Sie wird für die *De-novo*-Sequenzierung, Re-Sequenzierung, Mutationsanalysen, mitochondriale Sequenzierung oder zur Bestätigung von Next-Generation-Sequencing(NGS)-Daten verwendet. Das System verwendet eine thermostabile DNA-Polymerase und basiert auf gängigen Fluoreszenzfarbstoffen für die Sanger-Sequenzierung.

Vorteile: Das System ist mit jeder Kapillarelektrophorese(CE)-Plattform kompatibel.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6227 6906 291
www.promega.de

IV-DIAGNOSTIK

qPCR-Geräte

Name und Hersteller:
CFX Opus 96 und 384 Dx von Bio-Rad

Technik: Die Real-Time-PCR-Systeme für die *In-vitro*-Diagnostik können fünf beziehungsweise vier Ziele pro Well detektieren. Die Bedingungen der qPCR lassen sich mit der integrierten Gradienten-Funktion optimieren.

Vorteile: Die Instrumente ermöglichen eine präzise Quantifizierung der untersuchten Proben. Sie lassen sich mit der integrierten Software einfach bedienen und durchlaufen exakt gesteuerte thermische Zyklen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 89 3188 4393
www.bio-rad.com





Illustr.: Anal. Methods

Methoden-Special: Isothermale Amplifikations-Verfahren

Dem Goldstandard auf den Fersen

Beim Nachweis von Nukleinsäuren galt die PCR lange Zeit als Maß aller Dinge. Doch isothermale Amplifikations-Methoden können es inzwischen mit dem Klassiker aufnehmen.

Die PCR gilt als Goldstandard zum Nachweis von DNA oder zuvor revers transkribierter RNA. Allerdings ist die altbewährte Methode auch umständlich, denn man benötigt einen Thermocycler, der die Temperatur innerhalb eines PCR-Zyklus sehr schnell anpasst. Die Geräte sind teuer und oft auch unhandlich, außerdem dauert das Abarbeiten aller Zyklen schon mal ein oder zwei Stunden – je nach Länge des nachzuweisenden Targets muss man der Polymerase ausreichend Zeit für die Amplifikation der DNA lassen. Erst danach können die Doppelstränge wieder aufgeschmolzen werden.

Isothermale-Amplifikations-Verfahren laufen dagegen bei gleichbleibender Temperatur ab – im Idealfall müssen im Verlauf der Amplifikation auch keine Puffer gewechselt werden. Schon 1990 entwickelten Thomas R. Gingeras und Kollegen am Salk Institute Biotechnology in San Diego mit der Self-sustained Sequence Replication (3SR) eine Amplifikati-

onstechnik, die konstant bei 37 Grad Celsius abläuft – die Forscher wiesen damit HI-Viren nach (*Ann. Biol. Clin.* 48(7): 498-501). Ein Primer, der um eine Promotor-Sequenz verlängert ist, an die sich die T7-RNA-Polymerase anlagern kann, bindet bei 3SR zunächst an das RNA-Target. Nach Zugabe von Reverser Transkriptase entsteht DNA. Anschließend wird die RNA verdaut, und ein zweiter, ebenfalls mit einer T7-Promotorsequenz versehener Primer bindet in Gegenrichtung an die DNA. Danach transkribiert man beide Stränge mithilfe der Promotor-Sequenz sowie durch Zugabe von T7-RNA-Polymerase wieder zu RNA. Es entstehen zwei RNA-Stränge, die wiederum revers transkribiert werden. Jedes Mal verdoppelt sich dabei die Menge an DNA in der Probe.

Obwohl kein Temperaturwechsel notwendig ist, muss man zwischen den einzelnen Schritten RNA verdauen, um RNA-DNA-Duplets aufzulösen. Anschließend wird die

RNA wieder synthetisiert, sodass man ebenfalls Zyklen abarbeitet.

Auch zirkuläre Templates lassen sich isothermal vermehren: Zufallprimer binden am einzelsträngigen Ring, eine stangverdrängende Polymerase verlängert sie. Die Reaktion läuft wieder und wieder um den Template-Ring herum und erzeugt eine einzelsträngige und immer länger werdende lineare DNA. Auf dem Einzelstrang wiederholt sich etliche Male die Sequenz des Templates. Man bezeichnet diese Technik als Rolling-Circle-Amplifikation (RCA), die Menge synthetisierter DNA wächst jedoch nicht exponentiell, sondern nur linear.

Liegt ein doppelsträngiges Template als Ausgangsmaterial vor, muss der Strang auseinander geschoben werden, während die Polymerase einen Primer verlängert. Man verwendet deshalb strangversetzende beziehungsweise Strand-Displacement-

Polymerasen. Bereits 1992 stellten Walker und Kollegen in *PNAS* eine Strand Displacement Amplification (SDA) vor (89(1): 392-6). Ein doppelsträngiges Target-Template wird bei dieser initial aufgeschmolzen. Anschließend bindet ein Primer, der um eine sogenannte Nicking-Sequenz verlängert ist. Am neu entstandenen Doppelstrang kann hier später ein Nicking-Enzym schneiden. Dieses Enzym durchtrennt nur einen Strang, sodass wieder ein Primer binden kann. Die strangversetzende Polymerase fügt dann komplementäre Basen an und schiebt den anderen Doppelstrang beiseite. Diesem Strang fehlt die Nicking-Sequenz – da der Primer später wieder bindet, wird sie in der nächsten Kopie erneut eingefügt.

Einen Überblick über die Geschichte der isothermalen Amplifikation mit übersichtlichen Schemata liefert ein kürzlich vorab online erschienenes Review von Jörn Glöckler *et al.* (*Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 56(6): 543-86).

Die Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) ist derzeit die bekannteste Methode zur isothermalen Amplifikation – 60 Prozent der bis 2019 veröffentlichten Publikationen zur isothermalen Amplifikation drehten sich um LAMP, stellen Lisa Becherer und ihre Kollegen vom Institut für Mikrosystemtechnik – IMTEK der Universität Freiburg in ihrem 2020 erschienenen Review fest (*Anal. Methods* 12: 717-746).

Mitautor an dieser Übersicht zur LAMP ist auch der Biochemiker Sieghard Frischmann, der die Produktentwicklung bei der Mast Diagnostica GmbH leitet, der deutschen Niederlassung der Mast Group Ltd. Schwerpunkt seiner Arbeit ist die Infektionsdiagnostik, für den Erregernachweis optimiert sein Team auch die LAMP.

Konstante Temperatur

LAMP findet bei einer gleichbleibenden Temperatur zwischen 60 und 65 Grad Celsius statt, 63 Grad seien recht typisch, so Frischmann. „Die DNA ist bei dieser Temperatur in einem semistabilen Zustand. Es liegen sowohl doppelsträngige als auch einzelsträngige Abschnitte vor.“ Unter diesen Bedingungen ist einerseits Primer-Annealing möglich, andererseits lässt sich die doppelsträngige DNA auch leicht aufschmelzen.

Als DNA-Polymerase verwendete man in der ursprünglichen LAMP Bst-DNA-Polymerase aus *Geobacillus stearothermophilus*, die auch in anderen isothermalen Amplifikations-Verfahren eingesetzt wird. Heute nutzt man die Bsm-DNA-Polymerase aus *Bacillus smithii*. Beides sind Strand-Displacement-Polymerasen.

„Weil die Temperaturen nicht so hoch sind wie bei einer PCR, können wir zeitgleich auch

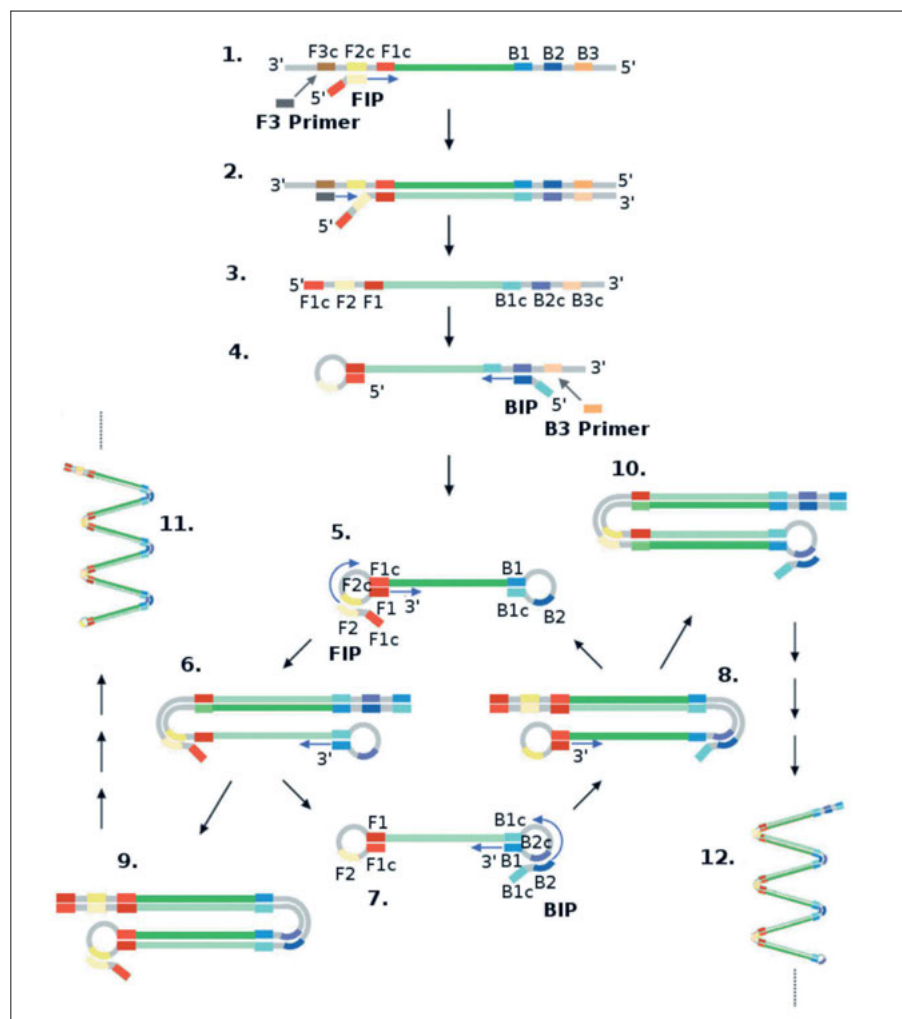
eine Reverse Transkriptase zugeben, um Sequenzen aus RNA-Erregern oder anderen RNA-Targets zu amplifizieren“, fährt Frischmann fort. Dafür muss man keine Puffer wechseln oder pipettieren, bestätigt er. „Das läuft alles in einem Reaktionsansatz ab.“

Die Amplifikation geht wie bei der PCR immer von DNA aus. Für die LAMP benötigt man mindestens vier Primer, die Reaktion lässt sich aber durch weitere Primer beschleunigen. In der einfachsten LAMP-Variante setzt man zwei innere und zwei äußere Primer ein, jeweils einen für die Forward- und einen für die Reverse-Richtung. Die inneren Primer sind jeweils um eine kurze Sequenz verlängert – hierzu gleich mehr. Innere und äußere Primer binden an das Template. Weil gleichzeitig auch der benachbarte äußere Primer durch die Polymerase verlängert wird, drängt die Polymerase aufgrund ihrer strangversetzenden Eigenschaft den vom inneren Primer initiierten Einzelstrang beiseite. An diesen Einzelstrang setzen innere und äußere Primer der entgegengesetzten Richtung an, und wieder wird der vom inneren Primer gestartete Strang verdrängt.

Die kurzen Verlängerungen der beiden inneren Primer sind komplementär zu einem Stück des Targets. Der entstandene Einzelstrang paart daher mit sich selbst und formt eine Schleife. Weil auf der anderen Seite ebenfalls ein komplementärer Überhang zu einem anderen Stück Target-Sequenz sitzt, entsteht auch hier eine Schleife. Diese beiden Loops geben dem Strang das Aussehen einer Hantel.

