

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

12/2021

Weihnachten kommt



Corona bleibt

GANZ MIES!

Deutsche
klinische Studien

ZUFALLSFUND

Narkose öffnet Hirnpforte
für Therapeutika

HERKUNFT

Zellstammbaum
dank CRISPR

Shirt im Sack



Set: 20,-

www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.php



Foto: roboriginal@iStock



Die Schlange ist lang, das Wetter ist mies und der Himmel schwarz. Von weitem leuchtet die Weihnachtsdekoration der Einkaufsmeile. Ihr LED-Licht tanzt in zerzausten Pfützen. Nieselregen trifft von rechts oben auf maskierte Menschen, die vor dem weißen, im Wind flatternden Gartenpavillon Schlange stehen. Sie schlagen die Kragen hoch, manche kämpfen mit ihren Regenschirmen.

Drei Stehtische aus Plastik stehen vor dem Pavillon. Darauf liegen – teilweise durchnässt – Formulare und Kugelschreiber. Der erfahrene Testwillige ahnt, dass er da wohl etwas ausfüllen soll und schnappt sich ein klammes Formular. Einen Kugelschreiber hat man besser selber mitgebracht.

Kreuzchen machen: Nein, keine Symptome; nein, bisher kein positives Testergebnis; ja, Kontakt zu einer später positiv getesteten Person; nein, kein Schnelltest; ja, ein PCR-Test.

Am Ende der Schlange im Pavillon sitzen zwei junge Studentinnen hinter zwei Laptops. An einem hängt ein Zettel: Hier PCR-Check-in. 75 Euro soll der Test kosten. Ein Screenshot vom positiven Testergebnis der Kontaktperson stimmt sie aber um, und schon geht der Test auf die Krankenkasse. Da ist sie großzügig. Im Inneren der flatternden Teststation türmen sich Pappschachteln mit Test-Kits und nierenförmige Schalen aus Pappe auf einem Biertisch. Ein baufällig aussehender Stuhl warnt leise zur Vorsicht beim Hinsetzen. Eine sehr junge Französin – vielleicht Ärztin im Praktikum oder eine Austausch-TA? – bittet zum Abstrich.

Bleibt noch die Frage, wann denn mit einem Ergebnis zu rechnen sei. Die Maschine in der Uniklinik sei kaputt und jetzt gebe es nur noch das eine Labor und die kommen erst morgen Nachmittag, um die Proben eines Tages abzuholen – also in zwei bis drei Tagen sei mit einem Ergebnis zu rechnen. Man könne aber auch seinen Abstrich selber zum Labor fahren, dann ginge es vielleicht etwas schneller.

Auf dem Weg zu dem „einen“ Labor, stecken geblieben im Feierabendverkehr hat man Zeit zur Reflexion: War das nicht im vergangenen Jahr schon genau so? Vor Weih-

nachten Lockdown verschleppt, Test hier, Homeoffice da, Abstand halten, Maske tragen in den Innenstädten? Ja, vieles davon war genau so. Aber manches eben auch nicht. Letztes Jahr hatte das Testzentrum Wände aus Stein, und man musste den Test nicht selber wegbringen. Nächstes Jahr müssen wir uns vielleicht alle einen Thermocycler kaufen und den Rest auch noch selber machen.

Und letztes Jahr gab es noch Hoffnung. Die Impfstoffe standen kurz vor der Zulassung und man durfte hoffen, damit die Pandemie bald los zu sein. Aber die Impfkampagne hatte nicht genug Wumms. Es reicht nicht, Impfzentren hinzustellen – auch wenn sie Mauern aus Stein haben – und dann über ihre Existenz in der Tageszeitung zu berichten. Das muss schiefgehen, da inzwischen immer weniger Menschen überhaupt noch „Qualitätsmedi-

„Das ist bestimmt der Thermocycler, den ich mir sooo gewünscht habe!“



en“ nutzen, sondern stattdessen irgendwelche Kanäle im Internet. Wenn sie sich überhaupt noch informieren. Und nicht zu vergessen all diejenigen, die kein oder wenig Deutsch können. Viele haben über das Impfen noch gar nicht nachgedacht.

Und: Aus Querdenkern und Corona-Leugnern wurden Impfverweigerer. Gemeinsam mit den Nichtinformierten bringen sie gerade die Intensivstationen zum Überlaufen und zwingen damit die Mehrheitsgesellschaft zu Restriktionen für alle.

Das ist ein bisschen so wie mit Lukaschenko in Belarus: Man könnte sich auf den Stand-

punkt stellen, das Problem mit diesem Diktator wird sich schon irgendwann von alleine lösen. Die Belarussinnen werden ihn irgendwann zum Teufel jagen. Und damit's ein bisschen schneller geht, verhängen wir Sanktionen. Dann aber öffnet der bauernschlaue Tyrann seine Grenzen für Flüchtlinge, beschert Polen und den baltischen Staaten ein Problem und zwingt sie damit zu unschönen Maßnahmen.

Es erledigt sich eben nicht von alleine. Bis dahin wäre ein gewaltiger Schaden entstanden. Schließlich können wir die Pandemie nicht immer wieder auf dem Rücken des medizinischen Personals aussitzen. Selbst dann nicht, wenn auf den Intensivstationen vorwiegend Patienten sterben, für die es COVID-19 gar nicht gibt.

Ein interessantes philosophisches Problem übrigens. Menschen, die den Individualismus auf die Spitze getrieben haben und daher keine Instanz oder Autorität außerhalb ihrer Echokammer akzeptieren, Menschen also, die die ganze Wirklichkeit auf ihre 1,5 Liter Gehirn reduzieren, wenn diese Menschen folglich an etwas sterben, das es in ihrer Wirklichkeit gar nicht gibt – an was sind die dann gestorben?

Es hupt von hinten. Der Gedankenturm bricht zusammen. Noch schnell bei Gelb über die Ampel, das Labor schon im Blick. Ein großer leerer Parkplatz, ein Briefkasten mit der Aufschrift „Proben“. Man nimmt ein Gefühl der Unsicherheit mit nach Hause, wenn man bei Dunkelheit und Nieselregen über einen verlassenem Parkplatz getraut ist und seinen Abstrich in einen einsamen Briefkasten geworfen hat. Und niemand hat gesagt: „Alles okay! Danke fürs Einwerfen! Wir melden uns morgen um 15:43 Uhr bei Ihnen.“

Gemeldet hat sich niemand. Man muss sich auf einer Webseite einloggen, um sein Ergebnis abzurufen. Schon beim 58. Mal, so gegen 15:40 Uhr des nächsten Tages, war es dann sichtbar und hieß: Negativ!

Geht doch!

Ihr gesunder Menschenverstand wird Ihnen ein gesundes Fest bescheren. Das jedenfalls wünschen wir Ihnen.

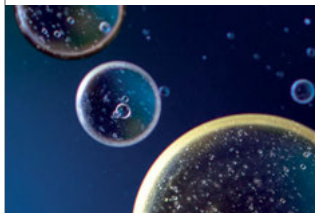


NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Keratin auf Maskenball“ / Comic: Forscher Ernst
- 7 Fokussiert: *Inkubiert* / Peer Review: Wissenschaftlerinnen bleiben lieber anonym
- 8 Frisch gepreist: Hamburger Wissenschaftspreis / Robert-Koch-Preise
- 9 Frisch gefördert: DFG-Graduiertenkollegs / BMBF: Nationale Dekade gegen Krebs

HINTERGRUND



- 10 Im Corona-Gespräch: Luka Cicin-Sain (Braunschweig) über Immunoseneszenz, Dritimpfungen und Impfdurchbrüche
- 14 **Klinische Studien in Deutschland: Note „mangelhaft“**
- 18 Selbstorganisation: Wie sich die Baupläne der Natur selbst schreiben

SERIEN

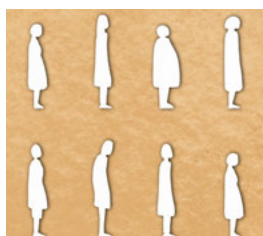


- 22 Wissenschaftsnarr (43): Preprints – Heilsbringer oder apokalyptische Reiter des wissenschaftlichen Publizierens?
- 25 Erlebnisse einer TA (149): Labor-ABC und Lyrik
- 37 Wirkstoff des Monats (21): RTS,S/AS01

JOURNAL CLUB



- 26 Journal Club kompakt
- 27 Schöne Biologie: Wirkungen ohne Ursachen
- 28 Mikrobiom in Tübingen/Heidelberg: Kollateralschäden von Medikamenten verhindern
- 30 **Zufallsfund in Göttingen: Narkose öffnet Therapeutika Tür und Tor ins Gehirn**
- 32 Phagen in Bremen/Oldenburg: Nach Viren fischen
- 34 Stichwort des Monats: Insel-Regel Teil 1 – Inselgigantismus



Nicht nur unser Wissenschaftsnarr Ulrich Dirnagl, sondern auch Forscherinnen und Förderer sagen schon lange: Die universitären und Industrie-unabhängigen klinischen Studien in Deutschland verdienen lediglich die Note „mangelhaft“. Welche Konsequenzen das hat, lesen Sie ab Seite 14.



Bei Experimenten mit Nagetieren machen Göttinger Neurobiologinnen eine seltsame Beobachtung: Die Anästhesie der Tiere beeinflusst die Durchlässigkeit ihrer Blut-Hirn-Schranke (BHS). Dass die BHS ihre Schutzfunktion durch Anästhetika verlieren kann, ist bekannt. Doch bislang ist noch niemand auf die Idee gekommen, die Wirkung therapeutisch zu nutzen. Seite 30

” Weihnachten kommt, Corona bleibt

Deshalb brauchen wir im neuen Jahr eine starke Wissenschaft – samt einer Politik, die auf sie hört, und einer Gesellschaft, die deren Erkenntnisse solidarisch umsetzt. Wir wünschen trotz allem ein schönes Weihnachtsfest und vor allem ein gesundes neues Jahr!

WIRTSCHAFT



- 36 Wirtschafts-News
- 38 Zwischen Angst und Hoffnung: Grüne Biotechnologie
- 42 Firmenporträt: Smarterials Technology (Berlin)
- 44 Produktübersicht: Cell Counter

METHODEN



- 50 **Methoden-Special:** Cell Lineage Tracing
- 54 Neulich an der Bench: Zellkultur mit Plättchenlysat

BUCH ET AL.



- 56 Genetik im Kino *Human Nature – Die CRISPR Revolution* von Regisseur Adam Bolt
- 56 ObACHT, Oktopus *Faszination Krake – Wesen einer unbekanntten Welt* von Michael Stavaric und Michèle Ganser
- 57 Hirn aus Teig *Wissenschaftliche Keksausstecher* von BiocraftLab
- 57 Immun-Blockbuster *Immun* von Phillip Dettmer

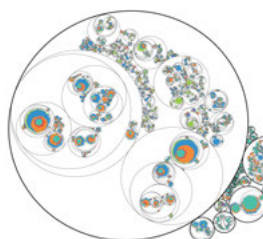
SONSTIGES



- 27 Impressum
- 35 Preisrätsel: Die Wandervorreiterin
- 66 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 58 Kongresse
- 60 Fortbildungen
- 63 Stellenmarkt

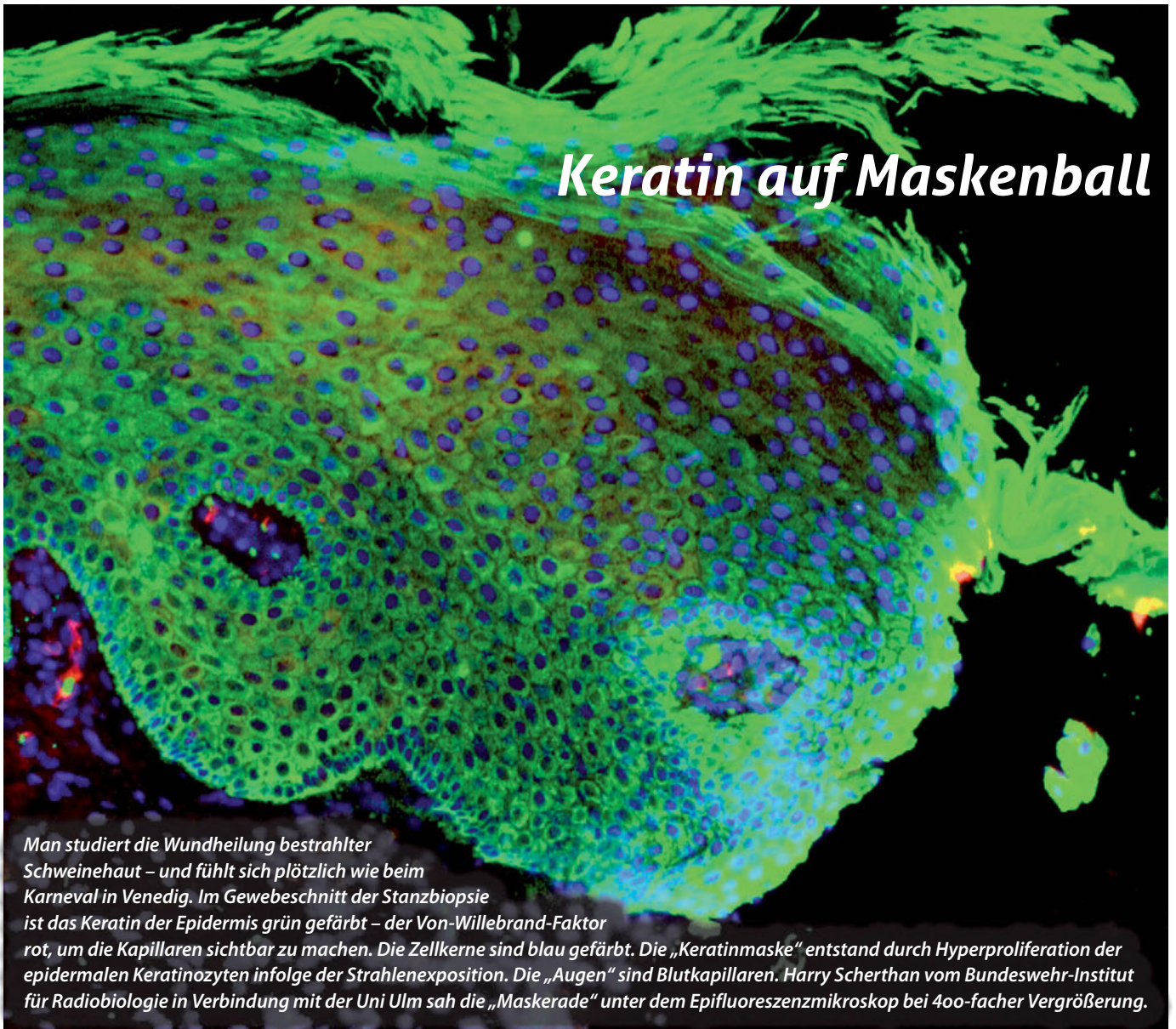


Früher verbrachten Forscher viele Stunden vor dem Mikroskop, um das weitere Schicksal einer ausgewählten Zelle zu verfolgen. Dank RNA-seq, CRISPR-Cas und Barcodes ist das Erstellen von Zellstammbäumen heute einfacher – sofern die Algorithmen der Analysetools richtig programmiert sind. **Seite 50**

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

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

www.laborjournal.de



Forscher Ernst

von Rafael Florés



Fokussiert

Peer Review

Wissenschaftlerinnen bleiben lieber anonym

Traditionell bleibt ungenannt, wer ein Manuskript als Reviewer für ein Forschungsblatt begutachtet. Bestrebungen, den Peer-Review-Prozess zugunsten höherer Transparenz und weniger Missbrauchspotenzial zu personalisieren, gibt es zwar schon seit einiger Zeit, allerdings kommen sie nur schleppend voran.

Über die Gründe kann man viel spekulieren. Hinweise auf eventuelle „Hemmschuhe“ könnte aber auch die Frage liefern, wie Gutachterinnen und Gutachter es mit „Open-Identity“-Peer-Review halten, wo er bereits seit längerer Zeit auf freiwilliger Basis möglich ist. Der Entomologe Charles W. Fox von der University of Kentucky in Lexington hat genau dies mit Daten aus der Zeitschrift *Functional Ecology* getan (*Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, doi: 10.1098/rspb.2021.1399). Im Abstract fasst er die Ergebnisse sinngemäß wie folgt zusammen:



Foto: AdobeStock / contrastwerkstatt

„Ein Peer-Review-Verfahren mit Offenlegung der Gutachter-Identität ist derzeit noch nicht weit verbreitet, wird aber gemeinhin als Mittel propagiert, um die Transparenz und Rechenschaftspflicht im Peer-Review-Prozess zu erhöhen. Allerdings lehnen die Gutachter selbst dies im Allgemeinen ab. Um einen Einblick in die Faktoren zu erhalten, die beeinflussen, wann Reviewer zur Preisgabe ihrer Identität bereit sind, habe ich untersucht, welche Gutachter in der Zeitschrift *Functional Ecology* dies konkret getan haben. Zwar ist auch hier die Identität der Gutachter generell vertraulich, allerdings können sie ihre Kommentare unterzeichnen – und damit den Autoren ihre Identität freiwillig preisgeben.

Ich fand heraus, dass 5,6 Prozent der Gutachter ihre Kommentare tatsächlich unterzeichneten. Dieser Anteil stieg im Laufe der Zeit leicht an, von 4,4 Prozent zwischen 2003 und 2005 auf 6,7 Prozent im Zeitraum 2013 bis

2015. Männliche Gutachter unterzeichneten ihre Kommentare 1,8-mal häufiger als weibliche. Dieser Unterschied blieb im Lauf der Zeit bestehen.

Nur wenige Gutachter unterschrieben alle ihre Gutachten; sie taten dies eher, wenn ihre Bewertung des Manuskripts grundsätzlich positiv ausfiel.

Manuskripte, die mindestens ein unterschriebenes Gutachten erhielten, wurden eher zu einer Überarbeitung aufgefordert. Zudem waren unterzeichnete Gutachten im Durchschnitt länger und empfahlen den Autoren mehr Referenzen.“

Und am Ende schließt er daraus in den „Conclusions“:

„Obwohl es sich bei der aktuellen Studie um eine deskriptive Studie handelt und die Ursachen für die beobachteten Muster nicht entschlüsselt werden können, deuten meine Ergebnisse [...] stark darauf hin, dass die Einführung eines vollständig identitätsoffenen Peer-Review-Modells, bei dem Zeitschriften die Identität von Gutachtern [...] offenlegen, nicht wenige Wissenschaftler [...] von der Teilnahme am Begutachtungsprozess

abhalten wird. Insbesondere werden Frauen stärker dem Peer-Review fernbleiben als Männer – was dem Ziel vieler Zeitschriften zuwiderläuft, die Vielfalt der Gutachter zu erhöhen. Überdies deuten meine Ergebnisse in Verbindung mit anderen veröffentlichten Studien darauf hin, dass Gutachter die Arbeiten weniger kritisch beurteilen, wenn ihre Namen offengelegt werden – genauso wie sie weniger dazu bereit sind, überhaupt ein Gutachten zu verfassen, falls ihre Bewertung negativ ausfällt.“

Klingt, als müsste noch an ganz anderen Stellschrauben des wissenschaftlichen Publikations- und Belohnungssystems gedreht werden, um die Mehrheit der Forscher und insbesondere der Forscherinnen von den Vorzügen des „Open-Identity“-Peer-Reviews zu überzeugen. Oder wenigstens davon, dass ihnen keine Nachteile durch eine Gutachtereie mit Namensnennung drohen.

Ralf Neumann

Inkubiert

Wozu brauchen wir Wissenschaft? Kurz und knapp: Um Neues zu entdecken.

Nächste Frage: Sorgen unsere Forschungsförderer dafür, die Entdeckung von wirklich Neuem auf bestmögliche Weise voranzutreiben? Da scheint dann doch einiges im Argen zu liegen. Zu zahlreich sind die Klagen, dass die Gutachter, die über Wohl und Wehe von Forschungsanträgen entscheiden, gerade auf neuartige „Out-of-the-Box“-Projektideen auffällig abfällig reagieren. Schließlich gehören sie meist selbst schon lange zum wissenschaftlichen Establishment – und begegnen daher Forschungsideen, die die eingefahrenen Konzepte und Denkmuster einer Disziplin in Frage stellen, oftmals eher verschnupft.

Klar, die Klagen sind vor allem anekdotischer Natur. Ein Forscher-Trio hat sich diesem Problem jedoch vor kurzem mal etwas systematischer genähert, indem es alle Anträge, die über fünf Jahre beim Förderprogramm Sinergia des Schweizerischen Nationalfonds eingegangen waren, genauer unter die Lupe nahm. Als Fazit hielten sie fest, dass die Geldgeber von Forschern mit ungewöhnlichen Ideen tatsächlich nicht gerade begeistert waren. Nach deren Analyse brachten Wissenschaftler, die bereits nachweislich neuartige Arbeiten veröffentlicht hatten, ihre Anträge mit einer um 31 Prozent geringeren Erfolgswahrscheinlichkeit durch als Forscher, die sich diesbezüglich noch nicht hervor getan hatten.

Noch beunruhigender wird es, wenn man die Ergebnisse einer Umfrage unter US-Forschern dazunimmt, die während der Corona-Krise in einem „Fast-Track“-Programm Forschungsgelder ohne große Begutachtung erhielten. 81 Prozent der Befragten gaben an, dass sie ehrgeizigere Forschungsziele verfolgen würden, wenn sie weiterhin eine derart flexible „Grundfinanzierung“ erhielten, 62 Prozent antworteten, dass sie auch Ideen außerhalb ihres Standardgebiets verfolgen würden – und ganze 44 Prozent sagten, dass sie damit mehr Hypothesen verfolgen würden, die andere für unwahrscheinlich halten.

Das muss man wohl vor allem so deuten, dass das vorherrschende Fördersystem die Forscher aus Angst vor Ablehnung ihrer Anträge eher davon abhält, diejenigen Projekte zu verfolgen, die sie selbst für am sinnvollsten halten. Was die Entdeckung von wirklich Neuem sicher nicht gerade erleichtert.

Ralf Neumann

Preise kompakt

» Als einer von drei Preisträgern erhält **Markus Antonietti** den mit 1 Million Euro dotierten **internationalen Forschungspreis „Lombardia è Ricerca“**. Der Direktor am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam-Golm hat mit seinen Mitarbeitern kostengünstige und nachhaltige Katalysatoren entwickelt, um sie für die Energiegewinnung aus Licht via „**künstlicher Photosynthese**“ einzusetzen. Die Photokatalysatoren von Antonietti et al. bestehen aus polymeren Kohlenstoffnitriden, die ein gelbes Pulver liefern. Analog dem Chlorophyll in den Chloroplasten können sie die Lichtenergie einfangen, um in nachfolgenden Schritten Zucker oder Kraftstoffe wie Ethanol aus Wasser und Kohlenstoffdioxid aufzubauen – und dies sogar effizienter und auf weniger komplexe Weise.

» Als ob Mukoviszidose alleine nicht schon schlimm genug wäre, infizieren sich einige Patienten dazu noch mit Keimen des Mycobacterium-abscessus-Komplexes (MABC). Die Folge ist oftmals ein schwerer Krankheitsverlauf, da die Lungenfunktion umso schneller nachlässt. Erschwerend kommt hinzu, dass die Infektion nur schwierig zu diagnostizieren ist. Dies zu verbessern, ist Ziel von **Mathis Steindor** am Mukoviszidose-Zentrum der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen. Mit seinen Mitarbeitern entwickelte er einen Bluttest, der auf Basis der Interferon- γ -Immunantwort Antigene von M. abscessus aufspürt. Um insbesondere dessen Sensitivität weiter zu optimieren, erhielt Steindor jetzt den **Forschungsförderungspreis der Christiane-Herzog-Stiftung** samt 50.000 Euro.

» Die European Association for the Studies of Diabetes (EASD) zeichnete **Oana-Patricia Zaharia** vom **Deutschen Diabetes-Zentrum (DDZ) in Düsseldorf** mit ihrem „**Rising Star Award**“ samt einem Forschungsstipendium in Höhe von 30.000 Euro aus. Mit ihren Kolleginnen und Kollegen erweiterte und validierte sie die **Diabetes-Subtypen auf fünf** – statt der bisherigen Formen Typ-1 und Typ-2. Ganz nach dem Konzept der Präzisionsmedizin könnte dies künftig zu individuell besser abgestimmten Diabetes-Behandlungen führen. -RN-

Frisch gepreist

Hamburger Wissenschaftspreis

Künstlich intelligente Gesamtbilder



Fabian Theis ist Direktor des Instituts für Computational Biology am Helmholtz Zentrum München sowie Professor für Biomathematik an der TU München – und gilt als Pionier der Anwendung von künstlicher Intelligenz (KI) in der Biomedizin, insbesondere im Rahmen der Einzelzellbiologie. Am 12. November verlieh die Akademie der Wissenschaften in

Hamburg ihm daher ihren Wissenschaftspreis samt 100.000 Euro Preisgeld.

Die generelle Strategie von Theis und seinem Team: Die Informationen über die Genaktivitäts-Muster von Millionen Einzelzellen zusammenführen und mithilfe von KI-Algorithmen untersuchen, wie sie insgesamt miteinander interagieren und was dabei im Krankheitsfall schiefliegt. „Ein ganz klarer Fall von Big Data“, stellt Theis selbst dazu fest.

Tatsächlich sind die Ergebnisse aber keineswegs nur akademisch wertvoll. So präsentierten Theis et al. kürzlich einen Screening-Algorithmus zur automatisierten Diagnose von diabetischer Retinopathie, der die gleichen zuverlässigen Beurteilungen liefert wie Fachkräfte – dies allerdings bereits nach Analyse eines Viertels der annotierten Daten. -RN-

Robert-Koch-Preise

Die Wechselspiele der Mikroflora

In diesem Jahr war die Jury des Robert-Koch-Preises offenbar besonders von der menschlichen Mikroflora als Forschungsgebiet angezogen. Zumindest so sehr, dass sie zwei von deren Protagonisten mit der 120.000-Euro-Auszeichnung kürt: die algerisch-französische Immunologin **Yasmine Belkaid**, die das Mikrobiom-Programm am US-National Institute of Allergy and Infectious Diseases leitet, und den Deutschen **Andreas Bäumler**, der nach Studium und Promotion an der Universität Tübingen in die USA ging und heute an der University of California in Davis arbeitet.

Beide Preisträger forschen an „verschiedenen Ecken“ über die Bedeutung des Mikrobioms für unsere Gesundheit. Yasmine Belkaid hat vor allem das Wechselspiel zwischen Mikrobiom von Darm und Haut mit unserem Immunsystem im Visier. So entschlüsselte sie beispielsweise mit ihrem Team, dass das Immunsystem bestimmte Stoffwechselprodukte der Mikroflora braucht, um bestmöglich auf Krankheitserreger und Impfstoffe reagieren zu können. Gerät dieser Dialog aus der Balance, droht eine Störung des Immungleichgewichts – und die Gefahr für Erkrankungen wie Morbus Crohn oder Schuppenflechte steigt.

Andreas Bäumler hingegen lieferte mit seinen Mitarbeitern insbesondere Erkenntnisse darüber, wie die Zellen im Darmepithel über ihren Energiestoffwechsel die Zusammensetzung und die Funktion der Mikroflora steuern. Stellen diese etwa bei einer Entzündung ihren Stoffwechsel um, ändert sich dadurch auch das Gesamtgefüge des Mikrobioms, sodass die resultierende Störung des Gleichgewichts zwischen Darm und Mikroflora den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen kann.

Neben diesem Hauptpreis erhielt der gebürtige Zypriote **Kyriacos Costa Nicolaou** die Robert-Koch-Medaille in Gold. Er hatte im Laufe seiner Karriere an mehreren US-Universitäten chemische Synthesewege für hunderte von Naturstoffen entwickelt.

Und last but not least verlieh die Jury noch drei Förderpreise für wissenschaftlichen Nachwuchs, jeweils mit 5.000 Euro dotiert, an:

» **Megan L. Stanifer** von der Virologie des Universitätsklinikums Heidelberg für ihre Arbeiten zur Regulierung der Immunhomöostase an mukosalen Oberflächen;

» **Kilian Schober** von der Mikrobiologie des Universitätsklinikums Erlangen für seine Arbeiten über die Entwicklung der T-Lymphozyten während der Immunreaktion gegen Cytomegaloviren;

» und **Katharina Schaufler** von der Medizinischen Mikrobiologie der Universität Kiel für ihre Arbeiten über Antibiotikaresistenzen, insbesondere bei multiresistenten Vertretern der Enterobacteriaceae und Enterococcaceae. -RN-

Frisch gefördert

DFG: Graduiertenkollegs

Von Emotionen über Stress zur Uhr

Seit nunmehr 31 Jahren fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) die Doktoranden-Ausbildung in Graduiertenkollegs – derzeit sind es 218 an der Zahl. Jetzt stellt sie



Illustr.: Univ. Kiel, SFB 1266

nochmals 76 Millionen Euro zur Verfügung, um ab Frühjahr 14 weitere Kollegs für zunächst viereinhalb Jahre einzurichten. Eine Verlängerung ist üblicherweise möglich, vorausgesetzt die Zwischenevaluation fällt positiv aus.

Der biomedizinische Forschernachwuchs profitiert dabei von folgenden „Neulingen“:

» „Risikofaktoren und Pathomechanismen von affektiven Störungen“ an der TU Dresden (Sprecher: Michael Bauer; Kooperationspartner: King’s College London);

» „Entzündliche Einflüsse als Modulatoren der frühen Pankreaskarzinogenese (InCuPanC)“ an der Universität Halle-Wittenberg (Sprecher: Patrick Michl);

» „Emotionales Lernen und Gedächtnis“ an der Universität Hamburg (Sprecher: Lars Schwabe);

» „STRESSistance: Molekulare Mechanismen der Stress-Resistenz von Membranen und Kompartimenten“ an der TU Kaiserslautern (Sprecher: Johannes M. Herrmann);

» „Biologische Uhren auf multiplen Zeitskalen“ an der Universität Kassel (Sprecherin: Monika Stengl).

-RN-

BMBF: Nationale Dekade gegen Krebs

Resistenzen verstehen

Im Rahmen der Initiative „Nationale Dekade gegen Krebs“ fördert das Bundesforschungsministerium (BMBF) zwei interdisziplinäre Forschungskonsortien, die tumorspezifische Therapieresistenzen ins Visier nehmen werden:

» „SATURN3“ widmet sich der Therapieresistenz von Brust-, Darm- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Beteiligt sind insgesamt 14 Institutionen, Koordinator ist Jens Siveke vom Westdeutschen Tumorzentrum des Universitätsklinikums Essen.

» „HEROES-AYA“ will herausfinden, wie Knochen- und Weichteiltumore von Jugendlichen Therapieresistenz entwickeln. Beteiligt sind zwölf Institutionen, Koordinatoren sind Stefan Fröhling, Stefan Pfister (beide Heidelberg) und Hanno Glimm (Dresden).

Beide Konsortien erhalten jeweils 15 Millionen Euro über die nächsten fünf Jahre.

-RN-

SDS PAGE & Western Blotting

BlueVertical PRIME™



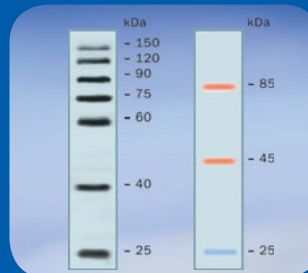
Elektrophoresekammer mit optionalem Tankblotmodul

SERVAGE™ PRIME™



Fertiggele für die vertikale Minigel SDS PAGE

Protein Standard



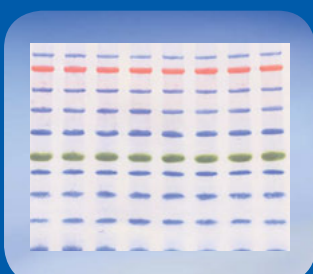
Vorgefärbt und mit Antikörperbindungsstellen

BlueBlot SD



Für schonenden Western Blot in 3 Formaten

Xpress Blotting Kit



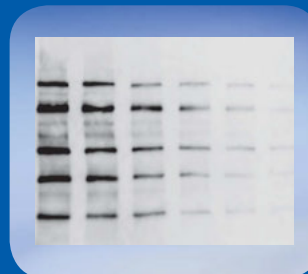
Vom Gel auf die Membran in nur 15 Minuten

BlueBlock PF



Proteinfreie Blockierung der Membran – hintergrundfrei

SERVALight



PreMix CL-Substrate für alle Detektionsbereiche

Direktlink



info.serva.de/blotting

SERVA

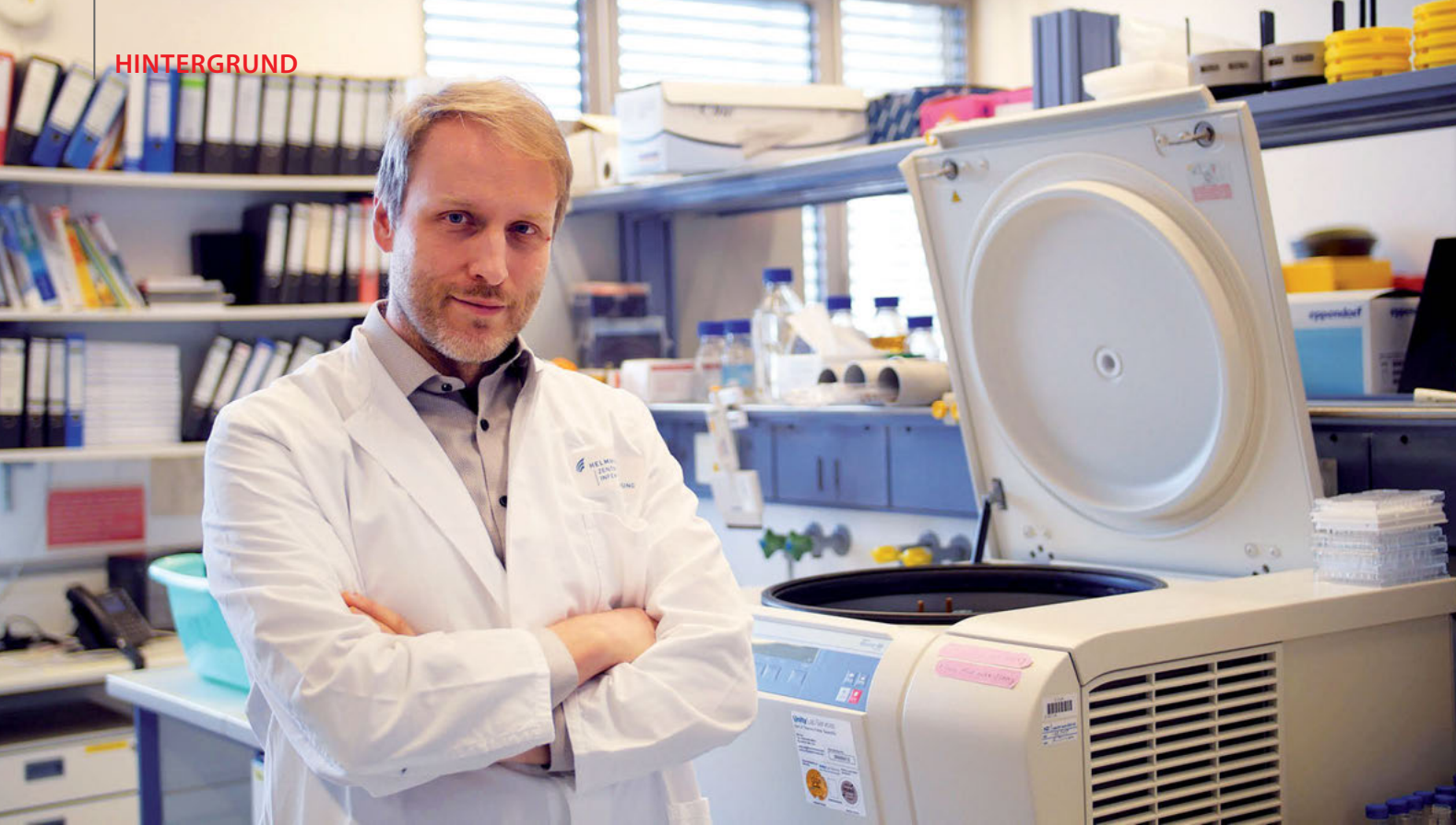


Foto: HZI

IM CORONA-GESPRÄCH: LUKA CICIN-SAIN, BRAUNSCHWEIG

„Senioren profitieren von Drittimpfungen gleich mehrfach“

Der Biomediziner Luka Cicin-Sain leitet die Abteilung „Virale Immunologie“ am Braunschweiger Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und untersucht die Alterung des Immunsystems. Laborjournal sprach mit ihm über Immunoseneszenz und dessen Bedeutung für die Vakzinierung von Senioren, Drittimpfungen und Impfdurchbrüche.

Laborjournal: *Worin unterscheiden sich die Immunsysteme jüngerer und älterer Menschen?*

Luka Cicin-Sain » Im Alter nimmt die Funktionsfähigkeit unserer Stammzellen ab. Sowohl naive B- als auch T-Lymphozyten werden immer weniger hergestellt. Dadurch nimmt auch die Vielfalt an unterschiedlichen Antikörpern und T-Zell-Rezeptoren ab. Ihr Repertoire ist nicht länger polyklonal, sondern nur noch oligoklonal, da sie auf weniger Ursprungszellen zurückgehen. Das wird dann zum Problem, wenn das Immunsystem auf ein unbekanntes Antigen trifft. Denn weniger Klonalität bedeutet, dass auch die Wahrscheinlichkeit verringert ist, dieses Antigen mit hoher Affinität zu erkennen. Deshalb werden ältere Menschen schwerer von Infektionen befallen und schlechter von Impfstoffen geschützt.

Es altert nur das erworbene Immunsystem?

Cicin-Sain » Nein, auch das angeborene Immunsystem funktioniert nicht mehr so gut.

Die Interferon-Antwort als zentrale Komponente der frühen Immunantwort in den oberen Atemwegen ist schlechter ausgeprägt als bei Jüngeren, sodass zum Beispiel Coronaviren nicht nur einen Schnupfen in den Nasenhöhlen auslösen, sondern direkt am Anfang der Infektion in die tieferen Atemwege gelangen und sich in Alveolen wesentlich stärker vermehren. Deswegen zeigen Ältere von Anfang an wesentlich schlechtere klinische Verläufe, die sich dann etwa in Lungenentzündungen äußern.

Schließlich ist noch ein dritter Punkt wichtig: Eine nur noch oligoklonale Immunantwort erhöht die Wahrscheinlichkeit für virale Fluchtmutanten. Denn einem Virus reichen dann wenige mutierte Stellen, um nicht länger vom Immunsystem belästigt zu werden.

Neue SARS-CoV-2-Varianten entstehen also mit höherer Wahrscheinlichkeit in älteren Menschen?

Cicin-Sain » Durch Studien ist das nicht gezeigt. Von immunsupprimierten Menschen

ist aber bekannt, dass sie als Quelle neuer Varianten dienen können. Da auch ältere Menschen über ein eingeschränktes Repertoire an Antikörpern und T-Zell-Rezeptoren verfügen, sind ähnliche Mechanismen nicht auszuschließen.

Ist die abnehmende Immunkompetenz Teil eines biologischen Umstrukturierungsprogramms oder resultiert sie aus Fehlern, die sich über die Lebensspanne ansammeln?

Cicin-Sain » Immunoseneszenz ergibt sich aus dem Versagen von Stammzellen, deren DNA im Laufe der Jahre zum Beispiel durch UV-Licht beschädigt wird. Akkumulieren sich zu viele Fehler, gehen die Zellen entweder in den Zelltod oder ihre Vermehrung wird über definierte Signalwege unterbunden.

Eine Verschlechterung des Immunsystems ist folglich nicht vorprogrammiert?

Cicin-Sain » Natürlich existieren langlebige Spezies, deren Stammzellen über eine



ausgeprägtere Erneuerungskapazität als die von Menschen verfügen. Eine Programmierungskomponente ist also vorhanden. Das erklärt aber nur zum Teil das progressive Verschwinden primärer Lymphorgane wie zum Beispiel funktionaler Thymuskompartimente im Alter.