Hantel als Vorlage

Die Hantel ist der Ausgangspunkt für eine exponentielle Amplifikation. Beide inneren Primer binden wieder gleichzeitig, und in der Folge entstehen weitere und auch längere Einzelstränge mit Schleifen, die wieder Vorlage für neue Amplifikationen sind. „In den Loops kann man weitere Primer einsetzen und die Reaktion damit beschleunigen“, so Frischmann. Denn bei der LAMP gibt es keine einzelnen Zyklen, die Reaktionen laufen kontinuierlich und zeitgleich ab. Wo Primer passende Ziele finden, binden sie auch und sorgen für eine Amplifikation. Daher beschleunigt sich



Im einfachsten Fall benötigt man für die LAMP nur zwei innere (FIP, BIP) sowie zwei äußere Primer (F3, B3).

Schema: TH Wildau

die Reaktion, je mehr Primer ins Spiel kommen, häufig sind es sechs bis acht.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die neu entstehende DNA nachzuweisen. „Die ursprünglich entwickelte LAMP ließ sich visuell auswerten“, weiß Frischmann. „Die Reaktionspuffer waren so konzipiert, dass eine Trübung einsetzte, je länger die Reaktion lief.“ Somit gab es ein zuverlässiges Ja-oder-Nein-Resultat. Man konnte den Grad der Trübung, der mit der Ausgangskonzentration des Targets korreliert, aber auch turbidimetrisch bestimmen. Dies sei aber ein indirekter Nachweis gewesen, denn die Trübung war nicht unmittelbar gekoppelt an die Replikation der DNA.

Hierin sieht Frischmann auch einen der Gründe, warum die klassische PCR die Nase weiterhin vorn behielt, obwohl LAMP bereits im Jahr 2000 von Notomi *et al.* vorgestellt worden war (*Nucleic Acids Res.* 28(12): E63). Mit der Real-Time-PCR lässt sich nämlich direkt verfolgen, welche Menge an PCR-Produkt neu entsteht. „In der Molekularbiologie hat man den Anspruch, dass das erhaltene Signal auch unmittelbar widerspiegelt, was sich auf Amplifikations-Ebene gerade tut“, so Frischmann.

Erste Schritte seien dann Farbstoffe gewesen, die in die DNA interkalieren, zum Beispiel SYBR Green. Inzwischen ist diese direkte Kopplung des Signals an die LAMP-Reaktion kein Problem mehr. Vielmehr sind LAMP-Tüftler aus aller Welt derzeit sehr kreativ und entwickeln neue, in der Regel Fluoreszenz-basierte Methoden zur Quantifizierung.

Eine Technik stellte Becherer in ihrer Doktorarbeit vor. Sie benutzt sogenannte Mediator-Displacement-Sonden (MD-Sonden) und spricht daher von der MD-LAMP. Eine Sonde besteht aus einem Forward-Loop-Primer mit einer zum Target komplementären Sequenz sowie einer 5'-Verlängerung, an die wiederum der Mediator komplementär gebunden ist. Der Mediator wird einzelsträngig abgetrennt, sobald der Primer sein Ziel findet und bindet.

Universeller Reporter

Das eigentliche Signal während der MD-LAMP geht von einem universellen Reporter aus: einem haarnadelförmigen DNA-Stück, an das ein Fluorophor gebunden ist. Allerdings sitzt nahe dem Fluorophor ein Quencher, der die Fluoreszenz unterdrückt. Das 3'-Ende dieser Haarnadel hängt aber ein wenig über und ist hier komplementär zum freischwimmenden Mediator. Bindet Letzterer an den Reporter, so drängt er den Quencher beiseite und das Fluorophor leuchtet (falls es angeregt wird). Reporter und Mediator sind also unabhängig vom Target. Lediglich der Loop-Forward-Primer, der gemeinsam mit dem Mediator die MD-Sonde bildet, muss an das Target ange-



Sieghard Frischmann von Mast Diagnostica optimiert die LAMP für den Nachweis von Infektionserregern.

Foto: Mast Diagnostica

passt werden. Das Prinzip der MD-LAMP ist im Review von Becherer *et al.* erläutert und schematisch dargestellt.

Vergangenes Jahr haben Becherer und Co., ebenfalls in Kooperation mit Frischmann und Mast Diagnostica, einen von der MD-LAMP abgeleiteten Multiplex-Nachweis für zwei bakterielle Krankheitserreger vorgestellt (*Emerg. Infect. Dis.* 26(2): 282-8). Detektieren wollten die Forscher *Treponema pallidum* oder *Haemophilus ducreyi*, beides Erreger der Frambösie, einer Tropenkrankheit, die mit Hautveränderungen einhergeht.

Die Messung mehrerer Targets im selben Ansatz sei lange eine Herausforderung für die LAMP gewesen, erinnert sich Frischmann. „Wir konnten zwar schon 2008 mehrere Primer in eine Probe geben und dreißig bis 40 Subtypen eines Erregers nachweisen, sie ließen sich aber nicht voneinander unterscheiden.“ Hierfür braucht es leicht anpassbare Reporter-Systeme mit unterschiedlichen spezifischen Sonden, die auch individuelle Farbsignale liefern. „Da war uns die PCR immer zwei bis drei Jahre voraus.“

Auch Kontrollreaktionen waren daher nicht im selben Reaktionsgefäß möglich. „Bei einem negativen Ergebnis möchte man ja sicher sein, dass in der Probe keine Substanz enthalten ist, die die Amplifikation inhibiert“, erläutert Frischmann. Heute sei das Problem gelöst, sodass man zu der Probe auch ein Kon-

troll-Target geben kann, das anzeigt, ob die LAMP stattfand oder nicht. „Inzwischen lassen sich ohne weiteres drei bis vier verschiedene Erreger in einem Tube nachweisen.“

Im Sortiment von Mast Diagnostica gibt es zum Beispiel fertige LAMP-Kits für Salmonellen, Legionellen oder Listerien. Doch der Ökologe im Freiland möchte vielleicht ein ganz ausgefallenes Bakterium schnell in Bodenproben nachweisen, für das es überhaupt keine Fertig-Kits zu kaufen gibt. Stellt sich die Frage, ob LAMP auch im Eigenbau möglich ist.

„Manche bekommen das hin, andere nicht“, konstatiert Frischmann. „Wir bieten aber auch allgemeine generische Amplifikations-Kits an. Dann muss man zwar eigene Primer designen, sich aber nicht um Farb- und Pufferlösungen kümmern.“

Gut durchdachte Primer

Da man mit mindestens vier, besser sechs Primern arbeitet, ist die LAMP hochspezifisch. Andererseits besteht immer die Gefahr, dass sich Primerdimere bilden und dann doch ein Signal aufleuchtet, obwohl kein Target in der Probe ist. „Aber für das Primer-Design gibt es wirklich gute Softwarepakete“, beruht Frischmann, „dennoch ist natürlich große Sorgfalt geboten, damit die Primer sowohl sensitiv als auch spezifisch sind.“ Will heißen: Die Methode soll so empfindlich sein, dass sie

wenig Nukleinsäure-Moleküle erkennt, aber eben nur diese Moleküle und keine andere DNA oder RNA.

„Die designten Primer sollte man immer erst mit negativem Probenmaterial kontrollieren“, mahnt Frischmann. Erst wenn die Resultate zuverlässig negativ sind, könne man sich an positive Proben herantasten und Versuche mit Referenzmaterial durchführen, bei denen die Konzentration der Targets bekannt ist. Nur ein gewissenhaft validierter Test bringe auch zuverlässige Resultate, was aber ohnehin für alle Nachweismethoden gilt.

Wer die LAMP zum Quantifizieren nutzt, sollte sich über einige Besonderheiten im Klaren sein, um die Ergebnisse auch korrekt interpretieren zu können. Frischmann: „Wenn viel Ausgangsmaterial vorliegt, ist das ähnlich wie bei der PCR: Hohe Konzentrationen liefern ein frühes Signal.“

Frischmann erklärt, dass man auch in der LAMP von einem Ct-Wert spricht, wohlwissend, dass hier natürlich keine diskreten Zyklen ablaufen, sondern die Amplifikation in einem kontinuierlichen Prozess geschieht. „Meistens messen wir einmal pro Minute und verwenden diese Zeitschritte als Ct-Wert“, erläutert Frischmann. „Wenn tausend oder mehr Erreger in einer Probe vorhanden sind, taucht das Signal sehr früh auf. Je nach Assay sprechen acht bis zehn Minuten für ein stark positives Ergebnis.“

Zufällig zu schnell

Für mittlere Erregerkonzentrationen nennt Frischmann 18 bis 20 Minuten als Richtwert. Will man jedoch geringe Target-Mengen quantifizieren, ist die LAMP mit Vorsicht zu genießen. Denn die exponentielle Amplifikation beginnt erst, nachdem die erste Hantel generiert wurde. „Es kommt also darauf an, wie rasch diese Startstruktur auftaucht“, so Frischmann. „Entsteht sie aus zufälligen Gründen sehr schnell, kann die LAMP ein stärker positives Ergebnis vortäuschen.“ Sind im Ausgangsmaterial nur zehn Erreger, so dauere es typischerweise zwischen 35 und 40 Minuten, bis ein Signal hochkommt. „Per Zufall kann das aber auch mal in weniger als 30 Minuten passieren.“

An dieser Stelle erwähnt Frischmann die digitale Amplifikation, die sich auch für die LAMP eignet. Mit ihr ist man weit weniger vom Zufall abhängig. Man gibt aufbereitetes Probenmaterial in Form winziger, Öl-umhüllter Tröpfchen auf die Oberfläche eines Chips oder einer Membran. „Man geht davon aus, dass sich in einem Tropfen maximal ein Erreger befindet“, veranschaulicht Frischmann die Idee. Tatsächlich erreicht man diese Voraussetzung erst durch die geeignete Verdünnung der Probe, die umso größer sein muss, je

mehr Erreger enthalten sind. In jedem Tröpfchen läuft dann eine LAMP ab. „Das können zwischen 5.000 und 30.000 Tröpfchen sein“, so Frischmann, „und am Ende der Reaktion beobachtet man das Ergebnis mit einer Optik und wertet aus, wie viele Tröpfchen fluoreszieren und eine positive Reaktion anzeigen“.

Digitale LAMP

Die LAMP sei optimal für die digitale Amplifikation, schwärmt Frischmann. „Man kann das natürlich auch mit einer PCR machen, doch unter den hohen Temperaturen leiden die Tröpfchen häufig.“

Zum Nachweis des Humanen T-lymphotropen Virus 1 (HTLV-1) hat ein großes, von Felix von Stetten vom IMTEK geführtes Forscherteam dieses Jahr ein vergleichsweise handliches Komplettsystem vorgestellt, das die Amplifikation in Tröpfchen nutzt. In das Instrument werden Mikrofluidik-Scheibchen eingesetzt, an denen das Gerät die Tröpfchen generiert und die LAMP ablaufen lässt. So kann man das Verfahren auch vor Ort für die Point-of-Care-Diagnostik einsetzen, ohne Proben in große Labore für die Analytik verschicken zu müssen.

HTLV-1 ist ein Retrovirus, das menschliche T-Lymphozyten infiziert und zu einer Leukämie führen kann. In den Tröpfchen des portablen Apparats findet also auch eine Reverse Transkription der viralen RNA statt. Auch hieran hat Frischmann mitgearbeitet, das spezifische Signal entsteht per MD-Sonde – Becherer ist auch hier als Erstautorin gelistet (*Micro-machines* 12(2): 159).

Allgemein gilt die LAMP als sehr robust gegenüber Substanzen im Probenmaterial, die eine klassische PCR stören würden. „Weil die LAMP so unempfindlich auf Inhibitoren reagiert, kann man direkt aus tierischen Kotproben Erreger nachweisen, auch Vollblut lässt sich direkt für die LAMP einsetzen, etwa um Malaria-Erreger zu detektieren“, erläutert Frischmann.

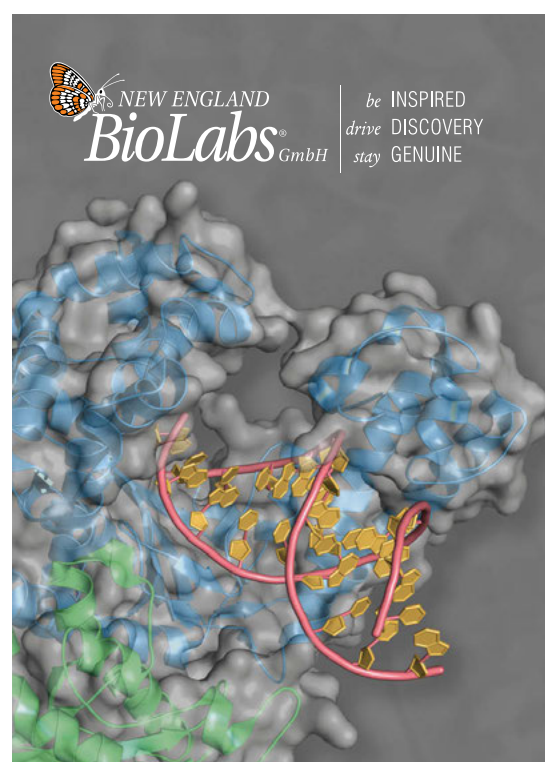
Natürlich wird die LAMP auch im Kampf gegen die Corona-Pandemie genutzt und angepasst. Ein offensichtlicher Vorteil ist die höhere Geschwindigkeit der Amplifikation. Darüber hinaus ermöglicht sie, auch große Mengen Probenmaterial gleichzeitig zu verarbeiten und später zuzuordnen.

Kerstin Ludwig und ihre Kollegen von der Universität Bonn sowie dem Massachusetts Institute of Technology stellen in einem vorab online erschienenen Artikel in *Nature Biotechnology* ein Verfahren vor, das die LAMP als Vorbereitung für die spätere Sequenzierung nutzt (doi: 10.1038/s41587-021-00966-9). Bei dieser LAMP-Seq werden die Kopien des Targets mit einem eindeutigen Barcode

in Form einer DNA-Basenfolge versehen. Für die spätere Sequenzierung kann man die Proben etlicher Spender dann gepoolt analysieren und über den Barcode in der Sequenz später wieder auf die einzelne Person rückschließen.

LAMP und Co. beschleunigen und vereinfachen die Molekularbiologie. Darüber hinaus eröffnen sie auch die Chance, molekulare Diagnostik in Gegenden zu ermöglichen, in denen die medizinische Versorgung weniger gut ist. Und natürlich ist die isothermale Amplifikation auch spannend für jeden Freilandforscher, der nicht überall ein komplettes Labor zur Verfügung hat.

Mario Rembold



NEW ENGLAND
BioLabs GmbH
bc INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE

(RT)-LAMP? Wir haben die Lösung!

Profitieren Sie von NEBs exzellenter Qualität und Performance:

Von den praktischen „ready-to-use“ Kits mit Fluoreszenz oder Farbumschlag bis hin zu kundenspezifischen Sonderformulierungen im industriellen Maßstab – bei uns finden Sie die passende (RT)-LAMP-Lösung!



Erfahren Sie mehr unter:
www.neb-online.de/LAMP



Ich kenne da einen Trick...

Hybrider Biodrucker für Kunststoff und Biotinte

Wenn Bastler 3D-Drucker zu Biodruckern umbauen, tauschen sie meist nur den ursprünglichen Druckkopf aus. Geschickter ist es, den Original-Druckkopf zu belassen und einen zweiten für den Druck von Biotinten einzubauen.

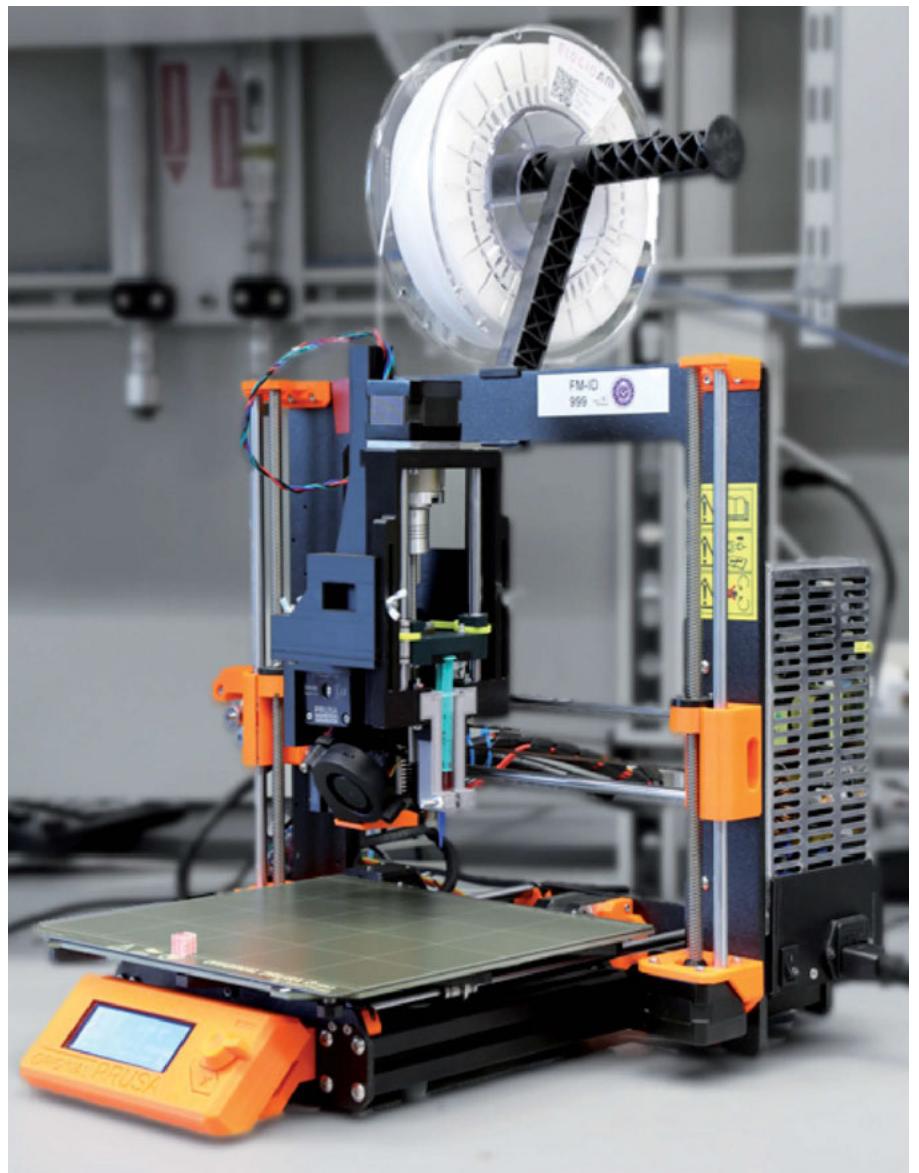
Beim 3D-Bioprinting nutzt man mit Zellen beladene Materialien (Biotinten) für die Herstellung größerer dreidimensionaler Strukturen. Biowissenschaftler und Biomediziner drucken auf diese Weise zum Beispiel künstliche Gewebe, die als *In-vitro*-Modelle in der Arzneimittelentwicklung dienen oder in der regenerativen Medizin eingesetzt werden. Kommerzielle 3D-Biodrucker sind häufig hochentwickelte und entsprechend teure Laborgeräte, die Instrumente der Marktführer EnvisionTEC, Cellink und regenHU kosten zwischen zehntausend und hunderttausend Euro. Der hohe Preis ist für viele Forscher eine große Hürde und limitiert die Zahl der Arbeitsgruppen, die diese Technologie nutzen können.

Die am häufigsten in Biodruckern verwendete Dosiertechnologie ist die Mikroextrusion, bei der ein hochviskoses Hydrogel mit Zellen gemischt und anschließend durch eine Düse als kontinuierlicher Strang dispensiert wird. Bei diesem Verfahren werden mehrere Millionen Zellen pro Milliliter in die Biotinte gemischt, die gleichmäßig über den gedruckten Strang verteilt sind. Unterschiede in der Gesamtzahl der Zellen lassen sich nur durch die Menge des aufgetragenen Materials steuern.

Einfache selbstgebaute Low-Cost-Bioprinter, die auf den Achsensystemen und der Elektronik kostengünstiger 3D-Drucker basieren, wurden bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen konstruiert (siehe hierzu auch *Laborjournal* 11/2019 auf Seite 64 ff.).

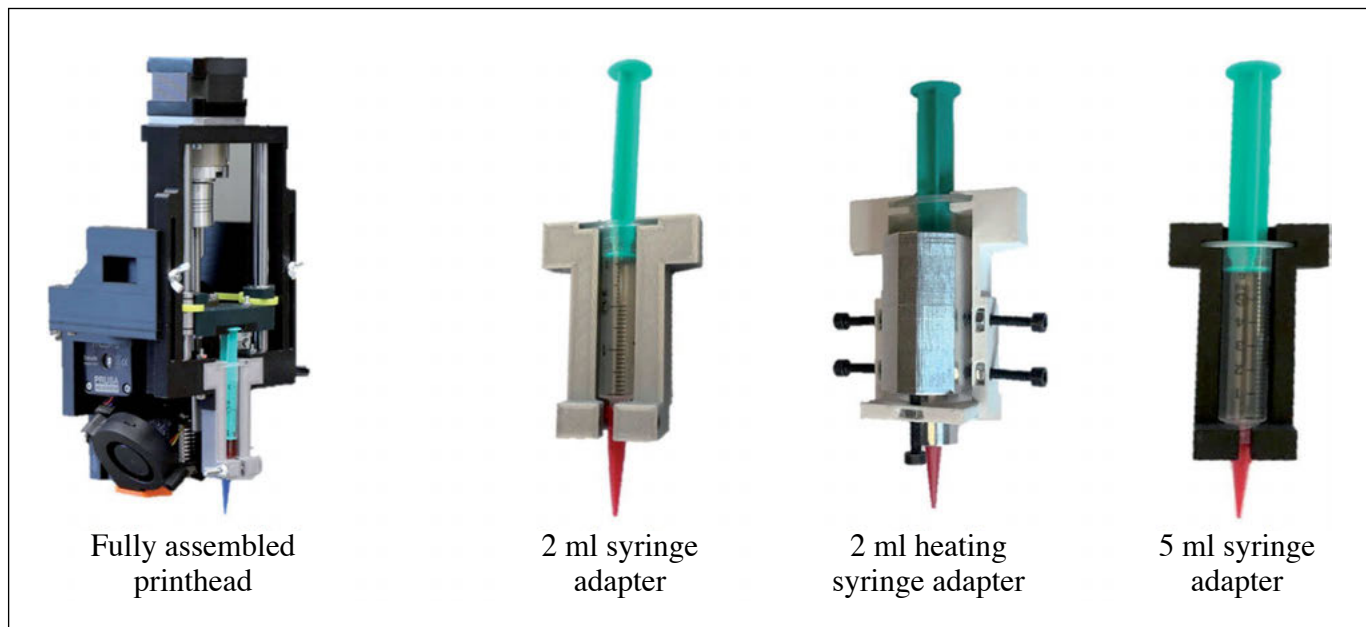
Eingeschränkter Druck

In diesen Modellen wurde der ursprüngliche Druckkopf demontiert und durch einen Motor zum Antrieb eines Extrusionsmoduls ersetzt. Dies schränkt den Betrieb des Druckers auf eine einzige Hydrogel-basierte Biotinte ein, und man muss während des Druckprozesses einen Kompromiss finden zwischen maximaler Stabilität der Biotinte und minimaler Zell-



Der hybride 3D-Biodrucker aus Freiburg ist mit einem Spritzen-basierten Druckkopf (Mikroextruder) für Biotinten ausgestattet. Er enthält aber gleichzeitig auch noch den Original-Druckkopf (Fused Deposition Modeling, FDM) für den Druck thermoplastischer Kunststoffe.