Gleichzeitig verfügen ältere Menschen über ein vielfältigeres Immungedächtnis, einfach weil sie schon mehr Infektionen durchgemacht haben. Sollten kreuzreaktive Rezeptoren und Antikörper die Immunosensenz nicht kompensieren?

Cicin-Sain » Kreuzreaktivität sollte man nicht überbewerten. Das Immungedächtnis bringt natürlich Vorteile gegenüber Antigenen, die dem Immunsystem bekannt sind. Gedächtniszellen sezernieren im Fall einer Reinfektion mit dem gleichen Virus viel schneller antivirale Zytokine und stoßen den Zellzyklus von Effektorzellen an. Allerdings hilft Kreuzreaktivität gegenüber verwandten Spezies relativ selten.

»Kreuzreaktivität sollte man nicht überbewerten.«

Kreuzreaktivität mit endemischen Coronaviren führt bei SARS-CoV-2-Infektion älterer Menschen also nicht zum Vorteil?

Cicin-Sain » Teilweise schon. Menschen, die 2003 mit SARS-CoV infiziert waren, entwickeln bei Impfung gegen SARS-CoV-2 ein breiteres Spektrum an Antikörpern. Tatsächlich sind ihre Blutseren in der Lage, auch die neuesten SARS-CoV-2-Varianten signifikant besser zu kontrollieren.

Doch für die vier Arten an Betacoronaviren, die schon vor Pandemiebeginn in Europa endemisch waren, gilt das nicht?

Cicin-Sain » Leider nein, da sie SARS-CoV-2 nicht so ähnlich sind, wie es SARS-CoV ist. Kreuzreaktive Antikörper, die sicher hier und da vorhanden sind, sind nicht angereichert genug. Außerdem können Kreuzreaktionen auch hinderlich sein, wenn virale Antigene ausschließlich durch ein bereits vorhandenes, oligoklonales Repertoire an Antikörpern erkannt werden. Wie zuvor erläutert, erhöht das die Wahrscheinlichkeit für Fluchtvarianten.

Nach überstandener SARS-CoV-Infektion sind IgG-Antikörper noch ein bis drei Jahre später detektierbar. Bei SARS-CoV-2 verschwinden sie nach einem halben Jahr unter der Detektionsschwelle, obwohl sich beide RNA-Viren so ähnlich sind. Wieso?

Cicin-Sain » SARS-CoV rief eine erheblich höhere Sterberate von etwa zehn Prozent aller Infizierten hervor im Vergleich zu den bis zu zwei Prozent von SARS-CoV-2. Bei Letzterem zeigen die meisten Infizierten ja glücklicherweise nur milde Symptome. Ihr Immunsystem wird also gar nicht stark angeregt. Es ist nicht verwunderlich, dass ihre Antikörpertiter geringer ausfallen und schneller wieder verschwinden.

Welche äußeren Faktoren bedingen unterschiedlich schnell alternde Immunsysteme und welche Bedeutung hat das für Infektionen mit Coronaviren?

Cicin-Sain » Das ist genau die Fragestellung meiner Arbeitsgruppe. Einen Beitrag zur Alterung leisten zum Beispiel endemische Herpesviren wie etwa das Cytomegalievirus (CMV), mit dem die Hälfte der deutschen Bevölkerung infiziert ist. In Gesunden ist das kein Problem. Im Fall einer geschwächten, vor allem zellulären Immunabwehr etwa nach Organtransplantation, HIV-Infektion oder eben im Alter kann latenter CMV aber nicht mehr gut aufgehalten werden. Ein Großteil der Immunressourcen ist dann für die Bekämpfung von CMV notwendig – wovon große Populationen CMV-spezifischer, CD-8-positiver T-Zell-Populationen zeugen.

Den Immunschutz gegen SARS-CoV-2 beeinflussen Herpesviren aber nicht. Als wir Kontroll- und CMV-latente Mäuse mit SARS-CoV-2 infizierten, beobachteten wir keinen Unterschied in ihrer Sterblichkeit. Natürlich könnten im gealterten Immunsystem aber andere COVID-19-Symptome verändert sein. So ist bei älteren Menschen der Spiegel pro-inflammatorischer Zytokine chronisch und systemweit erhöht. Das läuft heutzutage unter dem eingängigen Begriff Inflammaging und trägt zu Alterskrankheiten wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Alzheimer und Krebs bei. Wie das den klinischen Verlauf einer Corona-Infektion mechanistisch beeinflusst, ist aber noch unverständlich.

Folglich muss eine Vakzine für Ältere ausbalancieren zwischen Immunstimulation zur Antikörperproduktion und der Gefahr eines Zytokinsturms infolge chronisch erhöhter Entzündungsfaktoren?

Cicin-Sain » Ein chronisch aktiviertes Immunsystem bedeutet nicht zwingend, dass es bei einer Corona-Infektion reaktiver ist. Wie erwähnt ist ja bereits die frühe Interferon-Antwort des angeborenen Immunsystems in Älteren träger. Vielleicht existiert ja sogar eine negative Rückkopplung, die eine starke Immunantwort unterbindet. Durch Studien ist diese Spekulation aber nicht belegt.

Was müssen auf Ältere zugeschnittene Vakzine also mitbringen?

VORNE WIE HINTEN



Als einziger Hersteller bietet HiMedia antimikrobielle Empfindlichkeitstests ohne Plastikträger an.

Schnell

- beidseitig bedruckt: weiterarbeiten, auch wenn die Positionierung mal nicht klappt

Sicher

- verbesserte Diffusion in der Agarplatte

Zuverlässig

- einzigartiges inertes Material
- keine Verschmelzung der Hemmhöfe

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



Foto: Pixabay/M_Knoche

Cicin-Sain » Sie müssen Rezeptoren des angeborenen Immunsystems mit starken Adjuvantien stimulieren. In diesem Wissen haben sich Firmen wie Novartis und GlaxoSmithKline schon früh Zusatzstoffe für Influenzavakzine wie zum Beispiel MF59 überlegt. Diese Emulsion aus Squalen und Tween80 lockt mehr Antigen-präsentierende Zellen an die Injektionsstelle, die Virusbestandteile dann effizienter aufnehmen und in den Lymphknoten präsentieren. Dadurch werden mehr T- und B-Lymphozyten aktiviert. Auch Krebsimpfstoffe benötigen infolge der körpereigenen Immuntoleranz gegen Autoantigene starke Adjuvantien.

Die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 sind aber aus einem anderen Grund sehr gut in der Lage, das angeborene Immunsystem bei älteren Menschen unerwartet stark anzuregen: RNA selbst fungiert als starkes Warnsignal fürs Immunsystem. Deshalb müssen BioNTech und Moderna bei den Impfstoffformulierungen für Kinder übrigens auch wesentlich schwächere mRNA-Dosen verwenden.

Gleichzeitig zeigen Ältere schwächere Impfnutzenwirkungen. Warum?

Cicin-Sain » Das liegt einfach wieder an der schwächeren Interferon-Antwort des angeborenen Immunsystems.

Zusätzlich zu einer schwächeren unmittelbaren Immunantwort nehmen anti-Spike-IgG-Titer in Älteren in den Folgemonaten schneller ab als in Jüngeren. Wie erklärt sich das mechanistisch?

Cicin-Sain » Diesen Phänotyp verstehe auch ich nicht. Eine Möglichkeit wäre, dass T- und B-Gedächtniszellen, die Immunantworten ja aufrechterhalten, schneller ihre Vermehrungsfähigkeit verlieren. Die wichtige Frage ist hier, wie wir den Antikörperspiegel in Se-

nioren und immunsupprimierten Menschen über der Schwelle eines ausreichenden Immunschutzes halten.

Weswegen ja Drittimpfungen gegen SARS-CoV-2 angeboten werden ...

Cicin-Sain » Ganz genau. Denn die Wirksamkeit der mRNA-Vakzine sinkt von über neunzig Prozent am Anfang auf siebenzig Prozent ein halbes Jahr später. Entsprechend ist eine Booster-Impfung für alle sinnvoll, vor allem dann, wenn die Wahrscheinlichkeit vermindert werden soll, dass vakzinierter Indexfälle eine Infektion weitergeben. Denn mit einer Booster-Impfung sinkt auch deren Übertragungsrisiko weiter, falls sie sich doch infizieren. Entsprechend sollten gerade kontakt-

»Das Leben des einen Menschen hat noch immer einen höheren Wert als vage Gefühle der Selbstbestimmung von anderen.«

intensive Berufe wie Pflege- und Lehrpersonal eine dritte Impfung annehmen – nicht nur, weil sie ihr eigenes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf nochmals um Faktor zehn verringern.

Wären dritte Impfdosen global betrachtet nicht dennoch in Drittländern besser genutzt?

Cicin-Sain » Das war ja im August 2021 genau das Argument der STIKO gegen eine Drittimpfung. Schließlich lässt sich aus moralischen und epidemiologischen Gründen nicht von der Welt fragen, dass viele Menschen in

Drittländern nicht mal die erste Impfung bekommen konnten. Gesellschaftlich gesehen ist das ein Versagen. Solange wir keine globale Herdenimmunität erreichen, werden uns Corona-Epidemien immer wieder befallen.

Auf der anderen Seite verbuchen wir aktuell in Deutschland über 40.000 Neuinfektionen pro Tag. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit für den lokalen Ursprung einer „Omega-Variante“. Deshalb können wir nicht nur langfristig denken, sondern müssen akute Schutzmaßnahmen vor Ort ergreifen, und zwar bevor Krankenhäuser überlastet sind – überlastet übrigens nicht nur mit Ungeimpften, sondern auch mit Menschen mit schwachem Immunsystem und an etwas anderem erkrankten, für die dann keine Ressourcen mehr zur Verfügung stehen. Deshalb sind Drittimpfungen besonders für Senioren und Pflegepersonal sinnvoll.

Hinsichtlich einer Impfpflicht verstehe ich natürlich die hohe Sensibilität für Menschenrechte in Deutschland, die in unserer Geschichte wurzelt. Allerdings können wir auch keine Tyrannei des Egoismus über ganzgesellschaftlich wichtige Maßnahmen bevorzugen. Denn das Leben des einen Menschen hat noch immer einen höheren Wert als vage Gefühle der Selbstbestimmung von anderen.

Sie erwähnten vakzinierter Indexfälle und Sekundärfälle. Welche Faktoren begünstigen Impfdurchbrüche?

Cicin-Sain » Der erste Faktor ist, wie lange nach Impfung die Bevölkerung immunkompetent bleibt, also wie hoch die individuellen Konzentrationen an neutralisierenden Antikörpern und Gedächtnis-T-Zellen sind. Sinken sie, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass sich SARS-CoV-2 auch in vakzinieren Infizierten vermehrt und zu klinisch relevanten Symptomen führt. Zweitens sind die Übertragbarkeit und Fähigkeit zur Immunevasion der vorherrschenden Virusvariante maßgeblich. Das zeigte ja die Delta-Variante, die Zellen schneller infiziert und durch natürliche Selektion gegenüber der Alpha-Variante entsprechend bevorzugt wurde. Außerdem sind natürlich die lokale Inzidenzrate und Impfquote von Bedeutung.

Während die Wahrscheinlichkeit für einen Impfdurchbruch nach Vakzinierung von Woche zu Woche steigt, bleibt der Schutz vor einer schweren COVID-19-Symptomatik und einem Klinikaufenthalt zu über neunzig Prozent bestehen. Warum korrelieren beide Beobachtungen nicht zeitlich?

Cicin-Sain » Weil Immunschutz kein binäres System ist, sondern graduell mit der Zeit abnimmt. Auch im Fall eines Impfdurchbruchs besteht noch ein grundlegender Impfschutz, der eine Ausbreitung der Coronaviren in die

unteren Atemwege mit folgender schwerer Symptomatik verhindert.

Mit Mercks Molnupiravir und Pfizers Paxlovid sind mittlerweile Tabletten zur Behandlung beziehungsweise Prophylaxe schwerer COVID-19-Fälle verfügbar. Impfungen werden also überflüssig?

Cicin-Sain » Die Tabletten müssen erst noch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Paul-Ehrlich-Institut zugelassen werden. Aber auch wenn das passiert, werden Herausforderungen bleiben. Natürlich machen Tabletten einen Unterschied. Allein, dass man sie zu Hause oral einnehmen kann, ist ein Vorteil zur schon 2020 vorhandenen Behandlungsmöglichkeit schwerer COVID-19-Fälle mit Gileads Remdesivir, das von Ärzten gespritzt werden musste. Mit den neuen Tabletten lässt sich die Risikogruppe der Senioren dagegen gleich nach Diagnosestellung behandeln – also bevor sich das Virus weiter vermehrt oder ein Krankenhausaufenthalt nötig wird. Allerdings werden die Tabletten teuer sein.

Außerdem werden sich Impfgegner bestätigt fühlen...

Cicin-Sain » Dann sollten sie noch mal nachdenken. Wenn wir diese Tabletten ge-

nauso wie Antibiotika überstrapazieren, tun wir uns keinen Gefallen. Durch Hydrolyse von Molnupiravir entsteht das Nukleosid-Analogon N4-Hydroxycytidin, das die virale RNA-Polymerase zu mehr Fehlern verleitet. Paxlovid inhibiert die Hauptprotease von SARS-CoV-2, sodass es keine Nichtstrukturproteine mehr freisetzen kann. Wenn wir durch umfangreiche Verabreichung dieser Wirkstoffe den Selekti-

»Wir sollten das Virus sich besser nicht austoben lassen.«

onsdruck auf SARS-CoV-2 erhöhen, wird sich das Virus natürlich anpassen und resistente Varianten bilden. Damit sollten auch Impfgegner rechnen.

Da der Immunschutz auch nach Booster-Impfung vermutlich erneut sinkt, werden wir saisonale Corona-Infektionswellen in Zukunft also ähnlich wie im Fall von Influenzaviren mit jährlichen Impfauffrischungen unter Kontrolle halten müssen?

Cicin-Sain » Das kann ich nicht sagen. Vielleicht finden wir langfristig Impfstoffe, bei de-

nen Antikörpertiter nicht nachlassen. Vielleicht wird die Herdenimmunität groß genug sein, dem Virus nur ein kleines Reservoir für erneute Ausbrüche zu bieten. Vielleicht verkommt Corona zu einer Kinderkrankheit, falls Vakzine auch für Kinder zugelassen werden. Ausrotten werden wir SARS-CoV-2 jedenfalls nicht, da auch Tiere als Reservoir dienen, von wo aus es zurückkommen kann. Auf jeden Fall werden in ein paar Jahren mehr Menschen immun sein, sodass jetzige Beschränkungen wegfallen dürften.

Ihre Prognose bis Frühling 2022 lautet also?

Cicin-Sain » Die Fallzahlen werden weiter steigen und erst im Frühling saisonal bedingt zurückgehen. Natürlich weiß ich nicht, ob das Adaptationspotenzial von SARS-CoV-2 mit der Delta-Variante erschöpft ist oder es weiter mutiert und neue vorteilhafte Varianten erzeugt. Die aktuell hohen Inzidenzraten fördern das natürlich, was vielleicht das stärkste Argument zugunsten der Zero-COVID-Initiative ist. Wir sollten das Virus sich besser nicht austoben lassen. Unmöglich ist eine „Omega-Variante“ nicht.

Interview: Henrik Müller (10.11.21)

Für die Entwicklung der Therapien von morgen

COVID-19 Lösungen für Ihre Forschung

Wissenschaft und Forschung sind entscheidend, um SARS-CoV-2 besser zu verstehen. Auf diesen Ergebnissen basieren die schon heute verfügbaren Möglichkeiten in der Therapie und Impfung gegen COVID-19. Das Produktportfolio von BD unterstützt mit seinen umfassenden Lösungen alle Forschungsbereiche.



Virale Immunantwort



Zytokin-Analyse



Impfstoff-Forschung



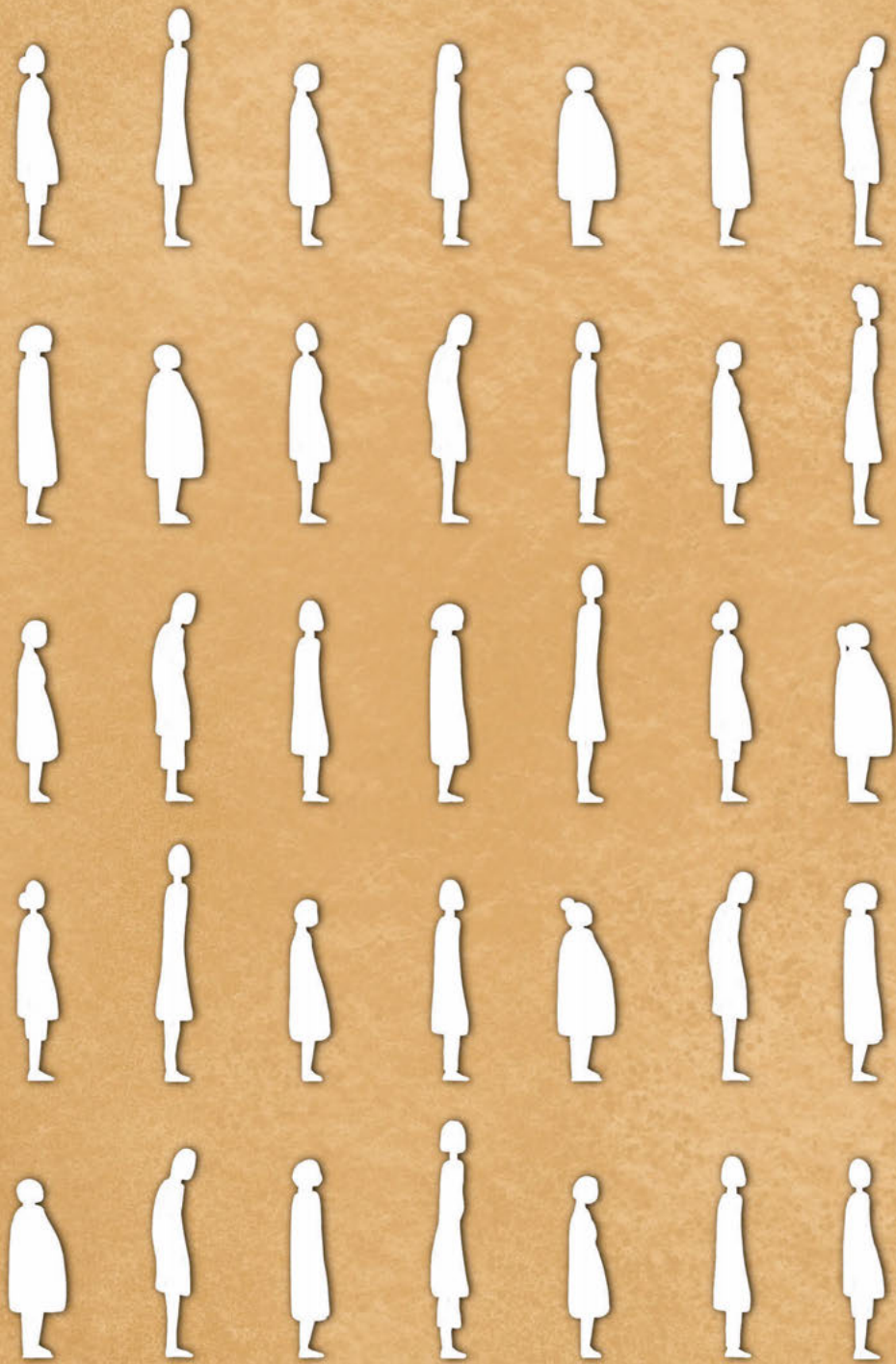
Biomarker und Therapeutika

COVID-19 in der Patientenversorgung

Schon bei der Aufnahme im Krankenhaus besteht eine große Herausforderung darin, festzustellen, ob COVID-19-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Intubation mit mechanischer Beatmung (IMV) und eine erhöhte Mortalität aufweisen. Die Ermittlung der T-Zellzahl kann in Verbindung mit den klinischen Befunden und den Ergebnissen anderer Laborverfahren helfen, dieses Risiko besser einzuschätzen.

Besuchen Sie unsere Webseite und erfahren Sie mehr:

bdbiosciences.com/en-eu



KLINISCHE STUDIEN

Ganz mies!

„Mangelhaft“ urteilte der gar nicht so verrückte „Wissenschaftsnarr“ Ulrich Dirnagl in Laborjournal 9/2021 (Seite 26-7) über die universitären und Industrie-unabhängigen klinischen Studien in Deutschland. Das sagen Forscherinnen und Förderer schon seit Jahrzehnten. Und was sind die Konsequenzen?

Anlass für Dirnagls vernichtende Bewertung war die Veröffentlichung einer systematischen Analyse klinischer Studien zu COVID-19 in Deutschland. Trotz der offensichtlichen Notwendigkeit, wirksame Therapeutika gegen die Infektionskrankheit zu finden, wurde nur jeder hundertste in Deutschland hospitalisierte COVID-19-Patient in eine randomisierte klinische Studie eingeschlossen. Nur wenige der klinischen Studien in Deutschland wurden bis zum Stichtag im April 2021 auch tatsächlich abgeschlossen. Die Mehrzahl erreichte nicht die vorgesehenen Teilnehmerzahlen oder wurde gar abgebrochen.

Das war zu diesem Zeitpunkt allerdings nicht ein Charakteristikum nur deutscher Studien, weltweit sah es ähnlich aus: Dreißig Prozent der COVID-19-Studien, die in den ersten einhundert Tagen der Pandemie begonnen hatten, hatten noch nicht einmal Probanden rekrutiert. Nur zehn Prozent hatten bis Mitte Oktober Resultate veröffentlicht, so das Ergebnis einer Analyse (*JAMA Netw. Open* 4(3): e210330).

Spitzenreiter USA

Aktuelle Daten zu COVID-19-Studien in Deutschland findet man auf einer Weltkarte des Instituts für Klinische Forschung der Universität Basel ([COVID-evidence.org/database](https://www.covid-evidence.org/database)). Am 15. November 2021 ist Deutschland auf der Karte hellgrün eingefärbt, was mit 122 bis 241 Studien der zweitniedrigsten Kategorie entspricht. Ein Klick auf das Land spezifiziert: 202 Studien mit insgesamt 522.528 geplanten Teilnehmern, davon 122 internationale Studien. Zum Vergleich: Das Vereinigte Königreich fällt in die nächsthöhere Kategorie mit 261 Studien und knapp einer Million geplanten Probanden. Spitzenreiter sind die USA mit 842 Studien, davon 270 mit internationaler Beteiligung, mit über 21 Millionen geplanten Studienteilnehmern. Jörg Meerpohl, Direktor des Instituts für Evidenz in der Medizin der Uni-

versität Freiburg sowie Direktor von Cochrane Deutschland, konstatiert: „Es ist ernüchternd zu sehen, dass es Deutschland nicht in größerem Umfang gelungen ist, wichtige klinische Studien zu COVID-19 durchzuführen beziehungsweise diese wie geplant abzuschließen.“

Die betreffenden Analysen verantworten Lars Hemkens und Perrine Janiaud des Basler Instituts und ihre Kollegen. Das Paper zu deutschen Studien ist noch im Peer-Review-Verfahren ([f1000research.com/articles/10-913](https://www.f1000research.com/articles/10-913)). Wie die Forscher schreiben, hat das Paper zwar einige Limitationen. Dazu gehört jedoch nicht, was Oliver Cornely bemängelte: Der Leiter des Wissenschaftlichen Zentrums für Klinische Studien in Köln hält allein die Anzahl der klinischen Prüfungen für kein vernünftiges Bewertungsmaß. Es sei wichtiger, zu fragen, welche Studien Ergebnisse gebracht hätten, die die Behandlung verbesserten.

Kritik an dem Paper ändert allerdings nichts an dem seit langem bekannten Kernproblem: Die klinische Forschung in Deutschland ist ausbaufähig, nicht nur hinsichtlich COVID-19-Studien. Beispiel Onkologie: Bei der Prüfung von Krebstherapeutika sei Deutschland in den vergangenen Jahren von Platz eins in der Welt auf Platz vier zurückgefallen, kritisierte der Direktor des Centrums für Integrierte Onkologie (CIO) und Direktor der Klinik für Innere Medizin der Universität Köln, Michael Hallek, auf der „Vision Zero“-Konferenz, die im Juni in Berlin stattfand.

„Das Potenzial zur Durchführung hochrelevanter klinischer Studien, die aus der Universitätsmedizin heraus initiiert werden, ist in Deutschland grundsätzlich sehr hoch – wie auch die Nachfrage im Programm „Klinische Studien“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zeigt –, aber es ist bei weitem nicht ausgeschöpft“, urteilt Britta Sigmund, Direktorin der Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie an der Charité Berlin und Vizepräsidentin der DFG. Das alles ist nicht neu. Seit zig Jahren erheben forschende Kliniker,

DFG und Wissenschaftsrat immer und immer wieder ihre kritischen Stimmen.

Schon 1986 beurteilte der Wissenschaftsrat in seinen „Empfehlungen zur klinischen Forschung in den Hochschulen“, „[...] dass der Leistungsstand der klinischen Forschung in der Bundesrepublik Deutschland trotz der zahlreichen Vorschläge und Bemühungen zu seiner Verbesserung – und unbeschadet mancher hervorragender Einzelergebnisse – insgesamt unbefriedigend ist“. Der Wissenschaftsrat schlug vor: Verbesserung der medizinischen Ausbildung und angemessene Entfaltungsmöglichkeiten für den klinisch-wissenschaftlichen Nachwuchs, mehr Zusammenarbeit der beteiligten Kliniken und Einrichtungen, Anpassung der Hochschulstrukturen an die wissenschaftliche Entwicklung der Medizin. Diese Empfehlungen sind heute so aktuell wie damals.

Nicht ausgeschöpftes Potenzial

1999 veröffentlichte die DFG eine Denkschrift „Zur Lage der klinischen Forschung“. Deren geistiger – und über die Zustände offensichtlich verzweifelter – Vater ist Johannes Dichgans, damals DFG-Vizepräsident und Leiter der Neurologischen Uniklinik Tübingen. „Diese schonungslose Analyse ließ keinen Zweifel daran, dass die klinische Forschung in Deutschland einen tiefgehenden Strukturwandel brauchte“, sagte Dichgans in diesem Oktober in einem Rückblick auf die Gründung des Zentrums für Neurologie in Tübingen, das er vor zwanzig Jahren mithilfe der Hertie-Stiftung ansah, um den nötigen Strukturwandel wenigstens in Tübingen in die Wege zu leiten. „Unterschätzt hatte ich allerdings die Widerstände, die dieses Angebot in den Reihen der Medizinischen Fakultät auslöste. Viele Kolleginnen und Kollegen befürchteten damals, dass das geplante Zentrum für Neurologie die Balance zwischen den Fächern verschieben würde und eine höhere Grundausstattung zu

Lasten der anderen Fächer einfordern könnte. Deshalb stand das Projekt mehrmals auf der Kippe.“ Das Zentrum wurde dann doch gegründet und gilt heute als Vorbild für die Umsetzung klinisch-wissenschaftlicher Weiterbildung und Forschung.

In den vergangenen sechs Jahren veröffentlichte die DFG etliche Stellungnahmen, Impulspapiere oder Empfehlungen zum Thema. In der DFG-Stellungnahme von 2018 steht etwa: „Rezente Analysen zeigen, dass die Leistungsfähigkeit Deutschlands in bestimmten Feldern klinischer Studien und im internationalen Vergleich derzeit nicht den Erwartungen Deutschlands als führende Wissenschaftsnation entspricht.“ Im selben Jahr monierte der Wissenschaftsrat in seiner Analyse: „Das Potenzial ‚nichtkommerzieller‘ oder ‚wissenschaftsgetriebener‘ klinischer Studien ist nicht ausgeschöpft.“ Das Gremium kommt zu der Einschätzung, dass „gemessen an einer leitenden Rolle bei herausragend publizierten klinischen Studien die deutsche Forschung im Vergleich mit wichtigen Referenzländern keine internationale Spitzenposition ein[nimmt].“

Ähnlich sieht die Situation auch bei klinischen Prüfungen aus, die von der Industrie unterstützt werden. Der Verband Forscher der Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) zählte 641 klinische Prüfungen für das Jahr 2016 – drei Jahre später sind es nur noch 550. Damit ist Deutschland hinter Spanien zurückgefallen.

Natürlich wurden viele Vorschläge zur Behebung der gravierendsten Hindernisse entwickelt. Und hier und da wurde man sogar aktiv. So finanziert die DFG inzwischen dauerhaft ein Förderprogramm „Klinische Studien“, in dessen Rahmen sie interventionelle klinische Studien bis Phase 2, aber auch Beobachtungs- und Machbarkeitsstudien unterstützt. Ein Tropfen auf den heißen Stein, der der im DFG-Impulspapier 2017 beklagten zunehmenden Einengung der Universitätsmedizin auf die Ökonomie eines Maximalversorgers nicht Einhalt gebieten kann und damit die Ausbildung und Motivation des Nachwuchses erschwert oder blockiert.

Inkonsequent und unvollständig

„Natürlich wäre mehr Geld für die klinische Forschung prima, doch damit alleine ist es leider nicht getan. Denn die Probleme sind vielfältig“, so Cochrane-Deutschland-Direktor Meerpohl. „Es fängt schon bei der Planung und Registrierung an – und hört bei der unvollständigen oder nicht existenten Veröffentlichung von Daten auf.“

Eine Studie muss zum einen nicht unbedingt registriert werden und kann zum anderen – wenn doch – in einem von mehre-

ren Registern gemeldet werden. Wenn man Studien aber nicht einfach findet, können sowohl wissenschaftliche Lücken wie auch Redundanz entstehen. Könnte man nicht einfach ein weltweit gültiges Register führen? „Ein solches Register müsste unabhängig von politischen Einflüssen und Stimmungen nachhaltig finanziert sein“, sagt Meerpohl. „Das ist beispielsweise das *clinicaltrials.gov* nicht. Daher wäre vielleicht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die richtige Organisation, der man ein solches Register anvertrauen könnte. Allerdings gibt es durchaus unterschiedliche Sichtweisen darüber, welche Studien überhaupt und bis zu welcher Detailtiefe Informationen in ein solches Register hineingehören.“ Okay, ganz so einfach scheint nicht einmal dieses vermeintlich so simple Problem zu sein.

Klinische Forschung erweckt für Mediziner und Molekularbiologinnen auch nicht den Eindruck, besonders attraktiv zu sein. Meerpohl: „Hinter den angesehenen experimentellen Doktorarbeiten in der Medizin verbergen sich in der Regel Laborarbeiten, selten klinische Studien. In Gesprächen mit internationalen Kollegen merke ich, dass die klinische Forschung in anderen Ländern ein höheres Ansehen hat und attraktiver ist als in Deutschland.“ Es gibt ja auch keine entsprechenden Qualifikationen wie Facharzt oder Weiterbildungen für klinische Epidemiologie. „Also fehlt vielfach auch die Methodenkompetenz“, so Meerpohl.

Ein weiteres Problem entsteht durch das akademische Belohnungssystem: der persönlichen Publikationsliste. Eine Studie an Zellkulturen liefert meist schneller publizierbare Daten als eine große klinische Studie mit Patienten. Meerpohl: „Außerdem fehlt es zum Teil an Bereitschaft und Offenheit der Zentren, kooperativ große multizentrische Studien durchzuführen. Auch weil eine kleine Studie einfacher ist. Sie ist zwar weniger aussagekräftig, aber schneller durchzuführen und zu publizieren.“ Man könnte die Publikation der Ergebnisse einer klinischen Studie einfach höher bewerten als eine *In-vitro*-Studie. Und man könnte auch einer randomisierten, multizentrischen Studie, deren Ergebnis schließlich tatsächlich Einfluss auf die Therapie und Versorgung von Patienten nimmt, entsprechend höher würdigen als eine kleine, nicht randomisierte, monozentrische Studie oder ein Laborexperiment. Warum tut man das eigentlich nicht?

Ganz besonders beklagt wird die hiesige überbordende Regulationswut. Der Kölner Leiter des Wissenschaftlichen Zentrums für Klinische Studien, Oliver Cornely, beschreibt das anhand zweier Beispiele: „Sie möchten bei 75-Jährigen in einer randomisierten Studie prüfen, ob der mRNA-Impfstoff von BioNTech

oder der von Moderna die bessere Immunantwort hervorruft. Die Aufklärungsunterlagen umfassen 42 Seiten. Keine Kürzung möglich, wenn man allen Vorschriften genügen will. Ein weiteres Beispiel: Sie möchten die Antikörperantwort bei 200 Personen bestimmen, die nach dem AstraZeneca-Vakzin gemäß der Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) als zweite Impfung BioNTech erhalten. In Deutschland ist das eine klinische Studie, das bedeutet viele Dokumente erstellen und zur Genehmigung einreichen. In weiten Teilen Europas ist das nicht so. Das ist aber sehr schwierig, da es für jedes Hindernis immer gute Begründungen gibt. Zum Beispiel muss das Arzneimittelgesetz geändert werden, das wird nicht rasch gehen.“

Han Steutel, Präsident des vfa, sieht in Zuverlässigkeit und Kompetenz des medizinischen Personals gute Gründe dafür, auch weiterhin Deutschland in klinische Prüfungen mit einzubeziehen. „Aber einige andere Länder bieten in vielerlei Hinsicht bessere Bedingungen für klinische Studien. Spanien beispielsweise: Die Genehmigungsverfahren erhielten enge Zeitvorgaben, und für die Zusammenarbeit von Firmen mit spanischen Kliniken oder Arztpraxen ist ein Mustervertrag verbindlich, der nur an die Spezifika der jeweiligen Studie angepasst werden muss. So punktet das Land bei der Geschwindigkeit der Studienvorbereitung. Außerdem haben spanische Kliniken die Studiendurchführung besser in ihre Prozesse integriert, und es gibt mehr Personal.“

Bürokratie-Dschungel

Musterverträge sind in Deutschland nicht etabliert. Es gibt zwar Mustervertragsklauseln, doch sie sind nicht verbindlich. Und auch wenn man sie benutzt, muss man mit jeder beteiligten Klinik eigene Verträge abschließen. Im krassen Gegensatz dazu Großbritannien: Hier führt der National Health Service zentralisiert die Verhandlungen anhand einheitlicher Regeln. Das spart viel Zeit und Arbeit.

Aber nicht nur Bundesverordnungen bremsen, auch das föderale System trägt sein Scherflein zur Lage bei. Für eine multizentrische Studie muss man den Vorgaben des Datenschutzes in allen beteiligten Bundesländern genügen. Leider aber interpretiert jeder Landes-Datenschützer die Regeln auf seine Weise. Dazu sagt vfa-Präsident Steutel: „Studien- daten unterliegen dem Datenschutz, und das ist gut so. Aber Deutschland hat dafür so viele Auslegungen, wie es Landes-Datenschutzbehörden gibt. Hier wird dringend eine bundesweite Vereinheitlichung gebraucht, da Prüfungen ja meist in medizinischen Studieneinrichtungen mehrerer Bundesländer laufen sollen.“

Datenintegration ist sehr relevant und wird immer wichtiger.“

Und er fügt hinzu: „Für unsere Unternehmen spielt aber Geschwindigkeit die noch größere Rolle – und ausgerechnet sie ist Deutschlands größtes Manko. In der Zeit, die man hierzulande braucht, um alle Genehmigungen einzuholen und die Verträge mit den Kliniken zu verhandeln, werden oft in anderen Ländern bereits alle nötigen Teilnehmerinnen und Teilnehmer für die Studie rekrutiert und behandelt. Die Vorbereitung der deutschen Mitwirkung an der Studie war dann leider ein Investment ohne Return. Hier könnte Deutschland von Spanien lernen: Musterverträge oder zumindest Mustervertragsklauseln als Verhandlungsgrundlage, mehr Studienpersonal an Kliniken – das sind Lösungen, wie wir sie brauchen!“ Unbedingt brauchen – wie Cornely an seinem Impfstoffe-Beispiel belegt: „Von den 42 Seiten im obigen Beispiel widmen sich elf dem Datenschutz. Die Erklärung des Wesens der Studie passt hingegen auf eine Postkarte.“ Da ist wirklich etwas aus der Balance geraten.

Manches wird sich 2022 mit Inkrafttreten der neuen EU-Verordnung für Genehmigungs-

verfahren zu klinischen Prüfungen verbessern, die dann auch in Deutschland greifen. Beispielsweise müsste man dann in das Verfahren nicht mehr jede Ethikkommission jeder beteiligten Klinik einbeziehen, sondern nur noch eine. Allerdings weiß der Antragsteller nicht, welche Kommission für sein Vorhaben zuständig sein wird – und das ist deshalb zumindest „anstrengend“, weil die Kommissionen durchaus unterschiedliche Schwerpunkte und Vorstellungen haben bei Themen wie beispielsweise „Entnahme von biologischem Material“ oder „Umsetzung des Datenschutzes“. Von einer deutschlandweiten Vereinheitlichung der Anforderungen ist man anscheinend weit entfernt.

Heiße Luft?

Angesichts dieser langjährigen und umfassenden Kritik ist es ja schön, dass nun – unter dem Eindruck der Corona-Ereignisse – tatsächlich Veränderungen am Start sind. So fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) den Aufbau des Forschungsnetzwerks Universitätsmedizin mit 240 Mil-

lionen Euro bis zum Jahr 2024, „um die Forschungsaktivitäten der deutschen Universitätsmedizin zur Bewältigung der COVID-19-Pandemie zu stärken“, wie es auf der Website des Netzwerks heißt.

Insgesamt 13 Forschungsprojekte werden in diesem Rahmen finanziert, vom Notaufnahmeregister AKTIN, dem Evidenznetzwerk CEO-sys und Corona-Apps bis zu COVIM zur Untersuchung der SARS-CoV-2-Immunität in der Bevölkerung. FoDaPla kümmert sich um eine bundesweite datenschutzkonforme Infrastruktur für die Speicherung von COVID-19-Forschungsdaten. Allerdings fragt man sich, warum die Politik erst jetzt und nur für COVID-19-Forschung Strukturen ändert und Geld lockermacht.

Dringend nötig wäre es vielmehr, endlich die vielfach vorgedachten Reformen in den klinischen Strukturen, der wissenschaftlichen Ausbildung, dem Datenschutz und der Verwaltung umzusetzen, damit die klinische Forschung auch in Deutschland (wieder) florieren kann.

Karin Hollricher



Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wäre wohl die richtige Adresse, der man die Verwaltung eines weltweit gültigen Registers für klinische Studien anvertrauen könnte – meint zumindest der Direktor von Cochrane Deutschland, Jörg Meerpohl.

Foto: United States Mission Geneva (CC BY-ND 2.0)

SELBSTORGANISATION

Baupläne, die sich selbst schreiben

Foto: Pixabay/A_Different_Perspective

Lebende Systeme tragen keinen festen Bauplan in sich; ihre Strukturen formen sich immer wieder neu. Dabei lassen einfache Regeln komplexe dynamische Gebilde entstehen.

Komplexe Systeme verhalten sich unvorhersagbar und finden trotzdem gelegentlich Inseln der Ordnung: Eine über Tage stabile Wetterlage, der Wirbel im Meer oder das Muster auf einem Schneckenhaus – die Natur scheint aus sich selbst heraus kreativ zu sein. Philippe Bastiaens erforscht solche Selbstorganisationsprozesse in Zellen. „Selbstorganisation findet nicht im Gleichgewicht statt, man hat es da immer mit offenen Systemen zu tun“, betont der Direktor der Abteilung Systemische Zellbiologie am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund.

Damit grenzt Bastiaens die Selbstorganisation ab von der Selbstassemblierung. Denn nicht überall, wo Materie sich strukturiert, sind dieselben Prinzipien am Werk. Es gibt auch chemische und physikalische Prozesse, bei denen ein System auf ein Energieminimum zustrebt und dabei einen stabilen und geordneten Zustand findet. Zum Beispiel, wenn sich Kristalle bilden. Auch die Trennung von Phasen in einem Gemisch aus Öl und Wasser fällt unter das Stichwort „Selbstassemblierung“. Denn beides findet statt, ohne dass permanent Energie von außen aufgenommen und umgesetzt werden muss.