Foto: IMTEK



Mit verschiedenen Adaptern lassen sich unterschiedliche Spritzentypen in den Mikroextruder-Druckkopf integrieren.

Foto: IMTEK

schädigung. Je höher die Viskosität der Biotinte ist, desto besser lässt sie sich drucken – es steigt aber auch der Scherstress, der die Viabilität der gedruckten Zellen reduziert.

Unsere Arbeitsgruppe am Institut für Mikrosystemtechnik – IMTEK der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg entwickelte einen hybriden 3D-Biodrucker mit einem extrusionsbasierten Druckkopf sowie dem beibehaltenen sogenannten Fused-Deposition-Modeling-Druckkopf (FDM-Druckkopf). Der Umbau erfolgte sowohl auf Hardware-Ebene durch den Austausch des Mainboards als auch auf Software-Ebene durch eine neue Firmware. Ein Hauptaugenmerk lag darauf, zusätzliche Druckköpfe mit unterschiedlichen Technologien auch nachträglich leicht hinzufügen zu können. Wir konstruierten drei einfach zu wechselnde Druckkopf-Adapter, um je nach Bedarf unterschiedliche Spritzengrößen oder Heizelemente zur Temperierung der Biotinte verwenden zu können. Den Umbau beschreiben wir in *HardwareX* im Stil einer ausführlichen Bauanleitung, die den Leser zum Nachbau und zu weiteren Modifikationen der Hardware einlädt (*HardwareX* 10, e00230).

Die Funktionalität und Präzision des neu aufgebauten Extrusionsmoduls evaluierten wir sowohl einzeln als auch in Kombination mit dem ursprünglichen FDM-Druckkopf. Für den FDM-Druck setzten wir den im Bioprinting bewährten Kunststoff Polycaprolacton (PCL) ein, der grundsätzlich zellkompatibel und biore-sorbierbar ist. PCL kann bereits bei Temperaturen von 140 °C gedruckt werden und nicht erst bei über 200 °C, wie herkömmliche Thermoplaste für den 3D-Druck. Der direkte Kon-

takt des heißen Thermoplasts mit dem zellbeladenen Hydrogel führte nur zu einer leichten Reduktion der Zellviabilität, von 85,3 Prozent in einer pipettierten Probe auf 79,9 Prozent. Dies lässt sich auf die kleine Strangbreite des gedruckten Thermoplasts bei gleichzeitig geringer Wärmekapazität zurückführen. Die eingekoppelte Wärme führt zu keinem signifikanten Verlust der Zellviabilität – eine grundlegende Voraussetzung für den Hybriddruck von Thermoplasten und Biotinten.

Anhand von zwei Anwendungsbeispielen zeigen wir die Vorteile des kombinierten, hybriden Bioprintings mit Thermoplasten.

Von Kunststoff gestützt

Im ersten Beispiel druckten wir ein Hydrogel aus Alginate sowie Gelatine mit einer Linibreite von 445 Mikrometern ($\pm 61 \mu\text{m}$) in die Zwischenräume aus PCL und bauten eine Struktur mit 1 Milliliter Volumen auf. Analoge Druckdesigns mit Thermoplasten als Stützstrukturen werden seit vielen Jahren verwendet, um stabile Strukturen mit Kompressibilitäten in der Größenordnung von Megapascal zu erhalten – statt nur Kilopascal wie bei reinen Hydrogel-Strukturen. Dies ist insbesondere für die Herstellung tragfähiger Konstrukte wie beispielsweise Knochenersatzgewebe von Bedeutung. Darüber hinaus können poröse Kanäle in die Strukturen eingebettet werden, um die Nährstoffversorgung *in vitro* oder *in vivo* zu erleichtern.

Die zweite Druckanwendung ist eine Perfusionkammer, die mit zellbeladenem Hydrogel gefüllt werden kann. Durch gleichzeitiges

Drucken feiner Silikonlinien lassen sich Deckgläser auf der Ober- und Unterseite der Perfusionkammer einbetten, um ein transparentes Gehäuse für mikroskopische Untersuchungen zu schaffen. Unterhalb der beiden gedruckten Anschlüsse führen auf beiden Seiten drei mikrofluidische Kanäle durch das Innere der Kammer, die es Flüssigkeiten gestatten, gleichmäßig durch den Raum zwischen den beiden Glasplatten zu fließen. Dies ermöglicht die permanente Versorgung einer Gewebeprobe mit frischem Zellkulturmedium unter kontrollierten Perforationsbedingungen.

Der vorgestellte 3D-Biodrucker behält seine volle Funktionalität als konventioneller 3D-Drucker bei. Mithilfe des hinzugefügten extrusionsbasierten Druckkopfes kann er zugleich dazu verwendet werden, Hydrogele, Silikon oder andere Materialien parallel in die FDM-gedruckten Teile einzubringen. Er eröffnet die Möglichkeit, komplexe Hybridstrukturen herzustellen, die mit herkömmlichen Fertigungstechnologien allein nicht realisierbar wären.

Fritz Koch, Institut für Mikrosystemtechnik – IMTEK, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

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!)



NEULICH AN DER BENCH (207): OPTOGENETISCHE TRANSKRIPTOMIK

Punktgenau gesteuerte Genexpression

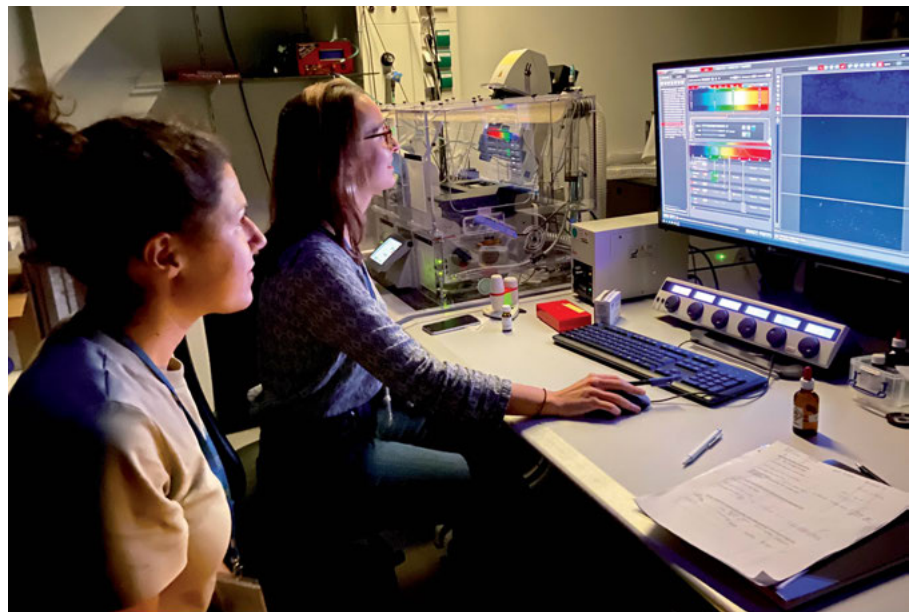
Ein optogenetisches CRISPR-Cas-System ermöglicht die Aktivierung oder den Knock-down beliebiger Gene. Doch nicht nur das: Forscher können mit dem neuen Tool die RNA-Menge in komplexen Organoiden manipulieren – räumlich präzise und genspezifisch.

Wer einen Nobelpreis gewinnen möchte, muss in der Regel geduldig sein. Das Nobelkomitee lässt aussichtsreiche Kandidaten gerne etwas länger warten. Nicht selten vergehen Jahrzehnte, bis eine Entdeckung oder Erfindung von der Stockholmer Jury prämiert wird. Was im Einzelfall durchaus tragisch sein kann, weil der Preis nicht posthum verliehen wird, ist aus wissenschaftlicher Sicht nachvollziehbar. Wie gewinnbringend eine Forschungsleistung für das jeweilige Feld ist, zeigt sich oft erst nach Jahren.

Doch manchmal geht es auch deutlich schneller: 2020 ging der Nobelpreis für Chemie an die Molekularbiologinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer A. Doudna. Die Forscherinnen hatten acht Jahre zuvor das CRISPR-Cas9-System als Teil der adaptiven Immunabwehr von Prokaryoten beschrieben. Der entscheidende Punkt für das Nobelkomitee war aber vermutlich, dass die beiden erkannten, wie sich CRISPR-Cas9 zur präzisen Editierung des Genoms nutzen lässt.

Das CRISPR-Cas-Grundprinzip ist simpel: Eine kurze single-guide-RNA (sgRNA) bindet die Endonuklease Cas9 an deren RNA-Bindedomäne und navigiert sie zum Abschnitt des Genoms, der editiert werden soll. Damit die sgRNA diesen findet, enthält ihr nicht an Cas9 gebundener Teil die komplementäre Basenfolge der Zielsequenz. Sobald die sgRNA an diese andockt, induziert die mitgeschleppte Cas9 einen DNA-Doppelstrangbruch, den das zell-eigene DNA-Reparatur-System mehr schlecht als recht wieder zusammenfügt, was letztlich zu einem Gen-Knock-out führt.

Das CRISPR-Cas9-System ist einfacher zu handhaben, flexibler zu steuern und viel effizienter als vergleichbare Werkzeuge zur Geneditierung. Inzwischen ist die moderne Molekularbiologie ohne CRISPR-Cas nicht mehr vorstellbar und die unzähligen Anwendungen des Systems sind kaum noch zu



Mit dem Laser-Scanning-Mikroskop steuern Alessandra Zappulo (li.) und Lisa Emmenegger aus Nikolaus Rajewskys Gruppe ein optogenetisches CRISPR-Cas-System, das die Expression beliebiger Gene in Organoiden räumlich präzise induziert oder ausschaltet.

Foto: Gruppe Rajewsky

überblicken. Neben klassischen Knock-outs lassen sich mit CRISPR-Cas auch Punktmutationen, Deletionen sowie Insertionen ins Genom einfügen. Zudem kann man mit der Technik die Genexpression inhibieren oder aktivieren und Knock-downs via CRISPR-vermittelter RNA-Interferenz auslösen. Wer will, kann CRISPR-Cas auch pharmakologisch oder optogenetisch steuern. Angesichts der zahllosen Arbeiten zu CRISPR-Cas drängt sich fast die Frage auf: Ist die Methode nicht so langsam ausgereizt?

Ivano Legnini, Postdoc in Nikolaus Rajewskys Gruppe am Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin, würde diese Frage wohl verneinen.

Vor wenigen Wochen veröffentlichte Rajewskys Team ein Preprint mit Legnini als Erstautor, in dem es ein optogenetisches CRISPR-Cas-System beschreibt (*bioRxiv* doi: 10.1101/2021.09.26.461850). Die Berliner entwickelten CRISPR-Werkzeuge zur Aktivierung beziehungsweise Inhibierung der Genexpression so raffiniert weiter, dass sie mit hoher räumlicher Auflösung in Organoiden induzierbar sind.

Aber der Reihe nach. Als Einstieg hilft ein Blick in Legninis Vita. Nach seinem Studium mit Schwerpunkt Genetik und Molekularbiologie untersuchte er als Doktorand an der Universität La Sapienza in Rom die Expression und Funktion nicht-codierender RNA, etwa mikroRNA (miRNA) sowie zirkuläre RNA

(circRNA). Dazu nutzte er damals brandneue Techniken der räumlichen Transkriptomik (Spatial Transcriptomics), mit denen Forscher die Expression eines Transkripts in einer definierten Region eines Gewebes analysieren können.

Für Legnini, der seit 2017 als Postdoc in Rajewskys Gruppe arbeitet, sind diese neuen Methoden bahnbrechend: „Die moderne Transkriptomik hat unseren Blick auf biologische Systeme verändert. Wir können heutzutage die embryonale Entwicklung ganzer Gewebe analysieren, und zwar auf Einzelzellebene. Wir können vorhersagen, welche Gene in welchem Entwicklungsschritt des Embryos in welchen Zellen exprimiert werden und wie dies die Migration, Interaktion oder Differenzierung dieser Zellen untereinander beeinflusst. Anders formuliert: Die deskriptiven Möglichkeiten sind beeindruckend.“

Allerdings wollten sich Legnini und seine Forscherkollegen nicht mit der reinen Beschreibung des Ist-Zustands zufriedengeben. Die Idee: Wenn man das Dickicht der Signalkaskaden komplexer zellulärer Prozesse, beispielsweise in der Embryonalentwicklung, durchdringen möchte, muss man es aus dem Trittbretten bringen. Erst dann werden kausale Beziehungen und Interaktionen besonders deutlich.

Gezieltes Durcheinander

Die Forscher suchten also nach einem Weg, das System zu stören. Legnini skizziert die Anforderungen: „Wir benötigten ein Werkzeug, mit dem wir die RNA-Expression jedes beliebigen Gens zu einem von uns gewählten Zeitpunkt an- und ausschalten können. Und zwar räumlich eng begrenzt, also auf Ebene einzelner Zellen oder Zellverbänden.“

Der Molekulargenetiker betont, dass sie das Rad hierzu nicht komplett neu erfinden mussten. „Es existieren schon einige bemerkenswerte Techniken. Allerdings gibt es meines Wissens kein System, das in komplexen Gewebestrukturen funktioniert. Doch genau da müssen wir hin, wenn wir physiologisch relevante Forschung machen wollen. Die zweidimensionale Zellkultur hilft uns auf lange Sicht nicht weiter.“

Den Ausgangspunkt der Berliner bildete ein gesplittetes CRISPR-Cas9-basiertes photoaktivierbares Transkriptionssystem (SCPTS) einer japanischen Gruppe (*Nature Meth.* 14: 963-6). Beim SCPTS wird eine enzymatisch inaktive Form von Cas9 (dead Cas9 oder dCas9) in der Zielzelle exprimiert. dCas9 ist zweigeteilt, jede Hälfte ist mit einem Teil des nMag-pMag-Photoschalters getaggt. Wird die Zelle mit Blaulicht bestrahlt, dimerisieren nMag und pMag und damit auch die dCas9-Hälften – das Protein wird aktiviert. Eine sgRNA, die mithilfe eines zusätzlichen Plas-

mids in die Zelle eingeschleust wird, navigiert dCas9 in die Promotorregion des gewünschten Gens. Dort angekommen kurbeln mehrere an dCas9 gebundene Transkriptionsfaktoren die Expression des Zielgens an.

Rajewskys Gruppe erweiterte die SCPTS-Methode mit einer CasRx-Expressionskassette. CasRx gehört zu den Cas-Proteinen, die statt DNA spezifisch RNA editieren. Dazu wird es von einer passenden sgRNA zur Ziel-RNA geführt und schneidet diese. Vor der CasRx-Sequenz platzierten die Forscher einen synthetisch hergestellten Promotor, der aktiviert wird, wenn der SCPTS-Komplex an ihn bindet. Leitet man also SCPTS mit der entsprechenden sgRNA zum CasRx-Promotor, wird CasRx exprimiert und kann mithilfe einer zweiten sgRNA ein beliebiges Gentranskript der Wirtszelle ansteuern und herunterregeln. Das SCPTS-CasRx-System aktiviert oder inhibiert Transkripte quasi auf Knopfdruck – falls gewünscht, auch beides gleichzeitig.

Legnini erläutert: „Wir können im Prinzip beliebig viele sgRNAs co-transfizieren. Daher sind alle erdenklichen Kombinationen möglich. Wir könnten zum Beispiel ein wichtiges Protein der Embryonalentwicklung aktivieren und einen seiner Interaktionspartner gleichzeitig wegnehmen, um die Folgen zu sehen.“

Das klingt fabelhaft, doch wie effizient ist der CasRx-vermittelte Knock-down? Meist hängt die Knock-down-Effizienz stark von der Zielsequenz ab. Legnini und Co. testeten ihre SCPTS-CasRx-Methode mit verschiedenen zell-eigenen RNAs. Das Team fand 45 Prozent weniger mRNA-Moleküle des Transkriptionsfaktors STAT3 und sogar 71 Prozent weniger Kopien der zirkulären RNA CDR1as, jeweils gemessen nach 24 Stunden Blaulichtbestrahlung. Beachtliche Werte, die auch in den Kontrollexperimenten mit dauerhaftem Lichteinfall nicht übertroffen wurden.

Das induzierbare SCPTS-CasRx-System mit Aktivierung und Knock-down funktionierte also wie gewünscht. Doch es fehlte die präzise räumliche Steuerung. Um hierfür den richtigen Versuchsaufbau zu finden, spielte die Gruppe verschiedene Ansätze durch. „Zuerst arbeiteten wir mit herkömmlichen Blenden“ berichtet Legnini. „Das war nichts anderes als schwarze Plastikfolie mit einer Aussparung, durch die dann Blaulicht auf die Probe scheint. Eine simple Lösung, doch die Auflösung war letztlich eher unbefriedigend.“

Für eine bessere Auflösung wechselten die Wissenschaftler an ein konfokales Mikroskop. „Im Gegensatz zu den LEDs erlaubt ein konfokaler Laser die punktgenaue Anregung einzelner Zellen. Und tatsächlich konnten wir die CasRx-Aktivität in einzelnen Zellen präzise anschalten, sowohl in klassischen als auch in dreidimensionalen Zellkulturen.“

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Ai ai ai
was seh ich
da?

Uns're
Product List
ist da!



www.neofroxx.com

Jetzt waren die Berliner so weit, ihr System einem echten Härte-test zu unterziehen. Denn die meisten Versuche liefen in zweidimensionalen Zellkulturen ab – weit weg also von Organen, ganz zu schweigen von komplexen Organismen. Außerdem stellte sich die Frage, ob tatsächlich messbare Effekte in einem vielzelligen Gewebe auftreten würden, wenn die Forscher die RNA-Level in einzelnen Zellen manipulierten.

Antworten hierauf sollten Experimente mit Organoiden liefern. Organoide sind kompakte, bis zu einigen Millimetern große kultivierte Zellverbände, die Organe nachahmen sollen. Keimzelle sind meist Stammzellen, etwa humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPSCs). Aus diesen entstehen unter geeigneten Kultur- und Differenzierungsbedingungen abgeschlossene Gewebestrukturen, die echten Organen in vielen Eigenschaften ähneln.

Welchen Organtyp die kleinen Zellklumpen nachahmen, lässt sich mit Transkriptionsfaktoren steuern. Die von Legnini und seinen Kollegen kultivierten Organoide dienten als Modell für die räumliche Verteilung im kaudalen Part des Neuralrohrs, also dem Vorläufer des Zentralnervensystems. Ziel war, die Expression des Proteins Sonic Hedgehog (SHH) in den Organoiden punktgenau zu manipulieren. SHH ist ein Schlüsselmolekül in der frühen Embryogenese, das graduell im Gewebe verteilt ist und als Morphogen die Organogenese steuert. Kleinste Veränderungen des SHH-Gradienten können große Auswirkungen auf das Schicksal ganzer Zellverbände haben.

Mit einem Blaulichtlaser induzierten die Wissenschaftler die SHH-Expression an einem Pol der Organoide. Fünf Tage später verglichen sie immunhistologisch die Expressionsmuster in belichteten und unbelichteten Organoiden. Die Ergebnisse waren sehr deutlich. „Die Organoide exprimierten SHH-abhängige Faktoren wie FOXA2, OLIG2 und NKX6-1 in einem charakteristischen räumlichen Muster, das der Verteilung im kaudalen Neuralrohr sehr nahekommt“, erläutert Legnini. „Auslöser dafür ist die SHH-Expression in einigen wenigen Zellen am Organoidpol, die wir raum- und zeitspezifisch hervorgerufen haben. Wir lenkten also mit einer lokalen Manipulation die organotypische Entwicklung im gesamten Gewebe. Das ist wirklich cool und in meinen Augen der Höhepunkt der Studie.“

Zu guter Letzt führte das Team räumliche Transkriptom-Analysen mit hiPSC-Zellkulturen durch. Zu diesem Zweck belichtete es zunächst das Zentrum einer Stammzellkultur, um SHH zu exprimieren. Danach überführten die Wissenschaftler die hiPSC-Kultur samt Untergrund auf eine speziell präparierte Glasplatte für die Analyse der räumlichen Genexpression (Visium System der Firma 10X Geno-



Ivano Legnini ist fasziniert von der Möglichkeit, mit dem optogenetischen CRISPR-Cas9-System die Entwicklung in einem Gewebe zu lenken.

Foto: Panagiotis Papavaileiou

mics). Das Visium-Glas ist mit unzähligen kurzen Oligonukleotiden mit unterschiedlichen Basenfolgen beschichtet, die komplementäre RNA-Moleküle aus der Zellkultur binden können. Hierdurch lässt sich ermitteln, wie oft einzelne Transkripte in dieser vorkommen. Jedes Oligonukleotid ist zusätzlich mit einem Barcode versehen, um die detektierten RNA-Moleküle an ihren Ursprungsort zurückverfolgen zu können. Mit dieser *In-situ*-capture-Technik fand das Team heraus, dass in den Zellen nahe der Belichtungsstelle dutzende SHH-assoziierte Gene hochreguliert waren – aber nicht in der Peripherie. Die Expression nicht-SHH-assoziiierter Gene war unverändert. Legnini bemerkt hierzu: „Unser Visium-Versuch sollte demonstrieren, dass wir das punktgenaue Anschalten eines Gens mit modernen Methoden der räumlichen Transkriptomik verbinden können. Das ist uns definitiv gelungen.“

Weitere Werkzeuge in petto

Neuartige molekulargenetische Techniken, moderne Transkriptom-Analysen und neurale Organoide – in dem Preprint der Berliner steckt eine geballte Ladung methodischen Know-hows. Dabei wurde ein wichtiger Aspekt der Studie der Übersichtlichkeit zuliebe noch gar nicht erwähnt: Das CRISPR-basierte SCPTS-CasRx-Doppelsystem ist nur eines von drei Werkzeugen, die Rajewskys Gruppe zur RNA-Manipulation weiterentwickelte. Zwei weitere Licht-induzierbare Verfahren basieren auf einem Cre-LoxP-System beziehungsweise nutzen die Tetracyclin-Aktivierung. Die Versuche der Gruppe mit dem Visium-System zur Transkriptomik sowie in den Organoiden erfolgten beispielsweise parallel in SCPTS- und Cre-LoxP-Transkriptionssystem.

Doch warum die doppelte Arbeit? „All diese Systeme haben Vor- und Nachteile“, erklärt Legnini. „Es kann zum Beispiel sein, dass sich für ein Gen partout keine gute sgRNA designen lässt. Dann läuft SCPTS ins Leere, da dCas9 nicht binden kann. Mit dem Cre-LoxP-System kann man dieses Gen ohne Probleme stabil mit einem passgenauen Promotor ins Wirtsgenom integrieren. Dafür birgt das SCPTS-CasRx-System riesiges Potenzial, wenn man mehrere sgRNAs für unterschiedliche Zielgene zur gleichen Zeit einsetzen will. Anders ausgedrückt: Jeder Anwender kann sich das Werkzeug aussuchen, das für seine Fragestellung am besten passt.“

Legnini betont bei alledem die enge Zusammenarbeit mit anderen Gruppen des BIMS. Ohne deren Expertise und Zusammenarbeit hätte vieles nicht in diesem Umfang realisiert werden können.