Nun hat es sich bewährt, in Lebewesen Prozesse isoliert zu betrachten, die sich als biochemische Reaktion darstellen lassen. Auf die-

se Weise entdeckt man regelmäßig Schlüsselgene oder Ziele für neue Wirkstoffe. Das sei sehr wichtige Forschung, betont Bastiaens, doch übersehe man dabei eben auch wesentliche Eigenschaften lebender Systeme: Nämlich die Mechanismen, die auf sich selbst zurückwirken und so ihren eigenen Zustand ändern, und deren Entwicklung sich damit nicht linear vorhersagen lässt.

Sandkorn auf Sandkorn

„Eine ganz universale Komponente für Selbstorganisation ist die Selbstamplifikation“, erklärt Bastiaens. Das Prinzip erläutert er am Beispiel eines entstehenden Termitenbaus: Die Termitenhügel entstehen in gewissen Abständen zueinander, jedoch ohne dass es einen vorgefertigten Bauplan oder eine Anführerin unter den Termiten gibt. „Die Termiten laufen herum, heben ein Sandkorn auf und lassen es woanders wieder fallen – das ist Zufall“, so Bastiaens. Das ist vergleichbar mit der Diffusion eines Gases oder einer Flüssigkeit. Allerdings hinterlassen die Tiere auf dem Sandkorn, das sie ablegen, ein Pheromonsignal. Umgekehrt erhöht dieses Pheromon in der Umgebung die Wahrscheinlichkeit, dass eine Termiten ein Sandkorn fallen lässt. Landen durch zufällige Fluktuationen an einer Stel-

le mehr Sandkörner, ist das Pheromonsignal stärker. Weitere Termiten werden dort bevorzugt Sand ablegen. Dieses Selbstorganisieren mithilfe eines „Zeichens“ – hier das Pheromon auf den Sandkörnern – nennt man Stigmergie.

„Die Sandhaufen verstärken so ihren eigenen Bau“, bringt es Bastiaens auf den Punkt und spricht vom Prinzip der Autokatalyse. Ein wachsender Hügel beeinflusst aber auch seine Umgebung, denn dort wird loser Sand fortgeschafft und steht nicht mehr zur Verfügung. „Das ist, als würde in der Nachbarschaft ein Inhibitor aktiviert“, so Bastiaens weiter. Hügel können also nicht beliebig wachsen, sondern halten Abstände zueinander ein, als gäbe es eine Bauverordnung, die das vorschreibt.

In einem Review aus dem Jahr 2010 greift Bastiaens zusammen mit Leif Dehmelt das Beispiel der Termiten auf und bezieht sich auf ein Modell des Termitenforschers Pierre-Paul Grasse aus dem Jahr 1959, das in späteren Arbeiten durch experimentelle Daten untermauert wurde (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11(6): 440-52). Selbstverständlich ist damit nicht der gesamte Termitenstaat erklärt, und die Hügel sind nur der oberirdische Teil des Baus. Es gibt verschiedene Termitenarten, die auch unterschiedliches Baumaterial einsetzen.

Doch dient ein Modell ja dazu, einen Teilaspekt möglichst einfach beschreiben und

verstehen zu können, bestenfalls mit überprüfbareren Vorhersagen. Solche Vereinfachungen nimmt Bastiaens auch in seinen Laborexperimenten vor, um die Selbstorganisation in Zellen zu erforschen. Für eine dieses Jahr in *Nature Communications* veröffentlichte Studie bastelte sein Team synthetische Zellen mit Mikrotubuli, die auf Lichtreize hin ihre Form verändern (12(1): 1548). Die Autoren sprechen von einem „synthetischen morphogenetischen Membransystem“ (SynMMS). Sie haben Centrosomen und Tubulin gemeinsam mit GTP als Energielieferant in Liposomen verpackt – zusammen mit einigen weiteren Komponenten, um den Auf- oder Abbau der Mikrotubuli zu steuern.

Dynamisches Zellskelett

Mikrotubuli können wachsen oder schrumpfen. Doch selbst ein Mikrotubulus von konstanter Länge ist nicht statisch. „Das ist wie bei einem Stau auf der Autobahn“, nennt Bastiaens eine Analogie. Denn auch die zwei Kilometer lange Schlange während der Rush-Hour ist ja eine dynamische Struktur, die ständig hinten Autos aufnimmt und vorn Autos abgibt. Ebenso wird bei den Mikrotubuli ständig neues Tubulin an- und abgebaut. Es stellt sich also kein starrer Endzustand ein, sondern man spricht von einem Steady State oder Fließgleichgewicht. Dabei ist das Protein Stathmin ein wichtiger Vermittler. Es bindet freischwimmende Tubulin-Einheiten, die damit nicht mehr für den Aufbau der Mikrotubuli zur Verfügung stehen. Ab einer gewissen Konzentration an Stathmin schrumpfen die Mikrotubuli also, weil sie mehr Tubulin verlieren als neu anbauen.

Wird Stathmin aber durch eine Kinase phosphoryliert, so gibt es die gebundenen Tubulin-Moleküle frei, und das Gleichgewicht verschiebt sich in Richtung Mikrotubuli-Aufbau. In der lebenden Zelle wird Stathmin vor allem durch einen Komplex an der Zellmembran phosphoryliert, an dem Rac und PAK1 beteiligt sind. Dieser Komplex an der intrazellulären Seite bildet sich auf extrazelluläre Signale hin. Für seine künstlichen Zellen hat das Forschungsteam um Bastiaens dieses System an der Zellmembran modifiziert, sodass ein Licht-Stimulus Stathmin phosphoryliert.

Mikrotubuli in der Nähe der Membran finden also mehr Tubulin, das sie anbauen können. Stößt ein Mikrotubulus nun an die Membran und deformiert sie, so wirkt diese „Mulde“ in der Membran wie eine Falle für benachbarte Mikrotubuli, die zufällig dort hineingeraten. Sie sitzen damit auch näher am phosphorylierten Stathmin, das die Tubulin-Einheiten freigibt. Dort, wo die Membran einmal nach außen gebeult wird, verstärkt sich der Prozess

also – ganz ähnlich, wie sich ein entstehender Termitenhügel selbst verstärkt.

Selbstorganisation unter Anleitung

Die Kinase an der inneren Zellmembran wird von außen aktiviert. In der lebenden Zelle kommt dieses Signal vielleicht nur aus einer Richtung; im Experiment konnte die Gruppe entsprechend über fokussiertes Licht eine Region der Membran gezielt auswählen und damit die Kinase aktivieren. In der Folge entsteht ein Gradient phosphorylierter Stathmins: Die Konzentration ist im Lichtfokus am höchsten und nimmt mit der Entfernung ab. In der Entwicklungsbiologie bezeichnet man solch ein chemisch diffundierendes Signal als Morphogen. Über das Morphogen kann somit auch eine Richtung oder Polarität erzeugt werden; demnach können Morphogene die Selbstorganisation also lenken. Es handelt sich um eine „guided self-organization“.

Im Termiten-Modell übernimmt die Königin diese Rolle des „Guides“: Sie produziert ein Pheromon, das den Staat beisammenhält und damit auch steuert, dass die Arbeiterinnen in der Reichweite ihres Signals Hügel errichten – und nicht beliebig weit von ihr entfernt. Entsprechend haben Bastiaens und Kollegen den Licht-Stimulus als „Guide“ eingesetzt. Ohne solch ein lenkendes Signal entstehen symmetrisch in alle Richtungen auslaufende Mikrotubuli, die die Zelle gleichmäßig verformen und wie einen Morgenstern aus-

sehen lassen; daher nennt man diese Formen auch „Aster“. Ein lokales Lichtsignal hingegen gibt den wachsenden Mikrotubuli-Enden eine Vorzugsrichtung, wobei das Centrosom auf der Seite gegenüber zum Liegen kommt. Die Zelle erhält eine Polarität.

Umgekehrt hingegen ließ sich eine einmal polare Zelle nicht mehr in die Aster-Form zurückführen. „Das ist wie ein Gedächtnis der Zelle; eine Information, die in ihrer Form gespeichert ist“, so Bastiaens' Interpretation. Er spricht von einer „Pluripotenz“, die die Asterne noch haben, die der polaren Variante aber verlorengegangen ist. In dieser stark reduzierten Modellzelle passiert dieser Schritt ganz ohne Genregulation.

Bastiaens ist sich sicher, dass solche cytoplasmatischen Memory-Effekte auch bei der Entstehung von Krankheiten wie Krebs eine Rolle spielen; er benutzt daher gern den Begriff „intelligentes Cytoplasma“. Seine Gruppe möchte auch verstehen, wie man Krebszellen durch die richtigen Signale, also eine „anleitende Königin“, wieder in den gesunden Zustand zurückführen kann. Hierzu hielt Bastiaens vor einigen Jahren einen Vortrag im Caesarium Bonn, der auf YouTube abrufbar ist (youtu.be/UL7cyPvH5Rc).

Formgebende Oberflächenspannung

Auch Andreas Bausch beschäftigt sich mit der Dynamik des Cytoskeletts. Der Zellphysiker möchte zudem verstehen, wie daraus me-



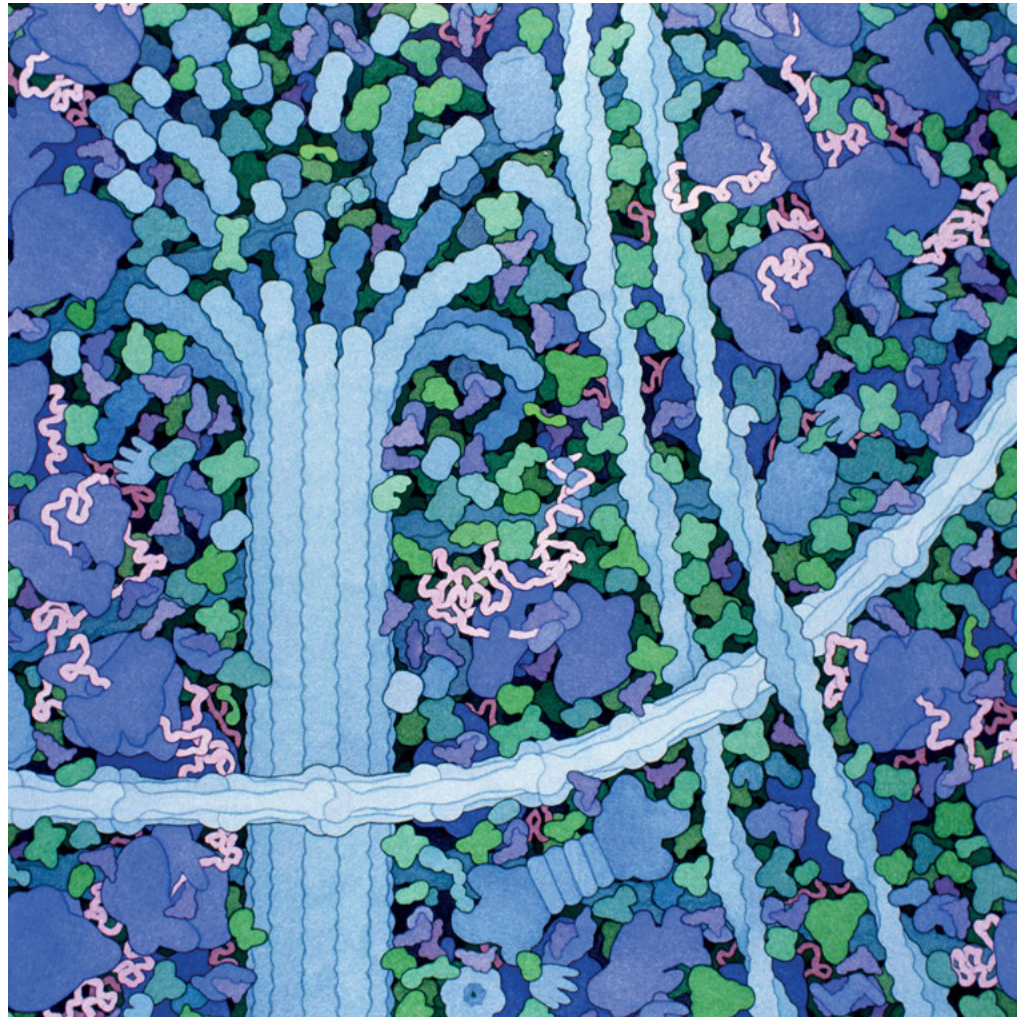
Termiten heben Sandkörner auf und lassen sie per Zufall woanders fallen. Pheromone und weitere Faktoren beeinflussen diesen Prozess und sorgen dafür, dass die Termiten ihre meterhohen Hügel in Reichweite zur Königin errichten.
Foto: Pixabay/hbieser

chanische Kräfte werden, die ein wachsendes Organ formen. Normalerweise arbeitet Bausch am Zentrum für Protein-Forschung der Technischen Universität München, momentan ist er außerdem an der Harvard University in Boston zu Gast. Im Oktober hat sein Team in Kooperation mit Kollegen der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität und der Uni Bochum Ergebnisse aus Arbeiten an Milchdrüsen-Organoiden vorgestellt (*Nat. Phys.* 17(1130): 1130-6).

Um die Organoiden vorzubereiten, entnahm die Gruppe Zellen aus menschlichem Brustdrüsenewebe gesunder Frauen, die sich einer Operation zur Brustreduktion unterzogen hatten. „Wir fangen mit einer einzigen Zelle an“, erklärt Bausch den Beginn eines Versuchs. Diese wird auf ein dreidimensionales Kollagen-Gel gegeben und teilt sich, wobei das entstehende Organoid frühzeitig eine typische Form bildet, schildert Bausch: „Das Organoid bricht relativ schnell die Symmetrie und wird zu einer länglichen stabförmigen Struktur.“ Aus dem Zylinder zweigen dann später Ausläufer ab, die eine sphärische Oberfläche bekommen und Strukturen bilden, die den Alveolen echter Milchdrüsen entsprechen.

Die Autoren zeigten, dass sich diese Zellen ähnlich wie eine Flüssigkeit verhalten, denn sobald man die Kollagen-Matrix auflöst, verliert das Organoid seine Form. „Es sind die mechanischen Eigenschaften der Kollagen-Matrix, die die Form des Organoids bestimmen.“ Umgekehrt bauen die Zellen eine Spannung auf, auf die die Matrix reagiert. Das kann man mit der Oberflächenspannung einer Flüssigkeit vergleichen. Und diese Oberflächenspannung verteilt sich möglichst gleichmäßig – in Wechselwirkung mit der umgebenden Matrix. Am länglichen Zylinder folgen die Zellen einer geraden Route, erklärt Bausch. „Sie laufen quasi in einem Tunnel hin und her und haben nur eine Richtung.“ Die Oberflächenspannung kann sich an solch einem Zylinder zwar der Länge nach ausgleichen, ist aber im Zylinderumfang anders. Man spricht von einer Anisotropie. „Sobald sich die Struktur dann aber verzweigt, kann sich die Spannung isotrop verteilen“, fährt Bausch fort. Die Alveolen ähneln daher mehr einem Wassertropfen.

So sehr der Mensch sich auch um Definitionen und Schubladen bemüht: Am Ende ist alles in der Natur zurückgeworfen auf Chemie und Physik. Und doch gibt es neue Gesetzmäßigkeiten, die scheinbar aus dem Nichts auftauchen, wenn man aus der molekularen Interaktion herauszoomt ins zelluläre Geschehen, und von der Zelle heraus auf das gesamte Lebewesen. Emergenz nennt sich dieses Phänomen, wonach das Ganze mehr ist als die Summe seiner Teile. Trotzdem lohnt es sich, vom Großen immer wieder zurückzuschauen aufs Kleine – weil der menschliche



Das Cytoskelett in einer Zelle ist höchst dynamisch – so auch die Mikrotubuli, die ständig neue Tubulin-Einheiten an- und abbauen.

Illustr.: David S. Goodsell (CC-BY-4.0)

Forschungsdrang sich nicht damit zufrieden gibt, dass sich emergente Regeln einfach in einer Blackbox verstecken.

Tröpfchenweise

David Zwicker leitet eine Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen. Sein Team forscht zur Theorie biologischer Flüssigkeiten. Der Physiker arbeitet mit mathematischen Modellen, sodass das eigentlich „nasse“ Thema dann doch recht trocken angegangen wird. „Wir arbeiten viel mit Papier und Bleistift, und natürlich auch am Computer“, umreißt Zwicker seinen Alltag.

Aber die Gruppe kooperiert auch mit anderen Forschern, die Laborexperimente mit Flüssigkeiten durchführen. Es geht um Phasenseparation und Tröpfchenbildung. Vielleicht würde man im ersten Moment nicht an biologische Zellen denken, doch heute weiß man, dass im Cytoplasma dauernd Tröpfchen entstehen und verschwinden. „Die Zelle vollbringt viele Prozesse gleichzeitig, und die

müssen ja irgendwie voneinander getrennt werden“, erklärt Zwicker. So gibt es Proteine, die auf ein Signal hin chemisch leicht modifiziert werden und dann gewissermaßen zu membranlosen Mini-Organellen zusammenfinden. Und die verhalten sich ähnlich wie Öltröpfchen in einer wässrigen Flüssigkeit. Auch eine pH-Wert-Änderung kann zu solchen Phasentrennungen führen. Zum einen kann die Zelle so lokal Konzentrationen erhöhen und Reaktionen beschleunigen, die „Tröpfchen“ können aber auch Substrat aus der Umgebung einfangen, um chemische Reaktionen im Zytoplasma zu stoppen (siehe hierzu auch unser Interview mit dem Zellbiologen Anthony Hyman: laborjournal.de/editorials/1482.php).

Eigentlich schreibt man Prozesse der Phasentrennung eher der Selbstassemblierung zu. Denn in dem Augenblick, in dem sich aus einem homogenen Flüssigkeitsgemisch Tropfen bilden, sucht das System ja nach einem Gleichgewicht auf einem niedrigeren Energieniveau. Andererseits beeinflusst in einer echten Zelle der Tropfen dann ja auch wieder

seine Umgebung, bis irgendwann ein Schalter umgelegt wird, der den Tropfen wieder schrumpfen lässt. Tropfen in der Zelle sind also genauso wenig passive Teilnehmer wie die Termiten, die Sandkörner verteilen.

Experimentell kann man die Bildung solcher Tropfen steuern, indem man zwei Öle miteinander mischt. Bei hoher Temperatur ist die Löslichkeit der einen Flüssigkeit in der anderen hoch, doch mit sinkender Temperatur trennen sich die Phasen auf; innerhalb des einen Öls bilden sich Tröpfchen des anderen Öls. Die Temperaturänderung repräsentiert dann ein Signal in der Zelle, das Eigenschaften des Cytoplasmas ändert – wie im oben genannten Beispiel der pH-Wert.

Zwei Öle, eine Matrix

Zwickers Team hat sich diese Tröpfchenbildung in den vergangenen Jahren genauer angeschaut. Die Flüssigkeit war dabei von einer PDMS-Matrix durchzogen. Dieses Polymer, Polydimethylsiloxan, bildet ein netzartiges Gerüst mit Maschen und Löchern. „In der Zelle formt das Cytoskelett ähnliche Strukturen“, begründet Zwicker den Einsatz von PDMS für das Modell. „Wenn man die Temperatur senkt, separiert sich das eine Öl vom anderen“, beschreibt Zwicker den Versuch. „Die PDMS-Matrix bevorzugt aber das eine Öl gegenüber dem anderen, sodass wir Tropfen bekommen, die keine Matrix enthalten. Diese Tropfen liegen in einem Hintergrund aus Öl der anderen Phase, das die gesamte Matrix enthält.“

Zwicker bezieht sich hier auf Arbeiten in Kooperation mit der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich und der Gruppe von Eric Dufresne (*Nat. Phys.* 16(4): 422-5). Dabei habe man viele grundlegende Dinge verstanden, die Zwickers Gruppe auch in Modellen beschreiben konnte. Ein wesentlicher Punkt blieb aber offen, und das war die Größenverteilung der Tröpfchen.

Schauen wir, was genau passiert, wenn die Temperatur sinkt und sich beide Flüssigkeitsphasen trennen: Innerhalb einzelner Maschen bilden sich zunächst winzige Tröpfchen. „Die sind uns aber lichtmikroskopisch nicht zugänglich, weil die Maschengröße nur etwa 100 Nanometer beträgt“, stellt Zwicker klar. Plausibel sei aber, dass diese Tropfen zunächst anwachsen bis auf diese rund 100 Nanometer und dann auf einen Widerstand stoßen. Denn PDMS und die Tröpfchen meiden einander. Einige Tropfen aber wachsen über diese Größe hinaus und werden lichtmikroskopisch sichtbar. Kühlt man langsam ab, zeigt das Mikroskop wenige große Tropfen. Kühlt man hingegen sehr schnell ab, so entstehen viele kleine dieser sichtbaren Tropfen, und sie sind alle ähnlich groß.

„Woher aber wissen die Tropfen jetzt, wie schnell ich das System abgekühlt habe?“, fragt sich Zwicker. „Die haben ja kein Thermometer!“ Die Forscher nehmen an, dass ein Tropfen in einer Masche zunächst auf den mechanischen Widerstand stößt. Dann drückt er das Polymer beiseite oder reißt es vielleicht sogar auseinander. „Auch das ist uns derzeit experimentell nicht zugänglich.“ Die Annahme ist aber plausibel, denn ein wachsender Tropfen muss zunächst viel Kraft aufwenden, ab einer gewissen Größe aber weniger. „Das wurde gemessen“, so Zwicker, „ein Luftballon, den Sie aufblasen, zeigt das gleiche Verhalten: Anfangs ist es schwierig, dann wird es leicht.“ In den „nassen“ Experimenten konnten die Wissenschaftler bestätigen, dass auch in den lichtmikroskopisch sichtbaren Tropfen kein PDMS enthalten ist. Ein Tropfen wächst also nicht über die „Wabe“ hinaus und vereinnahmt sie, sondern er muss die Polymere irgendwie mechanisch verdrängen.

Wie die Tropfen „erfahren“ könnten, wie schnell die Temperatur abkühlt, das haben Zwicker und Erstautorin Estefania Vidal-Henriquez nun in einem Computermodell simuliert und im Oktober veröffentlicht (*PNAS* 118(40): e2102014118). „Wir wollten das einfachste Modell bauen, das das Verhalten im Experiment noch abbildet“, erklärt Zwicker die Motivation. Jedem wachsenden Tropfen war eine Position im Raum zugewiesen und ein veränderlicher Radius als Funktion der Zeit. „Und wir nutzen für das Modell die bekannte Physik, wie Tropfen in einem übersättigten System wachsen, um vorherzusagen, wie viel Material sie aus der Umgebung aufnehmen“, ergänzt er. Mit diesen Annahmen bekäme man mit einer schnellen Abkühlung nun Tropfen mit einer sehr breiten Größenverteilung – von sehr klein nach sehr groß. Das aber ist nicht, was die Laborexperimente zeigten.

Daher brauchte das Modell noch eine Anpassung: „Was wir zuvor nicht berücksichtigt hatten, ist, dass die Umgebung der einzelnen und zunächst sehr kleinen Tropfen nicht gleich geformt ist, sondern dass es eine gewisse Heterogenität gibt“, erläutert Zwicker. Einige Maschen sind also größer, andere kleiner. Hier ist das Material weich, dort etwas steifer. Die Unterschiede können sehr gering sein, aber sie bestimmen die Kraft, die der wachsende Tropfen ganz zu Beginn der Matrix entgegenzusetzen muss.

„Wenn eine gewisse Schwelle einmal erreicht ist, kann der Tropfen beliebig wachsen“, so Zwicker. Wobei das Gesamtvolumen aller Tropfen in der Simulation limitiert ist – so wie ja auch in der realen Chemie ein Tropfen nur wächst, wenn er Flüssigkeit aus der Umgebung in seine Phase aufnimmt. Je geringer die Temperatur, desto größer die Kraft, mit

der ein einzelner Tropfen gegen die Matrix drückt. „Die Tropfen in einer weicheren Umgebung schaffen es als Erstes, groß zu werden, weil sie es gegenüber dem elastischen Material leichter haben“, erklärt Zwicker. Anschließend können diese Tropfen besonders groß werden, bis die Ressource zur Tröpfchenbildung verbraucht ist.

Sinkt die Temperatur hingegen schnell, so üben sehr viele Tropfen fast gleichzeitig eine Kraft aus, die stark genug ist, den initial hohen Widerstand zu überschreiten. Alle wachsen also synchron und sehr schnell. „Diese vielen Tropfen müssen sich das Material nun untereinander aufteilen“, so Zwicker. „Und das ist exakt der Mechanismus, mit dem wir vorhersagen können, warum es bei schneller Abkühlung viel mehr Tropfen gibt und diese alle gleich groß sind.“ Somit wäre also die Heterogenität der Matrix der entscheidende Faktor für den Unterschied zwischen schneller und langsamer Abkühlung. Das wiederum muss nun experimentell bestätigt werden.

Ebenso ist das Zytoplasma nicht von einer gleichdichten Skelettstruktur durchzogen. Auch andere Komponenten üben mechanischen Widerstand aus, denn Proteine und andere Moleküle stoßen aneinander und beeinflussen sich dabei auch mechanisch. Man spricht vom Crowding. Leben ist also nicht nur Biochemie, sondern auch Physik.

Evolutionäres Wechselspiel

Was das Leben nun von einem abgeschlossenen System im Gleichgewicht unterscheidet, ist die ständige Wechselwirkung mit der Umwelt. Die Zelle beeinflusst ihre Nachbarzelle, und die Nachbarzelle gibt ein Signal zurück an die Ursprungszelle. Diese Reziprozität findet man auf allen Ebenen: Innerhalb der Zelle zwischen einzelnen Organellen oder sogar Molekülen; aber auch zwischen dem gesamten Organismus und seiner Umgebung. Selbst die Evolution ist Ausdruck eines Wechselspiels zwischen Lebewesen und Umwelt: Letztere bestimmt den Selektionsdruck und drängt Arten in bestimmte Nischen. Dadurch verändern sich Umwelt und Selektionsdruck. Und zur Umwelt gehören neben abiotischen Faktoren ja auch wieder andere Lebewesen, die selbst einem Selektionsdruck unterliegen.

Auf der Erde hat nur der Mensch die Fähigkeit, dieses Wechselspiel ein Stück weit zu durchschauen. Wir sind nicht bloß Termiten, die Hügel bauen, sondern können auf uns selbst und unsere Interaktion mit der Umwelt zurückblicken, diese bewerten und anpassen. Zum Beispiel, wenn es um den Verbrauch limitierter Ressourcen und den Klimawandel geht.

Mario Rembold



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (43)

Preprints – Heilsbringer oder apokalyptische Reiter des wissenschaftlichen Publizierens?

Preprints haben das revolutionäre Potenzial, die Wissenschaftsverlage überflüssig zu machen. Jetzt müsste nur noch jemand das akademische Reputations- und Belohnungssystem ändern.

Am 24. November wurde dem Physiker Paul Ginsparg von der Cornell University die mit 200.000 Euro dotierte Individual-Auszeichnung des „Einstein Award for the Improvement of Research Quality“ verliehen. Mit diesem Preis, der mit insgesamt 500.000 Euro dotiert ist und in diesem Jahr erstmals von der Damp-Stiftung und dem Land Berlin verliehen wurde, werden von nun an Forscherin-

»Mit Preprints publizieren die Wissenschaftler selbst. Sozusagen ein YouPublish – eine Art YouTube für Wissenschaftler!«

nen und Forscher, Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler sowie Institutionen aus der ganzen Welt ausgezeichnet, die einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Qualität und Robustheit von Forschungsergebnissen geleistet haben.

Aber wer zum Teufel ist Paul Ginsparg, und warum hat ihn eine hochkarätig besetzte internationale Jury ausgewählt? Nur wenigen ist bekannt, dass Ginsparg die Welt des wissenschaftlichen Publizierens revolutioniert hat. Er war es nämlich, der 1993 den Preprint-Server *ArXiv* gegründet hat – als elektronisches Austauschforum einer kleinen Community von theoretischen Physikern. Der Rest ist Geschichte, denn spätestens seit Corona werden auch in den Lebenswissenschaften immer mehr Artikel vor Einreichung bei einem Peer-Review-Journal zunächst als Preprint gepostet, beispielsweise bei *BioRxiv* oder *MedRxiv*. Das heißt: ohne formalen Review, für jedermann zugänglich, inklusive der nicht-wissenschaftli-

chen Öffentlichkeit. Gerade jetzt liest man deshalb auf den Wissenschaftsseiten der Tageszeitungen umso häufiger die Formulierung: „In einer noch nicht begutachteten Studie haben Wissenschaftler ...“

Mit Preprints publizieren Wissenschaftler selbst, also ganz ohne Verlage. Sozusagen ein YouPublish – eine Art YouTube für Wissenschaftler! Aber hoppla, schafft das nicht ein Riesenproblem? Und wieso wird jemand für eine derart offensichtliche Narretei mit einem der höchstdotierten Wissenschaftspreise ausgezeichnet – noch dazu mit einem für die Verbesserung von Qualität? Öffnen solche Preprints denn nicht das Tor zur Hölle der Pseudowissenschaften? Oder zumindest zur Vorhölle der nicht durch die Fachwelt begutachteten und deshalb potenziell fehlerbehafteten Studien?

Zunächst mal das offensichtlich Positive an Preprints: Sie beschleunigen den wissenschaftlichen Austausch absolut. Das ist nicht nur, aber gerade in einer Pandemie besonders wichtig. Ein Beispiel: Britische Forscher veröffentlichten im Juni 2020 einen Preprint, in dem sie hinsichtlich der Wirkung von Kortikosteroiden auf COVID-19 zeigen konnten, dass sie die Mortalität von hospitalisierten COVID-19-Patienten senken. Unmittelbar nach der Veröffentlichung stieg der Kortikosteroid-Einsatz bei solchen Patienten von 30 auf 92 Prozent.

Auf diese Weise konnten unzählige Menschenleben in dem Intervall, das bis zur Veröffentlichung des Peer-Review-Artikels vergangen wäre, gerettet werden. Bis zur Publikation eines Artikels im Peer-Review-Verfahren dauert es nämlich fast immer mehr als ein Jahr – in der Pandemie oft auch etwas kürzer, ansonsten aber häufig auch viel länger. Schließlich versuchen wir doch als Autoren, mit jedem Artikel so viel Renommee – will heißen: Journal-Impact-Punkte – zu schürfen wie möglich. Was in der Regel bedeutet, das Manuskript zunächst bei einem Journal einzureichen, bei dem man schon rein stochastisch wenig Chancen auf Annahme hat. Und dann versucht man es in einer Kaskade von Zeit-

schriften mit abnehmenden Impact-Faktoren so lange mit Wiedereinreichungen, bis sich endlich ein Journal erbarmt. Jedes Mal mit neuer Formatierung, neuen Reviews, neuen Überarbeitungen und so weiter.

Ein Preprint dagegen ist sofort auf dem Markt des wissenschaftlichen Diskurses – um das Renommee kann man sich danach ja immer noch bemühen. Dafür bekommt man auf den Preprint womöglich hilfreiche Kommentare – über die Kommentierfunktion des Servers, via Twitter, E-Mail *et cetera*. Dies kann zu neuen und besseren Versionen des Manuskripts führen, die dann gleich wieder überarbeitet auf dem Preprint-Server erscheinen können. Und

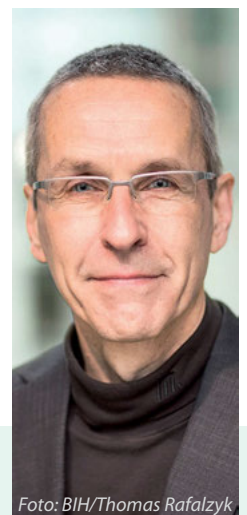


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Responsible 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

den Schutz vor dem Überholtwerden durch Scooping gibt es gratis dazu, denn man bekommt den Credit für sein Werk ja sofort nach Fertigstellung des Manuskripts. Zudem ermöglichen Preprints auch, problemlos Null-Resultate zu publizieren – also etwa Studien, in denen man die eigene Hypothese nicht bestätigen konnte, oder in denen es andere Überraschungen gab, die eine reguläre Publikation zumindest erschweren würden.

Wo aber viel Licht ist, muss da nicht zwangsläufig auch viel Schatten sein? Zweifellos wird auch etliches auf die Server hochgeladen, was wissenschaftlich fragwürdig, wenn nicht sogar unsinnig oder betrügerisch ist. Dinge, die Obskuranten dann als Beleg für ihre abstrusen Theorien nutzen – wie gerade in der Pandemie tatsächlich geschehen. Da gab es beispielsweise ein Preprint, in dem behauptet wurde, dass die Struktur von SARS-CoV-2 „unheimliche“ Ähnlichkeiten mit HIV aufweise.

»Der Peer Review ist keineswegs der Qualitäts-Filter, für den man ihn immer hält.«

Ähnlich lief es mit Studien zu möglichen Nebenwirkungen der lange gehypten Chloroquin-Derivate oder zum vermeintlichen Risiko der Behandlung von COVID-19-Patienten mit Medikamenten, die am Angiotensin-System ansetzen. Nur überstanden diese beiden Preprints unbeschadet den Review-Prozess von *Lancet* und dem *New England Journal of Medicine* – und mussten schließlich zurückgezogen werden.

Sicher, das sind Anekdoten. Allerdings gibt es inzwischen eine Reihe von Studien, die konkret das Schicksal von Preprints verfolgt haben. Resultat: Mindestens 70 Prozent davon werden nachfolgend in Peer-Review-Zeitschriften veröffentlicht. Und besonders bemerkenswert daran: Preprint und finaler Artikel unterscheiden sich in der Regel kaum. Manchmal verändern sich zwar Tabellen und Abbildungen ein wenig, manchmal auch etwas der Spin – aber die Kerndaten und Aussagen bleiben bestehen.

Mit anderen Worten: Der Peer Review ist keineswegs der Qualitäts-Filter, für den

man ihn immer hält. Am schönsten hat dies Drummond Rennie, einer der Editoren des *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, bereits 1986 formuliert:

„Trotz [des Begutachtungssystems] muss jeder, der die Fachzeitschriften aufmerksam und kritisch liest, feststellen, dass es kaum Hindernisse für eine Veröffentlichung gibt. Keine Studie scheint zu bruchstückhaft, keine Hypothese zu trivial, keine Literatur zu einseitig oder zu partikulär, kein Design zu verzerrt, keine Methodik zu stümperhaft, keine Ergebnisdarstellung zu ungenau, zu obskur oder zu widersprüchlich, keine Analyse zu voreingenommen („biased“), kein Argument zu trivial oder zu ungerechtfertigt und keine Grammatik und Syntax zu anstößig zu sein, als dass eine Arbeit nicht in Druck gehen könnte. Die Funktion des Peer Review kann also nicht darin bestehen, zu entscheiden, *ob* – sondern lediglich, *wo* eine Arbeit veröffentlicht wird.“

Daran hat sich offenbar nichts geändert.

Dass in der Pandemie schlechte Studien, die nur als Preprint veröffentlicht wurden, die öffentliche Gesundheit mehr gefährden als Peer-Review-Artikel, ist deshalb nicht haltbar. Im Gegenteil: Solange Preprints immer den Disclaimer „Achtung: Nicht begutachtet“ tragen, sind sie weniger gefährlich, als wenn sie fast wortgleich in „richtigen“ Journalen erscheinen und damit das vermeintliche Gütesiegel des „Peer Review“ bekommen haben.

Zwar ergab eine Studie, dass gut 40 Prozent der Artikel in der Laienpresse, die über in Preprints publizierte Forschung berichten, die Ergebnisse nicht korrekt als wissenschaftlich unsicher oder bislang unbegutachtet darstellen. Allerdings sind medizinische Fachartikel, ob nun als Preprint oder normaler Journal-Artikel, sowieso nie dazu angetan, Laien Handreichungen zu deren persönlicher Gesundheitsvorsorge oder Therapieempfehlungen zu geben. Dies passiert nur, wenn Journalisten ihr Handwerk nicht verstehen und ihnen die nötige Grundskepsis gegenüber publizierter Evidenz fehlt. Dem Format „Preprint“ ist das jedenfalls nicht anzulasten.

Aber wie ist das eigentlich überhaupt mit Preprints und dem Peer Review? *Per definitionem* handelt es sich ja um nicht ge-reviewtes Material. Allerdings stimmt auch dies häufig nicht mehr so recht. Zum einen schalten

Einfach mal testen!



Foto: Alexander Sidman

LABORJOURNAL
Newsletter

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

kommt etwa alle 14 Tage



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

LABORJOURNAL



Inhalte
verantworten

Fakten
erkennen

Propaganda
entlarven

Sprache
beherrschen

Freie Presse

Wissen, wen man liest.

biomedizinische Preprint-Server einen Qualitäts-Check vor, der verhindern soll, dass totaler Nonsense oder offensichtlich Gefährliches hochgeladen wird. Noch wichtiger aber: Die wissenschaftliche Community nimmt die Preprints wahr – und diskutiert sie, sofern Fragestellung und Ergebnisse eine Relevanz für das Feld haben. Darin besteht doch der ganze Sinn des Preprints. Deshalb haben sie sich ja in der Physik derart durchgesetzt. Dort sind Preprints in einigen Feldern sogar das Hauptmedium des wissenschaftlichen Diskurses. Entsprechend füllen sie dann auch die Lebensläufe und Anträge – und sind wegen ihrer Inhalte und deren Rezeption absolut Reputations-relevant in der Community.

Und genau hier geht in den Lebenswissenschaften derzeit die publikatorische Post ab! eLife, mittlerweile eines der renommiertesten Journale in der Biomedizin, begutachtet etwa nur noch, was vorher als Preprint publiziert wurde.

Mit „Review Commons“ haben ASAPbio und die European Molecular Biology Organisation (EMBO) eine Plattform geschaffen, über die man Preprints zum Review einreichen kann, ohne sich für eines von deren bislang 17 teilweise hochrenommierten Journale entscheiden zu haben. Erst nach dem Review und einer möglichen Revision wählen die Autoren dann eines der Journale. Die Artikel werden also Journal-agnostisch nur nach wissenschaftlichen Meriten bewertet, während sie schon als Preprint für die Community verfügbar sind. Wird der Artikel von dem ausgewählten Journal dann doch nicht angenommen, kann er inklusive der Reviews bei einem der anderen beteiligten Journale eingereicht werden – und muss nicht nochmals begutachtet werden. Die Reviews werden übrigens, wenn die Autoren zustimmen, zusammen mit dem Preprint veröffentlicht. Der ganze Prozess wird dabei von Review Commons koordiniert.

Eine andere, ebenfalls spannende Initiative ist „Society“, das die offene Evaluation und Kuratierung von Preprints innerhalb eines wachsenden Netzwerks von Wissenschaftlern strukturiert organisiert.

Manches von all dem mag noch im Erprobungsstadium sein oder gerade erst an der Schwelle zur vollen Funktionalität und Nützlichkeit stehen. Auch hängen viele dieser Initiativen noch am Tropf von Fördergebern wie dem Howard Hughes Medical Institute (USA) und dem Medical Research Council (UK), oder werden von Stiftungen unterstützt wie der Chan-Zuckerberg-Initiative, dem Helmsley Charitable Trust oder den Arnold Ventures. Sie müssen also erst noch nachhaltige Geschäftsmodelle etablieren. Die eingeschlagene Richtung scheint aber schon jetzt unumkehrbar: Preprints als primäres Verbreitungsmedium

wissenschaftlicher Erkenntnis – und damit als Dreh- und Angelpunkt einer aktuellen Umwälzung des Publikationswesens.

Was dabei leider nicht wirklich überrascht: Die meisten deutschen Fördergeber und Institutionen verschlafen diese Entwicklungen mal wieder – die Musik spielt wie so häufig anderswo.

Wie auch immer: Die Tatsache, dass die Filterfunktion des Review-Prozesses ein unerreichtes Ideal ist und die Preprints gleichsam den Erkenntnisaustausch stark beschleunigen sowie Ressourcen schonen, wirft natürlich eine Menge Fragen auf – bis hin zu der, wozu man dann überhaupt noch Journale braucht.