Wie bei jeder guten Geschichte ist auch bei dieser das Ende offen. Wie könnte sie weitergehen? Rajewskys Team arbeitet daran, in den Organoiden das CasRx-Modul für Knockdowns zu nutzen. Je nachdem, wie die Experimente laufen, sollen die Daten noch in das aktuelle *bioRxiv*-Manuskript einfließen oder separat veröffentlicht werden.

Und sonst? Haben die Organoide nicht Lust auf mehr gemacht? Stichwort Mausmodell. Legnini lacht kurz und antwortet dann salomonisch: „Ich gebe unsere Methoden liebend gerne anderen Forschern an die Hand, natürlich auch für Anwendungen im lebenden Tier. Da ist ja mit optogenetischen Methoden schon viel erreicht worden in jüngster Zeit. Doch ich persönlich bleibe den Organoiden treu, da fühle ich mich einfach wohler.“

Sicher keine schlechte Idee.

Michael Bell

Kongresse, Tagungen, Symposia

2021

17.11.–19.11. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Epigenomics of Common Diseases | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

17.11.–20.11. Online
EMBO | EMBL Symposium: Metabolism Meets Epigenetics | Info: www.embl.org/events

22.11.–24.11. Online
EMBL Conference: Cancer Genomics | Info: www.embl.org/events

24.11. Online
Wege zu hochrangigen Publikationen – Kolloquium der Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg (FWG) | Info: www.fgw-brandenburg.de/index.php/termine

25.11. Berlin
RegMed Forum 2021: The Multifaceted Potential of CRISPR-Cas9 in Medicine | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

25.11.–26.11. Magdeburg
3. Internationales Symposium des SFB 854: Molecular Organisation of Immune Cell Communication | Info: www.sfb854.de/Veranstaltungen

29.11. Zürich (CH)
2021 Founding Symposium of the Department of Quantitative Biomedicine (DQBM) | Info: www.dqbm.uzh.ch/en/Symposium

30.11.–2.12. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Mitochondrial Medicine – Therapeutic Development | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

1.12.–10.12. Online
Cell Bio Virtual 2021 – Joint Meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) and European Molecular Biology Organization (EMBO) | Info: www.ascb.org/cellbio2021

3.12. Online
22nd EMBL Science and Society Conference: One Health – Integrating Human, Animal and Environmental Health | Info: www.embl.de/training/events/2021/SNS21-01

8.12. Online
Die Rolle von Autophagie-regulierenden Proteinen bei Tumorerkrankungen – Kolloquium der Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg (FWG) | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

8.12.–11.12. Online
European Congress of Neuro-Rehabilitation 2021 & 27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation | Info: www.efnr-congress.org

9.12.–11.12. Leipzig/Online
22nd Lipid Meeting Leipzig | Info: www.lipidmeeting.de

10.12. Online
EMBL Conference: SARS-CoV-2 – Two Years On: Science Meets the Challenge | Info: www.embl.org/events

16.12.–17.12. Online
23rd EMBL PhD Symposium: The Big Picture – Zooming Into Life | Info: www.phdsymposium.embl.org

2022

18.1.–20.1. Berlin
GlycoBioTec 2021 – 3rd International GlycoBioTec Symposium | Info: www.mpi-magdeburg.mpg.de/events/24581/2311

19.1. Online
31. Frankfurter Sonderkolloquium: „Wissenschaft kommunizieren“ | Info: <https://dechema.de/FrankfurterSonderkolloquium2022.html>

26.1.–27.1. Online
EMBL Conference: The Next Generation in Infection Biology | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/inb22-01

AEK | 21th International AEK Cancer Congress

Feb 16th - 18th, 2022
 Kongress Palais, Kassel, Germany



Towards New Cancer Therapies: Mechanisms and Molecules

Organization

Chair:
 Martin Eilers
 (Würzburg, Germany)

Co-Chairs:
 Lars Zender
 (Tübingen, Germany)
 Johannes Zuber
 (Vienna, Austria)

Keynote Speaker

Vishva Dixit (USA)
 Charles Sawyers (USA)

Confirmed Speaker

Craig Crews (USA)
 Mark Dawson (Australia)
 Sarah-Maria Fendt (Belgium)
 Judith Feucht (Germany)
 Tim Greten (USA)
 Thanos Halazonetis (Germany)
 Anton Henssen (Germany)
 Stefan Knapp (Germany)
 Claudia Lengerke (Switzerland)
 Masashi Narita (UK)
 Deepak Nijhawan (USA)
 Trudy G. Oliver (USA)
 Christian Reinhardt (Germany)
 Martine Roussel (USA)
 Stefani Spranger (USA)
 Andreas Trumpp (Germany)
 Chris Vakoc (USA)
 Georg Winter (Austria)

Special rates
 for students
 &
 „Young Investigator
 Awards“

Abstract Submission Deadlines
 Regular abstract submission: December 1st, 2021
 Late-breaking abstract submission: December 30th, 2021

Further Information
www.aek-congress.org



28.1.–29.1. Essen
3rd International Symposium on Tumor-Host Interaction in Head and Neck Cancer and 11th Symposium of the Working Group Oncology | Info: www.headandneck-symposium.de

4.2.–5.2. Hamburg
10. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfrage 2022 | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

9.2.–11.2. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Evolutionary Systems Biology | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

9.2.–11.2. Heidelberg
EMBL Conference: The Epitranscriptome | Info: www.embl.de/training/events/2022/ETC22-01

16.2.–18.2. Kassel
21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies – Mechanisms and Molecules | Info: www.aek-congress.org

17.2.–18.2. Zürich
Life Science Switzerland Annual Meeting 2022 | Info: www.ls2.ch/events/annual-meeting

20.2.–23.2. Düsseldorf
Jahrestagung 2022 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) | Info: www.vaam-kongress.de

22.2.–25.2. Innsbruck (AT)/Online
6th HBP Student Conference on Interdisciplinary Brain Research | Info: www.humanbrainproject.eu/en/education/HBPSC2022

23.2.–26.2. Berlin
35. Deutscher Krebskongress – Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung | Info: www.deutscher-krebskongress.de

6.3.–9.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-01

7.3.–10.3. Bonn
6th German Pharm-Tox Summit – 87th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT) | Info: www.gpts-kongress.de

9.3.–11.3. Freiburg
Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries – 1st International CRC 1381 Symposium | Info: www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium

10.3.–11.3. Lübeck
3rd ABC-Symposium on Adipocyte-Brain Crosstalk | Info: www.grk1957.uni-luebeck.de/grk-1957.html

13.3.–16.3. Heidelberg
EMBL Conference: From 3D Light to 3D Electron Microscopy | Info: www.embl.org/events

17.3.–19.3. Baden-Baden
65. Deutscher Kongress für Endokrinologie | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/65-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php

21.3.–22.3. Düsseldorf
Structural Variant Discovery – Meeting 2021 des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) | Info: <https://bmfz.hhu.de>

21.3.–23.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Inter-Organ Communication in Physiology and Disease | Info: www.embl.de/training/events/2022/EE522-02

24.3.–26.3. Hannover
Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen | Info: www.dpg-akbont-kongress-2021.de

30.3.–2.4. München
31st Annual Meeting of the Society for Virology | Info: www.virology-meeting.de

31.3.–2.4. Mosbach/Baden
73rd Mosbacher Kolloquium: The World of RNAs – Principles and Applications. Spring Meeting of the German Society for Biochemistry and Molecular Biology (GBM) | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

International Symposium
Dynamic Organization of Cellular Protein Machineries



March 9-11, 2022

Lecture Hall Otto-Krayer-Haus
 Albertstr. 25, 79104 Freiburg

Keynote Speaker:
 Roland LILL (Marburg)

Elke DEUERLING (Konstanz)
 Ivan ĐIKIĆ (Frankfurt)
 David HASELBACH (Vienna/Freiburg)
 Ramanujan HEGDE (Cambridge)
 Ulrike KUTAY (Zürich)
 Thomas MEIER (London)
 Martin OTT (Stockholm)
 Mike RYAN (Melbourne)
 Irmgard SINNING (Heidelberg)
 Anne SPANG (Basel)
 Christian UNGERMANN (Osnabrück)
 Einat ZALCKVAR (Rehovot)

Confirmed Speakers:
 Nenad BAN (Zürich)
 Peter BECKER (Munich)
 Melanie BLOKESCH (Lausanne)
 Ulrich BRANDT (Nijmegen/Cologne)
 Ariane BRIEGEL (Leiden)
 Bernd BUKAU (Heidelberg)
 Sabrina BÜTTNER (Stockholm)

Scientific Organizing Committee:

Asifa Akhtar, Sonja-Verena Albers, Oliver Einsle,
 Chris Meisinger, Sabine Rospert, Nora Vögtle

Info and registration at www.sfb1381.uni-freiburg.de/symposium

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft



Workshops

2021

29.11.–1.12. Online
EMBO Workshop: Recent Advances in Structural Biology of Membrane Proteins | Info: www.embl.org/events

2022

11.1.–16.1. Goldegg am See (AT)
EMBO Workshop: From Molecules to Organisms – An Integrative View of Cell Biology | Info: <https://meetings.embo.org/event/21-molecules-organisms>

9.2.–11.2. Heidelberg
EMBO Workshop: The Epitranscriptome | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/etc22-01

6.3.–11.3. Ettal
2022 Spring School of Immunology | Info: <https://dgi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

9.3.–12.3. München
EMBO Workshop: Stroke-Immunology | Info: <https://meetings.embo.org/event/22-stroke-immunology>

1.5.–4.5. Wien (AT)
EMBO Workshop: Chromosome Segregation and Aneuploidy | Info: <https://coming-soon.embo.org/w22-12>

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

19.5. Frankfurt/M.
Dechema-Workshop: Channeling – An Engineering Tool in Biotechnology? | Info: <https://dechema.de/channeling2021.html>

1.6.–4.6. Berlin
EMBO Workshop: The ISG15 System in Molecular Function and Disease Mechanisms | Info: www.embo.org/conferences-training

31.3.–2.4. München
3rd International Conference on Lymphocyte Engineering |
 Info: <https://lymphocyte.kenes.com>

3.4.–7.4. Leipzig
Proteomic Forum EuPA 2022 – 14th Annual Congress of the European Proteomic Association |
 Info: www.eupa-congress.com

4.4.–6.4. Braunschweig
Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik: Genetics of Inflammation and Infection | Info: www.gfgenetik.de

4.4.–8.4. Frankfurt/M.
Achema 2022 – Weltforum und Internationale Leitmesse der Prozessindustrie | Info: www.achema.de

6.4.–9.4. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microbial Infections and Human Cancer |
 Info: www.embl.org/events

26.4.–28.4. Frankfurt/M.
Trends in Metabolomics | Info: <https://dechema.de/Metabolomics2022.html>

27.4.–28.4. Heidelberg
EIROforum Conference: Grand Challenges in AI and Data Science |
 Info: www.embl.org/events

28.4.–30.4. Wien (AT)
World of Microbiome |
 Info: <https://microbiome.kenes.com>

4.5. Heidelberg
CONTACT2022: 21st Life Science Job Fair | Info: www.biocontact.info/contact2022

4.5.–5.5. Hamburg
Deutsche Biotechnologietage 2022 |
 Info: www.biotechnologietage.de

4.5.–6.5. Hennef
PhD Retreat 2022 – Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung | Info: www.mpipz.mpg.de/events/28220/7334

7.5.–11.5. Hamburg
40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine |
 Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

9.5.–11.5. Heidelberg
EMBL Conference: Building Networks – Engineering in Vascular Biology | Info: www.embl.de/training/events/2022/EVB22-01

9.5.–12.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Liquid Phase Separation | Info: www.embl.de/training/events/2022/EES22-04

10.5.–11.5. Berlin
Biochip Berlin: International Forum on Biochips and Biochip Solutions (Exhibition and Conference) |
 Info: <https://biochip-berlin.de>

15.5.–18.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Mechanobiology in Development and Disease | Info: www.embl.org/events

16.5.–19.5. Hannover
The Cytoskeleton and Cell Behaviour – European Cytoskeletal Forum Meeting 2022 | Info: www.european-cytoskeletalforum.org/ecf-2020

18.5.–20.5. Magdeburg
5th Functional Architecture of Memory (FAM) Conference |
 Info: www.lin-magdeburg.org

23.5.–25.5. Drübeck
International Membrane Biophysics Meeting of the DGfB (Deutsche Gesellschaft für Biophysik) |
 Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck.html

23.5.–25.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XVIII – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.org/events

1.6.–5.6. Konstanz
Genomics of Convergent Evolution: Discussing the Patterns and Processes of Repeated Speciation and Parallel Adaptation | Info: www.convergencesymposium.com

8.6.–11.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems | Info: www.embl.org/events

31st Annual Meeting of the Society for Virology

Gesellschaft für Virologie e.V. und
 Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung
 der Viruskrankheiten e. V.