Dass es diese in der gegenwärtigen Form noch gibt, liegt nicht unwesentlich daran, dass dem derzeitigen wissenschaftlichen Publikationssystem eine Schlüsselrolle in der akademischen Reputations-Ökonomie zukommt. In

»Die meisten deutschen Fördergeber und Institutionen verschlafen diese umwälzende Entwicklung mal wieder.«

der Publikation geht es schließlich nur teilweise darum, wissenschaftliche Evidenz unter die Leute zu bringen. Mindestens ebenso wichtig ist es, mittels der Publikation eigenes Renommee zu erwirtschaften. Und es sind gerade die Journals, die uns dieses Renommee verkaufen, das wiederum in seiner abstraktesten Form aus den Journal-Impact-Factor-Punkten besteht. Diese kaufen die Wissenschaftler – beziehungsweise die institutionellen Bibliotheken, und damit der Steuerzahler – bei den Verlagen und tauschen sie dann gegen Drittmittel, Verstetigung oder Professuren ein.

Preprints führen uns derzeit jedoch vor Augen, dass es offensichtlich möglich ist, den Mittelsmann – also die Verlage – aus der Gleichung herauszunehmen. Der einzige Haken dabei: Solange Preprints nicht Reputations-wirksam sind, muss auf jeden Fall weiter eine klassische Publikation angestrebt werden.

Dennoch haben Preprints durchaus revolutionäres Potenzial, weshalb der Einstein-Preis für Ginsparg absolut verdient ist. Und diejenigen, denen es jetzt gelingt, noch das akademische Reputationsystem so zu verändern, dass Preprints ihre volle Kraft entfalten können, sollten gleich für einen der nächsten Einstein-Preise nominiert werden.

Ulrich Dirnagl ist Wissenschaftlicher Sekretär des Einstein Award for the Improvement of Quality in Research. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.



Erlebnisse einer TA

Labor-ABC und Lyrik

*Autoklaviert wird mancherlei,
 Bakterien aber vor allem.
 Chloroplasten dagegen weniger,
 denen würde das gar nicht gefallen.
 Erde ist gut für die Pflanzenanzucht,
 frisches Wasser tut außerdem Not.
 Gewächshäuser halten die Pflanzen warm,
 ob hetero- oder homozygot.
 Inkubatoren, ob dunkel, ob hell,
 jederzeit ganz nach Belieben.
 Kurztag bedeutet ab neun Uhr Licht,
 Langtag dagegen ab Sieben.
 Mikroskope setzen gut
 nanometergroße
 Organellen in Szene und
 Protoplasten in Pose.
 Quartäre Proteinstrukturen,
 reduziert durch DTT.
 Sammelgel mit 15 Taschen,
 Trenngel trennt die Komplexe.
 Unspezifische Bindungen
 verunreinigen Eluate.
 Waschpuffer verbessert Resultate
 Xanthophylle sehe ich,
 Y-Ionen nicht,
 zu Ende sind Jahr und Gedicht.*

Bauernregeln

*Rutschen Wirbel hin und her, war der Rotor wohl zu schwer.
 Sind die Pflanzen tot und müd', ist dies auch ein Phänotyp.
 Ist das TRIS mal wieder leer, fällt das Puffermachen schwer.
 Hast du endlich Mittagspause, beginnt gleich die Vertretersause.
 Trierst du deine Proben schlecht, rückt die Unwucht das zurecht.
 Trifft Ellbogen auf Notausknopf, macht es bald schon: tropf, tropf, tropf.*

*Und zum Schluss noch das einzige Laborpalindrom,
 das ich zusammenbasteln konnte: NETTE PIPETTEN*

Ein frohes Weihnachtsfest wünscht

Maike Ruprecht



Research & Pharma Solutions

GENOME SEQUENCING

Get the most comprehensive collection
of an individual's genetic information

- ✗ Cancer studies, personalized medicine approaches, translational research
- ✗ Discovery of biomarkers and understanding pharmacogenetics
- ✗ Disease research
- ✗ Plant and animal breeding programs
- ✗ Examination of microorganisms

Power your studies with our award-winning service. Benefit from our long-standing expertise in genetic diagnostics. Contact us today to start planning your next project.



Corona-Club

» Insbesondere bei schweren COVID-19-Verläufen bringt SARS-CoV-2 offenbar das Timing der Immunreaktion durcheinander. Das schließt ein multidisziplinäres Team aus der Berliner Charité-Universitätsmedizin und dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) unter Leitung des Infektionsimmunologen **Andreas Diefenbach** aus den Blut-Analysen von 68 Patienten mit verschiedenen schweren COVID-19-Erkrankungen. Demnach schütteten diese bereits zu Beginn des SARS-CoV-2-Befalls den Botenstoff **Transforming Growth Factor β** (TGF β) aus. Bei anderen respiratorischen Infektionen bildet der Körper TGF β hingegen erst am Ende des Infektionsverlaufs, um die Immunantwort wieder herunterzufahren. Die Konsequenz für die COVID-19-Patienten: Die angeborene Immunantwort als erste Verteidigungslinie gegen die Eindringlinge wird ausgebremst. Insbesondere werden die umgehend aktivierten Natürlichen Killerzellen, die SARS-CoV-2 ansonsten gut zurückdrängen, durch TGF β gleich wieder blockiert. (Nature, doi: 10.1038/s41586-021-04142-6)

» Inzwischen ist klar: COVID-19 kann **Hirnkapillaren** schädigen und dadurch neurologische Symptome verursachen. Ein europäisches Team um den Neuropharmakologen **Markus Schwaninger** von der **Universität Lübeck** hat Details dazu entschlüsselt. In den Gehirnen von Patienten wie auch von Mäusen, die mit SARS-CoV-2 infiziert waren, fanden Erstautor **Jan Wenzel** et al. die Anzahl an Basalmembranröhren (String Vesicles) als Reste abgestorbener Kapillaren auffällig erhöht. Als Wurzel dieses Übels machten sie die Hauptprotease Mpro von SARS-CoV-2 aus. Diese spaltet mit dem Protein NEMO einen Modulator des nukleären Faktors κB (NF- κB) in den Hirn-Endothelzellen, woraufhin sie via Nekroptose absterben. Wurde das Nekroptose-Signal durch Deletion der darin eingebundenen Rezeptor-interagierenden Proteinkinase (RIPK) 3 abgefangen, blieb die durch die NEMO-Spaltung verursachte Schädigung der Hirn-Kapillaren aus. Die Autoren sehen hier nun einen Angriffspunkt zur Therapie neurologischer **Long-COVID**-Störungen. (Nat. Neurosci. 24 1522-33) -RN-

Basel

Konzentration scheint nicht alleine wichtig

Wie Morphogene im Zuge der Musterbildung während der Entwicklung wirken, schien eigentlich klar: Eine Quelle produziert das Signalmolekül, von wo es sich in benachbartes Gewebe ausbreitet und so einen Konzentrations- oder morphogenetischen Gradienten ausbildet. Die jeweilige Morphogen-Konzentration gibt den Zellen damit ein Maß für die Entfernung von der Signalquelle – und damit eine Information über ihre Position im Gewebe. Die Zellen aktivieren dann auf die unterschiedlichen Schwellenwertkonzentrationen des Morphogens hin je nach Position ein anderes Set von Genen – wodurch letztlich ein geordnetes räumliches Muster von verschiedenen differenzierten Zellen entsteht.

Nicht wenige hatten diesen Mechanismus zu einer Art Dogma der Musterbildung erhoben – und sehen es jetzt aufgrund neuer Ergebnisse der Gruppe um **Markus Affolter** vom Biozentrum der Universität Basel wackeln. Die hatte sich nämlich – zusammen mit Kollegen aus Zürich und Japan – die Flügelentwicklung von *Drosophila* mal etwas genauer angeschaut (Nat. Commun. 12: 6435).

Bisher ging man davon aus, dass das Morphogen Decapentaplegic (Dpp) die Flügelentwicklung streng nach Dogma steuert: Es formt bei seiner Wanderschaft einen Konzentrationsgradienten über das gesamte Gewebe und steuert damit analog eine differentielle Genaktivität. Blockierten Erstautor **Shinya Matsuda** et al. jedoch die Ausbreitung von Dpp im Gewebe mit Single-Chain-Antikörperfragmenten, entwickelten die Fliegen trotzdem normale Flügel. Hemmten sie dagegen die Signalübertragung erst downstream von Dpp, wuchs der Flügel vor allem in der Peripherie nicht mehr vollständig aus.

„Das Ergebnis war so nicht zu erwarten“, erklärt Affolter. „Die Verbreitung von Dpp in den Außenbereichen des Flügels ist also nicht ausschlaggebend für das Flügelwachstum. Wichtiger scheint zu sein, welche Informationen Dpp aus dem Zentrum an die Peripherie weiterleitet.“

Zumindest die spezifische Steuerung der Musterbildung durch Dpp scheint demnach komplexer zu sein, als bisher allgemein für Morphogene angenommen. -RN-

Münster / Regensburg / Mainz

Sklavenhalter riechen schlechter

Sklavenhalterameisen sind Sozialparasiten, die eng verwandten Arten die Brut rauben, um sie danach als Wirtsarbeiterinnen für die Nahrungssuche oder die Pflege ihrer eigenen Königinnen-Brut zu rekrutieren. In der Regel haben sich diese Arten aus sozialen Vorgängern entwickelt – und dies an verschiedenen Orten mehrfach unabhängig voneinander.



Polyergus-lucidus-Königin inmitten ihrer Formica-archboldi-Sklavinnen. Foto: J.R. King

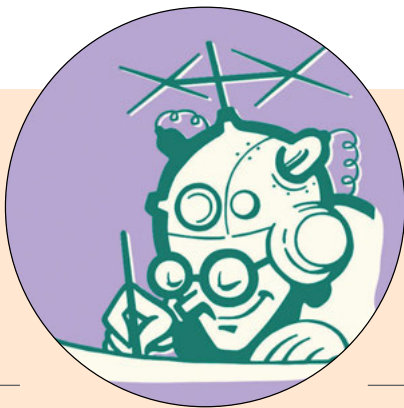
Kürzlich tat sich eine Gruppe aus den Universitäten Münster, Regensburg und Mainz rund um den Bioinformatiker und Evolutionsbiologen **Erich Bornberg-Bauer** zusammen, um die Genome von acht Ameisenarten zu sequenzieren, die drei unabhängige Ursprünge der Ameisensklaverei repräsentieren (Mol. Biol. Evol., doi: 10.1093/molbev/msab305). Bei der vergleichenden Analyse legten sie besonderes

Gewicht auf das evolutionäre Schicksal der Gene für Chemorezeptoren. Der Grund: Gerade diese vermehrten sich während der Evolution der Eusozialität besonders stark in den Ameisenlinien, da die chemische Kommunikation hierbei entscheidende Bedeutung erlangte.

Erstautorin **Evelien Jongepier** und Co. fanden in den Genomen der sklavenhaltenen Ameisen nur halb so viele Geschmacksrezeptoren wie in denjenigen ihrer versklavten Wirtsarbeiterinnen. Ein Genverlust, der offenbar widerspiegelt, dass sie wegen der Auslagerung der Nahrungssuche selbst kein Futter mehr finden müssen. Ebenso besaßen die sozialparasitären Arten weniger Geruchsrezeptoren – vor allem solche, die der sozialen Kommunikation mit Artgenossen dienen.

Interessanterweise waren die Muster der Genverluste über alle Sklavenhalterameisen-Arten auffällig deckungsgleich – selbst wenn sie den Sozialparasitismus völlig unabhängig voneinander entwickelt hatten. Das Autoren-Team sieht hier daher einen klaren Fall von konvergenter molekularer Evolution. „Die konvergente Evolution der Phänotypen spiegelt sich genau in der konvergenten Evolution der Genome wider“, fasst Bornberg-Bauer zusammen.

-RN-



Schöne Biologie

Wirkungen ohne Ursachen

Es ist eines der erstaunlichsten Phänomene in den biologischen und biomedizinischen Wissenschaften: Man kennt den Effekt eines einzelnen Moleküls oder einer Struktur auf den Gesamtorganismus allzu gut, tappt aber hinsichtlich des Wirkmechanismus lange im Dunkeln.

Besonders häufig scheint dies bei Medikament-Wirkstoffen der Fall. Nehmen wir etwa Paracetamol, immerhin eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Schmerzmittel. Bereits 1890 wurde der Wirkstoff entdeckt, seit 1950 ist er als Schmerzkiller rezeptfrei erhältlich. Doch erst vor zehn Jahren entschlüsselten Londoner Forscher, auf welchem Weg Paracetamol das Schmerzempfinden ausblendet. Mittel zum Zweck war der sogenannte Hot-Plate-Test: Paracetamol-gefütterte Mäuse zogen ihre Pfoten deutlich später von heißen Herdplatten weg als ihre „unmedikamentierten“ Artgenossen. Der Wirkstoff machte die Tiere folglich auch unempfindlicher gegen Hitzeschmerz. Bei Mausmutanten, denen der Kationen-Kanal TRPA1 (steht für: Transient Receptor Potential Ankyrin 1) auf der Oberfläche von Nervenzellen fehlte, war dieser Effekt jedoch wie weggeblasen: Fütterten die Londoner diesen Paracetamol, sprangen sie genauso schnell von der Platte wie Wildtyp-Mäuse ohne Wirkstoff. Damit war nach all der langen Zeit endlich klar: Paracetamol wirkt, indem es die Schmerzübertragung ans Gehirn über den TRPA1-Signalweg unterbricht.

Paracetamol ist natürlich kein Einzelfall. Gerade in letzter Zeit bestanden mehrere Arzneimittel sämtliche klinischen Tests, doch selbst nach deren Zulassung waren die Mechanismen, mit denen sie ihre Wirkungen entfalten, immer noch nicht bekannt.

Dimethylfumarat (DMF) beispielsweise wird seit über 25 Jahren gegen Schuppenflechte eingesetzt. Auf welche Weise es hierbei die Immunfunktion entsprechend günstig beeinflusst, wurde allerdings erst klar, als DMF auch in klinischen Studien zur Behandlung von Multipler Sklerose (MS) erfolgsv-

sprechend abschnitt. Erst die nachfolgende Zulassung zur MS-Behandlung bahnte schließlich auch den Weg zur Entschlüsselung des DMF-Wirkmechanismus: Wiederum enthüllten Mausmutanten, dass DMF den Hydroxy-Carboxylic Acid Receptor 2 (HCA2) auf neutrophilen Granulozyten blockiert, so dass diese nicht mehr in das Nervengewebe einwandern und es entzünden können.

Oder Esketamin, ein S-Enantiomer des Narkosemittels Ketamin, das seit zwei Jahren in Form eines Nasensprays gegen schwere und bis dahin therapieresistente Depressionen eingesetzt wird. Wie es die „aufhellende“ Wirkung allerdings genau hinkriegt, ist bis heute – abgesehen von ein paar mehr oder weniger plausiblen Theorien – weitgehend unbekannt.

Dieses Phänomen der „Wirkung, ohne die Ursache zu kennen“ findet man allerdings beileibe nicht nur im Zusammenhang mit der Arzneimittelforschung. In der Grundlagenforschung stößt man ebenfalls immer wieder darauf. Und auch hier gibt es „prominente“ Beispiele. So wurde etwa 2009 der Nobelpreis für die Entschlüsselung der Rolle der Telomere bei Zellteilung und Zellalterung vergeben. Eine Beobachtung dabei war, dass Zellen in die Seneszenz und den letzten Zelltod getrieben werden, wenn die repetitiven Sequenzen der Telomere an den Chromosomen-Enden nach etlichen Zellteilungen zu kurz werden. Doch wie kommt's? Erst jetzt haben kanadische Forscher festgestellt, dass die Zellen ab einer bestimmten Telomer-Kürze nicht einfach mit dem Teilen aufhören. Vielmehr induzieren sie dann eine allerletzte Teilung, die allerdings so fehlerhaft abläuft, dass sich jede Menge genetische Defekte in den Zellen anhäufen (*Nucleic Acid Res.*, doi: 10.1093/nar/gkab965). Und erst diese Defekte machen die Zellen zu todgeweihten seneszenten Zellen.

Klar, jetzt fehlt noch der Mechanismus, wie von den Telomeren der Befehl zu dieser fatalen Teilung kommt. Aber immerhin.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 27. Jahrgang | Heft 12/2021

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

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

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

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

Titelbild:

„sebdlg“ und „Martin“ (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

Kollateralschäden verhindern

TÜBINGEN/HEIDELBERG: Antibiotika töten Krankheitserreger, aber oft auch nützliche Darmbakterien. Ein Forschungsteam sucht nach Möglichkeiten, Letztere besser zu schützen.



Illustr.: Adobe Stock/marcovector

Durch den Siegeszug der Antibiotika haben seit den 1940er-Jahren unzählige bakterielle Infektionskrankheiten, denen die Menschen früher hilflos gegenüberstanden, ihren Schrecken verloren. Inzwischen wissen wir allerdings, dass Antibiotika auch schwere Nebenwirkungen haben können. So sind vor allem Breitband-Antibiotika, die ja der Bekämpfung einer ganzen Armada verschiedener Erreger dienen, oft zu wenig spezifisch für Pathogene. Auch nützliche Kommensale kommen bei einer Therapie unter die Räder. Dazu gehören in erster Linie die Darmbakterien, die in der Regel nicht nur als Erstes mit antibiotischen Medikamenten in Berührung kommen, sondern die auch besonders wichtige Aufgaben im menschlichen Körper wahrnehmen. Da ein gesundes Darmmikrobiom für die Entwicklung von Immuntoleranz wichtig ist, können Antibiotika-Behandlungen im frühen Kindesalter beispielsweise die Entste-

hung von Allergien oder Hautkrankheiten wie die atopische Dermatitis fördern.

Besonders gefürchtet sind auch Durchfallerkrankungen, die das opportunistische Bakterium *Clostridioides difficile* auslöst und die sogar tödlich verlaufen können. *C. difficile* gehört zwar zur normalen Darmflora, kann sich aber im Darm übermäßig vermehren, wenn andere durch Antibiotika dezimierte Darmbakterien sie nicht mehr in Schach halten können. Aber selbst ohne solch drastische Nebenwirkungen können Antibiotika die Zusammensetzung des Darmmikrobioms deutlich und gegebenenfalls nachhaltig verändern – manchmal mit schwerwiegenden Folgen für den Patienten.

Darmbakterien im Fokus

Wie ein bestimmtes Antibiotikum wirkt und welche Krankheitserreger dadurch bekämpft werden können, wissen Mediziner

heute ziemlich genau. Die meisten nicht-pathogenen Darmbewohner wurde dagegen noch nie darauf untersucht, wie sie auf Antibiotika reagieren. Die Gründe dafür sieht Lisa Maier, die seit 2019 am Exzellenzcluster „Controlling Microbes to Fight Infections“ (CMFI) der Universität Tübingen eine Emmy-Noether-Arbeitsgruppe leitet, unter anderem in technischen Problemen: „Darmbakterien sind zum Teil extrem sauerstoffempfindlich. Sie sind schwer anzuziehen, und gängige Methoden zur Untersuchung der Wirkung von Antibiotika funktionieren bei ihnen nicht.“ Davon hat sich die Mikrobiologin aber nicht abschrecken lassen. Gemeinsam mit Nassos Typas vom Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg hat sie systematisch untersucht, welche Effekte die verschiedenen Antibiotika-Klassen auf häufige und wichtige Darmbakterien haben (*Nature* 599: 120-4).

Ein Teil dieser Arbeit stammt noch aus Maiers Heidelberger Zeit als Postdoc in Typas Arbeitsgruppe. „In einer Studie haben wir 2018 untersucht, wie nicht-antibiotische Medikamente auf einzelne Darmbakterien wirken“, erzählt die Tübingerin. „Uns hat sehr überrascht, dass viele nicht-antibiotische Wirkstoffe – insgesamt 24 Prozent von rund 800 getesteten Verbindungen – das Wachstum von Darmbakterien hemmten. Auf klassische Pathogene hatten sie dagegen kaum Einfluss.“

Zu der Wirkstoffbibliothek gehörten auch 144 Antibiotika. „Wir haben dann gemerkt, dass dieser Datensatz an sich schon extrem spannend ist und noch einmal genauer angeschaut werden sollte“, schmunzelt Maier. In der Studie von 2018 hatten die Mikrobiologen die Wirkstoffe nur in einer einzigen Konzentration eingesetzt. Nun wollten sie die minimale Hemmkonzentration der Antibiotika bestimmen, was erheblich aufwendiger ist. Deshalb wählten sie von den 144 Antibiotika 33 aus, die alle wichtigen Wirkungsklassen abdecken, und reduzierten auch die Anzahl der Bakterienstämme von 38 auf knapp die Hälfte. „Da wir im Rahmen der Studie ein Hochdurchsatzscreening für anaerobe Bakterien entwickelt hatten, standen uns jetzt alle benötigten Methoden zur Verfügung“, freut sich Maier.

Antagonismus statt Synergie

Eine Überraschung wartete auf das Team, als Antibiotika aus den Gruppen der Tetracykline und Makrolide zum Einsatz kamen. „Beides sind klassische bakteriostatische Antibiotika, die aufgrund ihres Wirkmechanismus Bakterien nicht töten, sondern lediglich im Wachstum hemmen“, erklärt die Studienleiterin. „Auf viele Darmbakterien wirken sie aber zum Teil viel drastischer als auf Krankheitserreger.“ So überlebte etwa die Hälfte der getesteten Bakterienstämme eine Behandlung mit den häufig verschriebenen Wirkstoffen Doxycyclin, Erythromycin und Azithromycin nicht.

Diese Ergebnisse könnten laut Maier erklären, warum es nach einer Antibiotikagabe oft zu so drastischen Veränderungen in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms kommt. „Das hat uns aufgezeigt, dass man aus Studien an Pathogenen nicht unbedingt darauf schließen kann, wie Antibiotika auf Darmbakterien wirken.“ Dabei ist es sehr wichtig zu unterscheiden, ob ein Antibiotikum lediglich hemmend wirkt oder Bakterien abtötet. Im letztgenannten Fall wird das empfindliche Bakterium nämlich viel leichter vollständig aus dem Mikrobiom eliminiert, wie die Autoren mithilfe von synthetischen Mikrobengemeinschaften zeigen konnten.

Auch die Idee für den zweiten Teil der Studie entstand aus der Kooperation zwischen Maier und Typas. „Parallel zu unserer Arbeit zeigten die Heidelberger Kollegen, dass eine Kombination von zwei Wirkstoffen oft sehr artspezifisch wirkt“, so Maier. „Wir überlegten uns, dass man sich diese Erkenntnis zunutze machen könnte, um Antibiotika spezifischer und somit verträglicher zu machen.“ Während man also bei der Kombination von Medikamenten meistens auf Synergieeffekte hofft, sollte nun eine antagonistische Wirkung entdeckt werden. Anfangs war die Tübingerin skeptisch. „Am Ende war ich aber überrascht, wie einfach es war, eine solche Wirkstoffkombination zu finden.“

Für die Suche nach einem Antagonisten, dem sogenannten Antidot, kam wieder die Bibliothek mit fast 1.200 Verbindungen der 2018er-Studie zum Einsatz. Um die Anzahl an Kombinationen zu begrenzen, konzentrierte sich das Forschungsteam mit Erythromycin und Doxycyclin auf je ein Makrolid-Antibiotikum und ein Tetracyclin. Doch welcher mikrobielle Darm-Mitbewohner benötigt am ehesten Schutz? „Es sollte ein häufiges Darmbakterium sein“, antwortet Maier. „Und da Vertreter der *Bacteroidetes* besonders wichtig sind, fiel die Wahl auf *Bacteroides vulgatus* und *Bacteroides uniformis*.“ Insgesamt fand die Gruppe 19 Antidots, von denen sie 14 über eine große Konzentrationsbreite testete. Am Ende blieben zehn Wirkstoffe aus unterschiedlichen Substanzklassen mit starker antagonistischer Wirkung übrig, die gleichzeitig die eigentliche Wirkung des Antibiotikums nicht abschwächten.

Individuelle Therapieansätze

Die Ergebnisse waren so vielversprechend, dass Maier und ihr Team noch etwas weiter gingen. Sie zeigten, dass ihre Antidots die beiden empfindlichen *Bacteroides*-Arten in einer synthetischen Bakteriengemeinschaft vor einem Antibiotikum schützen konnten, das den Durchfallerreger *Enterococcus faecalis* beseitigt. Diese Erkenntnis bestätigten sie mit natürlichen Mikrobengemeinschaften aus dem Stuhl von gesunden Erwachsenen und zum Abschluss in einem Mausmodell mit einem definierten, humanisierten Darmmikrobiom aus zwölf Bakterienstämmen. Die Studie sei natürlich nur ein erster Schritt auf der Suche nach Wirkstoffen für eine individualisierte Antibiotika-Therapie, so Maier. „Von einer klinischen Anwendung sind wir noch weit entfernt. Aber wir haben gezeigt, dass die Strategie funktionieren kann.“



Lisa Maier möchte unsere friedlich gestimmten Darmbakterien besser schützen und erforscht deshalb, welche Medikamente ihnen überhaupt nicht bekommen. Foto: Uni Tübingen/Leon Kokkolidis

Obwohl alle getesteten Wirkstoffe bereits zugelassen sind, ist es nicht in erster Linie das Ziel der Tübinger, eine Antibiotikagabe mit weiteren Medikamenten zu kombinieren, die eigene spezifische Wirkungen oder Nebenwirkungen mitbringen. Stattdessen sollen als Nächstes die molekularen Mechanismen der Antidots aufgeklärt werden. „Wenn wir diese verstehen, können wir gezielt Verbindungen herstellen, die den gleichen schützenden Effekt, aber keine Nebenwirkungen haben“, ist Maier überzeugt. Alternativ könne man versuchen, die Antidots so zu verabreichen, dass sie ausschließlich im Dickdarm wirken.

Zeit für diese Studien hat Maier in Tübingen, denn ihre Stelle wird noch bis 2025 gefördert. Auch für die Zeit danach ist sie zuversichtlich. „Mein Forschungsthema bietet sehr viele Anknüpfungspunkte mit anderen Gruppen, gerade hier an der Uniklinik, wo wir angesiedelt sind. Es gibt noch extrem viel zu verstehen, und ich denke, je mehr Methoden wir für anaerobe Darmbakterien etablieren, desto mehr Neues, Spannendes werden wir noch finden.“ Auch der Zeitpunkt sei für ihre Studien genau richtig, denn inzwischen habe sich ein Bewusstsein für die Bedeutung des Darmmikrobioms gebildet. „Unsere Arbeit zeigt einmal mehr, wie komplex die Interaktionen zwischen Medikamenten und dem Darmmikrobiom sind“, zieht Maier ein Fazit. „Da nimmt ein Mensch ein Antibiotikum und dazu ein anderes Medikament und plötzlich passiert etwas ganz anderes als erwartet.“

Larissa Tetsch



Heilsame Narkose

Illustr.: Adobe Stock/decade3d

GÖTTINGEN: Inhalations-Anästhetika können die Blut-Hirn-Schranke schädigen.

Eine neue Studie offenbart jedoch: Richtig dosiert können Isofluran und Co. Krebstherapien effektiver machen.

Der Zufall forscht stets mit. Wer schon lange im Geschäft ist, weiß das nur zu gut. Mitunter sorgen Zufälle sogar für bahnbrechende Entdeckungen. Hätte der Bakteriologe Alexander Fleming 1928 nicht eine seiner Agarplatten im Labor stehen gelassen, bevor er in die Sommerferien verschwand, hätte er wohl nie den sonderbaren Pilz entdeckt, der sich über seine Staphylokokken hergemacht hatte. Fleming isolierte aus dem Nährmedium schließlich das Antibiotikum Penicillin, mit dem man erstmalig bakterielle Infektionen wirkungsvoll behandeln konnte. Eine Schlaperei im Labor, die auf Umwegen unzählige Leben rettete.

Wer heutzutage eine Agarplatte nach dem Urlaub wiederentdeckt, kann sie getrost in die Tonne werfen. Die Wissenschaft ist viel weiter, Zufallsfunde wie vor hundert Jahren sind rar gesät. Doch es gibt sie durchaus. Ein interdisziplinäres Team um Gesine Saher vom Max-Planck-Institut (MPI) für Experimentelle Medizin in Göttingen veröffentlichte kürzlich eine Studie über Inhalations-Anästhetika, die auf solch einem Zufallsfund fußt (*Neuro-Oncology Advances*, doi: 10.1093/oaajnl/vdab140). Und so ähnlich wie bei Fleming hat dieser das Potenzial, viele Leben zu retten.

Doch der Reihe nach. Nach dem Biologiestudium in Braunschweig promovierte Saher am MPI für Biochemie in München. Es folgte ein Intermezzo in der klinischen Forschung, bis Saher wieder an die Bench wechselte und am MPI in Göttingen anfang. In der Abteilung Neurogenetik mit Fokus Myelin erforscht die

Neurobiologin seit vielen Jahren die Rolle von Cholesterin im Nervensystem.

Als Sahers Team mit Myelin-mutierten Mäusen arbeitet, kommt die Überraschung: „Wir wussten aus früheren Versuchen mit Farbstoff, dass die Blut-Hirn-Schranke in unseren mutierten Mäusen durchlässiger war“, berichtet Saher. „Als wir die Tiere im Magnetresonanztomographen (MRT) eingehender untersuchen wollten, war der Effekt nicht mehr zu sehen. Alle Mäuse – egal ob Wildtyp oder mutiert – zeigten plötzlich eine ähnlich hohe Durchlässigkeit.“ Es schien, als bestimmte das MRT-Verfahren das Ergebnis, und nicht der Genotyp der Mäuse. Saher dachte erst an eine Verwechslung. Oder an einen Scherz. Doch es stellte sich heraus: Die mit dem MRT einhergehende Anästhesie der Tiere beeinflusste die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS).

Ab durch die Mitte

Sahers Gruppe nutzt für ihre Experimente das volatile Anästhetikum Isofluran. Dieses und andere Inhalations-Anästhetika können die BHS dank ihrer chemischen Eigenschaften ungehindert überqueren und ihre narkotische Wirkung im Gehirn entfalten. Isofluran und Co. können die vaskulären Endothelzellen im Gehirn jedoch auch schädigen. Schon vor Sahers Beobachtung wusste man, dass die BHS so durchlässiger wird und ihre Schutzfunktion verlieren kann. Dennoch war offensichtlich niemand auf die Idee gekommen, die

Wirkung der Anästhetika auf die BHS-Durchlässigkeit therapeutisch zu nutzen.

Dabei mangelt es nach wie vor an effektiven Methoden, Wirkstoffe ins zentrale Nervensystem zu schleusen. Gerade in der Krebs- und Tumortherapie ist das ein Riesenproblem. Saher merkt an: „Klassischerweise verwendet man Mannitol, um die BHS für den Transit von Arzneistoffen zu öffnen. Die Mannitol-Methode ist aber nicht so gut kontrollierbar. Eine neue und vielversprechende Technik basiert auf fokussiertem Ultraschall. Hiermit wird die BHS effektiv und räumlich präzise geöffnet.“ Das ist aber von Nachteil, wenn der Patient an einem metastasierenden Hirntumor leidet. Hier braucht es eine global durchlässige BHS, um auch invasive Tumorzellen zu attackieren.

Ist das seit Langem bekannte Narkosemittel Isofluran vielleicht die Lösung? Saher und ihr Team testeten zunächst, ob sie die BHS mit dem Anästhetikum überhaupt durchlässiger machen konnten, ohne die Endothelzellen zu schädigen. Dafür legten die Forscher primäre Endothelzellkulturen an und behandelten sie mit verschiedenen Mengen Isofluran. Sie stießen auf eine Dosierung, bei der die Zellbarriere zwar durchlässiger wird, sich die Stoffwechselrate der Zellen aber nicht verschlechtert.

Doch wie schafft Isofluran das? Die Wissenschaftler überprüften die Zell-Zell-Verbindungen der Endothelzellen, die sogenannten Tight Junctions. Diese sind ein wichtiger Teil aller Epithelien und vor allem der BHS, weil sie die Zellzwischenräume abdichten und so ei-

ne physikalische Barriere zwischen Blut und Hirngewebe bilden.

Mehrere Immunfärbungen verriet, dass die Tight Junctions nach der Behandlung noch intakt waren. Also musste Isofluran den Transport über die Zellen selbst beeinflussen. Doch wie genau, war unklar. Sahers primäres Forschungsgebiet wurde nun zum Trumpf. „Wir erforschen in unserem Labor eigentlich Cholesterin, das sich in speziellen Nanodomänen der Plasmamembran, den Lipid Rafts, anreichert. Diese Domänen sind für die Bildung von Caveolin-Vesikeln oder Caveolae verantwortlich“, so Saher und ergänzt: „Wir vermuteten, dass sich das hydrophobe Isofluran in der Membran anlagern und mit den Lipid Rafts interagieren kann. Dank unserer etablierten Methoden konnten wir das schnell prüfen und unsere Hypothese bestätigen“, freut sich die Neurobiologin. Tatsächlich waren die Lipid Rafts in den Endothelzellen nach der Gas-Zufuhr im Schnitt größer, Isofluran manipulierte also die Domänenstruktur der Plasmamembran. Ähnliche Versuche in Mäusen bestätigten die Beobachtung.

Im Mausgehirn sah das Team auch, wie die Membranänderungen den Transport über die BHS konkret beeinflussen. Lena Spieth, Doktorandin in Sahers Labor und Erstautorin der Studie, erläutert die Befunde: „Unter dem Elektronenmikroskop war sofort klar: Die Zahl der Caveolae in der Membran der Endothelzellen war in den Mäusen, die Isofluran inhaliert hatten, viel höher. Die Idee war, dass der Transport mittels Caveolae für die hohe Durchlässigkeit der Tracer in den Endothelzellen verantwortlich ist.“

Die Gruppe wiederholte ihre Experimente in Mäusen, die das Hauptprotein zur Caveolae-Bildung, Caveolin 1, nicht exprimieren. Das Resultat war eindeutig: Fehlen die Caveolae in den Endothelzellen, hat Isofluran keinerlei Effekt auf die BHS-Durchlässigkeit. Die Experimente zeigen auch, wie zeitlich präzise der Isofluran-Effekt ist. Injizierten die Forscher den Tracer nämlich unmittelbar nach der 30-minütigen Behandlung mit Isofluran, zeigte sich keine erhöhte Aufnahme im Gehirn. In ande-

ren Worten: Isofluran beeinflusst die Caveolae-Bildung nur kurzzeitig und völlig reversibel.

Ein weiteres interessantes Detail: Die vielen Caveolae steigerten nicht nur die Aufnahme der Farbstoffe aus dem Blut ins Gehirn. Auch die Level des neuronalen Biomarkers Neurofilament L (NFL) im Blut waren Caveolin-abhängig erhöht. Das bedeutet: Die Durchlässigkeit stieg bidirektional – durchaus ungewöhnlich, denn Caveolae-vermittelter Transport läuft normalerweise nur in Richtung Gehirn ab. Über die Gründe kann auch Studienleiterin Saher nur spekulieren: „Die Membran wird durch Isofluran fluider, sodass wir außergewöhnlich viele Caveolae sehen. Da ist es nicht abwegig, dass sich auf beiden Seiten der Zelle Vesikel abschnüren können. Aber letztlich wissen wir nicht, was dahintersteckt.“

Glioblastomen den Garaus machen

Ungeachtet dessen, hatte die Göttinger Gruppe eindrucksvoll demonstriert, dass Isofluran die BHS reversibel und Caveolin-abhängig manipuliert. Nun stellte sich die Frage, ob sich diese Erkenntnisse auch therapeutisch nutzen lassen – zum Beispiel bei der Behandlung von Hirntumoren. Eine besonders aggressive Art sind Glioblastome. Sie wachsen sehr invasiv, infiltrieren große Teile des Gehirns und lassen sich nur schwer operativ entfernen, was die Überlebenschancen der Patienten drastisch mindert.

In einer benachbarten Gruppe am Universitätsklinikum Göttingen fand das Team ein Glioblastom-Tiermodell, das für die Testreihe prädestiniert war. Die Kollegen nahmen Mäuse vom C57BL/6-Stamm und transplantierten diesen GL261-Blastomzellen direkt ins Gehirn. Der Clou: Die GL261-Zelllinie stammt aus der C57BL/6-Maus, Maus und Zelllinie sind also genetisch identisch. Die GL261-Zellen trugen zudem ein GFP-Transgen, das sie von den endogenen Mauszellen abhebt. Die rasch proliferierenden Zellen hatten schon nach wenigen Tagen sichtbare Tumore geformt.

Das Team verabreichte den Tumor-Mäusen zweimal das Chemotherapeutikum Cisplatin, an Tag acht und elf, jeweils entweder mit oder ohne 30-minütige Isofluran-Exposition. Nach 14 Tagen analysierten Saher und Co. die Tumorgöße, die Zahl der toten Tumorzellen und der migrierenden, also invasiven Tumorzellen. Das Ergebnis: Nur die Kombitherapie aus Isofluran und Cisplatin verbesserte alle drei Werte signifikant, Isofluran oder Cisplatin allein hatten keinen positiven Effekt. Auch die Menge an T-Zellen im Tumorgewebe erhöhte sich, wenn die Kombitherapie zum Zuge kam. „Die Effekte unserer Therapie sind zwar nicht gigantisch, aber doch sehr bemerkenswert. Zumal unser Therapieschema eher zurückhaltend war“, resümiert die Molekularmedizinerin Spieth. „Wir haben die Mäuse lediglich zweimal zu Zeitpunkten behandelt, an denen die Tumore schon eine gewisse Größe und Solidität hatten. Die meisten anderen Studien behandeln früher und häufiger. Wir können also sehr zufrieden sein, die positive Wirkung von Isofluran als Kombinationstherapie ist eindeutig.“

Dem Einsatz im Menschen dürfte eigentlich nicht viel im Weg stehen. Man müsste Tumorpatienten während der Chemotherapie nur routinemäßig anästhesieren. Keine langwierigen Studien sind notwendig, schließlich ist Isofluran bestens bekannt. Ganz so einfach ist es wohl nicht, denn zwischen Tier und Mensch liegen bekanntlich Dimensionen. Und dennoch, Sahers Erkenntnisse sind sehr vielversprechend. Da drängt sich die Frage auf: Konnte das flüchtige Anästhetikum das Herz der Neurowissenschaftlerin erobern? Oder hat Saher schon genug von ihrem Zufallsfund? Die Antwort fällt diplomatisch aus: „Wir fokussieren uns weiter auf die Rolle von Cholesterin und anderen Lipiden im Nervensystem, darin haben wir Erfahrung und Expertise. Aber wir werden das Anästhesie-Projekt weiterführen, so viel steht fest.“ Eine gute Entscheidung; würde vielleicht auch Alexander Fleming sagen. Sein Zufallsfund brachte ihm 1945 immerhin den Nobelpreis für Medizin ein.

Michael Bell



Gesine Saher (li.) erforscht zusammen mit ihrer Doktorandin Lena Spieth eigentlich, wie sich Cholesterin in sogenannten Lipid Rafts anreichert. Die Narkose der dafür benötigten Versuchstiere sorgte dann allerdings für eine ganz andere Überraschung.

Fotos (2): AG Saher

Die Bedeutung der Kleinsten

BREMEN/OLDENBURG: Jedes Frühjahr treten in der Nordsee Algenblüten auf, die gigantische Mengen Kohlenstoffdioxid fixieren. Nach ihrem Tod werden die Algen von Bakterien abgebaut. Die Rolle, die Viren dabei spielen, wird erst langsam deutlich.

Im Meer herrscht ein ständiges Werden und Vergehen. Besonders deutlich wird das bei einer Algenblüte, die innerhalb kurzer Zeit erblüht, bis sie sogar aus dem Weltall sichtbar ist, und dann so plötzlich wieder verschwindet wie sie entstanden ist. In der Nordsee spielt sich dieses Schauspiel jedes Jahr im Frühjahr ab, wenn die Sonneneinstrahlung zunimmt.

Verantwortlich für die Blüte sind hauptsächlich Kieselalgen (Diatomeen), die ihren Namen einer Schale aus Kieselsäure verdanken. Sie fixieren dank Photosynthese Kohlenstoffdioxid aus der Atmosphäre. Auf dem Höhepunkt der Blüte speichern die Algen große Mengen an atmosphärischem Kohlenstoff in ihrer Zellmasse und wirken damit dem Treibhauseffekt entgegen. Auf die Algenblüte re-

agieren Bakterien, die sterbende Algen und von diesen gebildete Zucker abbauen. Dabei wird nur ein Teil des von den Algen fixierten Kohlenstoffs in Bakterienbiomasse umgewandelt, während ein anderer Teil wieder zurück in die Atmosphäre gelangt. Die Vorgänge rund um Algenblüten zu verstehen, ist deshalb un- gemein wichtig für das Verständnis des globalen Kohlenstoffkreislaufs.

Nach Viren fischen

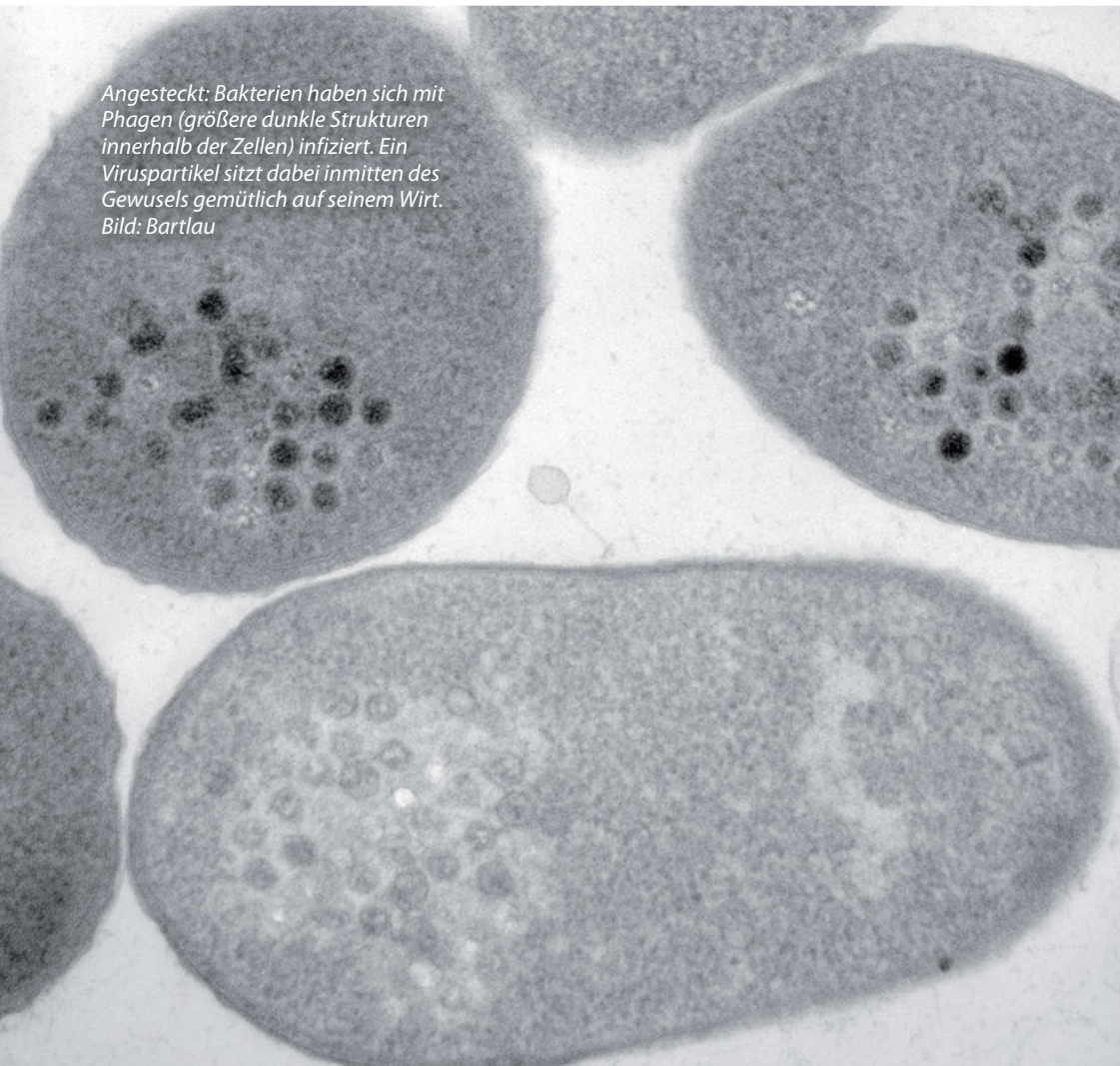
Im Zentrum des Interesses stehen die bakteriellen Algenabbauer unter anderem am Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in Bremen in der Arbeitsgruppe von Rudolf Amann. „Die wichtigsten unter ihnen sind die Flavobakterien“, erzählt Nina Bartlau, die

als Doktorandin bei Amann geforscht hat. Sie erklärt, dass sterbende Algen eine große Menge an Polysacchariden freisetzen, die sie zuvor als Speicherstoffe gebildet hatten, oder die Bestandteile ihrer Zellwände waren. Flavobakterien aus verschiedenen Gattungen, die der Algenblüte in einer bestimmten Abfolge folgen, bauen die Polysaccharide zu niedermolekularen Verbindungen ab. „Wahrscheinlich wird die Abfolge von der Verfügbarkeit von Substraten bestimmt“, vermutet Bartlau. Entgegen der Erwartung ist die Nahrungskette bei den Bakterien jedoch noch nicht zu Ende: Eine weitere wichtige Rolle spielen Bakteriophagen. Schätzungen zufolge befinden sich in jedem Liter Meerwasser zusätzlich zu einer Milliarde Bakterienzellen noch einmal zehn Milliarden dieser Bakterien tödender Viren.

Dennoch wusste man bisher wenig über sie, weshalb sich Bartlau in ihrer Doktorarbeit den Meeresviren gewidmet hat (*ISME J.*, doi: 10.1038/s41396-021-01097-4). „Phagen, die Flavobakterien befallen – sogenannte Flavophagen – haben wichtige Funktionen im Ökosystem“, weiß die Mikrobiologin. Zum einen schließen sie Stoffkreisläufe, indem sie Bakterien auflösen und ihre Zellkomponenten als Nährstoffe verfügbar machen. Gleichzeitig können Phagen aber auch das Absinken von Zellresten in die Tiefsee fördern, wo diese für rund 1.000 Jahre dem Kreislauf entzogen bleiben. Insbesondere aber erhöhen Phagen die mikrobielle Biodiversität in der Algenblüte, wie Bartlau ausführte: „Phagen infizieren vor allem die häufigsten Bakterien, sodass seltenere Gattungen die Chance bekommen hochzuwachsen. So halten sie das System divers, und diverse Systeme können Umweltstörungen besser abpuffern.“

Über die Vielfalt der Flavophagen in der Nordsee war bis zu Bartlaus Studie kaum etwas bekannt. Lediglich in der Ostsee

Angesteckt: Bakterien haben sich mit Phagen (größere dunkle Strukturen innerhalb der Zellen) infiziert. Ein Viruspartikel sitzt dabei inmitten des Gewusels gemütlich auf seinem Wirt. Bild: Bartlau



hatte eine schwedische Gruppe bereits Phagen von einer einzigen Flavobakterien-Gattung untersucht. „Wir haben diese Analysen nun ausgedehnt und fünf weitere Bakteriengattungen untersucht, von denen wir wussten, dass sie in der Frühjahrsblüte wichtig sind“, so Bartlau. Dazu hat die Mikrobiologin in den Jahren 2017 und 2018 in der Zeit der Frühjahrsblüte von März bis Mai jede Woche Proben vor Helgoland genommen und die darin enthaltenen Phagen identifiziert.

Sie isolierte die Phagen schließlich mithilfe von Anreicherungskulturen, für die bestimmte Bakterienstämme, die als Wirte dienen sollten, in Meerwasser inkubierten. Das Wasser hatten Bartlau und Co. zuvor filtriert, um alle Bakterien zu entfernen. „Durch diese Vorgehensweise erhielten die Phagen die Chance, ihren spezifischen Wirt zu finden und sich darin zu vermehren“, erklärt die Mikrobiologin. Und tatsächlich ließen sich auf elf der als potenzielle Wirte eingesetzten Bakterienstämmen Flavophagen kultivieren. „Besonders fasziniert hat uns die große Vielfalt der gefundenen Viren“, so die Forscherin. „Diese spiegelte sich sowohl in der Genetik als auch in der Morphologie wider.“ Bakterienviren bestehen typischerweise aus einem Kopf- und einem Schwanzteil. Je nach Struktur des Schwanzes – also kurz/lang, steif/flexibel, vorhanden/fehlend – werden sie in verschiedene Strukturgruppen eingeordnet. „Alle uns bekannten Strukturgruppen konnten wir in unseren Isolaten wiederfinden“, freut sich Bartlau.

Zwanzig auf einen Streich

Die insgesamt 108 Phagenisolate gehörten zu 44 Stämmen, unter denen 12 neue Arten mit dabei waren. Die taxonomische Einordnung der neuen Viren war eine besondere Herausforderung. Wertvolle Unterstützung bekam Bartlau dabei von Cristina Moraru, die ebenfalls am MPI für Marine Mikrobiologie in der Gruppe von Amann ihre Doktorarbeit gemacht und dort anschließend auch als Postdoc gearbeitet hat. Inzwischen leitet sie am Institut für Chemie und Biologie der Meeresumwelt der Universität Oldenburg eine eigene Gruppe, die sich auch mit Meeresviren beschäftigt. Hier stehen allerdings vor allem Viren im Vordergrund, die heterotrophe Bakterien aus der Gruppe der Rhodobacteraceae befallen. „Wir mussten einen Großteil der Phagen ganz neu einordnen“, so Bartlau. „Cristina hat die Programme dafür wie VirClust und VIRIDIC entwickelt, und sie hat mit mir zusammen die bioinformatische Auswertung der Genomanalysen durchgeführt.“

Am Ende hatten die beiden Wissenschaftlerinnen zehn neue Viren-Gattungen und zehn

neue Familien beschrieben, von denen neun beziehungsweise vier ausschließlich aus Phagen bestanden, die Bartlau in ihrer Doktorarbeit erstmals kultiviert hatte.

Wiedersehen in den CRISPRs

Phagen und andere Viren können sich auf zwei unterschiedliche Arten vermehren. Lytische Viren sorgen dafür, dass die Wirtszelle in ihrem Inneren Viruspartikel zusammensetzt, die dann den Wirt lysieren, um sich zu befreien. Zu diesem Zweck codiert das virale Erbgut sogenannte Endolysine, also Enzyme, die die bakterielle Zellwand öffnen können. „Über den Abbau der Zellhülle machen die Viren Nährstoffe gleichzeitig leichter verfügbar“, erläutert Bartlau.

Lysogene Viren integrieren dagegen ihr Genom mithilfe einer Integrase in das Erbgut des Wirts und vermehren sich gleichzeitig mit der Replikation des Bakteriengenoms. Von dort aus können sie entweder auf unbestimmte Zeit im Genom schlummern oder den lytischen Zyklus einleiten. Sowohl Gene von Endolysinen als auch von Integrasen wurden in den Genomen der Flavophagen gefunden. Einige Phagen scheinen sogar von der Zelldichte des Bakteriums abhängig machen zu können, ob sie den lytischen oder lysogenen Weg beschreiten wollen. Ihr Erbgut codiert einen Transkriptionsfaktor, den viele Meeresbakterien verwenden, um Gene in Abhängigkeit der eigenen Zelldichte zu regulieren.

„Besonders wichtig ist uns, dass wir zeigen konnten, dass unsere Phagen tatsächlich in der Umwelt aktiv waren, also dass genau diese Phagen in der Frühjahrsblüte Bakterien infiziert hatten“, betont Bartlau. Dazu waren zwei verschiedene Ansätze zum Einsatz gekommen. Zum einen untersuchte das Team CRISPR-Sequenzen in Bakterienstämmen, die sie bereits vor Beginn der Studie isoliert hatten. Zur kurzen Erinnerung: Die CRISPR-Sequenzen sind der Teil des bakteriellen Immunsystems, in denen die Sequenzen von Viren gespeichert sind, die das betreffende Bakterium zu einem früheren Zeitpunkt infiziert haben. Die Anwesenheit von Spuren von drei der zwölf

neu isolierten Phagen in CRISPR-Sequenzen zeigt also, dass diese Phagen schon vor 2017 vor Helgoland aktiv waren.

Ein weiterer Hinweis auf ihre Relevanz in der Umwelt ist, dass sie in Metagenomen nachweisbar waren. „Wir konnten die Phagen in Metagenomen nachweisen, die wir aus einem Liter Meerwasser gewonnen hatten“, erklärt die Mikrobiologin. „Die Phagen waren zu bestimmten Zeiten in hohen Zahlen vorhanden, zu anderen Zeiten waren sie verschwinden. Das bedeutet, dass sie aktiv produziert werden mussten.“ Die neuen Flavophagen sind also ein stabiler und aktiver Bestandteil der mikrobiellen Gemeinschaft vor Helgoland und tauchen jährlich wiederkehrend auf. „Damit konnten wir ganz neue Modellsysteme aus der Umwelt ins Labor übertragen“, ist Bartlau überzeugt.

Inzwischen arbeitet die Wissenschaftlerin als Postdoc an der Universität Wien. In der dortigen Abteilung für Mikrobielle Ökologie untersucht sie weiterhin Meeresviren, allerdings nun die Phagen einer anderen Gruppe von Bakterien – der Vibrionen – im Atlantik. Die Flavophagen sind in der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig hinterlegt und für andere Wissenschaftler und Forscherinnen frei zugänglich. „Aktuell arbeiten eine schwedische und eine finnische Gruppe damit weiter“, freut sich Bartlau und hofft dennoch, eines Tages selbst wieder auf „ihre“ Phagen zurückgreifen zu können. „Ich glaube, es gibt an den Flavophagen noch viel Neues und Spannendes zu entdecken.“

Larissa Tetsch



Meeresviren haben es Nina Bartlau angetan, besonders das Zusammenleben von Phagen und ihren bakteriellen Wirten. Foto: Privat



Stichwort des Monats

Insel-Regel Teil 1: Inselgigantismus

Die Ereignisse, die sich auf der australischen Insel Phillip Island zugetragen haben, lesen sich wie ein Krimi: Auf dem einsamen Eiland im Südpazifik stößt ein Forschungsteam auf Kadaver, deren Nacken zerfetzt und deren Fleisch an Kopf und Hals bis auf den Knochen abgekratzt ist. Allerdings handelt es sich bei den Opfern nicht um Artgenossen der Wissenschaftler, sondern um die flauschigen Küken des Schwarzflügelsturmvogels (*Pterodroma nigripennis*). Aber wer ist für die brutalen Morde verantwortlich?

Die etwa 200 Hektar kleine, unbewohnte Insel liegt südlich von Norfolk Island und damit direkt zwischen Australien und Neuseeland. Für Besucher ist sie unter anderem aufgrund ihrer imposanten Klippen nur schwer zu erreichen, für Tausende von Seevögeln ist Phillip Island jedoch eine wahre Oase. Sie ist frei von wilden Raubtieren und beherbergt eine Reihe seltener, vom Aussterben bedrohter Pflanzenarten. Doch die australische Insel war nicht immer ein solches Paradies.

Im späten 18. und frühen 19. Jahrhundert hatte sich die benachbarte Norfolk Island zu einer gefürchteten Sträflingskolonie der britischen Krone entwickelt. Für die Versorgung der Einwohner Norfolks und als Jagdziele für die britischen Offiziere wurden schließlich Schweine, Ziegen und Kaninchen auf Phillip Island angesiedelt. Als die Sträflingssiedlung aufgelöst wurde, nahm vor allem die Kaninchenpopulation schlagartig zu.

1912 zeigte sich der Schaden, den die eingeschleppten Arten angerichtet hatten. Schweine und Ziegen hatten dem Laubwerk enorm zugesetzt, die Kaninchen den Boden komplett untergraben – die Insel war zur Einöde geworden. Mitarbeiter des australischen Commonwealth Parks und die Norfolk-Gemeinde schafften es nach jahrelanger Jagd 1988, den letzten unwillkommenen Bewohner zu beseitigen.

Mittlerweile hat sich die Flora auf Phillip Island weitestgehend erholt, und auch der Fauna geht es besser. Neben Geckos, Skinken und Grillen, die auf der Insel leben, brüten 13 verschiedene Seevogelarten. Und mit Ausbleiben der größeren Säugetiere konnte sich ein Räuber zurückkämpfen, der nun an der Spitze der Nahrungskette trohnt: *Cormocephalus coynei*, der Phillip-Island-Hundertfüßer. Er ist es

auch, der die eingangs beschriebenen Morde begangen hat, wie ein Forschungsteam um den Biologen Luke Halpin von der australischen Monash University berichtet (*Am. Nat.* 198(4): 540-50).

Nachts streift der Arthropode durch das Blattwerk auf der Suche nach Nahrung. Dabei jagt er vor allem Grillen und Reptilien, verschmährt aber auch Fischabfälle nicht. Wie Halpin und Co. beobachten konnten, stehen sogar die Seevogelnestlinge auf seinem Speiseplan. Um die vergleichsweise hilflose Beute zu erlegen, klettern die Räuber auf den Rücken der Küken, krallen sich mit ihren „hundert“ Füßen fest und injizieren ihr Gift in den Nacken. Die Biologen gehen davon aus, dass die Hundertfüßer auf diese Weise bis zu 3.700 Nestlinge pro Jahr töten – wobei sie die Beute nicht immer verspeisen.

Survival of the biggest

Die Hundertfüßer sind damit übrigens ein Segen für die Insel. Denn die Seevögel füttern ihre Jungen mit Meerestieren, einem extrem wertvollen Nährstofflieferanten. Ohne die Arthropoden würden die begehrten Nährstoffe in den Nistplätzen der Vögel und drumherum versiegen, durch die Räuber-Beute-Interaktion schaffen es die organischen Substanzen auf die gesamte Insel und geben dem Ökosystem einen ordentlichen Schub.

Doch um an die Spitze der Nahrungskette zu klettern, bedarf es einer gewissen physischen Überlegenheit. Das Gift hilft dem Hundertfüßer bereits beträchtlich, aber auch seine Körpergröße: Im Vergleich zu anderen Hundertfüßern ist die Art auf Phillip Island riesig. Das größte von Halpin *et al.* gemessene Exemplar war über zwanzig Zentimeter groß. Dass Inselbewohner ungeahnte Ausmaße annehmen können, ist ein bekanntes Phänomen, das als Inselgigantismus bezeichnet wird – und uns schließlich zum aktuellen Stichwort des Monats bringt. Arten können in Isolation sehr viel größer werden als ihre Verwandten auf dem Festland.

Ökologen und Evolutionsbiologen vermuten hinter dem Phänomen ein übergeordnetes Muster, das sie als Insel-Regel bezeichnen und das vom US-amerikanischen Biolo-

gen Leigh van Valen 1973 erstmals formuliert wurde (*Evol. Theory* 1: 31-49). Demnach durchlaufen Arten auf abgeschotteten Inseln zwei mögliche Entwicklungen: Vergleichsweise kleine Spezies wachsen auf Inseln über Generationen hinweg eher zu Giganten heran, während große Arten allmählich schrumpfen. Letzteres wird gemeinhin als Inselverzweigung bezeichnet – dazu mehr im nächsten Stichwort des Monats (Heft 1-2/2022).

Ob die Insel-Regel aber wirklich stimmt, diskutiert die Wissenschaftscommunity bisweilen heiß. Eine Gruppe um die spanische Ökologin Ana Benitez-López warf deshalb in einer phylogenetischen Meta-Analyse einen genaueren Blick auf die Körpergrößen-Entwicklung von Insel-Festland-Populationen, um mögliche Muster und Treiber zu identifizieren (*Nat. Ecol. Evol.* 5: 768-86; Preprint auf *bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.05.25.114835). Den Fokus setzte das Team allerdings auf Wirbeltiere. Das Fazit ihrer Analyse: Die Insel-Regel ist unter Wirbeltieren weit verbreitet.

Wie gigantisch Arten auf Inseln werden können, zeigt nicht nur der Phillip-Island-Hundertfüßer. Die niederländische Paläontologin Alexandra van der Geer vom Naturalis Biodiversity Center verglich die Schädelgrößen von über einhundert Populationen der Pazifischen Ratte (*Rattus exulans*), die sich über die Inseln von Ozeanien und Wallacea ausgebreitet hatte (*Environ. Conserv.* 45: 203-11). Van der Geer fand dabei heraus, dass die Insel-Ratten tatsächlich größer sind als ihre Artgenossen auf dem Festland. Mussten sich die Ratten die Inseln mit anderen Säugetieren teilen, wuchsen sie allerdings nicht ganz so stark. Besonders interessant: Auf Inseln mit nistenden Seevogel-Kolonien waren die Nager doppelt so groß wie ihre Festland-Verwandten.

Übrigens: Wer bei Riesenschildkröten etwa auf den Galapagos-Inseln ebenfalls auf Inselgigantismus tippt, ist schief gewickelt. Fossilfunde aus dem Pleistozän zeigen, dass es schon früher riesige Schildkröten auf dem Festland gab, zum Beispiel in Spanien. Die Riesenschildkröten haben sich also höchstwahrscheinlich nicht auf den Inseln entwickelt, sondern sind vielmehr als Giganten dort angekommen.

Juliet Merz



Kennen Sie sie?

Die Wandervorreiterin

Sie gilt als eine Pionierin der experimentellen Embryologie. Dennoch war für sie in der Männer-dominierten Forschung nach der Promotion kein Platz mehr.

„Ich bin davon überzeugt, dass wir niemals auch nur annähernd genaue Kenntnisse über den Verlauf der Wirbeltierentwicklung erlangen werden, solange wir nicht in der Lage sind, die Wanderung einzelner Zellen zu verfolgen. Wir erkennen die wachsende Masse oder die sich streckende Chorda dorsalis, aber wir verschließen die Augen vor der Tatsache, dass eine Zelle nach der anderen sich auf ihre unabhängige Mission begibt – und alleine wandert. Wer weiß, wie weit oder in welche Richtung?“

Kurz vor der Wende zum 19. Jahrhundert schrieb unsere Gesuchte diese Zeilen – und drückte damit aus, was in ihrer Disziplin, der Embryologie, damals passierte: Die Wandlung von einer bis dato rein deskriptiven zu einer experimentellen Wissenschaftsdisziplin.

39 Jahre war sie damals alt, bis zu ihrer Promotion sollte es noch zwei Jahre dauern – und danach war es mit ihrer wissenschaftlichen Karriere auch schon wieder vorbei. Dennoch erinnert sich die Fachwelt bis heute an sie als „Vorreiterin der vergleichenden Embryologie und Neurowissenschaften“.

Geboren wurde unsere „Pionierin“ 1857 an der Westküste der USA, nur neun Tage später starb ihr Vater. Nicht zuletzt deshalb wuchs sie schließlich auf der anderen Seite der USA auf, wo sie im Alter von 25 Jahren einen Abschluss an der University of Vermont erwarb.

Fünf Jahre später ging sie für zwei Jahre an die Harvard University in Boston, um Kurse zu absolvieren. Parallel startete sie erste Studien zur Segmentation des Hühnerembryos, die ihr schließlich ihre erste Veröffentlichung in der Harvard-Zeitschrift *Bulletin of the Museum of Comparative Zoology* einbrachten – als alleinige Autorin.

Da es für Frauen zu dieser Zeit schwierig bis unmöglich war, in den USA zu promo-

vieren, begab sich unsere Gesuchte auf eine ausgedehnte Forschungswanderschaft. So belegte sie in den Jahren zwischen 1890 und 1898 Kurse am Marine Biological Laboratory in Woods Hole, Massachusetts, sowie an der University of Chicago und dem Bryn Mawr College in Philadelphia. Dreimal führte ihre Odyssee sie in dieser Zeit nach Europa, wo sie an den Universitäten in Freiburg und München arbeitete – sowie insbesondere an der Stazione Zoologica in Neapel, die damals von Anton Dohrn geleitet wurde. Der spätere Namensgeber dieser Station war indes nicht der einzige „große Kopf“, mit dem sie in diesen Jahren zusammenarbeitete. Vielmehr brachten ihre umtriebigen Forschungstätigkeiten sie mit einer ganzen Reihe weiterer Pioniere der experimentellen Embryologie in Kontakt – darunter Charles Otis Whitman, Edmund Beecher Wilson, Karl Wilhelm von Kupffer, Richard von Hertwig und August Weismann.



In diesen Jahren widmete sich unsere „Wanderwissenschaftlerin“ vor allem der Kopfentwicklung beim Dornhai und dem Gefleckten Furchenmolch. Aber auch in den Neurowissenschaften lieferte sie Pionierarbeit ab, indem sie am Lateralorgan des Dornhais grund-

legende Mechanismen der Entwicklung des peripheren Nervensystems enthüllte oder den Ursprung und das weitere Auswachsen bestimmter Nervenfasern beim Lanzettfischchen aufklärte.

Das größte Aufsehen erregte sie allerdings, als sie in der kopfwärts gelegenen Neuralleiste des Dornhai-Embryos ektodermale Zellen identifizierte, aus denen wiederum Knorpelzellen gewisser Schädelelemente und Dentin-bildende Odontoblasten hervorgehen. Dies passte so gar nicht zur damaligen Version der Lehre von den drei Keimblättern – und stieß natürlich auf starken Widerspruch in der Forschungsgemeinde. Anton Dohrn jedoch verteidigte von Anfang an die Erkenntnisse seiner Mitarbeiterin – und als diese zunehmend bestätigt wurden, musste das Keimbahn-Konzept schließlich entsprechend modifiziert werden.

Zu ihrem „PhD“ kam unsere Gesuchte letztlich doch noch: 1898 wurde sie mit ihren Dornhai-Studien an der Universität Freiburg promoviert, Erstgutachter war August Weismann. Ein Jahr lang versuchte sie daraufhin, eine Stelle in den USA zu bekommen – ohne Erfolg, trotz zwölf Veröffentlichungen als alleinige Autorin in zehn Jahren Forschungstätigkeit.

Frustriert schrieb sie einem Freund: „Wenn ich die Arbeit, die ich mir wünsche, nicht bekommen kann, dann muss ich eben die nächstbeste machen.“ Diese nächstbeste Arbeit war für sie der Meeresschutz an einem arg mitgenommenen Abschnitt der US-Westküste. Als sie dort einmal eigenmächtig einen Zaun niederriß, schrieb sie dazu auf ein Schild:

„Dieser Zugang zum Strand muss zu jeder Zeit offen bleiben, wenn die Öffentlichkeit ihn passieren möchte. Ich habe in dieser Angelegenheit gehandelt, weil der Stadtrat und die Polizei [...] Männer sind und möglicherweise etwas ängstlich.“

Ein Mitglied des Stadtrats erklärte daraufhin im Zorn, dass sie doch bei der nächsten Wahl zum Bürgermeister kandidieren solle, wenn sie alles regeln wolle. Das tat sie dann auch. Und gewann.

Vier Jahre später starb sie im Alter von knapp 78 Jahren. Wie heißt sie?

-RN-

Na, wer ist's?

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

In LJ 10/2021 suchten wir **Charlotte Auerbach**. Gewonnen haben **Bettina Salinus** (Koborn-Gondorf) und **Silvana Haßel** (Bonn).

Auflösung aus LJ 11/2021:

Der „Eiterpublizist“ ist der früh verstorbene Pathologe **Benno Reinhardt**, der 1847 zusammen mit seinem Freund Rudolf Virchow die heutige Zeitschrift „Virchows Archiv“ gründete.

Heiscreen, Heidelberg

Von „Weltsensation“ zu (vielleicht) ganz okayer Diagnostik

Im Jahr 2019 verkündete das zwei Jahre zuvor gegründete Heidelberger Unternehmen Heiscreen mit Wissen der Uniklinik Heidelberg und großem Tamtam das Ende der unentdeckten Brustkrebserkrankungen – dank ihres Bluttests zur Früherkennung. Zweieinhalb Jahre später ist dieser Coup eigentlich nur noch als der „Heidelberger Bluttest-Skandal“ bekannt. Jetzt soll der Test ein letztes Mal zeigen, was er drauf hat.

Es begann im Februar 2019, als der Direktor der Universitätsfrauenklinik Christof Sohn – außerdem Anteilseigner und bis April 2019 Geschäftsführer bei Heiscreen – verkündete, dass der Bluttest noch im selben Jahr marktreif sein würde und überhaupt eine Revolution in der Brustkrebserkennung sei. Dummerweise erlaubten die bis dahin erbrachten Studienergebnisse weder den einen noch den anderen Rückschluss. Gut dreißig Prozent falsch-positive wie ebenso viele falsch-negative Ergebnisse klingen nicht unbedingt nach Sensation, sondern eher nach unterdurchschnittlich. Das Wunder von Heidelberg zerplatzte nur wenige Tage nach der medienwirksamen Ankündigung.

Es standen nicht nur Vorwürfe wie „Machtmissbrauch“ und „Führungsversagen“ gegen Sohn im Raum, sondern auch, bei Frauen falsche Hoffnungen geweckt zu haben. Strafrechtlich war alles im grünen Bereich, stell-



Der Bluttest soll bei Brustkrebs-Patientinnen den Therapieerfolg verfolgen. Foto: Pexels

te die Staatsanwaltschaft Mannheim ein Jahr später fest. Der Ruf der Heidelberger Uniklinik war trotzdem im Eimer. Und das ganze Debakel kostete die Klinik auch noch mehr als eine Million Euro. Einige Beteiligten mussten ihren Hut nehmen, darunter Mitglieder des damaligen Klinikvorstands. Klinik-Chef Sohn selbst wechselt im kommenden Frühjahr „auf eigenen Wunsch“ – wie es so schön heißt – an ein anderes Heidelberger Krankenhaus.

Das Uniklinikum hat nun gemeinsam mit Investor Jürgen Harder entschieden, den Test von unabhängigen Experten evaluieren zu lassen. Das berichtet die Rhein-Neckar-Zeitung. Ergebnisse soll es im Jahr 2023 geben. Nicht nur der Zeitplan hat sich damit geändert, auch das Testziel: Nicht mehr „Weltsensation in der Brustkrebsfrüherkennung“, sondern solider Bluttest, der bei Brustkrebs-Patientinnen den Therapieerfolg verfolgen soll. Das ist vielleicht weniger fancy, aber nicht minder wichtig.

Das Klinik-Spin-off Heiscreen hat sich größtenteils aus der Öffentlichkeit zurückgezogen, die Website ist nicht mehr erreichbar.

Sigrid März

Exciva, Heidelberg

Beruhigend

Deraphan bei Alzheimer-Demenz soll sich demnächst in einer klinischen Phase-1-Studie beweisen. Dafür haben die Heidelberger Biopharmazeuten von Exciva in einer Serie-A-Finanzierung neun Millionen Euro eingeworben.

Deraphan kombiniert zwei bereits bekannte und zugelassene Wirkstoffe: Dextromethorphan ist ein Hustenstiller aus der Wirkstoffgruppe der Antitussiva (Hustenblocker) und kommt zum Beispiel in WICK MediNait zum Einsatz. Dabei wird nicht das Abhusten gefördert, sondern lediglich über das Nervensystem der Hustenreiz unterdrückt. Ebenfalls bekannt ist der Wirkstoff für seine berauschende und schmerzlindernde Wirkung. Mechanistisch blockiert Dextromethorphan NMDA-Rezeptoren und wirkt als Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Der zweite Wirkstoff ist EXV-801, ein inverser Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor-Agonist, der gegen Angststörungen entwickelt wurde. Bei Alzheimer-Demenz wird dieses Medikament zur Behandlung von Psychosen eingesetzt. Als Deraphan soll die Wirkstoff-Kombi Aggressionen sowie unwillkürliche Bewegungen wie Zittern oder übermäßige Unruhe bei Menschen mit der Alzheimer-Krankheit reduzieren.

Noch in diesem Jahr möchte Exciva mit der Testung in der klinischen Phase 1 starten. Exciva wurde im Jahr 2016 unter anderem vom jetzigen CSO Anton Bespalow gegründet. An der aktuellen Finanzierungsrunde beteiligen sich Andera Partners, LBBW Venture Capital und Cure8. -SM-

Bluu Biosciences, Berlin/Lübeck

Fischig

Das Lübecker Start-up mit Sitz in Berlin stellt *In-vitro*-Fisch her, also aus Fischzellen kultiviertes Fischfleisch. Mit einem Blick auf die Überfischung der Ozeane ist solches „Clean Meat“ sicherlich generell eine gute Idee. Weltweit beschäftigen sich Biotech-Unternehmen mit diesem Ansatz und werden dafür mit Fördergeldern und Fremdkapital überschüttet – ein wenig trügerisches Zeichen dafür, dass auch Investoren an das Potenzial der Technologien glauben. Bluu Biosciences selbst glänzte bereits im März dieses Jahres mit einer Seed-Finanzierung von sieben Millionen Euro; für eine gerade erste wenige Monate alte Firma eine beachtliche Summe.

Wie kommen die Entwickler zu den potenziellen Fischstäbchen aus der Retorte? Mittels Biopsie entnehmen sie einem einzelnen Fisch einige adulte Stammzellen und etablieren mit diesen eine stabile Zelllinie. Von der Zellkultur-Platte geht's in den Bioreaktor, der auf Masse produziert. Anschließend wird der Zellmatsch in Form gebracht, damit er nicht nur von Textur und Geschmack, sondern auch vom Aussehen her an Fisch erinnert. Gut für Sceptiker der Lebensmittel-Biotechnologie: Auf dem Fischfleisch dürfte im Anschluss „Gentechnik-frei“ prangen, denn die Gene der Zellen bleiben im Laufe des Prozesses unverändert.

An der Finanzierungsrunde für Bluu Biosciences beteiligte sich neben einigen internationalen Geldgebern auch be8 Ventures, ein Fonds des Bielefelder Nahrungsmittelgiganten Dr. Oetker. Bluu Biosciences wurde 2020 von den beiden heutigen Geschäftsführern Sebastian Rakers und Simon Fabich gegründet und arbeitet eng mit der Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie und Zelltechnik (EMB) in Lübeck zusammen.

Sigrid März

GlycoEra, Schlieren (Schweiz)

Sweet

Das Schlierener Unternehmen GlycoEra schließt sein erstes Jahr des Bestehens mit einer erfolgreichen Serie-A-Finanzierung ab. 45 Millionen Schweizer Franken, knapp 43 Millionen Euro, sammelten die Schweizer, um ihre CustomGlycan-Plattform weiter auf- und auszubauen.

GlycoEras Fachgebiet, der Name verrät es bereits, sind Glykan-Strukturen, also Polysaccharide. Diese Zuckerstrukturen spielen eine wichtige Rolle bei unzähligen Zellmechanismen und -funktionen. Hier ein Zuckerärmchen am Protein mehr, dort eines weniger, und schon binden Liganden nicht mehr oder Rezeptoren sogar umso besser. Posttranslationale Glykosylierungen eignen sich deshalb sehr gut als Schalter für allerlei Signalwege.

Da wird der Krebs-Therapeutikum-Entwickler hellhörig. Denn natürlich lässt sich mit solchen Zucker-Strukturen wunderbar hantieren. GlycoEra



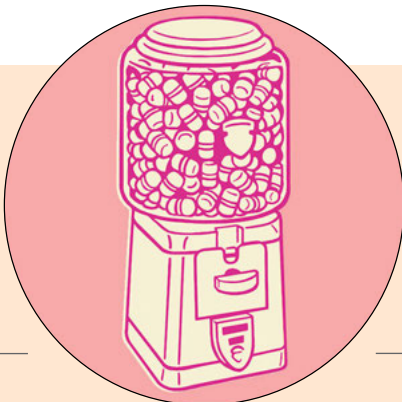
Veronica Gambillara Fonck ist Co-Gründerin von GlycoEra – und freut sich mit ihrem Team über eine neue Finanzierungsrunde.

Foto: GlycoEra

nutzt dafür ein definiertes Zellkultur-Modell. Heraus kommen maßgeschneiderte, vollständig humane Glykan-Strukturen. Das ist nicht trivial, denn Hamster- oder Maus-Zellen glykosylieren Proteine mitunter anders als humane Zellen. Unvollständig oder auch einfach „anders“ glykosylierte Therapeutika könnten versagen, wenn sie irgendwann im Menschen beispielsweise ihre immunmodulierenden Fähigkeiten unter Beweis stellen sollen.

Die Finanzierungsrunde führen 5AM Ventures, Roche Venture Fund und Sofinnova Partners an. GlycoEra wurde Anfang 2021 aus seinem Mutterkonzern LimmaTech Biologics ausgegliedert, die ebenfalls Geld in das Unternehmen stecken. Co-Gründer sind die jetzige CEO Veronica Gambillara Fonck, CSO Amir Faridmoayer sowie der „VP Operations und Technology“ Dominique Sirena.

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

RTS,S/AS01

Seit über 100 Jahren suchen Forscherinnen und Mediziner nach einem Impfstoff gegen Malaria, die von Anopheles-Mücken übertragen und von in ihnen lebenden Einzellern der Gattung Plasmodium ausgelöst wird. Bisher mit wenig Erfolg. Andere Maßnahmen wie Mückennetze und Medikamente konnten die Infektionsraten zwar senken, doch noch immer erkranken jährlich 200 Millionen Menschen und fast eine halbe Million Kinder stirbt jedes Jahr daran.

2006 setzte sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum Ziel, bis 2030 Impfstoffe zu entwickeln, die eine Wirksamkeit von wenigstens 75 Prozent haben und deren Schutzwirkung mindestens zwei Jahre anhält. Jetzt gab die Organisation dem schon 2015 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen Impfstoff RTS,S von GlaxoSmithKline nach einer Phase-4-Studie (Beobachtungsphase) seinen Segen: RTS,S darf als Routineimpfung für Kinder eingesetzt werden. Allerdings bleibt der Impfstoff mit einer Wirksamkeit von etwa dreißig Prozent weit hinter der WHO-Vorgabe zurück. Um wenigstens dieses Ergebnis zu erreichen, muss man die Kinder allerdings dreimal innerhalb von drei Monaten, und dann nochmals nach 18 Monaten impfen.

Der Name RTS,S beschreibt die Inhaltsstoffe des Vakzins. Das Antigen besteht aus zwei Fragmenten des Circumsporozoit-Proteins (CSP) von *P. falciparum*, und zwar einem Repeat (R) sowie einem T-Zell-Epitop (T). Diese Fragmente sind mit dem Oberflächenantigen HBsAG des Hepatitis-B-Virus (S) fusioniert. Das zusätzliche ‚S‘ steht für weitere HBsAG-Proteine, die man für die Aufreinigung

im Herstellungsprozess benötigt. Die Komponenten produzieren Hefezellen. In ihnen bilden sich spontan gemischte Partikel vom Typ RTS,S. Dem Impfstoff wird das Adjuvans AS01 hinzugefügt, da die CSP-Fragmente nicht ausreichend immunogen sind.

Die begrenzte Wirksamkeit lässt viel Raum für Optimierung. Etliche Kandidaten sind in verschiedenen Stadien der Entwicklung und Prüfung. Man untersucht abgewandelte Formen des jetzigen Vakzins, testet aber auch die Wirksamkeit attenuierter, also inaktiver Sporozoiten sowie Untereinheiten eines Proteins, das für die Vermehrung des Parasiten in den Mägen der Anopheles-Mücken nötig ist. Auf dem Prüfstand stehen auch Kombinationen von Antigenen, die der Parasit zu unterschiedlichen Zeitpunkten seines Lebens bildet.

P. falciparum durchläuft nämlich drei Entwicklungsstadien. Das Circumsporozoit-Antigen bildet er nur während seiner ersten Lebensphase im Menschen, nämlich im Leber- oder prä-erythrozytischen Stadium, nachdem die von der Stechmücke übertragenen Sporozoiten in Leberzellen eingedrungen sind. Dort entwickeln sich asexuelle Formen, die ins Blut gelangen und Erythrozyten infizieren (Blutstadium). In den roten Blutkörperchen bilden sie Gametozyten, die sexuellen Formen der Plasmodien, die schließlich von den Stechmücken bei ihrer nächsten Mahlzeit aufgenommen werden. Erst im Magen der Tiere vereinigen sich die Gametozyten, bilden wieder Sporozoiten, und gelangen beim nächsten Mückenstich erneut in den Menschen.