30 March–2 April 2022
 München

www.virology-meeting.de



Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

29.11.–3.12.2021 Online
EMBO Practical Course: Targeted Proteomics: Experimental Design & Data Analysis | *Info: www.embo.org/events*

BIOTECHNOLOGIE

22.11.–23.11.2021 Online
Dechema-Seminar: Zielgerichtete Bioprozessentwicklung | *Info: <https://dechema-dfi.de/Bioprozessentwicklung>*

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

22.11.2021 Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) zur Optimierung von HPLC/LC-MS | *Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse*

29.11.–13.12.2021 Online
Springer Campus: HILIC, SFC und weitere polare Trenntechniken (3 x 3 h / 1/Woche) | *Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse*

IMMUNOLOGIE

17.11.2021 Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie III: Mechanismen | *Info: www.lab-academy.de*

18.11.2021 Online
Lab-Academy-Crashkurs Antikörper | *Info: www.lab-academy.de*

20.11.2021 Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Aufbaukurs) | *Info: <https://dvta.de/fortbildungen>*

8.12.–9.12.2021 Online
Lab-Academy-Kurs: Serologische Diagnostik | *Info: www.lab-academy.de*

IN SILICO

22.11.–25.11.2021 Online
EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow | *Info: www.ecseq.com*

8.12.–10.12.2021 Online
EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis | *Info: www.ecseq.com*

KARRIERE

19.11.2021 Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

22.11.2021 Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 2) | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

29.11.2021 Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

30.11.2021 Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

2.12.2021 Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

9.12.2021 Online
DHV-Online-Seminar: Digitalisierung der Lehre | *Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine*

LABOR-MANAGEMENT

18.11.2021 Online
Geniu-Weiterbildung: 20 Jahre Lean Lab – Vorstellung der Ergebnisse der Studie | *Info: www.geniu.com/de/veranstaltungen*

19.11.2021 Online
EMBO Laborat. Management Course: Scientific Integrity: How to Publish Reproducible Results | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates>*

23.11.–25.11.2021 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-offline>*

25.11.–26.11.2021 Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>*

LABOR-MANAGEMENT

30.11.–2.12.2021 Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-2021-online>*

30.11.–3.12.2021 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates>*

1.12.–2.12.2021 Essen
Springer Campus: Führungstraining Laborleiter | *Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse*

2.12.–3.12.2021 Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>*

3.12.2021 Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates>*

7.12.–9.12.2021 Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>*

14.12.–16.12.2021 Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | *Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2021-online>*

MIKROBIOLOGIE

22.11.–23.11.2021 Online
Lab-Academy-Grundkurs Mikrobiologie | *Info: www.lab-academy.de*

26.11.2021 Essen/Online
Springer Campus: Mikrobiologie und mikrobiologische Qualitätskontrolle | *Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse*

MOLEKULARBIOLOGIE

6.12.–7.12.2021 Online
Lab-Academy-Kurs: Molekulare Diagnostik | *Info: www.lab-academy.de*

Weitere Veranstaltungen unter www.laborjournal.de im Verzeichnis „Termine“

PCR

8.12.2021 Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Grundlagen | *Info: www.lab-academy.de*

9.12.2021 Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR II: Optimierung und Qualitätssicherung | *Info: www.lab-academy.de*

ZELLEN UND GEWEBE

28.11.–4.12.2021 Heidelberg
EMBO Practical Course: Single-Cell Omics | *Info: www.embl.de/training/events/2021/SIC21-01*

RANDGEBIETE

19.11.2021 Dresden
DVTA-Seminar: Parasiten im Blut – Kompaktkurs | *Info: <https://dvta.de/fortbildungen>*

25.11.–26.11.2021 Freiburg
GDCh-Kurs: Aktuelle Trends der molekularbiologischen Lebensmittelanalytik | *Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung*

SONSTIGES

18.11.2021 München/Online
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Methodenvvalidierung | *Info: www.lifescience-akademie.de*

22.11.2021 Freising
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Statistische Grundlagen | *Info: www.klinkner.de/fortbildung*

22.11.–24.11.2021 Freising
Klinkner-Fortbildung: Messunsicherheit und Validierung – Ermittlung von Messunsicherheiten / Praktische Anwendung | *Info: www.klinkner.de/fortbildung*

30.11.2021 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodenvvalidierung | *Info: www.lab-academy.de*

15.12.–16.12.2021 Online
Lab-Academy-Kurs: Angewandte Biostatistik | *Info: www.lab-academy.de*

Stellenanzeigen



University of
Zurich ^{UZH}

ETH zürich

International Ph.D. Programs in the Life Sciences

What is the Life Science Zurich Graduate School? The Life Science Zurich Graduate School consists of several highly competitive PhD programs. We are run jointly by the ETH Zurich and the University of Zurich. Our programs offer research and education opportunities in a stimulating international environment for ambitious students who wish to work towards a PhD degree. If you are accepted to our school you will perform your research project in one of the participating research groups according to your scientific interest. Throughout the curriculum we offer advanced teaching and training courses. The program language is English. PhD studies usually last 4 years.

Education: You must hold or anticipate receiving a Master's degree or equivalent from a university in a relevant field before starting the PhD program. If you are accepted for the program you will have to register with either the University of Zurich or ETH Zurich, depending on the affiliation of the research group you are joining.

How do I finance my PhD? All research groups within the Life Science Zurich Graduate School provide financial support in accordance with the PhD student salary set by the Swiss National Science Foundation (between CHF 47'040.- to CHF 50'040.-).

How is the research environment? Our aim is to attract to Zurich the most promising young scientists from across the world. We offer you a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. As a PhD student you are part of a vivid scientific and social community and get the opportunity to work with the leading scientists in your field of interest. With around 500 research groups and more than 1'500 PhD students, the Life Science Zurich Graduate School is one of the larger graduate schools in Europe.

How can I apply? Our web pages provide detailed information for submission of application. Please refer to the guidelines as we only take into consideration applications received in the required format: <http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html>

Our application deadlines are 1 December and 1 July.

Contact details:

Dr. Susanna Bachmann
Life Science Zurich Graduate School
University of Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich
Switzerland
Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)
<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>



Das Institut für Pathologie sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt und zunächst befristet für 2 Jahre:

Technische*r Assistent*in (m/w/d)

Wir bieten Ihnen:

- Organisatorische, technische und methodische Mitarbeit in einer neu etablierten Arbeitsgruppe, die personalisierte Therapieansätze bei Krebserkrankungen erforscht
- Interessante Arbeitsziele und vielseitige Möglichkeiten, eigene Ideen einzubringen
- Hervorragende Entwicklungs- und Fortbildungsmöglichkeiten
- Vergütung gemäß Haustarifvertrag bei Vorliegen der Eignungsvoraussetzung nach EG 9B sowie zusätzliche Altersversorgung und Sozialleistungen
- Zahlreiche Mitarbeiter-Angebote wie z.B. Jobticket, Fahrradleasing und Teilnahme an Vorteilsprogrammen
- Kinderbetreuungsmöglichkeit
- Sehr gute Verkehrsanbindung

Ihre Aufgaben:

- Zellkultur (Zelllinien und Frischgewebe), CRISPR/Cas9 Gentechnik, RNA Interferenz, Western Blot, Co-Immünpräzipitation, Immunfluoreszenz, Mikroskopie, qRT-PCR etc.
- Anfertigung und Kultivierung von Frischgewebeschnitten, Anfertigung von Paraffin- und Gefrierschnitten, histochemische und immunhistochemische Färbungen
- Eigenständige Planung und Durchführung der Experimente sowie Unterstützung bei der Durchführung tiereperimenteller Versuche
- Unterstützung bei der Datenauswertung mittels Bioinformatik und digitaler Pathologie
- Organisatorische Tätigkeiten (Einarbeitung von Doktoranden, TAs; Bestellwesen) sowie allgemeine Laboraufgaben

Ihr Profil:

- Abgeschlossene Ausbildung als BTA, MTA (m/w/d) oder vergleichbare Ausbildung
- Erfahrung mit zellbiologischen und molekularbiologischen Methoden, Erfahrung mit histologischen und immunhistologischen Labortätigkeiten sowie Erfahrung mit tiereperimentellen Arbeiten (Felasa B Zertifikat oder Vergleichbares)
- Erfahrung in den genannten Techniken
- Sehr gute Deutschkenntnisse in Wort und Schrift, gute Englischkenntnisse und eine sorgfältige, zuverlässige und selbstverantwortliche Arbeitsweise
- Sicherer Umgang mit MS-Office (Windows, Word, Excel, Powerpoint) und vertrauter Umgang mit MATLAB® und/oder QuPath wünschenswert

Kontakt:

UNIVERSITÄTSMEDIZIN
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Pathologie

Ihre Ansprechpartnerin bei fachlichen Fragen ist Frau Dr. Metzgi,
Tel.: 06131 17-3776. **Referenzcode: 50125287**

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann senden Sie uns bitte Ihre aussagekräftige Bewerbung an karriere@unimedizin-mainz.de oder bewerben Sie sich über das Bewerberportal auf unserer Homepage: www.unimedizin-mainz.de

Bei entsprechender Eignung werden schwerbehinderte Bewerber*innen (m/w/d) bevorzugt berücksichtigt.

PREISE FÜR ANZEIGEN IM SERVICE TEIL

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.250,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.200,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 950,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 680,-	€ 1.010,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 460,-	€ 670,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,10	€ 10,40
185 mm breit	€ 14,20	€ 20,80

Printbonus: Wenn Sie eine Printanzeige aufgeben, ist die Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) inklusive! Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49 761 292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de.

Anzeigenschlusstermine:

Ausgabe 12-2021 (erscheint am 10.12.2021)	26.11.2021
Ausgabe 1/2-2022 (erscheint am 7.2.2022)	24.01.2022



MINARIS
REGENERATIVE MEDICINE

Wir expandieren und suchen Verstärkung für unser Team.