Karin Hollricher

Wer entscheidet über die Zukunft grüner Biotechnologie?

Den Weg von einer petrochemischen hin zu einer biobasierten Industrie versperren nicht etwa ein Mangel an Lösungsvorschlägen oder Hindernisse in Forschung und Entwicklung. Hauptschwierigkeit ist die rechtliche Einschätzung moderner biotechnologischer Verfahren. Laut europäischer Rechtsprechung gefährden gentechnisch veränderte Organismen die „natürliche Ordnung“. Wessen Ordnung ist damit eigentlich gemeint?

Das gegenwärtige Narrativ der europäischen Öffentlichkeit ist schnell zusammengefasst: Rote Biotechnologie rettet Leben, grüne Biotechnologie vergiftet Menschen und beutet die Natur aus. Info-Stände Gentechnik-kritischer Organisationen in fast jeder Fußgängerzone belegen diesen Eindruck. Im Widerspruch dazu fand die Europäische Kommission in 400 unabhängigen, EU-finanzierten Studien keinerlei Hinweise für eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch transgene Pflanzen. Auch um die Nutztiergesundheit brauchen wir uns nicht zu sorgen: zwischen konventionellen und gentechnisch veränderten (GV) Futtermitteln

gibt es keinen gesundheitlichen Unterschied (*J. Anim. Sci.*, doi: 10.2527/jas.2014-8124).

Die Umwelt entlasten GV-Pflanzen mit Blick auf den Einsatz von Insektiziden und Herbiziden sogar, wie eine Metaanalyse von 147 Landwirtschaftsstudien ergab (*PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0111629). Entsprechend autorisiert das europäische Register für gentechnisch veränderte Organismen (GVO) auch 58 Sorten von Mais, Soja, Baumwolle, Raps, Zucker- und Kohlrüben als Lebens- oder Futtermittel. Kultiviert wird auf europäischem Boden jedoch nur der GVO-Mais MON 810, und zwar ausschließlich in Spanien und Portugal.

Denn den EU-Sicherheitszeugnissen brauchen Mitgliedsstaaten nicht zustimmen.

Zeitgemäße Rechtsprechung?

Die Schweiz verlängerte ihr GVO-Moratorium erst kürzlich bis Ende 2025. Österreich hat GV-Pflanzen nie kommerziell angebaut. Die deutsche Rechtsprechung verlässt sich auf das Gesetz zur Regelung der Gentechnik aus dem Jahr 1990. Auf Basis drei Jahrzehnte alter Wissenschaft unterbindet es den kommerziellen Anbau von GV-Pflanzen auf deutschem Boden. Zeitgleich befindet das Bundesministerium für



Foto: Adobe Stock/Marco2811

Bildung und Forschung (BMBF) GV-Pflanzen auf Basis von 140 Sicherheitsprojekten in 25 Förderjahren als ebenso risikolos wie konventionell gezüchtete Kulturpflanzen. Das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) geht sogar einen Schritt weiter: Am Thünen-Institut für Forstgenetik mit Hauptsitz in Braunschweig fördert es bereits Studien zur Genomeditierung von Bäumen (siehe *Laborjournal* 11/2021, Seite 21-5).

Kurzum, im deutschen Sprachraum ist die Sicht außerhalb wissenschaftsorientierter Kreise simpel: Nur „natürliche“ Fair-Trade-Marken und „Ohne-Gentechnik“-Siegel gelten als sicher. Grüne Biotech ist keine „Clean Tech“. Von diesem Status quo zwischen Faktenlage und öffentlicher Wahrnehmung profitieren bestimmte Interessengruppen, erklärt Philipp Aerni, Direktor des Zentrums für Unternehmensverantwortung und Nachhaltigkeit (CCRS) an der Universität Zürich: „Supermarktketten missbrauchen das Label ‚GVO-frei‘ als Marketing-Instrument, um ‚natürliche‘ Nahrungsmittel zu suggerieren. Das ist eine Irreführung der Konsumenten, denn GVO-Einträ-

ge bis zu einem Gewichtsanteil von 0,9 Prozent dürfen überall enthalten sein. Leider gilt ein Missbrauch des Begriffs ‚natürlich‘ bloß als Kavaliersdelikt.“

Außerdem importiert Europa seit langem ganz offiziell etwa sechzig gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel. So stammt laut BMEL beispielsweise der Großteil der jährlich 35 Millionen Tonnen EU-Sojaimporte von GV-Pflanzen. Laut Schätzungen des Lebensmittelverbands Deutschland kamen schon 2009 etwa sechzig bis siebzig Prozent aller Lebensmittel in deutschen Supermärkten in ihrer Produktion mit Gentechnik in Berührung.

Zu viele Widersprüche

„Die öffentliche Diskussion von GVOs in Europa stagniert dagegen seit den 90er-Jahren - trotz Revolution in den Biowissenschaften“, erklärt der Agrarökonom Aerni. „Es herrschen Selbstzensur und Ignoranz. Wenn politische Entscheidungsträger 2021 von Nachhaltigkeit im Agrarsektor und Lösungen für Klimakatastrophe und Welthunger reden, aber das Wort Biotechnologie nicht gebrauchen, dann stimmt etwas nicht. Wie glaubwürdig ist es, wenn sie das unglaubliche Potenzial moderner Gene-Editing-Methoden wie CRISPR-Cas einfach als GVO 2.0 deklarieren, nur um keine Diskussion führen zu müssen? Diese Denkfaulheit zulasten von Weltklima und Ernährungssicherheit stößt mir auf!“

Im Juli 2018 erwies sich selbst der Europäische Gerichtshof (EuGH) als taub für wissenschaftliche Tatsachen. Er entschied, dass Genome-Editing-Verfahren wie CRISPR-Cas der gleichen restriktiven Überwachung wie konventionelle GVOs unterworfen werden müssen. Damit unterliegt auch ihre Sicherheitsbewertung und Zulassung dem Vorsorgeprinzip: Jedes neue GV-Produkt gilt unabhängig von seiner Zusammensetzung als riskant. Allein sein Herstellungsprozess entscheidet – selbst dann, wenn das finale Produkt nicht von zugelassenen Produkten unterschieden werden kann.

Zur Einordnung: Seit Mitte des 20. Jahrhunderts landeten Tausende Pflanzenarten auf dem Lebensmittelmarkt, die durch klassische Züchtungsmethoden erzeugt wurden – also ionisierende Bestrahlung, genotoxische Mutagenese oder somaklonale Variation. Derart zwangsevolvierte Pflanzen unterliegen mit ihren unzähligen, teilweise unbekannteren Mutationen keinen gesetzlichen Zulassungsverfahren. Schließlich gelten sie als „natürlich“. Pflanzen mit kontrolliert herbeigeführten Punktmutationen an einem vorgegebenen Ort gelten in der EU dagegen als GVO.

In den USA sind der Anbau und Verkauf von GV-Pflanzen seit Jahrzehnten erlaubt. CRISPR-editierte Pflanzen wie etwa trocken-

heitsresistente Sojabohnen, Amylose-arme Kartoffeln und Omega-3-Fettsäuren-reicher Flachs werden seit 2004 auf den Markt gebracht. Seit Mai 2020 sind geneditierte Pflanzen sogar von jeglicher Regulierungsaufsicht befreit, insofern sie nur über Punktmutationen oder kurze Insertionen beziehungsweise Deletionen verfügen. Kommen dagegen DNA-Templates zur homologen Rekombination zum Einsatz oder werden fremde DNA-Elemente eingefügt, gelten Pflanzen auch in den USA als transgen und benötigen ein Zulassungsverfahren. Die wichtigsten anderen Agrarländer wie Brasilien, Argentinien, Chile, Kolumbien, Israel, Australien, China und Japan verfügen über ähnliche Regelungen. Hängt Europa hinterher?

Auf Basis seiner Erfahrung in der Welternährungsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) urteilt Aerni: „Der EuGH hat in seinem Urteil von 2018 das Vorsorgeprinzip einseitig angewendet. Laut dem entsprechenden EU-Kommunikationspapier aus dem Jahr 2000 muss seine Anwendung auf den vier grundlegenden Prinzipien des Risikomanagements basieren: Verhältnismäßigkeit, Kosten-Nutzen-Abwägung, Folgen des Nichthandelns und gegenwärtiger wissenschaftlicher Konsens. Das EuGH-Urteil zur Regulierung von Gene Editing trägt diesen Prinzipien keine Rechnung.“

Glaubwürdigkeit alter Geschichten

Laut Aerni wird sich in Wirtschaft, Gesellschaft und Politik erst etwas ändern, wenn jüngere Generationen das überholte GVO-Narrativ zugunsten von Nachhaltigkeitszielen in Frage stellen. Wie kommt er darauf? „Die öffentliche Debatte ist nicht lösungsorientiert, sondern wertebasiert. Solange sich politische Diskussionen mit der ‚Reinheit‘ organischer Landwirtschaft und der ‚Unnatürlichkeit‘ grüner Biotechnologie befassen, werden wir Themen wie eine globale Nachhaltigkeit im Agrarsektor nicht adressieren“, erklärt Aerni.

Das Konsumverhalten offenbart die Kluft zwischen dem, was öffentlich behauptet wird, und dem, was gekauft wird, fasst Aerni eine eigene Sozialstudie zusammen (*Food Policy*, doi: 10.1016/j.foodpol.2011.08.002). „Wir boten konventionelles, mit Bio-Mais und mit GVO-Mais hergestelltes und entsprechend gekennzeichnetes Brot an fünf Marktständen in den Französisch und Deutsch sprechenden Teilen der Schweiz an. Das Ergebnis unserer statistischen Analyse: Maisbrotverkäufe insgesamt stiegen um ein Drittel, sobald wir das GVO-Maisbrot zusätzlich anboten – und auch das GVO-Brot wurde verkauft. Transparenz und Wahlfreiheit sind also erwünscht. Kein Schweizer Politiker dürfte jetzt mehr behaupten, Konsumenten wollten keine GVO-Produkte.“



Laut Eurobarometer 2019 sorgen sich tatsächlich nur noch 27 Prozent aller Europäer um genmanipulierte Nahrung. Ein Jahrzehnt zuvor waren das noch 69 Prozent. Unter 15 abgefragten Sorgen zur Nahrungsmittelsicherheit liegt Genomeditierung mit vier Prozent auf dem letzten Platz. Antibiotika und Hormone, Pestizidreste und Lebensmittelzusatzstoffe führten dagegen bei 36 bis 44 Prozent der Befragten zu Bedenken.

Einfluss von Interessensvertretern

Warum beziehen politische Diskussionen grüne Biotechnologie also nur selten in ihre Definition sauberer und umweltfreundlicher Technologien ein, gerade in Bezug auf Klimawandel und Agrarentwicklung? „Wir baten 59 Interessensvertreter aus 44 Einrichtungen in Politik, Wirtschaft, Wissenschaft und Gesellschaft, die sich mit der Klimaproblematik beschäftigen, um Antwort“, erläutert Aerni. „Die Mehrheit erachtete das Potenzial moderner Biotechnologie als hoch in den Bereichen umweltfreundliche Industrieprozesse, Reduktion von Treibhausgasen und erneuerbare Energien. Unsere Clusteranalyse der Befragungsdaten ergab außerdem, dass für vier Fünftel der Interessenvertreter die europäische Angst vor Biotechnologie nicht gerechtfertigt ist. Nur ein Cluster bestehend aus zwei NGOs stritt das radikal ab und wies jede Möglichkeit zurück, grüne Biotechnologie könne zum Klimaschutz beitragen – Greenpeace und Friends of Earth.“

Gleichzeitig analysierten die Agrarökonominnen um Aerni anhand wechselseitiger Einschätzungen aller Befragten, welche Interessensvertreter am bekanntesten sind und den größten Einfluss auf die öffentliche Meinung und politische Entscheidungsfindung hinsichtlich Biotechnologie und Klimaschutz haben. Greenpeace erwies sich als zentraler Meinungsbildner in beiden Diskussionen (*Science and Public Policy*, doi: 10.1093/scipol/scv014).

Aerni fasst zusammen: „Umweltorganisationen wie Greenpeace gelten als informierte und kompetente Akteure ohne Eigeninteresse, die lediglich das Interesse der Öffentlichkeit und der Natur vertreten. Deshalb schlagen sich geschäftliche und politische Akteure, die um das Vertrauen der Öffentlichkeit werben, auf ihre Seite. Sie fürchten, ansonsten als ‚von der Industrie gekauft‘ und ‚gleichgültig gegenüber der Umwelt‘ gebrandmarkt zu werden und Wählerstimmen und finanzielle Unterstützung zu verlieren.“

Sichtweise Greenpeace

Laborjournal bat die Greenpeace-Deutschland-Pressestelle um eine Stellungnahme zu Aernis Lobbyismus-Umfrage zu grüner Bio-

technologie und Klimawandel. Nach anfänglicher Interessensbekundung musste die Pressestelle, „leider absagen, weil derzeit hier niemand an diesem Thema arbeitet“.

Daraufhin fragte *Laborjournal* direkt bei Greenpeaces Ansprechpartner für Agrarwende und nachhaltige Landwirtschaft und einzigen in ihrer Internetpräsenz aufgeführten Agrarbiologen Dirk Zimmermann nach: „Grundsätzlich ist es keine wissenschaftliche Frage, ob wir konzeptionell interessante Technologien wie CRISPR-Cas nutzen sollten, sondern eine gesellschaftspolitische. Die wesentliche Position von Greenpeace ist ja nicht, dass von GV-Pflanzen eine Gesundheitsgefährdung für Menschen ausginge oder Genome-Editing-Verfahren hochgefährlich seien – obwohl wir das noch nicht abschließend bewerten können. Wir sehen aber inhärente Risiken im Herstellungsprozess wie beispielsweise Off-target-Effekte bei CRISPR-Cas, die wir überprüft, transparent sicherheitsbewertet und reguliert wissen wollen, bevor diese Pflanzen auf Acker oder Teller kommen. Es geht uns um Transparenz und Wahlfreiheit! Sind die Chancen von Genome-Editing-Techniken tatsächlich so groß und die Risiken so klein, werden es die Pflanzen durch jedes Zulassungsverfahren schaffen.“

Sind professionelle Aktivisten mit den GVO-Unbedenklichkeitserklärungen der Europäischen Kommission und des BMBFs vertraut? Zimmermann antwortet: „Wir sehen absolute Lücken bei der Risikobewertung, auch weil eine komplett unabhängige Risikoforschung kaum möglich ist. Große Agrarfirmen wie Bayer stellen dafür gar nicht das notwendige Vergleichsmaterial zur Verfügung.“

Kompromiss möglich?

Fraglich ist, inwieweit für Greenpeace ein Übergang von öffentlichem Protest zu politischem Kompromiss möglich wäre. Aerni konstatiert: „Würden sie zusammen mit der Biotech-Industrie für gemeinsame Umweltziele arbeiten, interpretierten Greenpeace-Unterstützer das wohl als Werteverrat. Die Organisation verlöre ihr öffentliches Vertrauen und eventuell ihre Mitgliederbasis. Es würde ihnen Käuflichkeit vorgeworfen werden. Auf Verständigung können sie sich somit gar nicht einlassen und greifen trotz biowissenschaftlicher Revolution auf die ewig alten Narrative zurück – Gentechnik bedeutet mächtige multinationale Unternehmen, bedeutet Ausbeutung, bedeutet Zerstörung von Monarch-Schmetterlingen und Biobauern.“

Hinsichtlich einer Zusammenarbeit mit Gentechnik-Befürwortern ist auch Greenpeace-Agrarexperte Zimmermann skeptisch: „Aus wissenschaftlicher Sicht sehe ich die angeblichen Chancen von Gentechnik

nicht. GV-Pflanzen, die über Stressresistenzen verfügen, gibt es einfach nicht. Existierende die Superpflanze, die allen biotischen und abiotischen Stress abkann, würde Greenpeace ja gar nicht mehr gefragt werden. Im Gegenteil: Gentechnik steht mit seinen großen Versprechen, die sich in den vergangenen dreißig Jahren nie bewahrheitet haben, sogar agrarökologischen, direkt verfügbaren Lösungen im Weg. Zumal es in Europa eine sehr erfolgreiche Land- und Lebensmittelwirtschaft gibt, die ja bewusst ohne Gentechnik erfolgreich arbeitet.“

Ebenso skeptisch bleibt der Schweizer Nachhaltigkeitsforscher Aerni: „Empirische Forschungsergebnisse, eine Vielfalt vorhandener GV-Pflanzen und deren unabhängige Risikoeinschätzungen ändern nichts. Aus der gegenwärtigen Klima- und Hungerkrise heraus muss eine Gegengeschichte entstehen, die mit einer starken ethischen Komponente über Forschungsdaten hinausgeht und emotional überzeugt.“

Bewegung in der Sache

Eine solche Geschichte entwächst vielleicht den Philippinen. Seit Juli 2021 ist es das erste Land weltweit, das den bereits vor zwanzig Jahren entwickelten „Golden Rice“ kultiviert. Diese GVO-Reissorte produziert erhöhte Mengen an β -Carotin mit dem Ziel, in Entwicklungs- und Schwellenländern jährlich Millionen erblindete Kinder und Todesfälle infolge Vitamin-A-Mangels zu verhindern. „Sobald sich dessen Erfolg statistisch aufzeigen lässt“, blickt Aerni in die Zukunft, „gerät Greenpeace in die Defensive. Dann müssen sie erklären, warum sie die Angst vor einer Menschenleben rettenden Technologie über Jahrzehnte geschürt haben.“

Auch in die veraltete europäische GVO-Gesetzgebung kommt jetzt vielleicht Bewegung. Im Jahr 2018 hatten die EU-Agrarminister infolge des EuGH-Urteils zu CRISPR-Cas um eine Neubewertung der GVO-Sichtweise gebeten. Laut der seit April 2021 vorliegenden Einschätzung der EU-Kommission bieten neuartige genomische Verfahren deutliches Potenzial für eine nachhaltige, an das Ziel der Klimaneutralität 2050 angepasste Landwirtschaft und sind ebenso sicher wie konventionelle Züchtungsverfahren. Weiterhin müssten geltende GVO-Rechtsvorschriften dringend reformiert und genomeditierte Organismen konventionellen Züchtungen gleichgestellt werden, insofern sie keine artfremde Erbinformation enthalten. Wissenschaftlich unbegründete Pauschalverbote müssten abgeschafft werden (EU-Dokument SWD(2021)92).

Gegenwärtig prüft die EU-Kommission ihre politischen Regulierungsoptionen in einer öffentlichen Konsultation. *Henrik Müller*

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 SMARTERIALS TECHNOLOGY, BERLIN

Zwischen zwei Schichten

Jeder defekte Handschuh im OP oder biologischen Labor bedeutet ein erhöhtes Risiko, sich mit pathogenen Keimen zu infizieren. Das Berliner Start-up Smarterials Technology hat Handschuhe entwickelt, die nicht nur mehrschichtig und dadurch widerstandsfähiger sind als herkömmliche medizinische Handschuhe, sondern gleich noch eine Sicherung eingebaut haben. Die schlägt Alarm, wenn der Handschuhschutz versagt.

Gerade erreichen Nabelschnüre aus der Klinik das Labor. Sie sind als Teil der Nachgeburt „Abfallprodukte“ aus der Geburtshilfe – wenn die frischgebackenen Eltern sie nicht mit nach Hause nehmen, um sie im Garten zu vergraben. Aber das ist ein anderes Thema. Die Nabelschnüre sind in Schraubdeckelgläsern verpackt, die wiederum mit dem Datum der Kindsgeburt versehen sind. Je frischer, desto besser. Aus diesen Nabelschnüren isolieren in wenigen Minuten flinke Experimentatoren-Hände primäre Zellen. HUVECs zum Beispiel, Human Umbilical Vein Endothelial Cells. Forscher lieben Endothelzellen aus Nabelschnüren. Sie lassen sich für eine gewisse Zeit zuverlässig kultivieren und sind – anders als immortalisierte Zelllinien – näher an der menschlichen Realität.

Unter sterilen Bedingungen und mithilfe von Skalpell, Scheren sowie Kanülen lassen sich HUVECs relativ gut den Nabelschnurvenen entreißen. Da schluckt die Sicherheitsbeauftragte der Uni, denn Skalpell und Kanüle sind im Labor generell ungern gesehen: Verletzungsgefahr! HUVECs setzen noch einen drauf. Denn meist sind die werdenden Mütter nicht auf HIV sowie Hepatitis B oder C getestet. Das wiederum bedeutet, dass die Nabelschnüre und alles, was daraus isoliert wird, potenziell infektiös und damit ein Fall für die biologische Sicherheitsstufe 2 (S2) sind. S2, Skalpell und Kanüle in einem Satz? Spätestens jetzt ist die Sicherheitsbeauftragte den Tränen nah.

Ein fataler kleiner Riss

Also rüstet sich die Experimentatorin, bevor sie die Schnüre zur Sterilbank trägt: gegebenenfalls Mundschutz und Schutzbrille, aber auf jeden Fall Kittel und Einweg-Handschuhe, und zwar zwei an jeder Hand. Das nennt sich Double Gloving und folgt der einfachen Regel: Doppelt hält besser. Gut, das Fingerspitzengefühl ist dann zwar futsch, aber immer noch besser als das bange Warten beim Amtsarzt, wenn ein Handschuh doch einen kleinen Riss hatte.

Genauso ergeht es tagtäglich Hunderten von Medizinerinnen und Assistenten, die in den Operationssälen der Republik an Menschen herumschnippeln beziehungsweise mit Operationsbesteck hantieren. Damit die in Zu-

kunft sicherer operieren können, hat sich das Berliner Start-up Smarterials Technology etwas ganz Besonderes ausgedacht: mehrschichtige medizinische Handschuhe, die einen ähnlichen Schutz bieten wie Double Gloving.

Entstanden ist die Idee irgendwo im Berliner Dreieck zwischen Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Humboldt-Uni und Technischer Uni, und zwar ausgebrütet von den beiden Materialwissenschaftlern Martin Bothe und Nikolaus Mirtschin. Getroffen haben sie sich in Berlin, als Bothe nach seinem Physikstudium an der BAM über Formgedächtnis-Polymere promovierte. Auch damals ging es bereits um medizinische Handschuhe, allerdings solche, die sich der Handform anpassen, sobald sie mit Körperwärme in Kontakt kommen. Das Prinzip ist von Schrumpfschläuchen bekannt.

Auf Umwegen

Mit dieser Idee im Gepäck bewarben sich Bothe und Mirtschin 2015 auf ein EXIST-Gründerstipendium und bekamen es. Ende 2016 gründeten sie Smarterials Technology. Da bereits ebenfalls mit an Bord: Wirtschaftswissenschaftler und Mitgründer Michael Schneiker, der sich um Finanzen und Investoren kümmert. Doch so richtig funktionierte das Ganze nicht. „Die Idee war eigentlich echt gut, aber in der Praxis schlecht durchführbar“, sagt Bothe und erläutert, dass solche Handschuhe unterhalb einer bestimmten Temperatur transportiert und gelagert werden müssten. Außerdem sei die Herstellung viel zu aufwendig. Was nun?

„Wir dachten, okay, jetzt haben wir das Gründerstipendium, jetzt machen wir etwas daraus, auch wenn sich der ursprüngliche Plan immer mehr in Luft auflöste“, erinnert sich Bothe. Zufällig trafen sie in dieser Zeit auf den Wuppertaler Arbeitssicherheits-Experten Andreas Wittmann, ein Verfechter des Double Glovings. Er hatte sich damit beschäftigt, dass das Risiko einer Stich- oder Schnittverletzung geringer ist, wenn Ärzte zwei Paar Handschuhe übereinander tragen.

Verletzungen mit spitzen oder scharfen Gegenständen sind häufig. Je nach Quelle finden sich Zahlen von bis zu einer Million Nadelstichverletzungen jährlich in Europa, an-

dere sprechen sogar von bis zu einer halben Million pro Jahr allein in Deutschlands Kliniken. Wie viele es insgesamt auch sein mögen – der Markt für sicherere medizinische Handschuhe ist groß. Das neue Ziel war also klar: Es sollen Latex-Handschuhe werden, die deutlich robuster als einfache Handschuhe, aber trotzdem flexibel und angenehm zu tragen sind. Erreichen wollten die Forscher dies, indem sie statt nur einer Latexschicht gleich zwei Schichten übereinander packen. „Das Konzept ist eigentlich relativ simpel“, meint Bothe, schränkt jedoch sogleich ein: „Da es sich bei der Handschuh-Produktion um einen hochindustrialisierten Prozess handelt, ist die Durchführung komplex.“

Dafür brauchte das junge Unternehmen mehr Geld. Also schrieben sie einen Businessplan, überzeugten die Investitionsbank Berlin sowie verschiedene Business Angels. „Als die Finanzierung des Projekts auch nach dem EXIST-Stipendium stand, haben wir angefangen, die Materialien für die Handschuhe von der Basis an zu modifizieren“, so Bothe. Unterstützung erhielt das Team im Jahr 2017 von der Chemikerin Larisa Schmidt. Denn es sollte nicht mehr nur um Latex gehen.

Ein weiterer Clou der „Two-in-one“-Handschuhe sind funktionalisierte Partikel, die zwischen den beiden Latexschichten als Perforationsindikator dienen. Das heißt: Sie zeigen an, wenn die äußere Latexschicht beschädigt ist. Dabei machen sich die Entwickler den Kapillareffekt zunutze. Sticht der Operateur ein Loch in die obere Latexschicht, saugt sich Flüssigkeit in den Spalt zwischen die beiden Latexschichten, und aus dem anfangs kaum erkennbaren Mini-Loch wird ein dunkler, nicht zu übersehender Fleck. „Sie müssen sich das so vorstellen, wie wenn Sie eine weiße Papier-Serviette auf eine dunkle Oberfläche legen und dann einen Tropfen Wasser auf das Papier geben. Überall ist die Serviette weiß, aber dort, wo Wasser ist, schimmert die dunkle Fläche darunter hindurch“, verdeutlicht Bothe das Prinzip.

Damit das genau so funktioniert, folgt der Handschuh einem exakten Produktionsablauf, den der Materialwissenschaftler erklärt. Keramikformen, eine Art Hand-Dummy, hängen an einer Kette. „In kleineren Produktionsfirmen sind diese Ketten etwa 300 Meter lang, in grö-

ßeren bis zu 1,8 Kilometer über mehrere Etagen.“ Nach und nach durchlaufen die Keramikhände diverse Tauchbäder und Öfen: ein vorbereitendes Bad, weiße Latexsuppe, trocknen, Partikelsuspension, trocknen, grüne Latexsuppe, trocknen, vulkanisieren – also vernetzen und geschmeidig machen. Am Ende wird das Gummi-Sandwich vom Hand-Dummy heruntergezogen, wobei die grüne Schicht nach innen und die weiße nach außen wandert. Fertig ist der dreischichtige Super-Handschuh mit Perforationsindikator.

Im Berliner Labor hängen allerdings nicht Tausende Keramikformen, sondern nur eine. An der galt es, das automatisierte und exakt definierte industrielle Herstellungsprozeder zu simulieren. Das stellte die Entwickler anfangs vor große Herausforderungen. Produktionsanlagen hantieren ungern mit großen Mengen an Lösungsmitteln, also sollten die Partikel in einer wässrigen Suspension vorliegen. Die wiederum musste so viskos sein, dass die Partikel nicht ständig absinken. Gleichzeitig ist Latex hydrophob, findet also wässrige Suspensionen semi-gut. Trotzdem sollte die Schicht aus Partikeln nicht nur beide

Latexschichten zuverlässig verbinden, sondern auch hochgradig elastisch sein. Denn wenn Nutzer mit Handschuhen hantieren, wird das Material massiv gedehnt. Kein Problem für das gummiartige Latex, aber eine spröde Partikelschicht würde reißen.

Am Ende machten anorganische Silica-Partikel das Rennen, die sich – spezifisch funktionalisiert – nicht nur amphiphil verhalten, sondern sich und die Latexschichten auch optimal vernetzen. Diesen Herstellungsprozess hat sich Smarterials Technology in einem Patent gesichert, das nicht nur in Deutschland und den USA, sondern in weiten Teilen der Welt gilt beziehungsweise gelten wird. Denn noch ist alles im Werden, wie Bothe berichtet: „Der nächste große Schritt ist jetzt, die Technologie vom Labor auf die Produktionsanlagen zu bringen.“

Aber, abgesehen vom Perforationsindikator, was ist der Vorteil, einen zweischichtigen Handschuh zu tragen, statt zwei einschichtige Handschuhe? Ist das nicht gehüpft wie gesprungen? „Na ja, es gibt regulatorische Vorgaben, wie dick das Handschuhmaterial mindestens sein muss“, verrät Bothe. Bei

zwei Handschuhen liegt diese Mindestdicke zweimal auf den Fingern und beeinträchtigt zum Beispiel die Sensorik derselben. Die Handschuhe von Smarterials Technology müssen sich zwar auch nach den Vorgaben richten, aber eben nur einmal. Sie sind also nicht einfach doppelt so dick wie zwei übereinander angezogene Handschuhe. Hinzu kommt die einfachere Handhabung, denn ein Paar Handschuhe sind deutlich schneller und einfacher über die Hände gestülpt als das Ganze in zweifacher Ausfertigung. Bei der Produktion wird zudem deutlich weniger Material verbraucht und dementsprechend weniger Müll fällt nach Gebrauch an. Das ist besonders bei OP-Handschuhen wichtig, die ja sogar noch paarweise steril verpackt sind.

Mittlerweile beschäftigt das Berliner Start-up acht Mitarbeiter, Ende des Jahres werden es elf sein. Alles steht auf Wachstum. Das funktioniert, weil auch

hin und wieder frisches Kapital ihren Weg in die Firma findet. Erst im September dieses Jahres sammelte Smarterials Technology in einer zweiten Seed-Finanzierungsrunde knapp eine Million Euro. Davor griffen bereits Förderungen aus dem Horizon-2020-Programm der EU oder des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE).

Surgery first

Bothe und seine Kollegen sind nun auf der Suche nach einem Produzenten, der sich mit ihnen auf das Experiment Sandwich-Handschuh einlässt. „Wir verhandeln gerade mit einer Reihe von Herstellern in Südostasien“, erzählt Bothe. Alles sei so weit fertig. „Wir haben die Materialien, unsere Partikelsuspension mit allen Additiven. Wir können in den Tonnen-Maßstab hochskalieren. Jetzt müssen wir zeigen, dass unsere Handschuhe alle Normen erfüllen und sich auch im Einsatz beim Kunden als gut beweisen.“ Es gebe zwei potenzielle Nutzergruppen, so Bothe. Mediziner, die bereits Double Gloving praktizieren und möglicherweise auf nur einen Handschuh pro Hand reduzieren wollen, um ein besseres Tastgefühl zu erreichen. Und jene, die bislang weiterhin mit nur einem Handschuhpaar arbeiten, weil sie zwei übereinander getragene Handschuhe zu sehr einschränken. Der Fokus liegt zunächst aber klar auf der medizinischen, chirurgischen Anwendung.

Erst später sollen einfachere Untersuchungshandschuhe hinzukommen. Bothe sieht den Vorteil der Technologie darin, dass die eingesetzten Materialien je nach Nutzung variiert werden könnten. Bei einer Latex-Allergie zum Beispiel könne die innere Schicht gegen synthetische Polyisoprene ausgetauscht werden. So hätte die Haut keinen direkten Kontakt zum Latex, das – als deutlich günstigeres Material – aber weiterhin als äußere Schicht eingesetzt werden könne. Auch Materialien mit unterschiedlichen Permeationseigenschaften sind denkbar, etwa wenn sie bestimmte Chemikalien oder Viren abhalten sollen. Die im Labor gern gesehene Nitril-Polymerie zum Beispiel. „Aber das sind bislang Zukunftspläne“, schränkt Bothe ein. Denn für jede neue Schichten-Kombi müssten natürlich immer wieder die Partikel neu optimiert, sprich funktionalisiert, werden.

Dennoch – vielleicht präparieren demnächst die flinken Experimentatorinnen-Hände HUVECs aus potenziell infektiösen Nabelschnüren, hantieren dabei mit Skalpell und Kanüle, ohne dass die Sicherheitsbeauftragte mit Schnappatmung durch die Unilabor-Gänge stromert. Denn die Experimentatorinnen-Hände sind dann geschützt durch mehrschichtige Handschuhe – developed in Berlin.

Sigrid März



Smarterials-Technology-Gründer Martin Bothe, Michael Schneider und Nikolaus Mirtschin (v.l.n.r.) mit ihren mehrschichtigen Handschuhen. Fotos (2): Smarterials Technology



PRODUKTÜBERSICHT: CELL COUNTER

Stromzähler oder Kamera-Auge

Automatische Cell Counter zählen Zellen mithilfe von Spannungsänderungen an einer Pore oder mit digitalen Kameras und intelligenten Bildauswerteprogrammen – die schnellsten brauchen dafür nur wenige Sekunden.

Zellen manuell mit einer Neubauer-Zählkammer beziehungsweise einem Häemocytometer zu zählen, ist eine ziemlich öde und zeitraubende Laborroutine. Wer sitzt schon gerne mehrfach am Tag am Mikroskop und starrt auf kleine, in ein Glasplättchen geritzte beziehungsweise gelaserte Quadrate, um darin Zellen zu suchen und zu zählen?

Schon früh machten sich deshalb Erfinder Gedanken über automatische Zellzähler. Zu den Pionieren gehörten die Brüder Wallace und Joseph Coulter, die sich Mitte der Vierzigerjahre in Chicago zusammaten, um ein Gerät zu entwickeln, das Medizinern in klinischen Laboren das Zählen von Blutzellen abnehmen sollte. Der Plan der beiden sah vor, die Zellen in einer feinen Kapillare aufzutrennen und danach mit einem entsprechenden Detektor zu zählen.

Die konkrete Ausführung der Messeinheit, die die vorbeiströmenden Blutzellen erfassen sollte, bereitete den beiden aber einiges Kopfschmerzen. Ihr erster Gedanke, hierfür einen Lichtstrahl einzusetzen, lag zwar nahe, war aber zur damaligen Zeit schwierig umzusetzen. Erfolgversprechender schien den Coulter-Brüdern deshalb die Idee, einen elektrischen Strom durch die Kapillare zu leiten, um die von den Zellen verursachte Modulation des Stromflusses als Zählsignal zu nutzen. Hierzu benötigten sie jedoch eine winzige Öffnung von etwa hundert Mikrometern Durchmesser am unteren Ende der Kapillare, durch die die Zellen zusammen mit den elektrischen Ladungen gerade noch hindurchschlüpfen konnten.

Für ihren ersten Zellzähler-Prototypen stachen die zwei mit einer heißen Nadel ein Loch in die Cellophan-Folie einer Zigarettenschachtel und fixierten sie mit einem Gummiband am Ende eines Glasröhrchens. Das Röhrchen tauchte in ein Gefäß mit einer leitfähigen Zellsuspension ein, in das Innere der Kapillare sowie in die Zellsuspension ragte jeweils eine an einen Stromversorger angeschlossene Elektrode. Legten die zwei eine Gleichspannung an, konnte der Strom nur durch die Öffnung beziehungsweise Apertur in der Cellophan-Folie von der Zellsuspension ins Innere



Steht inzwischen im Smithsonian-Museum: Coulter Counter „Model A“ von 1973.

Foto: Smithsonian

des Röhrchens fließen. Denselben Weg mussten auch die Zellen nehmen, die durch ein ausgeklügeltes Pumpsystem mit gleichbleibender Fließgeschwindigkeit von dem Gefäß in die Kapillare transportiert wurden. Sobald eine Zelle die Öffnung in der Cellophan-Folie passierte, löste sie einen Spannungspuls zwischen den Elektroden aus, den eine Elektronik aufzeichnete.

Glück gehabt

Dass der improvisierte Zellzähler aus Chicago überhaupt funktionierte, verdankten die Coulter-Brüder einer Eigenschaft der Zellmembran, von der die beiden damals noch gar nichts wussten: Zellmembranen sind sehr gute Isolatoren, die praktisch keinen Strom leiten. Zellen verhalten sich deshalb in leitfähigen Flüssigkeiten wie kleine diskrete Nichtleiter. Fließt die Lösung ohne Zellen durch die Apertur der Messkapillare, bleibt ihr elektrischer Gesamt Widerstand (Impedanz) konstant. Passiert jedoch eine Zelle die winzige Öffnung, verdrängt sie einen Teil der Flüssigkeit, wodurch sich die Impedanz minimal erhöht. Den hierdurch verringerten Stromfluss

gleichet das Netzteil durch einen kurzen Spannungspuls aus, den die Zählinheit des Instruments registriert.

Das entscheidende Bauteil des ersten automatischen Zellzählers war die Apertur in der Glaskapillare. Als die Brüder diese patentieren wollten, wurden sie anfänglich von den Patentanwälten mit dem Hinweis abgespeist, dass man ein Loch nicht patentieren könne. Sie ließen sich hiervon jedoch nicht beirren und erhielten im Oktober 1953 schließlich das Patent für den Coulter-Counter. Und natürlich blieb es auch nicht bei der improvisierten Mess-Apertur mit der perforierten Cellophan-Folie. Die Folie tauschten sie schon bald gegen einen durchbohrten Edelstein aus, der in die Glasröhre eingeschmolzen wurde. In modernen Coulter-Countern ist meist eine kleine Scheibe aus einem Rubin in die Apertur-Röhre eingelassen, die je nach Größe der zu messenden Zellen oder Partikel (0,2 bis 1.600 Mikrometer) mit einer Bohrung von zehn Mikrometern bis zwei Millimetern versehen ist.

Auch bei der Messelektronik hat sich seit den Anfängen in den Fünfzigerjahren viel getan. Die digital gesteuerte Elektronik zählt nicht nur Zellen, sondern erfasst auch andere Parameter, wie zum Beispiel das Zellvolumen oder die Größenverteilung, und misst zudem sehr kleine subzelluläre Partikel.

Ähnlich wie der Coulter-Counter funktioniert auch der 1988 von der Reutlinger Firma Schärfe System auf den Markt gebrachte CASY-Counter, den nach einer wechselhaften Geschichte inzwischen die Firma Omni Life Science (OLS) in Bremen herstellt.

Außer dem speziellen CASYton-Puffer ist der prinzipielle Aufbau mit Edelstein-Apertur, Messkapillare, zwei Elektroden sowie einem Pumpsystem, das den leitfähigen Puffer mit konstanter Fließgeschwindigkeit durch die Pore transportiert, nicht viel anders als beim Coulter-Counter. Der entscheidende Unterschied ist die äußerst raffinierte Messelektronik. Passiert eine Zelle die Pore der Messkapillare, zeichnet die Elektronik die Spannungsänderung mit einer Frequenz von 1 MHz auf und berechnet die Fläche unter der erhalte-

nen Spannungskurve. Das hieraus resultierende Integral ist nicht nur direkt proportional zur Größe der Zellen – es ist auch für lebende und tote Zellen sowie für Zelltrümmer unterschiedlich groß. Mit dem CASY-Counter kann man daher neben der Zellzahl auch weitere Zellparameter präzise bestimmen, etwa das Zellvolumen und daraus den Zelldurchmesser, die Größenverteilung der Zellen, ihre Viabilität sowie den Anteil an Zelltrümmern in der Lösung.

Die Durchmesser der kleinsten und größten Zellen, die man mit einer Standard-Apertur von 150 Mikrometern analysieren kann, liegen zwischen drei und 120 Mikrometern. Mit den zusätzlich angebotenen 45- sowie 60-Mikrometer-Aperturen, die auch Partikel und Zellen unter einem Mikrometer erfassen, ist praktisch das gesamte Zellspektrum abgedeckt.

Auch die Impedanz-Flusszytometer der im Technopark Luzern ansässigen Schweizer Firma Amphasys messen von Zellen verursachte Impedanz-Änderungen in einer Flüssigkeit – allerdings nicht mithilfe eines konventionellen Apertur-Röhrchens, sondern mit einem Impedanz-Chip.

Impedanz-Signal im Mikrokanal

Die Zellen werden auf dem Mikrofluidik-Chip zunächst in einem Mikrokanal fokussiert und gelangen danach in den Messkanal, der je nach Größe der zu messenden Zellen zwischen 15 und 400 Mikrometern breit und genauso hoch ist. An den Wänden des Kanals sind hintereinander zwei winzige Elektrodenpaare platziert, an denen eine hochfrequente Wechselstromspannung anliegt – im Gegensatz zum Gleichstrom oder niederfrequenten Wechselstrom in Coulter-Countern. Wie bei den Pendanten im Makromaßstab lösen die Zellen ein Impedanz-Signal aus, wenn sie durch das elektrische Feld zwischen den Mikroelektroden des Kanals rauschen.

Die Schweizer Geräte messen die Veränderung der Impedanz gleichzeitig für vier Frequenzen zwischen 500 kHz und 20 MHz. Von der Frequenz hängt insbesondere die Polarisierung der Zellen ab, mit der sich ihr physiologischer Zustand charakterisieren lässt. Unter 500 kHz wandern negative Ladungen zur positiven Elektrode und sammeln sich an der Innenseite der Plasmamembran. Das Gleiche, jedoch in entgegengesetzter Richtung, passiert mit den positiven Ladungen, die sich in Richtung der negativen Elektrode bewegen. Die Zelle bildet hierdurch einen Dipol, dessen Impedanz-Signal zur Messung des Zellvolumens genutzt wird. Zwischen 500 kHz und 6 MHz schwächt sich die Polarisierung der Plasmamembran deutlich ab. Sie hängt innerhalb dieses Frequenz-Spektrums im Wesentlichen von den elektrischen Eigenschaften

der Membran ab, die sich wiederum auf die Impedanz-Messung auswirken. Erreicht die Frequenz 20 MHz, findet keine Polarisierung der Plasmamembran mehr statt und der Strom fließt ungehindert über Membran sowie Cytosol durch die Zelle. In diesem Fall bestimmt die Leitfähigkeit des Cytosols, wie die Zelle die Impedanz im Messkanal moduliert.

Zellvermesser mit Kamera

Zunehmende Konkurrenz bekommen klassische Impedanz-Counter von bildgebenden Zytometern, die in den vergangenen Jahren wie Pilze aus dem Boden geschossen sind. Ausgestattet mit hochauflösender digitaler Kamera und intelligenter Bildauswertesoftware können schon die einfachsten Instrumente in Windeseile Zellen zählen und tote von lebenden Zellen unterscheiden, wenn diese mit einem entsprechenden Farbstoff wie zum Beispiel Trypanblau gefärbt sind. Dazu muss man meist nur eine Zählkammer im Scheckkartenformat mit einigen Mikrolitern der Zellsuspension befüllen und in die Aufnahme des Imaging-Cytometers stecken. Den Rest übernimmt die Imaging-Software, die das Bild mithilfe künstlicher Intelligenz nach lebenden Zellen durchsucht und Zellschrott sowie Artefakte aussortiert. Noch einfacher ist die Viabilitätsbestimmung mit vollautomatischen Countern, die mehrere Proben parallel vermessen und dem Experimentator sogar die Zugabe der Färbelösung abnehmen.

Zellen auf traditionelle Weise mit einer Neubauer-Kammer zu zählen, ist zwar wesentlich zeitraubender und mühsamer, als dafür einen Cell Counter zu verwenden. In puncto Genauigkeit muss sich das Häemocytometer aber nicht hinter Cell Countern oder Durchflussscytometern verstecken. Jose Segu-Simarro Gruppe von der Universität Valencia zählte Mikrosporen aus Auberginen (*Solanum melongena*) mit einer Neubauer-Kammer, einem automatischen Cell Counter sowie einem Durchflussscytometer und verglich anschließend die mit den drei Methoden erzielten Ergebnisse (*Plant Methods* 14: 30).

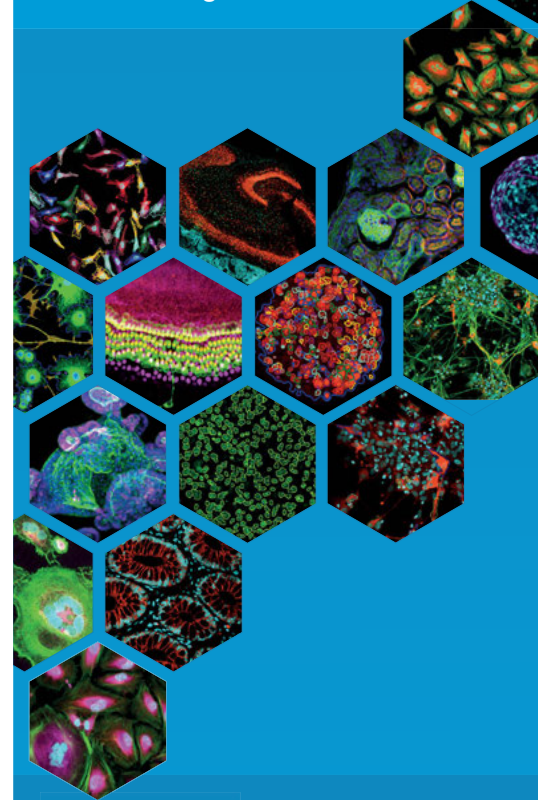
Cell Counter und Durchflussscytometer zählten die Zellen natürlich erheblich schneller als der Experimentator mit der Zählkammer und auch bei der Reproduzierbarkeit hatte insbesondere das Durchflussscytometer die Nase deutlich vorn. Hinsichtlich Richtigkeit und Präzision der Messergebnisse sah die Sache aber genau umgekehrt aus – in der Kategorie Genauigkeit lieferte das Häemocytometer die exaktesten Zahlen. Es kann also nicht schaden, hin und wieder auch einen Blick auf eine Neubauer-Kammer zu werfen, statt den Ergebnissen des automatischen Zellzählers blind zu vertrauen.

Harald Zähringer



Cellometer and Cellaca Automated Cell Counting

- dedicated solutions for different cell and sample types
- precision and speed
- medium or high throughput
- primary cells and cell culture
- counting and cellular assays
- research grade or CFR/GLP



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

Automatische Zellzähler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZÄHLDAUER	ZELLGRÖSSE/ ZELLKONZEN- TRATION	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Amphasys Luzern (CH) www.amphasys.com Kontakt: Jörg Schrickel Tel. +41 41 5419120 info@amphasys.com	Ampha Z32	1 Minute	1–250 µm 10 ³ bis 10 ⁷ Zellen/ml	Marker-freie Analyse mit Impedanz-basiertem, mikrofluidischem Chip Für alle Zelltypen: Bakterien, Hefen, humane oder tierische Zellen, Pflanzen (Pollen), Sphäroide, usw. Bestimmung von Größe, Vitalität, Zelldifferenzierung sowie physiologischem Status (z.B. Wachstumsphase, Apoptose, usw.)	40.750,-
	Ampha P20	1 Minute	1–250 µm 10 ³ bis 10 ⁷ Zellen/ml	Wie Ampha Z32, aber für spezifische Anwendungen Portable Lösung, batteriebetrieben Automatisierte Datenanalyse	29.700,-
Anvajo Dresden www.anvajo.com Kontakt: Tel. +49 351 8547 8422 info@anvajo.com	Fluidlab R-300	Unter 40 sec (Zellzählung) Unter 60 sec (Viabilität)	3–80 µm (Zellzählung), 8–80 µm (Viabilität) 10 ⁴ bis 10 ⁷ Zellen/ml	Zellzähler und Spektrometer in einem Gerät Färbungsfreie Viabilitätsmessung Großes Bildfeld (5,3 mm ²) Klein und tragbar Keine Wartung und Neukalibrierung erforderlich	3.990,-
Beckman Coulter Krefeld www.beckmancoulter.de Kontakt: Tel. +49 49 2151 333 906 info@beckmancoulter.de	Vi-Cell Blu	120 sec (90 sec im Fast-Mode)	2–60 µm 5 x 10 ⁴ bis 1,5 x 10 ⁷ Zellen/ml	200 µl Probenvolumen Einfacher Wechsel zwischen Probenkarussell und 96-Well-Mikrotiterplatte Voll automatisierte Probenvorbereitung und Zellzählung Integrierter Windows-10-Computer mit Touchscreen	49.419,-
BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	Luna II Automated Cell Counter	Unter 10 sec (Manueller Fokus) Unter 15 sec (Autofokus)	3–60 µm 5 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Eigenständiges Benchtop-System mit Hellfeld-Optik; hohe Genauigkeit (großes Bildfeld) Akkurate Bestimmung der Lebendzellzahl Färbung mit ungefährlichem Erythrosin B möglich Einweg-Slide (2 Kammern) oder wiederverwendbares Luna-Reusable-Slide Automatische Speicherung aller Zellzählungen und einfacher Export der Daten	2.740,- Mit eingebautem Drucker: 3.330,-
	Luna-FX7 Automated Cell Counter (Basic Package)	Unter 10–20 sec (Hellfeld) Unter 30–40 sec (Fluoreszenz)	1–90 µm 1 x 10 ⁴ bis 5 x 10 ⁷ Zellen/ml Max. Zellvolumen 5,1 µl	Dual-Fluoreszenz- (rot und grün) und Hellfeld-Optik; hohe Genauigkeit (großes Bildfeld) Akkurate Bestimmung der Lebendzellzahl Färbung mit ungefährlichem Erythrosin B möglich Einweg-Slide (1, 2, 3 oder 8 Kammern), Photon-Slide (2 Kammern) für ultra-niedrige Autofluoreszenz sowie wiederverwendbares Luna-Reusable-Slide; Validation-Slide verfügbar Automatische Speicherung aller Zellzählungen, umfangreiches Reporting und Datentransfer via WLAN und Ethernet oder USB	14.125,-
	Luna-FL Dual Fluorescence Cell Counter	Unter 10 sec (Hellfeld, manueller Fokus) Unter 30 sec (Fluoreszenz, manueller Fokus)	1–90 µm 1 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hellfeld- und Dual-Fluoreszenz-Optik Automatisierte Zellzählung (Trypanblau oder Erythrosin B) und Zellviabilitäts-Analyse Akkurate Bestimmung der Lebendzellzahl Optimierte für primäre Zellen, PBMCs, Splenozysten, Stammzellen Einweg-Slide (2 Kammern), Photon-Slide (2 Kammern) und Reusable-Slide Speicherung der Daten (CSV), der Bilder (TIFF) und des Reports (PDF) auf USB-Drive	8.075,-
	Luna-STEM Automated Fluorescence Cell Counter	Unter 30 sec (Manueller Fokus)	1–90 µm 1 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hellfeld- und Dual-Fluoreszenz-Optik Automatisierte Zellzählung und Viabilitätsanalyse Identifizierung von lebenden/toten und kernlosen Zellen Optimierte für Stammzellen aus Gewebe und Zellen aus der Adipose Stromal Vascular Fraction (SVF) Photon-Slide (2 Kammern) und Reusable-Slide Speicherung der Daten (CSV), der Bilder (TIFF) und des Reports (PDF) auf USB-Drive	8.075,-
	Luna-II YF Automated Yeast Cell Counter	Unter 10 sec (Manueller Fokus) Unter 15 s (Autofokus)	1–60 µm 5 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Dual-Fluoreszenz-Optik Automatisierte Zellzählung und Zellviabilitätsanalyse; Cell Size Gating und Histogramm Declustering-Algorithmus zählt Hefezellen akkurat auch in dichten Clustern Photon-Slide (2 Kammern) und Luna-Reusable-Slide Automatische Speicherung der Daten (CSV), der Bilder (TIFF) und des Reports (PDF) auf dem Gerät oder Transfer via USB	5.500,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZÄHLDAUER	ZELLGRÖSSE/ ZELLKONZEN- TRATION	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
BioCat Kontakt siehe Seite 46	Quantom Tx Microbial Cell Counter	Unter 30 sec (Autofo- kus, 10 Bilder)	0,3–50 µm 2 x 10 ² bis 1 x 10 ⁹ Zellen/ml	Benchtop-Zellzähler mit Touchscreen Fluoreszenz-markierte Zellen werden gezählt Declustering-Algorithmus zählt Bakterienzellen akkurat auch in dichten Clustern und langen Ketten Gleichmäßige Zellverteilung in einer Fokusebene Quantom-M50-Einweg-Slide (2 Kammern) und Quantom-Cell-Staining-Kits Daten (CSV), Bilder (TIFF) und Reports (PDF) können gespeichert oder via USB transferiert werden	20.830,-
Biozym Scientific Hess, Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Helmut Prechel Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	DeNovix CellDrop BF Automated Cell Counter	Hellfeld: 3 sec 1 x 10 ⁶ Zellen/ml	4–400 µm 7 x 10 ² bis 2,5 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hellfeld-Cell-Counter ohne Objektträger Schnelle Zählggeschwindigkeit Lebend/Tot-Verhältnis mit Trypanblau-Assay Report: Zellen/ml, Zellgröße und Prozent-Vitalität	Ab 3.595,-
	DeNovix CellDrop FL Automated Cell Counter	Hellfeld: 3 sec 1 x 10 ⁶ Zellen/ml Dual-Fluoreszenz: 8.5 sec 1 x 10 ⁶ Zellen/ml	4–400 µm 7 x 10 ² bis 2,5 x 10 ⁷ Zellen/ml	Dual-Fluoreszenz- und Hellfeld-Cell-Counter ohne Objektträger Zellviabilitätsanalyse mit Acridinorange und Propidiumiodid Analyse primärer Zellen in Gegenwart von Zelltrümmern Vitalitätsanalyse von Hefezellen GFP-Transfektionseffizienz, sechs intuitive Ergebnisanalyseformate	Ab 7.695,-
Cenibra Bramsche www.cenibra.de Kontakt: Tel. +49 5461 7089 089 info@cenibra.de	Nexcelom Cello- meter Mini	10–20 sec/Probe	4–80 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hellfeld, hauptsächlich für Zelllinien Lebend-/Tot-(Trypanblau)-Bestimmung Wartungsfrei Günstiges Einstiegsmodell	2.900,-
	Nexcelom Cello- meter Auto T4	10–20 sec/Probe	4–300 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hellfeld, hauptsächlich für Zelllinien Lebend/Tot-(Trypanblau) und Morphologie-Bestimmung Wartungsfrei Netzwerkfähig GxP-Option	Auf Anfrage
	Nexcelom Cello- meter Auto 1000	10–20 sec/Probe	4–300 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	Hellfeld, hauptsächlich für Zelllinien Lebend/Tot-(Trypanblau) und Morphologie-Bestimmung Wartungsfrei Touchscreen, Netzwerkfähig	Auf Anfrage
	Nexcelom Cello- meter Auto 2000	10–20 sec/Probe	4–300 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	2 Fluoreszenzkanäle plus Hellfeld Lebend/Tot- und Morphologie-Bestimmung Für Primärzellen und Zelllinien Wartungsfrei Touchscreen	Auf Anfrage
	Nexcelom Cello- meter K2	10–40 sec/Probe	4–300 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	2 Fluoreszenzkanäle plus Hellfeld für Primärzellen Lebend/Tot- und Morphologie-Bestimmung Cell-Fitness-Assays Wartungsfrei GxP-Option, 21CFRpt11-ready	Auf Anfrage
	Nexcelom Cello- meter X2	10–40 sec/Probe	0,5–80 µm 5 x 10 ² bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	2 Fluoreszenzkanäle plus Hellfeld Lebend/Tot- und Morphologie-Bestimmung Wartungsfrei und sofort einsatzbereit Speziell für kleine Zellen, Blutplättchen, Hefen, ggfs. Bakterien GxP-Option	Auf Anfrage





Count Cells Without Slides



Reduce Plastic Waste in Your Lab

Eliminate Disposables Slide Costs

Automated Cell Counting and Viability in Seconds

Dual Fluorescence and Brightfield or Brightfield Only Models







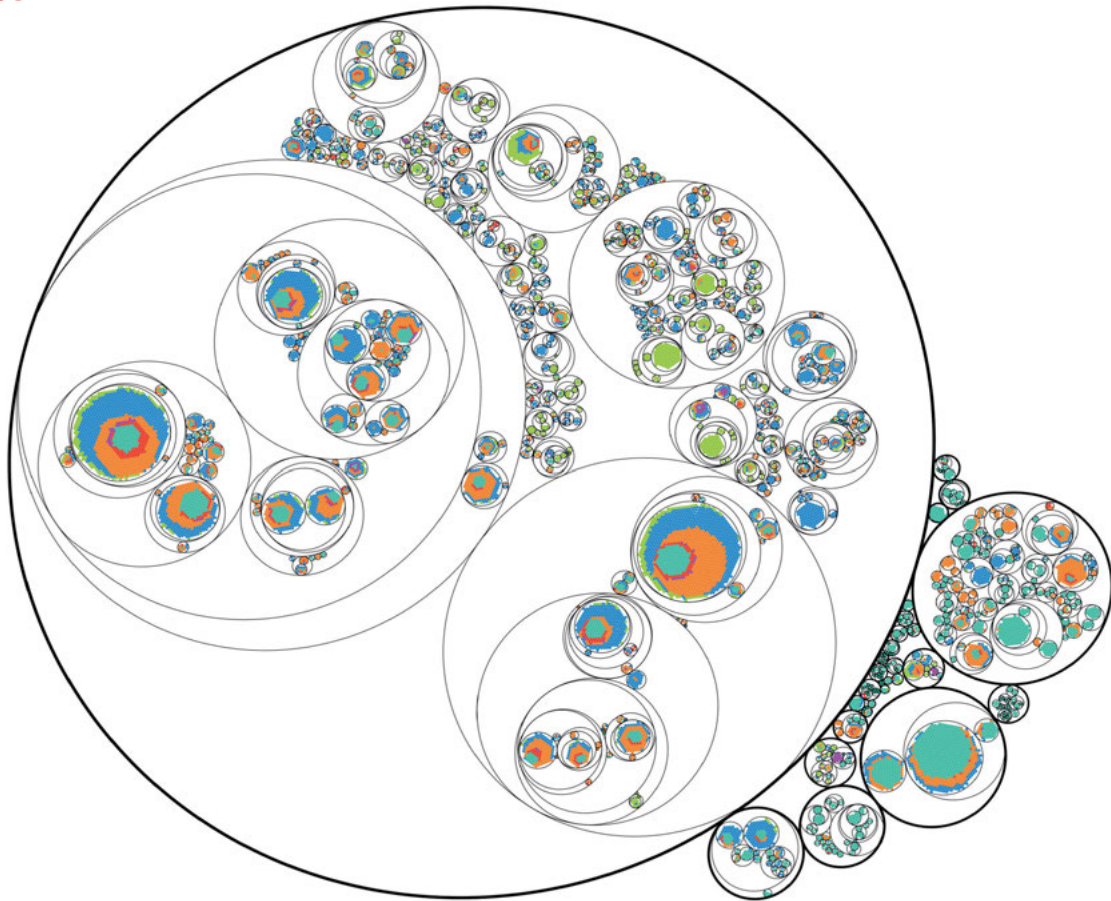
www.biozym.com/celldrop-cell-counter

Automatische Zellzähler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZÄHLDAUER	ZELLGRÖSSE/ ZELLKONZEN- TRATION	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Cenibra Kontakt siehe Seite 47	Nexcelom Cello- meter Spectrum	10–40 sec/Probe	4–300 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	2 flexibel belegbare Fluoreszenzkanäle plus Hellfeld Cell-Fitness-, Oberflächenmarker- und Morphologiebestimmung Als Version für kleine Zellen, Hefen, Algen, Blutplättchen (bis 0,5 µm) erhältlich Wartungsfrei GxP-Option	Auf Anfrage
	Nexcelom Cellaca MX	2–6 sec/Probe (unter 3 Minuten für 24)	5–80 µm 10 ⁵ bis 2 x 10 ⁷ Zellen/ml	Bis zu 4 Fluoreszenz-Anregungen plus Hellfeld Cell-Fitness-Assays 24 Proben im SBS-Plattenformat und API, Automatisierbar Wartungsfrei GxP-Option, 21CFRpt11-ready	Auf Anfrage
Corning Amsterdam (Niederlande) www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20 655 79 28 CSEurope@corning.com	Corning Cell Counter	3 sec	4–70 µm 5 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁷ Zellen pro ml	Cloud-basierte Algorithmen (hohe Rechenleistung, lernfähig, Updates unmittelbar verfügbar, graphische Auswertung, ausgelagerte und sichere Datenspeicherung) Kompatibel mit Zellkammern/Färbungen – keine weiteren Verbrauchsmaterialien nötig Autofokus, Spezielle Softwareoption für Organoid-Zählungen	3.665,07
CytoSMART Technologies Eindhoven (Niederlande) www.cytosmart.com Kontakt: Tel. +49 151 25 117 902 Info@cytosmart.com	Exact FL	Unter 3 sec	4–70 µm 5,0 x 10 ⁴ bis 1,0 x 10 ⁷ Zellen/ml	6,4-MP-CMOS-Kamera in Kombination mit 10-fach-Vergrößerung KI-gesteuerte Bildanalyse minimiert Variabilität Größeres Zählvolumen sorgt für deutlich niedrigere Variationskoeffizienten Zellzähler mit erweiterbaren Anwendungen, einschließlich eines zusätzlichen Moduls zur Zählung von Organoiden Schnelles Autofokussystem minimiert Benutzereingaben und Variabilität	12.000,-
Gemini Bio West Sacramento, CA (USA) www.gembio.com Kontakt: Rob Magada Tel. +1 302 287 2385 rmagada@gembio.com	Moxi Go II	Unter 10 sec	3–26 µm 10 ⁴ bis 10 ⁶ Zellen/ml	Impedanzmessung Automatische Zählung sowie Größen- und Viabilitätsbestimmung Schnelle Kontrolle der Lebensfähigkeit oder von Zellantworten auf Wirkstoffe Vorprogrammierte Apps	21.197,-
HB Instruments Köln www.h-net.com Kontakt: Marcus Rothe Tel. +49 221 50294680 marcus.rothe@h-net.com	FACSCOPE B	30 sec	10 ⁴ bis 10 ⁷ Zellen/ml	Autofokus Tot- und Lebendzell-Erkennung Report-Generierung 4 Kammern in Zähl-Slides Detektion unterschiedlicher Zellformen	Auf Anfrage
intas Science Imaging Instruments Göttingen www.intas.de Kontakt: Udo Riemenschneider Tel. +49 551 505050 info@intas.de Hersteller: Shanghai RuiYu Biotech	Countstar BioTech	Unter 15 sec/Probe	4–180 µm 5 x 10 ⁴ bis 5 x 10 ⁷ Zellen/ml	Fünf-Kammer-Slide Fixed-Fokus-Technologie mit vierfacher Vergrößerung Für Forschung und Produktion Farbkamera 21CFR Part 11	4.299,-
	Countstar BioMed	Unter 15 sec/Probe	2–180 µm 5 x 10 ⁴ bis 5 x 10 ⁷ Zellen/ml	Fünf-Kammer-Slide Fixed-Fokus-Technologie mit fünffacher Vergrößerung Für Forschung und Produktion Farbkamera 21CFR Part 11	4.699,-
	Countstar Altair	Unter 1 min für 5 Proben und max. 3 Bildern/Kammer	4–180 µm 1 x 10 ⁴ bis 3 x 10 ⁷ Zellen/ml	All-in-one-Design mit 10,4-Zoll-Touchscreen Fünf-Kammer-Slide Fixed-Fokus-Technologie mit 2,5-facher Vergrößerung 21CFR Part 11 Server Connectivity mittels Ethernet	9.199,-
	Countstar Rigel S2, S3, S5, S6	Unter 2 min für 5 Proben mit 4 Fluoreszenz- und 1 Hellfeldkanal (bis zu 3 Bilder je Kanal und Kammer vorwählbar)	3–180 µm 1 x 10 ⁴ bis 3 x 10 ⁷ Zellen/ml	All-in-one-Design mit 10,4-Zoll-Touchscreen Editierbare BioApps mit bis zu 13 Fluoreszenz-Kombinationen Overlay von Hellfeld und Fluoreszenzbildern 21CFR Part 11 Smarte Alternative zur Durchflusszytometrie	Je nach Modell von 12.799,- bis 25.199,-
Sigma-Aldrich Chemie Taufkirchen www.SigmaAldrich.com Kontakt: Tel. +49 800 6271150 technischerservice@merckgroup.com	Scepter 3.0 Automatischer Zellzähler	Unter 30 sec	40-µm-Sensor: 5–15 µm 5 x 10 ⁴ bis 1,5 x 10 ⁶ Zellen/ml 60-µm-Sensor: 8–25 µm 10 ⁴ bis 5 x 10 ⁵ Zellen/ml	Portables Handmessgerät Akkurate, präzise Zellzählung/ Zellgrößenbestimmung mittels Impedanzmessung Sensoren mit integrierten Messelektroden USB-Port/WiFi/Bluetooth Inkl. mobiler Ladestation und 50 Sensoren	3.870,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZÄHLDAUER	ZELLGRÖSSE/ ZELLKONZEN- TRATION	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Olympus Deutschland Scientific Solution Division Hamburg www.olympus-lifescience.com Kontakt: Tel. +49 40 237730 ssd@olympus.de	Cell counter R1	10–15 sec	3–60 µm 5 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Analysiert Zellzahl und Viabilität Integrierte Software berechnet Verdünnungen Genaue und reproduzierbare Ergebnisse Integrierter thermischer Drucker Bis zu 300 Protokolle können eingestellt und verwendet werden	Ab 4.000,-
	Provi CM20	Kontinuierliches Zellmonitoring im Inkubator	--	Zellkultur-Monitoring ohne Farbstoff 4 Geräte passen in mittelgroßen Inkubator Flexible Gefäße Misst Zellzahl, Zahl der Kolonien sowie Konfluenz	Ab 20.000,-
OMNI Life Science Bremen www.ols-bio.de Kontakt: Joachim Pavel Tel. +49 421 27 61 69 0 info@ols-bio.de	CASY Cell Counter and Analyzer	1–2 Minuten	0,7–120 µm 1 x 10 ³ bis 2 x 10 ⁸ Zellen/ml	Dreidimensionale volumetrische Messung Elektronische Bestimmung von Zellzahl und -volumen (+/- 2% genau) Multiparameter inkl. Aggregationsmessung GMP/GLP, CFR21 Part 11-ready	Konfigurationsabhängig
Phase Holographic Imaging PHI Lund (Schweden) www.phiab.com Kontakt: info@phiab.se <i>Distributor:</i> Cenibra contact@cenibra.de	HoloMonitor Zellmikroskop Zellzähler	Echtzeitmessung	Circa 5 µm bis circa 30 µm Zelldicke Circa 20 µm ² bis circa 2.500 µm ² Zellfläche 5 x 10 ⁴ bis 1,5 x 10 ⁶ Zellen/ml	Ohne Zellmarker, Zellen bleiben unberührt Automatische Multi-Well-Messungen in Standard-Zellkulturgefäß Für Zellen in Suspension, aber auch Messung adhärenter Zellkulturen möglich Zusätzliche Zellmorphologie-Daten (Fläche, Volumen)	22.100,- 1.500,- (Zellzähler Assay)
Syntec Elmshorn www.syntec.com Kontakt: Tel. +49 4121 4631113 info@syntec.com	Cellavista 4K	Unter 2 sec pro Probe; unter 3 min je 96-Well-Platte	5–1.000 µm Unter 1 x 10 ⁵ bis über 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Automatisierter Hochdurchsatz-Zellimager mit integrierter High-Content-Zellanalyse-Software und Bildverarbeitungs-Gating Einfache Integration in Automation Zellzählung mit Durchlicht oder Fluoreszenz Multiparameter-Probenanalyse mit Prozent-Viabilität, Viable Zellen/ml, Gesamtzellzahl, Durchschnittliche Zellgröße [µm ²], Aggregate/ml, Anteil der Aggregate [%] Geringes (5–20 µl) Probenvolumen und niedrige Probenkosten durch Standard-MTPs (0,04 €/Probe)	Konfigurationsabhängig
	Nyone 4K	2 sec pro Probe; 3 min je 96-Well-Platte	5–1.000 µm Unter 1 x 10 ⁵ bis über 1 x 10 ⁷ Zellen/ml	Automatisierter Hochdurchsatz-Zellimager mit integrierter High-Content-Zellanalyse-Software und Bildverarbeitungs-Gating Geringer Platzbedarf Zellzählung mit Durchlicht oder Fluoreszenz Multiparameter-Probenanalyse mit Viabilität [%], Viable Zellen/ml, Gesamtzellzahl, Durchschnittliche Zellgröße [µm ²], Aggregate/ml, Anteil der Aggregate [%] 5–20 µl Probenvolumen und niedrige Probenkosten durch Standard-MTPs (0,04 €/Probe)	Konfigurationsabhängig
	YT-Audit	2 sec pro Probe; 3 min je 96-Well-Platte	5–1.000 µm Unter 1x10 ⁵ bis über 1x10 ⁷ Zellen/ml	Software AddOn für die YT-Software 21-CFR-part-11/ EU-GMP-Annex-11-konforme Bildanalyse und Datenverwaltung Login-Kontrolle mit elektronischer Signatur und Anwender-Authentifizierung Integrierter Audit Trail	Konfigurationsabhängig
Thermo Fisher Scientific Darmstadt www.thermofisher.com Kontakt: Tuula Jernström Tel. +35 8103292565 tuula.jernstrom@thermofisher.com	Invitrogen Countess 3 (Hellfeld)	Unter 30 sec	4–60 µm 1 x 10 ⁴ bis 1 x 10 ⁸ Zellen/ml	Für die Zählung von PBMCs und Zellklumpen geeignet Automatische Beleuchtung und Fokussierung Automatische Erfassung und Datenspeicherung Rechner für Vorverdünnung und Zellaufteilung, Histogramm-Darstellung, Gating der Zellen sowie Erstellung eines umfassenden Ergebnisberichts als PDF-Datei Kompatibel mit wiederverwendbarem Objektträger	4.059,-
	Invitrogen Countess 3 FL (Hellfeld und Fluoreszenz)				6.780,-
Xceltis Mannheim www.xceltis.de Kontakt: Steffen Roth Tel. +49 621 872096 0 E-mail: info@xceltis.de <i>Hersteller:</i> RWD	Automated Cell Counter C100 (für Hellfeld- und Fluoreszenzanalysen)	Unter 9 sec	4–60 µm (optimal: 7–60 µm) 10 ⁴ bis 10 ⁷ Zellen/ml	7-Zoll-Touchscreen Identifizierung von lebenden und toten Zellen Clustererkennung, Autofokus, Schnellzählmodus, Zählergebnisse können gespeichert werden Durchschnittlicher Durchmesser wird in einem Histogramm dargestellt Fluoreszenzmessung (mit optionalen Filtersets): Berechnung der Zellstreckfunktionseffizienz (GFP, RFP) Identifizierung der Zellviabilität	4.330,-
	Automated Cell Counter C100-SE (für Hellfeld-Analysen)	Unter 9 sec	4–60 µm (optimal: 7–60 µm) 10 ⁴ bis 10 ⁷ Zellen/ml	7-Zoll-Touchscreen Identifizierung von lebenden und toten Zellen Clustererkennung, Autofokus, Schnellzählmodus, Zählergebnisse können gespeichert werden Durchschnittlicher Durchmesser der Zellen wird in einem Histogramm dargestellt	3.285,-



Mit einer CRISPR-basierten Cell-Lineage-Tracing-Technik führten Forscher Barcodes in Krebszellen von Mäusen ein, die an die Tochterzellen weitergeben werden. Der große Kreis symbolisiert einen Klon, der in metastasierenden Zellen dominierte.

Illustr.: University of Pennsylvania

Methoden-Special: Cell Lineage Tracing

Herkunftsnachweis mit Zellstammbaum

CRISPR-Cas9 und Einzelzell-Sequenzierung helfen Entwicklungsbiologen und Krebsforschern, Zellstammbäume zu rekonstruieren. Die Sache funktioniert aber nur, wenn die Algorithmen der Analysesoftware die Eigenheiten der Einzelzell-Sequenzierung berücksichtigen und während der Aufarbeitung verlorene RNA einkalkulieren.

Vor fast 40 Jahren saßen der spätere Nobelpreisträger John Sulston und seine Kollegen vom Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, UK, über Stunden geduldig vor dem Mikroskop. Sie sahen einer Zygote dabei zu, wie sie sich das erste Mal teilte, wie daraus ein Embryo und schließlich ein kompletter Wurm entstand. Mit bloßem Auge am Okular dokumentierte das Team, wie es mit jeder einzelnen Zelle weiterging. Das Kurzzeitgedächtnis des Beobachters sei dabei ein limitierender Faktor, resümierten sie später in ihrem Artikel, der 1983 in *Developmental Biology* erschien (100(1): 64-119). Erstmals hatten die Wissenschaftler darin die Entwicklung von *Caenorhabditis elegans* akkurat dokumentiert und ein „hochgradig invariantes“ Schicksal der einzelnen Zelllinien erkannt.

C. elegans gehört bis heute zu den Lieblingsorganismen der Entwicklungsbiologen, nicht zuletzt weil er sich so gut beobachten lässt. Dennoch dürfte kaum jemand die Forscher von damals beneiden.

Tatsächlich war das Auge in Kombination mit der Lichtmikroskopie über Jahrzehnte das beste Instrument, um in einem Embryo das Schicksal der Tochterzellen zu verfolgen. Farbstoffe halfen zwar, die richtigen Zellen nicht aus den Augen zu verlieren, doch mit jeder Teilung verringerte sich auch die Konzentration des Farbstoffs.

Alternativ verwendete man später Zellen aus genetisch modifizierten Individuen, die zum Beispiel GFP synthetisierten, und deren Zellen immer gleich hell leuchteten. Die Forscher schleusten eine oder mehrere embryonale Stammzellen eines solchen Tieres in den

unmarkierten Embryo ein und erhielten einen chimären Organismus. Allerdings konnten sie nie ausschließen, dass sich der Embryo durch das Transplantat anders verhielt, oder die eingebrachten Zellen ihrerseits geringfügig andere Prozesse durchliefen.

Heute ist es dank Gene Editing viel leichter, das Schicksal von Zellen anhand eindeutiger genomischer Barcodes zu verfolgen: Anstatt tagelang durchs Mikroskop zu starren, pickt sich der Experimentator den Embryo oder den fertig entwickelten Organismus einfach in einem bestimmten Stadium heraus und ermittelt die Herkunft jeder einzelnen Zelle rückblickend mithilfe eines Zellstammbaums. So kann er das Schicksal einer Zelllinie im Idealfall von der einzelligen Zygote bis zum fertig entwickelten Organismus verfolgen – man spricht daher auch von Cell Lineage Tracing.

Bastiaan Spanjaard, eigentlich Theoretischer Physiker, erstellt solche Zellstammbäume und rekonstruiert die embryonale Geschichte einzelner Zellen. Zunächst war Spanjaard einige Jahre in Alexander van Oudenaardens Team an der Universität Utrecht, inzwischen arbeitet er in Berlin am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin im Labor von Jan Philipp Junker – der zuvor ebenfalls in der AG van Oudenaarden geforscht hatte.

Türöffner Einzelzell-RNA-seq

Die niederländische Gruppe und die aus ihr hervorgegangenen Postdocs trugen in den vergangenen Jahren zu diversen neuen Techniken des Cell Lineage Tracings bei. „Die Einzelzell-Sequenzierung hat die Entwicklung sehr vorangebracht“, erwähnt Spanjaard den vielleicht wertvollsten Türöffner für neue Herangehensweisen und nennt als weitere wichtige Köpfe der Szene den Direktor des Basler Biozentrums Alex Schier, der gleichzeitig an der Harvard University eine Gruppe leitet, sowie Jay Shendure von der Universität Washington. Die Teams um Shendure und Schier hatten 2016 eine CRISPR-Cas9-basierte Metho-

de vorgestellt, mit der man einzelne Zelllinien mit individuellen Barcodes versehen kann (*Science* 353(6298): aaf7907; siehe auch *laborjournal.de/editorials/1061.php*).

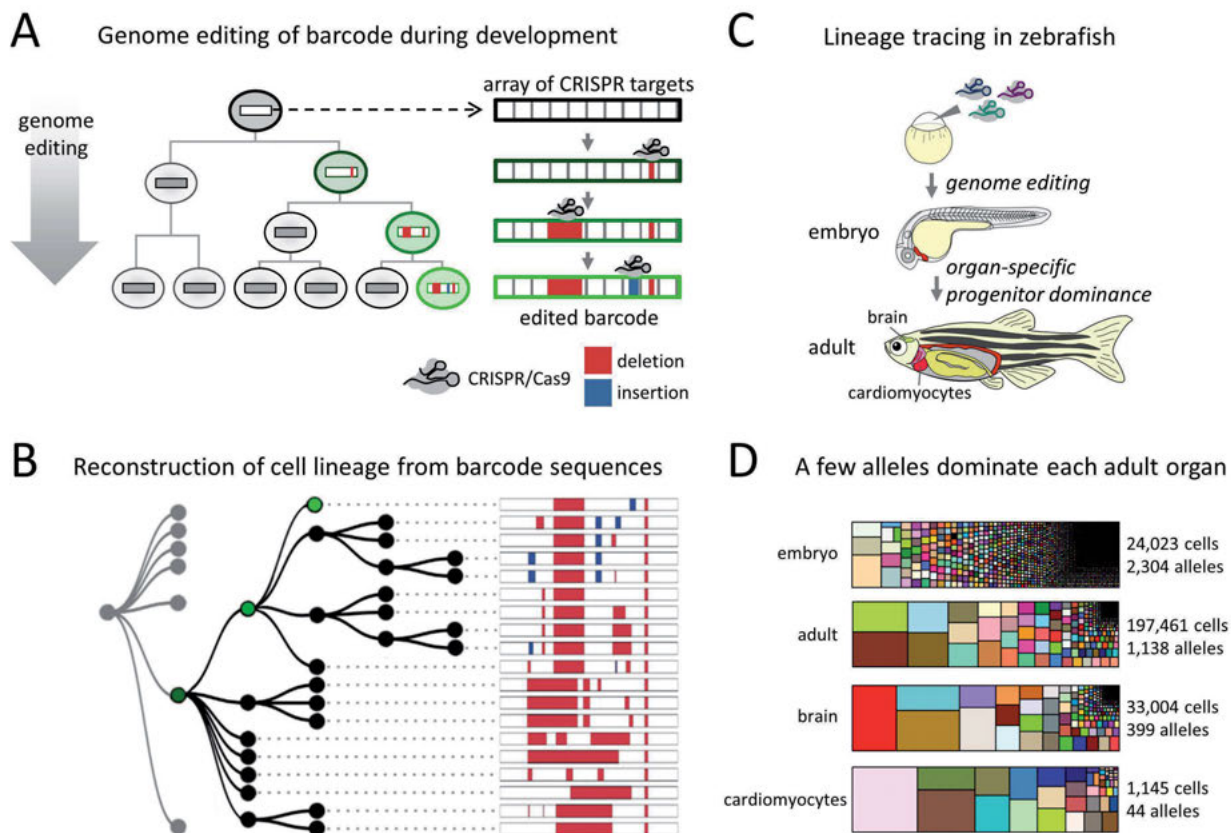
Das Verfahren nannten die Autoren GESTALT – für Genome Editing of Synthetic Target Arrays for Lineage Tracing. Fügt man in einem bestimmten Stadium Mutationen in das Genom einzelner Zellen ein, so tragen auch alle Nachkommen dieser Zellen die Mutation. Sequenziert man die einzelnen Zellen, findet man heraus, in wie vielen Zellen diese Mutation vorhanden ist – und auf welchen gemeinsamen Vorläufer diese Zellen zurückzuführen sind.

Allerdings waren Cell-Lineage-Tracing-Methoden vor CRISPR-Cas9 vom Zufall geprägt. Wo die Mutation lokalisiert war, wusste man nicht. Die Genschere Cas9 wird hingegen mithilfe von guide-RNAs zu ausgesuchten Loci im Genom geführt und induziert dort durch Schnitte auf der DNA an einem genau bekannten Ort zufällige Mutationen. Der Forscher weiß also beim Sequenzieren, wo die Markierung liegen sollte – er muss nicht mehr auf gut Glück das gesamte Genom aller Zellen sequenzieren, um die Mutation zu finden.