Technische Assistenten (m/w/d)

für Herstellung und Qualitätskontrolle von Zell- und Gentherapien



www.rm.minaris.com/karriere

Das Institut für Pathologie sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt und zunächst befristet für zwei Jahre:

Molekularbiologe*in (m/w/d)

Wir bieten Ihnen:

- Eine interessante und abwechslungsreiche Tätigkeit in einem interdisziplinären Team
- Ein zukunftsorientiertes Arbeitsumfeld in einem modern ausgestatteten universitären Labor
- Vergütung gemäß Haustarifvertrag bei Vorliegen der Eignungsvoraussetzung nach EG 13 sowie zusätzliche Altersversorgung und Sozialleistungen
- Zahlreiche Mitarbeiter-Angebote wie z.B. Jobticket, Fahrradleasing und Teilnahme an Vorteilsprogrammen
- Kinderbetreuungsmöglichkeit
- Sehr gute Verkehrsanbindung

Ihre Aufgaben:

- Durchführung von molekularpathologischen Untersuchungen im Rahmen der Patientenversorgung
- Mutationsanalysen von Tumorproben für diagnostische Fragestellungen
- Auswertung validierter Verfahren wie DNA/RNA-Extraktion aus FFPE-Material, PCR und qPCR zum Erregernachweis, Sanger-Sequenzierung und NGS
- Etablierung neuer Verfahren, z. B. neue NGS-Panels
- Analyse von NGS-Daten mittels verschiedener Software-Tools
- Interpretation und Zusammenstellung der identifizierten Mutationen

Ihr Profil:

- Abgeschlossenes Studium (Diplom/Master) mit molekularbiologischer oder medizinischer Ausrichtung (z. B. Molekulare Medizin, Molekularbiologie, Biochemie), eine Promotion ist erwünscht
- Praktische Erfahrungen in molekularbiologischen Arbeitstechniken und in komplexen Datenanalysen
- Organisierte, effektive, sorgfältige und verantwortungsbewusste Arbeitsweise
- Interesse an komplexen, molekularmedizinischen Fragestellungen
- Sehr gute Deutschkenntnisse
- Teamfähigkeit und hohe Motivation zur diagnostischen Arbeit

Kontakt:

**UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Institut für Pathologie**


Ihre Ansprechpartner bei fachlichen Fragen sind Herr Dr. N. Hartmann und Herr Dr. E. Springer, Tel.: 06131 17-4003/5960. **Referenzcode: 50134102.**

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann senden Sie uns bitte Ihre aussagekräftige Bewerbung an karriere@unimedizin-mainz.de oder bewerben Sie sich über das Bewerberportal auf unserer Homepage. www.unimedizin-mainz.de

Bei entsprechender Eignung werden schwerbehinderte Bewerber*innen (m/w/d) bevorzugt berücksichtigt.

Zukunft Gesundheit bewegen.
Gemeinsam mit uns.

ortenau-klinikum.de



Wir suchen:

Itd. MEDIZINISCH-TECHNISCHER LABORATORIUMS-ASSISTENT m/w/d


Zentrallabor Offenburg / Vollzeit

→ www.ortenau.jobs/36805


Ausführliche Infos zu den Stellenangeboten und zu vielen weiteren attraktiven Stellen finden Sie in unserem Karriere-Portal:

→ www.stellenangebote-ok.de

Online informieren und direkt bewerben!



ORTENAU2030
ZUKUNFT GESUNDHEIT



Alleine einzigartig. Zusammen unschlagbar.

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt



Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format abgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.

DIE PREISE

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 660,-/Monat

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite www.laborjournal.de (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 460,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 250 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. 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.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.
Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885, E-Mail: stellen@laborjournal.de

Laborleitung Methodenentwicklung qPCR

 M/W/D

 Frankfurt

Für alle qPCR-Spezialist*innen ergibt sich hier eine tolle Chance bei unserem Kunden, einem Global Player der Pharmaindustrie mit Sitz in Frankfurt.

Hauptaufgabengebiet ist hier die Entwicklung und Validierung komplexer analytischer Methoden, wie qPCR und ddPCR.

Weitere Aufgaben umfassen:

- Transfer von Analysemethoden inklusive Durchführung von Trending- und Failure-Investigations
- Reporting und Erstellung von Protokollen unter Berücksichtigung regulatorischer Anforderungen und Qualitätsrichtlinien

Da Sie hier ein Team von Laborant*innen (ca. 5 MA) leiten, bringen Sie idealerweise Erfahrung im Aufbau und der Weiterentwicklung von High-Performance-Teams mit.



Am besten gewappnet für diese Stelle sind Sie mit einem naturwissenschaftlichen Master-Abschluss, bevorzugt mit Promotion und Expertenkenntnissen auf dem Gebiet der qPCR (ddPCR). Zusätzliche fundierte Kenntnisse bei Immunoassays, cellbased Bioassay oder HPLC sind wünschenswert.

Gerne erzähle ich Ihnen mehr über die Stelle und das Unternehmen.


 **Michael.Merli@hox.de**
 **+49 698700664 19**


UNIVERSITÄT BIELEFELD

In der **Fakultät für Biologie** ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die folgende Position zu besetzen:

Lehrkraft für besondere Aufgaben „Profilbildung Molekulare Medizin“ (m/w/d)

(Kennziff.: **Wiss21976**, entspricht **E13 TV-L**)

Es handelt sich um eine befristete Vollzeitstelle. Eine Beschäftigung in Teilzeit ist grundsätzlich möglich. Den vollständigen Ausschreibungstext finden Sie unter www.uni-bielefeld.de.

Bewerbungsfrist: **22.12.2021**



Wir stellen ein:
Laboranten (m/w/d), CTA, BTA, MTLA
Standort in Freiburg, mehrere Vakanzen!

Wir suchen Sie mit:

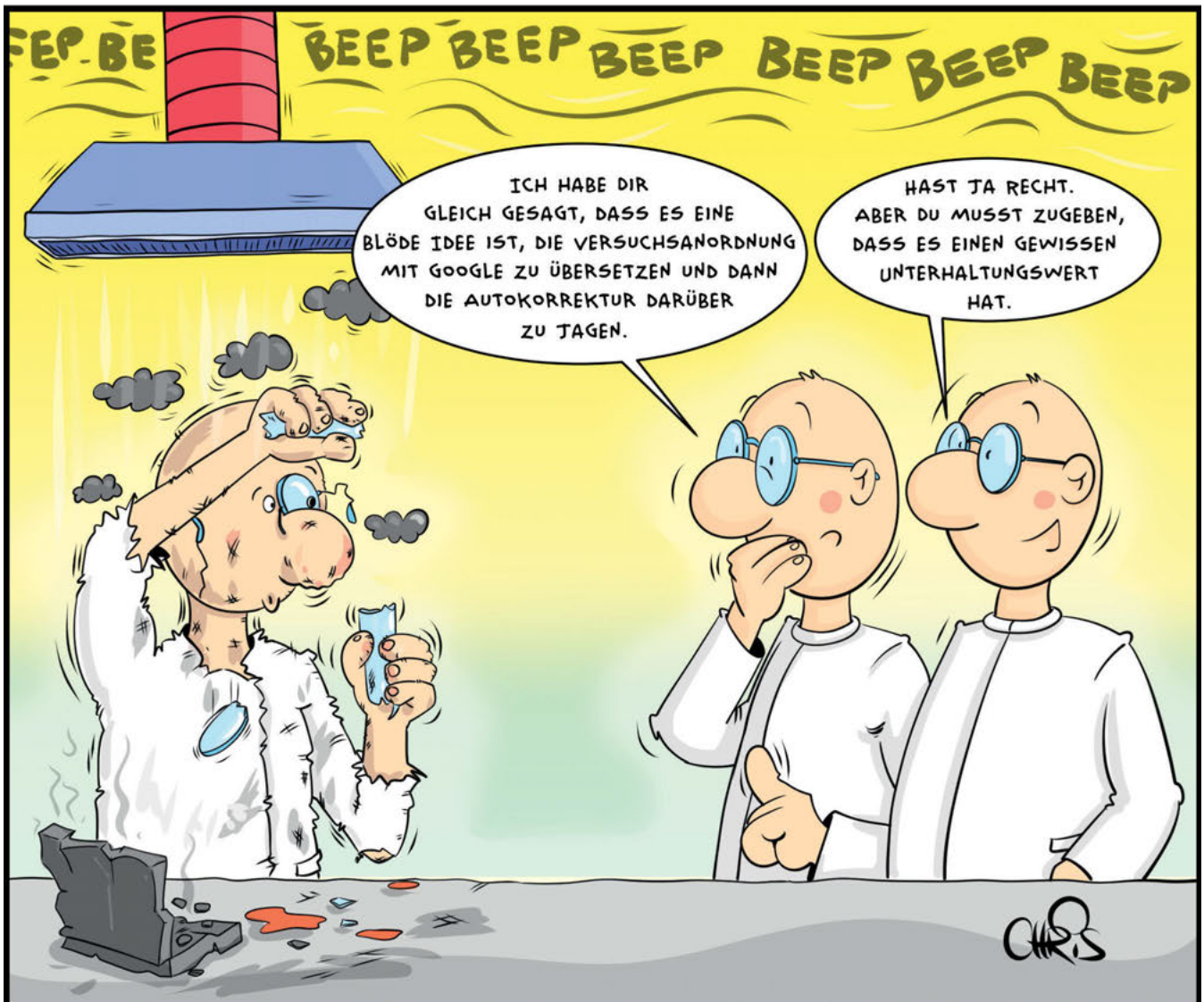
- einer abgeschlossenen Ausbildung als Laborant/CTA/BTA/MTLA (m/w/d)
- sehr guten Deutschkenntnissen in Wort und Schrift, Englischkenntnisse erwünscht
- erwünscht sind Erfahrung in den Analysetechniken HPLC, Dissolution, Photometrie
- Freude an der Arbeit in einem kollegialen Team mit starkem Zusammenhalt

Wir bieten ein überdurchschnittliches Gehalt nach IG-BCE-Tarif inkl. 13. Gehalt, Urlaubsgeld und 30 Tage Urlaub/Jahr.

Interessiert?

Dann freuen wir uns über Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen über unser Online-Portal <https://bit.ly/3mrF6vm>





Ch
romat
ogra
phie

Kapitel Markkraft

Richtig trennen
geht nur mit **ROTH.**

Trennen ist so einfach, wenn man sich auf die Produkte voll und ganz verlassen kann. Wir versorgen Sie mit allem, was Sie für die **Chromatographie** brauchen – innerhalb von 24 Stunden.

Jetzt bestellen:
carloth.de

Ihr Partner für die
Chromatographie.

ROTH[®]
CARL

NEU: Das LunaScript Multiplex One-Step RT-PCR Kit kombiniert LunaScript RT und Q5 HiFi DNA Polymerase für ultra-genaue RT-PCR!



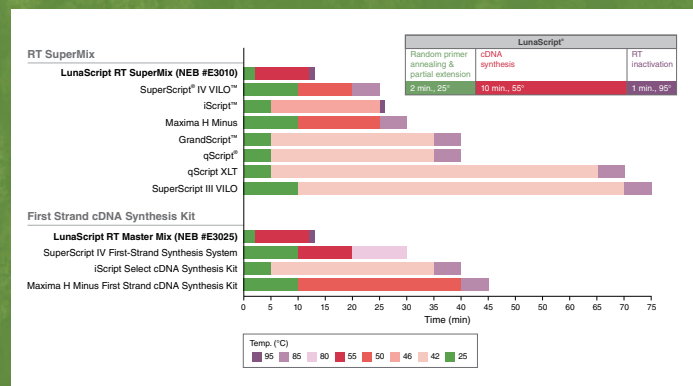
Lighting the way.™

LunaScript® Reverse Transcriptase – NEBs beste RTase für alle Anwendungen

Ihre LunaScript-Vorteile:

- Einzigartiges Designerenzym mit unerreichter Performance
- Schnellste cDNA-Synthese (<15 min)
- Besonders zuverlässig bei RNAs mit Sekundärstrukturen dank erhöhter Reaktionstemperatur (bis 65°C)
- Einfacher, anwenderfreundlicher Reaktionsansatz
- Optimierte SuperMix/Master Mix/Multiplex-Formate für verschiedene Anwendungen
- Formate geeignet für allgemeine cDNA-Synthese, Cloning & Sequencing, DNA-Array, NGS-Library Prep, RT-qPCR bzw. Multiplex-RT-PCR

NEBs LunaScript Reverse Transcriptase ist in unterschiedlichen Formulierungen erhältlich. Mit weniger als 13 min Protokollzeit ist sie die schnellste RTase!



Vergleich der vom Hersteller empfohlenen Protokolle für die cDNA-Synthese. Sowohl das LunaScript RT SuperMix Kit als auch das LunaScript RT Master Mix Kit erlauben die kürzeste Reaktionszeit und tolerieren höchste Temperaturen. So erhalten Sie stets exzellente Performance, selbst bei RNA mit schwieriger Sekundärstruktur.