Bei GESTALT wird ein Barcode erzeugt, indem die Genschere auf einem bekannten kurzen Abschnitt zufällig mehrere Basen abändern kann, aber nicht muss. Dieses Array nahe beieinander liegender möglicher CRISPR-Targets umfasst rund zehn verschiedene Basen, an denen es im Lauf der Embryonalentwicklung zu Änderungen kommen kann. Statistisch sind damit hunderttausende unterschiedliche Barcodes möglich.

Vererbter Barcode

„Wenn man im Einzell-Stadium solch einen Barcode generiert, findet man ihn später in allen Zellen wieder“, erklärt Spanjaard. Auch andere Methoden zum Cell Lineage Tracing setzen heute vor allem auf CRISPR-Cas9 und nutzen vergleichbare Markierungsstrategien. Man kann die Barcodes so designen, dass eine einmal geschriebene „Ziffer“ kein zweites Mal von der Genschere gefunden und geschnitten werden kann. In Nachkommen dieser Zelle können aber an anderen Positionen des Arrays neue Mutationen und damit neue Barcodes generiert werden. Mit der Zeit akkumulieren Mutationen am Barcode, und man



Schema des Cell Lineage Tracings mit der CRISPR-basierten GESTALT-Methode.

Illustr.: James Gagnon



Bastiaan Spanjaard (1. Reihe, 2.v.r.) schreibt Software für das Cell Lineage Tracing in Jan Philipp Junkers (1. Reihe, 1.v.r.) Gruppe am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin.

Foto: AG Junker

erhält im entstehenden Embryo verschiedene unterschiedlich getaggte Zellen. Ein Stück weit ist die Idee vergleichbar mit einer fortlaufenden Nummer, die die Nachkommen einer Zelllinie weiterführen. „Wenn eine bestimmte Markierung in der Hälfte der Zellen zu sehen ist, dann gehen diese alle auf das Zweizell-Stadium zurück“, nennt Spanjaard ein Beispiel. Über die Barcode-Analyse lässt sich also ein Stammbaum aller von der Genscherer markierten Zellen erstellen.

„In den letzten drei Jahren wurden Lineage Tracing und Einzelzell-Sequenzierung mit der Transkriptomik verbunden“, nennt Spanjaard einen weiteren Meilenstein. Hier kommen auch neue Analysetools für den Computer ins Spiel, die an diese Herausforderungen angepasst sind. „Das ist mein Tätigkeitsfeld: Ich schreibe Software“, geht Spanjaard auf seinen Arbeitsalltag ein. „Als Entwickler darf man die Algorithmen aber nie als Blackbox sehen“, mahnt er, „man muss sich vergewissern, dass die Analysen auch Sinn ergeben“.

Wichtige Validierung

Ein Programm validieren könne man unter anderem mithilfe simulierter Daten, die echten Transkriptomik-Datensätzen ähneln, bei denen der virtuelle Stammbaum jedoch bekannt ist. „Dann testet man, ob der eigene Algorithmus auch wirklich diesen Stammbaum herausbekommt.“ Weiterhin könne man in echten Datensätzen schauen, ob der daraus ermittelte Baum auch kompatibel ist mit

Ektoderm, Mesoderm und Endoderm, denen man jede Zelllinie letztlich zuordnen kann.

„Eine andere Verifizierung, die ich sehr schön finde, ist der Blick auf die Immunzellen“, fährt Spanjaard fort. Diese kann man via Zellsortierung aus verschiedenen Organen isolieren und dann einzeln sequenzieren. „Dann sieht man, dass die Immunzellen im Stammbaum immer zusammen auftauchen“, erklärt er. „Ich kann das Gehirn und das Herz eines Individuums sequenzieren und stelle fest: Das Gehirn geht auf das Ektoderm zurück, das Herz auf das Mesoderm – aber die Immunzellen aus Gehirn und Herz haben eine gemeinsame Herkunft.“ Ein brauchbares Software-Tool sollte also die Immunzellen, die auf unterschiedliche Organe verteilt sind, auf demselben Abzweig des Zellstammbaums platzieren.

Großer Teil RNA geht verloren

Deep Learning mithilfe neuronaler Netze setzt Spanjaard derzeit in seinen Algorithmen noch nicht ein. „Irgendwann wird so etwas aber sicher kommen“, blickt er in die Zukunft. Umgekehrt kann er aber auch nicht einfach auf die klassischen Analysetools zurückgreifen. „Diese Methoden sind für Einzelzell-Dateien nicht gut geeignet“, begründet er, „denn man hat mit ihnen ein Ausfallproblem.“ Die Software der alten Schule baut auf Datensätzen auf, die aus einer Sammlung vieler Zellen hervorgehen. In solchen Bulk-Analysen wird ein Großteil der mRNA zu cDNA transkribiert und dann sequenziert. In einer

einzelnen Zelle geht aber ein erheblicher Teil der RNA durchs Netz. Manchmal sind lediglich zehn Prozent der mRNA-Sequenzen in den Datensätzen einer Einzelzelle enthalten. „Außerdem erfasst man nur rund ein Viertel aller Barcodes in den Zellen“, ergänzt Spanjaard. Auf all das muss ein Analysetool optimiert sein, wenn es für modernes Cell Lineage Tracing verwendet wird.

Nur geringe zeitliche Auflösung

Über genomische Barcodes kann man die Herkunft einer Zelle rekonstruieren und mit dem Transkriptom abgleichen. Dabei lernt man auch etwas über Änderungen der Genexpression während der Musterbildung und Differenzierung. Allerdings ist die zeitliche Auflösung sehr grob und indirekt. Zwei Zellpopulationen können zum Beispiel aus einem Vorläufer hervorgehen. Dann gibt der Vergleich der Transkriptome Aufschluss darüber, was bei der Differenzierung anders gelaufen ist. Doch welches Gen zum aktuellen Zeitpunkt herauf- oder herunterreguliert wird, sieht man nicht. Vielleicht liegt eine mRNA in hoher Konzentration vor, doch eigentlich ist das wesentliche Merkmal dieser Zellen, dass die mRNA gerade abgebaut wird.

Um zeitlich hochaufgelöste Informationen des Transkriptoms zu erhalten, benötigt man einen anderen Trick. Gioele La Manno *et al.* stellten 2018 hierfür das Konzept der RNA-Velocity vor (*Nature* 560(7719): 494-8). Aus dem Verhältnis von reifer zu ungesplicerter

mRNA eines Transkripts lässt sich abschätzen, ob die mRNA netto gerade entsteht oder abgebaut wird. Natürlich hat man auch in diesem Fall nur einen statischen Schnappschuss des Transkriptoms, aber mit einer zeitlichen Ableitung. So kann man einordnen, ob zuvor mehr oder weniger reife mRNA zur Verfügung stand. Man bekommt also einen Eindruck davon, was die Zelle in diesem Moment an ihren Transkripten verändert.

Interessiert sich ein Entwicklungsbiologe hingegen für die räumliche Verteilung der Geschehnisse im Embryo, geht diese Information komplett verloren, wenn man die Zellen vereinzelt und ihre Transkriptome ermittelt. Und klassische Methoden wie die *In-situ*-Hybridisierung mit Sonden gegen ausgewählte mRNA belassen alle anderen Transkripte im Dunkeln. Man muss also vorher genau wissen, was man anschauen will – ein unvoreingenommener Blick auf das gesamte Transkriptom ist nicht möglich.

Um die räumliche Verteilung der Transkripte zu bewahren, entwickelte Junker während seiner Zeit in Utrecht die sogenannte Tomo-Seq-Technik. 2014 stellte die Gruppe die Methode vor, 2016 veröffentlichte sie ein ausführliches Protokoll in *Methods in Cell Biology* (135: 299-307). Das Verfahren wurde für Zebrafische etabliert: Embryonen oder auch einzelne Organe werden tiefgefroren in dünne Scheibchen geschnitten und später für die Einzelzell-Sequenzierung präpariert. „Heute ist die Methode so fortgeschritten, dass man in der Scheibe zusätzlich x- und y-Koordinaten für die einzelnen Spots aufzeichnen kann“, berichtet Spanjaard. Man erhält also eine Karte mit der dreidimensionalen Verteilung der Transkripte.

Hat man eine grobe Idee von zeitlicher Dynamik und räumlicher Verteilung der mRNAs, kann man gezielt ein interessant erscheinendes Zielmolekül auswählen, etwa für klassische Methoden wie *In-situ*-Hybridisierung, Antikörperfärbung oder einen fluoreszierenden Reporter.

Über Umwege ohne Barcode

Zelllinien zu verfolgen ist nicht nur hilfreich, um die Embryonalentwicklung zu verstehen. Auch im voll entwickelten Organismus teilen sich noch Zellen – das ist vor allem dann relevant, wenn etwas nicht ordnungsgemäß funktioniert, etwa bei der Krebsentstehung. Im menschlichen Organismus kann man aber nicht auf Barcodes zurückgreifen. Hier muss man altmodischer vorgehen und nutzt den Umstand, dass natürlich auftretende somatische Mutationen auch an die Tochterzellen weitervererbt werden. Der Sequenzier-Aufwand ist dadurch zwar höher, die Möglichkeiten der Einzelzell-Transkriptomik kann

man aber genauso anwenden, etwa um Biopsien von Patienten zu untersuchen.

2018 wirkte Spanjaard als Erstautor an einem Verfahren zur Rekonstruktion von Zellstammbäumen mit. Die Technik nennt sich LINNAEUS, was für Lineage Tracing by Nuclease-Activated Editing of Ubiquitous Sequences steht (*Nat. Biotechnol.* 36(5): 469-73). Auch hier geht es um die gleichzeitige Einzelzell-Transkriptomik tausender Zellen – das Team hatte per CRISPR-Cas9 Markierungen im Genom hinterlassen, um Zellen später einer Linie in einem Stammbaum zuzuordnen zu können. Als Modell nutzten die Forscher den Zebrafisch, und schauten sich auch Organe erwachsener Tiere an, unter anderem das Herz.

Rätselhafter Zelltyp

„Auch im späteren Leben des Fisches liefern die Zellstammbäume noch ziemlich interessante Informationen“, ordnet Spanjaard die Ergebnisse ein. Aktuell untersucht er mit ihnen die Herzregeneration beim Zebrafisch. „Dabei sehen wir einen Zelltyp, der im Herz eines gesunden unverletzten Fisches nicht existiert“, so Spanjaard. Diese Zellen stammen offensichtlich nicht aus einem Stammzellreservoir: „Wahrscheinlich findet eine Rückdifferenzierung statt, denn eine Stammzellpopulation haben wir dort nie gefunden.“ Wenn die Wundheilung abgeschlossen ist, verschwinden diese Zellen wieder – das sei nach rund dreißig Tagen der Fall.

„Schauen wir uns die Herkunft dieser Zellen an, sehen wir, dass einige von der äußeren Seite des Herzens einwandern, andere von der Innenseite.“ Die Zellen aus dem Herzinneren seien vor allem bei tieferen Wunden zu sehen. „Das Beeindruckende ist: Die beiden Zelltypen sehen transkriptomisch sehr ähnlich aus“, berichtet Spanjaard. „Ohne die Lineage-Tracing-Information würde man sagen: Die Expression zeigt so hohe Übereinstimmungen, dass die Zellen denselben Ursprung haben müssen.“ Vorläufige Ergebnisse hierzu stellen Spanjaard und seine Kollegen aktuell auf *bioRxiv* zur Diskussion (doi: 10.1101/2021.01.07.425670).

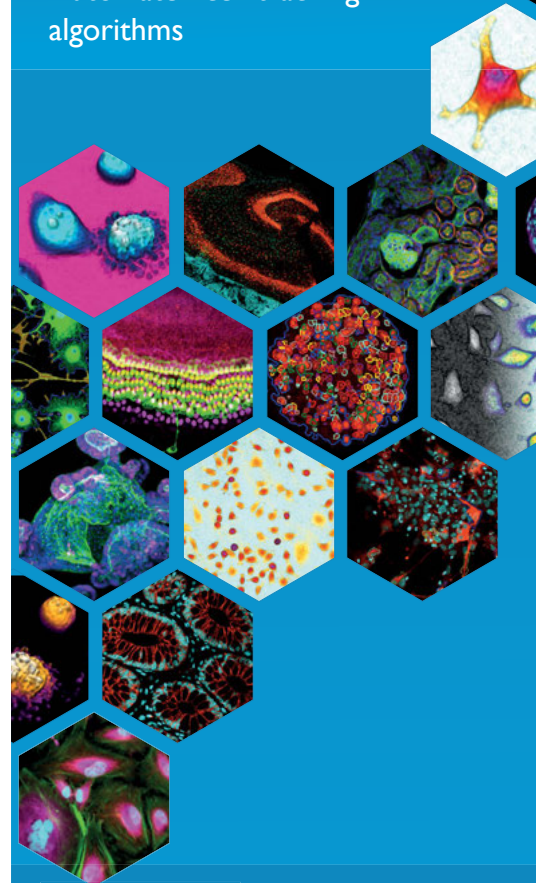
Das Beispiel zeigt, dass nicht alles, was gleich aussieht, auch gleich ist – oder unterschiedliche Zellen auf eine gleiche Funktion umschalten können.

Die Genschere CRISPR-Cas ist ein effektives Werkzeug für die Herstellung individueller Cell-Lineage-Tracing-Barcodes. Von solch einer Hilfe konnten frühere Forscher nur träumen – als sie am Mikroskop Lidschlag um Lidschlag unterdrückten, um das weitere Schicksal der untersuchten Zelle bloß nicht aus den Augen zu verlieren.

Mario Rembold



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



FIND OUT
MORE ON
lac.cenibra.de/

CENiBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

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



NEULICH AN DER BENCH (208): ZELLKULTUR MIT PLÄTTCHENLYSAT

Zukunftsfähiges Zellkulturmedium

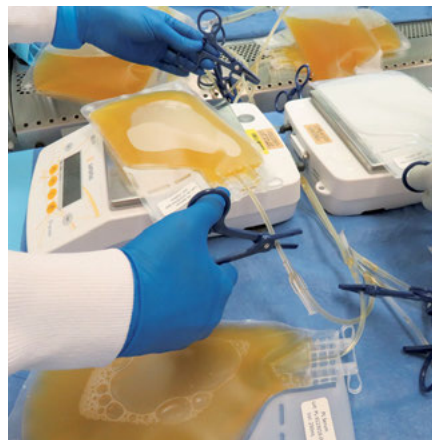
Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in die Therapie zu übertragen, ist angesichts der rasanten Entwicklung in der regenerativen Medizin nicht immer einfach. Zellkulturlabore sollten deshalb bei der Etablierung von Protokollen heute schon an morgen denken und Nährmedien für die Zellkultur mit Bedacht wählen.

Zellkulturen sind in der Zell- und Molekularbiologie unverzichtbar, etwa um zelluläre Prozesse zu erforschen, Impfstoffe, Pharmazeutika, therapeutische Proteine und Antikörper zu entwickeln und herzustellen sowie um neuartige Therapien zum Beispiel mit Stammzellen zu etablieren.

Damit sich die Zellen im Labor wohl fühlen, werden sie in Medien kultiviert, die den zellulären Stoffwechsel fördern und physiologische Zellprozesse auch außerhalb des Ausgangsorganismus aufrechterhalten. Das Fundament bilden sogenannte Basalmedien, die grundlegende Nährstoffe bereitstellen, wie zum Beispiel Aminosäuren, Nukleotide, Salze und Vitamine. Die Zugabe eines Zellkultur-Supplements, das insbesondere Wachstumsfaktoren liefert, vervollständigt das Nährmedium.

Die Auswahl des geeigneten Zellkulturzusatzes hängt von der Anwendung und den verwendeten Zelltypen ab. Aktuell bieten die einschlägigen Hersteller im Wesentlichen drei Zellkultur-Supplemente an: Fetales Kälberserum (FKS) beziehungsweise Fetal Bovine Serum (FBS), chemisch definierte Zellkulturmedien sowie Humanes Plättchenlysat (HPL).

Seit es 1958 in der Zellkultur eingeführt wurde, hat sich Fetales Kälberserum, das viele wachstumsfördernde Komponenten enthält, zum „Goldstandard“ der Medienzusätze entwickelt. Das Serum wird jedoch aus dem Blut ungeborener Kälber gewonnen und widerspricht den heutigen Ansprüchen an Ethik und Nachhaltigkeit. Auch die Herstellungspraxis steht in der Kritik: In der EU verboten, wird das Verfahren zur Gewinnung des Serums seit Jahren ins Ausland verlagert. Die Prozedur findet in Schlachthöfen statt, fernab GMP-konformer und standardisierter Prozesse. In der Praxis führt dies in Zellkulturlaboren zu aufwendigen Chargenprüfungen sowie Platzmangel in den Tiefkühlchränken. Wird eine Char-



Aus recycelten Thrombozyten-Konzentraten gewonnenes Humanes Plättchenlysat kann in Zellkulturmedien Kälberserum ersetzen.

Foto: University of Utah

ge für gut befunden, lagert man in der Regel gleich einen ganzen Jahresvorrat ein. Nur so stellt man Verfügbarkeit und Preis der Charge sicher – und damit auch die Vergleichbarkeit der experimentellen Ergebnisse.

Für klinische und therapeutische Studien, etwa mit Stammzellen, ist FBS aufgrund von Sicherheitsrisiken meist ungeeignet. Zu den größten Gefahren zählen die potenzielle Übertragung von Prionenerkrankungen, Zoonosen sowie xenogene Proteine, die eine nachteilige Immunantwort beim Patienten hervorrufen können.

Seit einem Jahrzehnt nehmen die Bestrebungen zu, Alternativen zu tierischen Seren zu finden. Ein möglicher Weg sind chemisch definierte Medien, die aus synthetisch hergestellten Komponenten in exakten Konzentrationen zusammengesetzt sind. Je nach Bedarf und Zelltyp wird eine eigene Rezeptur mit spezifischen essenziellen Faktoren, zum Beispiel Wachstumsfaktoren entwickelt. Die größere Sicherheit der synthetischen Komponenten ist jedoch mit einem erhöhten Aufwand verbunden: Protokolle zur Zusammensetzung müs-

sen in den Laboren individuell erarbeitet und erprobt werden, weil die Medien aus zahlreichen Einzelkomponenten bestehen. Da die Auswahl vorgefertigter synthetischer Medien aktuell begrenzt ist und diese häufig patentrechtlich geschützt werden, sind die Preise sehr hoch und für viele Forscher nicht erschwinglich.

Eine Brücke zwischen der Sicherheit und Reproduzierbarkeit chemisch definierter Medien und dem proteinreichen FBS schlägt das humane „Recyclingprodukt“ HPL. Humanes Plättchenlysat auf Basis ungenutzter Blutkonserven ist eine effiziente, ethisch vertretbare und nachhaltige Alternative. Es wird aus Thrombozyten-Konzentraten produziert, die in der Transfusionsmedizin übrig bleiben und nachweislich auf Viren getestet und zu Transfusionszwecken freigegeben wurden.

Aber warum eigentlich Thrombozyten? Thrombozyten (Blutplättchen) spielen eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung: Schneiden wir uns in den Finger, kommt es zur Blutung, die eine Kettenreaktion der beteiligten Faktoren aktiviert. Thrombozyten heften sich an die Wunde und bilden mit den Gerinnungsfaktoren eine Blutkruste, die die Wunde verschließt. Die einsetzende Wundheilung wird durch Wachstumsfaktoren initiiert, die von den Thrombozyten ausgeschüttet werden.

Diese Wachstumsfaktoren werden während des Herstellungsprozesses von HPL extrahiert. Das Endprodukt ist ein Lysat, das viele Wachstumsfaktoren und Zytokine enthält, die die Zellproliferation stimulieren sowie den Phänotyp und das Differenzierungspotenzial der Zellen erhalten. Das Plättchenlysat fördert das Zellwachstum und ist zudem Grundlage für aussichtsreiche Therapieansätze in der Humanmedizin.

HPL ist eine sichere und wissenschaftlich geprüfte Alternative, die für viele humane und tierische Primärzellen sowie Zelllinien geeig-

net ist, für die bisher FBS verwendet wurde. In der akademischen Forschung ist FBS deshalb in vielen Zellkultur-Experimenten durch HPL ersetzbar. Sowohl die Qualität des Zellwachstums als auch die Performance der mit HPL kultivierten Zellverbände sind vergleichbar oder besser als mit FBS. So veröffentlichte zum Beispiel Jürgen Grolls Gruppe von der Universität Würzburg in *Scientific Reports* Ergebnisse zur Verträglichkeit von Biomaterialien (9: 3533). Bei der Anzucht der hierfür erforderlichen Makrophagen und mesenchymalen Stammzellen (MSC) in verschiedenen Nährmedien schnitt HPL besser ab als FBS.

Fabian Westhausers Team an der Universität Heidelberg belegte 2020 den positiven Einfluss von HPL auf die Zellproliferation mesenchymaler Stammzellen – mit HPL erzielte die Gruppe eine doppelt so schnelle Proliferationsrate als mit FBS (*Cells* 9: 918).

Ein in diesem Jahr im *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* veröffentlichter Vorbericht zu einer nicht-randomisierten klinischen Studie (Phase 1) enthält ein GMP-konformes Protokoll auf Basis von HPL. Die iranische Gruppe erprobte auf Grundlage des Protokolls die Sicherheit und Effizienz der Stammzelltransplantation an Diabetes-Mellitus-Typ-1-Patienten als Alternative zur Insulintherapie. Die kurzfristige Sicherheit wurde im Anschluss an die einjährige Beobachtung der Patienten belegt, für den Nachweis der Langzeitsicherheit werden noch weitere Untersuchungen benötigt (*J. Diabetes Metab. Disord.*, doi: org/10.1007/s40200-021-00837-9).

Gleichmäßige Qualität

Aufgrund der Homogenität von HPL sind keine ständigen Überprüfungen der Chargen notwendig (*J. Stem Cells Res. Rev. & Rep.* 2(1): 1021; *Biomaterials* 76: 371-87). Durch große Pools von Thrombozyten-Konzentraten ist die Chargenkonsistenz sichergestellt und damit auch die Reproduzierbarkeit von Studienergebnissen. Der Wechsel von FBS zu HPL ist unkompliziert und erfordert keine besondere Anpassung der Arbeitsschritte. Werden die im HPL vorkommenden Gerinnungsfaktoren (Fibrinogene) während des Produktionsprozesses nicht entfernt, kann eine Gerinnung im fertigen Medium durch Zugabe von Antikoagulanzen, zum Beispiel Heparin, vermieden werden, die man dem Basalmedium zusammen mit HPL beimischt. Zudem sind Fibrinogen-depletierte HPL-Varianten ohne Gerinnungsfaktoren erhältlich.

Bei tierischen Zellen kann eine sequenzielle Adaption der Zellen an das neue Supplement notwendig sein. Dieser Vorgang ist nach ein bis zwei Passagen abgeschlossen. Humane Zellen vertragen in der Regel einen

direkten Wechsel zu HPL. Bei diesem gilt es, die optimale Konzentration beziehungsweise den optimalen Anteil des Humanen Plättchenlysats im Gesamtmedium zu finden. Je nach Zelle und Anwendung reicht eine Konzentration ab 2,5 bis 10 Prozent (v/v) aus, um vergleichbare Ergebnisse wie mit 10 Prozent (v/v) FBS zu erzielen. Ist die optimale Konzentration ermittelt, lässt sich der Zellkulturprozess nahtlos fortführen.

Speziell für Stammzellen

Ist die zwei- oder dreidimensionale Zellkultur auf HPL umgestellt, reichen die Einsatzmöglichkeiten vom Proof-of-Concept bis hin zur Stammzelltherapie. Da das humane Ausgangsmaterial von HPL zur Transfusion freigegeben ist, eignet sich HPL besonders gut für die Stammzellkultivierung. Mit HPL sind sowohl Zellen als auch Medium humanen Ursprungs, wodurch ein nahtloser Transfer von Forschungsergebnissen in die Therapie möglich ist – die Zellen können von der Grundlagenforschung bis zur Stammzelltherapie im gleichen Medium kultiviert werden.

Für die Grundlagenforschung existieren kostengünstige HPL-Produkte, für die Translation in die Klinik ist HPL gemäß GMP erhältlich. Forschungsinstitute wie das Karolinska-Institut in Schweden setzen für verschiedene klinische Studien mit MSC seit Jahren auf HPL. Ebenso produziert die plastische Chirurgie des Rigshospitalet in Kopenhagen Stammzellen mithilfe von HPL zu Transplantationszwecken, um Gewebe zu rekonstruieren. Ergebnisse dieser randomisierten kontrollierten klinischen Studie wurden 2020 publiziert (*Stem Cells Transl. Med.* 9(11): 1277-86).

Junge Forscher haben bereits heute die Möglichkeit, HPL einzusetzen und so von Anfang an einen Beitrag zu nachhaltiger Forschung zu leisten. Nachhaltig nicht nur im Hinblick auf unsere Umwelt und das Tierwohl, sondern auch mit Blick auf die langfristige und lückenlose Verwendbarkeit der Studienergebnisse.

Hatim Hameda

Hatim Hameda entwickelte in Wolfgang Wagners Gruppe an der Uniklinik RWTH Aachen neue Methoden zur automatischen Isolierung von Stammzellen und untersuchte die Eignung von Humanem Plättchenlysats (HPL) für die Kultur mesenchymaler Stromazellen. 2015 gründete er die Biotech-Firma PL BioScience, die HPL herstellt.

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Bis zum nächsten Jahr!

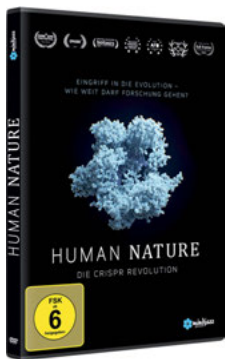


www.neofroxx.com

Genetik im Kino

CRISPR-Cas hat die Forschungslabore längst hinter sich gelassen und es auf die Kinoleinwand geschafft. Mit einem Dokumentarfilm für alle, die mitreden wollen.

Vorbei die Zeiten, in denen Laien beim Begriff CRISPR-Cas an Cracker mit Käse gedacht haben! Inzwischen hat sich bis in wissenschaftsferne Kreise herumgesprochen, dass sich hinter dem sperrigen Ausdruck eine Methode zur gezielten Veränderung des Genoms verbirgt. Aber wie genau funktioniert diese und was kann man damit machen? Wollen wir derartige Genom-Manipulationen überhaupt, oder sollten wir uns eher vor dem fürchten, was dadurch auf uns zukommen könnte? Für alle, die sich diese Fragen stellen, kam 2019 der Dokumentarfilm „Human Nature“ in die Kinos. Seit März 2020 ist er im O-Ton mit deutschen Untertiteln auch als DVD erhältlich.



Human Nature – Die CRISPR Revolution

Regisseur: Adam Bolt
mindjazz pictures (2020)
Sprache: Englisch mit deutschem
Untertitel, 91 Minuten
Preis: 15,49 Euro (DVD)

„Human Nature“ lebt davon, dass die unterschiedlichsten Menschen zu Wort kommen. Dazu zählen alle Größen der CRISPR-Forschung wie Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpentier, Francisco Mojica, Rodolphe Barrangou und Feng Zhang; aber auch Patienten, die von einer CRISPR-Cas-vermittelten Gentherapie profitieren würden; eine Bioethikerin; ein Wissenschaftsjournalist und die Gründer verschiedener Start-ups, die ihre Zukunftsvisionen vorstellen. So soll CRISPR-Cas bald dabei helfen, Schweine zu erschaffen, deren Organe vom menschlichen Immunsystem nicht mehr abgestoßen werden, es soll ausgestorbene Tiere wieder zum Leben erwecken und vom Aussterben bedrohte schützen.

Abgesehen von einer etwas einseitigen Konzentration auf die USA und auf medizinische Anwendungen ist die Berichterstattung wohlthuend ausgewogen: Sowohl CRISPR-Enthusiasten als auch Kritiker dürfen ihren Standpunkt vertreten. Der Dokumentation gelingt es trotz der zum Teil trockenen Materie, die Zuschauer emotional anzusprechen, indem sie immer wieder den Menschen – sein Schicksal, seinen Enthusiasmus – in den Vordergrund stellt. Als mediale Zeitzeugen werden unzählige Ausschnitte von früheren Interviews sowie Dokumentationen über Meilensteine der Forschung und die Anfänge der Gentechnik eingebildet. In ihrer Schlichtheit besonders anschaulich sind die Animationen, die den Ablauf der CRISPR-Cas-„Immunantwort“ in Bakterien und die daraus resultierenden Anwendungsansätze visualisieren. Jeder der noch daran zweifelt, dass CRISPR-Cas das Potenzial hat, die Welt (zum Besseren) zu verändern, sollte sich „Human Nature“ ansehen!

Larissa Tetsch

Eine ausführlichere Rezension zu „Human Nature“ gibt es Online unter laborjournal.de/rubric/buch

ObACHT, Oktopus

In „Faszination Krake“ geht es um Wortkonstruktionen, Bionik und den Weltraum, der ja „irgendwie auch nur ein gewaltiger Ozean“ ist. Ein Werk, das nicht nur lehrreich daherkommt, sondern auch verdammt gut aussieht.

Wo wohnen Kraken eigentlich? Woraus bestehen sie und warum können sie sich in kleinste Spalten quetschen? Die achtarmigen Meeresbewohner sind schon eine ganz besondere Spezies. Nicht nur erscheinen sie wegen ihres Aussehens wie Lebewesen von einem anderen Stern, die ganz irdische Mystifizierung als schiffversenkende Seemonster tut ihr Übriges.

Was den Kraken von Kalmaren und Sepien unterscheidet, lernen Kinder ab acht Jahren in „Faszination Krake“ ebenso wie die Tatsache, dass Kraken rund das Zwanzigfache ihres eigenen Körpergewichts bewegen können, bei einem 50-Kilogramm-Oktopus also immerhin eine Tonne.

Aber nicht nur das. Kraken sind auch verdammt schlau und können komplexe Probleme lösen. Sie dienen als Fußball-WM-Orakel, produzieren schleimige Tinte und protzen – wie der Blaugeringelte Krake – mit tödlichem Nervengift.

Gerade erst erschienen, findet sich „Faszination Krake“ bereits auf der Shortlist zum österreichischen Wissenschaftsbuch des Jahres – und das zu Recht. Die Seiten strotzen von zoologischen Details, das Autoren-Duo sparte nicht an sorgfältiger Recherche. Und obwohl das Buch im Genre „Sachbuch“ verortet wird, plätschert der Text gefällig dahin, erzählt wie eine Lach- und Sachgeschichte mit der Maus.

Ansprechend sind die großzügig eingestreuten, auflockern-Elemente: Kästen „Für Schlauköpfe“ mit noch ner Schippe detaillierter Infos, Ausmalbilder und Mitmach-Möglichkeiten oder eine Seite mit „8 Mal was Witziges“. Natürlich ist es kein Zufall, dass es acht Witze sind.

Etwas überraschend ist die etappenweise unterschiedliche Sprache, von fast schon übertrieben kindlich bis kurz vor Duden. Als hätten zwei Personen dieses Buch geschrieben. Dabei ist allein der Autor Michael Stavarič verantwortlich fürs Geschriebene, während Co-Autorin Michèle Ganser famose Illustrationen beigesteuert hat.

Die wiederum haben es in sich: Dezent in schwarz-weiß gehalten sowie mit sorgfältig und sparsam drapierten Highlights in Gold geschmückt wirken die detaillierten Zeichnungen ausgesprochen edel. Damit ergänzen sie perfekt den ruhigen, unaufgeregten Ton des Buches. Unterwasserszenen wie Wimmelbilder, Großformatiges auf Doppelseiten, Fische, Wale und natürlich zahlreiche Kopffüßer – es gibt einiges zum Betrachten und Suchen.

„Faszination Krake“ ist nicht nur für Kinder ein absolut empfehlenswertes Buch. Auch Erwachsene werden am Ende definitiv mehr wissen über Oktopusse und Co.

Sigrid März



Michael Stavarič, Michèle Ganser: Faszination Krake – Wesen einer unbekannteren Welt

Leykam Verlag (2021)
Sprache: Deutsch, 144 Seiten
Preis: 25 Euro (Hardcover)

Hirn aus Teig

Da schlägt das Science-Geek-Herz höher: Keksausstecher aus dem 3D-Drucker mit wissenschaftlichen Motiven! Organe, Antikörper, Laborgeräte und Co. im Test auf ihre Ausstech-Performance.

Gleich vorweg: Die Mini-Gehirne kamen bei den jungen Testern am besten an, dicht gefolgt vom Augapfel und der Pflanzenzelle. Die Formen überzeugen, nicht nur optisch – mit Detailtreue und Ideenvielfalt –, sondern ebenso hinsichtlich Material und Verarbeitung. Dank hier und da eingepanter Hilfsstege verbiegt sich nichts, auch wenn Junior Erlenmeyerkolben und Co. mal etwas bestimmter in den Teig presst. Spülmaschinen-geeignet sind die Ausstecher nicht, denn sie bestehen aus Polylactid (PLA). Dieser unter bestimmten Bedingungen kompostierbare Kunststoff wird ab sechzig Grad Celsius weich, was für den 3D-Druck durchaus sinnvoll ist. Bei hohen Temperaturen allerdings würden die Formen dann dieselbe einbüßen, also Obacht.

Die Rezensentin erreichten die Ausstecher in dezenterem Transparent. Auftraggeber können laut Hersteller-Webseite aber für zum Beispiel firmeneigene Kollektionen zwischen verschiedenen Farben wählen. Die sollten für den Ausstech-Erfolg irrelevant sein.

Der wiederum kann sich sehen lassen: Ist der Teig ausreichend bemehlt, lösen sich die Teiglinge nach dem Ausstechen bereitwillig aus den Formen. Einzig bei ganz feinen Strukturen wie der DNA-Doppelhelix musste zeitweise etwas nachgeprügelt werden. Damit sich alle Details im Keks wiederfinden, darf der Teig nicht dünner als die Ausstecher-Höhe ausgerollt werden. Mit etwas Übung gelingt das aber einwandfrei. Und so zeigten sich im fertigen Gebäck feinste Hirnwindungen ebenso wie eine Skalierung am Messbecher oder diverse Zellkompartimente. Großartig.

Eigentlich wollten die freiwilligen Keksbäcker ihre Werke nach dem Backen auch noch bunt verzieren. Das wiederum hat nicht geklappt, lag aber einzig und allein daran, dass nach kurzer Zeit nichts mehr zum Verzieren da war. Das kann man den Förmchen wahrlich nicht zum Vorwurf machen.

Also, nichts zu meckern? Fast. Das kostenlos mitgelieferte Büchlein mit fünf Teigvarianten hat hier und da Schwachstellen. Nachdem alle Zutaten ihren Weg in den Rührtopf gefunden hatten, war etwa der Schoko-Chip-Keks-Teig von der Konsistenz her Polyacrylamid-Gel-artig – allerdings vor der Polymerisierung. Aber wenn Experimentatoren etwas können, dann ist es improvisieren: Mit etwa weiteren 300 Gramm Mehl ließ sich der Teig gut ausrollen und -stechen. Hersteller BiocraftLab gelobte, das Rezeptheft zu überarbeiten.

Fazit: Für Wissenschafts-Fans mit Back-Faible ein Muss.

Sigrid März



**Wissenschaftliche
Keksausstecher**
Transparenter Kunststoff
Sechs Sets: Labor, Mikrobiologie,
Medizin, Anatomie, Pharmazie
und Chemie
BiocraftLab
Preis: 3,90 Euro (einzeln),
16,90 Euro (je Set)

Immun-Blockbuster

Wenn ein rostiger Nagel durch die Fußsohle sticht, bricht im Körper Krieg aus. Mit diesem und anderen Szenarien zeigt Autor Philipp Dettmer bildgewaltig, wie unser Immunsystem funktioniert – oder auch mal falschliegt.

Das Immunsystem ist kompliziert. Das wissen alle, die sich mit der körpereigenen Abwehr schon einmal auseinandergesetzt haben. Das tun aber leider die wenigsten. Zwar haben seit Beginn der Pandemie die meisten Menschen schon einmal etwas von „Antikörper“ und „T-Zellen“ gehört, dennoch weiß nur ein Bruchteil, was im Körper bei einer Infektion überhaupt abläuft.

Philipp Dettmer, der Gründer des YouTube-Kanals „kurzgesagt“, hingegen findet das Immunsystem faszinierend und beschäftigt sich schon seit fast zehn Jahren damit. Und auch in den zehnmütigen „kurzgesagt“-Videos haben Dettmer und sein Team schon mehrmals über das Immunsystem gesprochen – doch nie in der Tiefe, die ihm laut Dettmer eigentlich zusteht.



Philipp Dettmer:
Immun
Ullstein Buchverlag (2021)
Sprache: Deutsch, 432 Seiten
Preis: 19,99 Euro (Paperback),
12,99 Euro (E-Book)

Das Buch „Immun“ ist ein Versuch, all das Wissen und die Faszination des Autors über das Immunsystem auf knapp 400 Seiten zu pressen. Und schon das Titelbild verrät: „Immun“ ist kein schönes Lehrbuch. Die Leserschaft erwartet eine bunte, bildstarke Reise durch den Alltag unserer Immunzellen. Mit einer einfachen Sprache wirft Dettmer den Leser dabei immer wieder in die kuriosesten Szenen – etwa, wenn er eine Virusinfektion mit der Schlacht von Troja vergleicht, die Entstehung der Antigen-Rezeptoren von Lymphozyten mit einer Dinnerparty oder die Arbeit der Neutrophilen mit Wärtern, die bei einem Raubüberfall hart durchgreifen. All diese Vergleiche und Metaphern erzeugen im Kopf prägende Bilder, die lange hängen bleiben und damit die Grundprinzipien des Immunsystems verinnerlichen.

Natürlich dürfte der eine oder andere Immunologe bei manchem Vergleich stark schlucken, doch für die Zielgruppe – den Immunologie-Neuling – reicht es allemal. Aber auch für Leser, die sich mit dem Immunsystem gut auskennen, sind die kreativen Umschreibungen der Prozesse der Immunabwehr amüsant. Dabei fallen zwar hier und da ein paar Details unter den Tisch, dennoch schafft es Dettmer, ein stimmiges Bild zu zeichnen.

Thematisch macht der Autor einen regelrechten „immunologischen“ Rundumschlag. Er geht nicht nur auf die Abwehr von bakteriellen oder viralen Erregern ein, sondern auch auf Autoimmunerkrankungen, Krebs oder Wurmbefall. Und inmitten der Pandemie findet natürlich auch unser fieser Dauerbegleiter Erwähnung.

Fazit: „Immun“ von Philipp Dettmer ist ein Paradebeispiel für spannende, verständliche Wissenschaftskommunikation. Juliet Merz

Kongresse, Tagungen, Symposia

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/Frankfurter-Sonderkolloquium2022.html>

20.1. Berlin/Online
Cluster HealthCapital Berlin-Brandenburg: Biotech vs. SARS-CoV-2: Eine BioBilanz | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/termin/biotech-vs-sars-cov-2-eine-biobilanz

20.1.–21.1. Online
5th German Mass Cytometry User Forum | Info: <https://masscytometry2022.de>

26.1.–27.1. Online
EMBL Conference: The Next Generation in Infection Biology |
 Info: www.embl.org/events

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 Stoffwechselftagung 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>

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/Online
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
7th German Pharm-Tox Summit – 88th 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

15.3.–17.3. Düsseldorf
Breeding Plants for Tomorrow's World – Challenges and Solutions: Haupttagung der Gesellschaft für Pflanzenzüchtung (GPZ) | Info: <https://gpz-online.de/gpz-haupttagung>

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/Online
EMBO | EMBL Symposium: Inter-Organ Communication in Physiology and Disease | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees22-02

24.3.–25.3. Berlin/Online
STEC Symposium – Shigatoxin-bildende Escherichia coli in Diagnostik und Forschung |
 Info: www.bfr-akademie.de/deutsch/veranstaltungen/stec2022.html

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.–1.4. Essen
11th Symposium of the Young Physiologists | Info: www.physiologische-gesellschaft.de/junge-physiologen

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/73-mosbacher-kolloquium.html>

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.europa-congress.com

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

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.de/training/events/2022

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

28.4. Heidelberg/Online
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

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

4.5.–6.5. Hennef
PhD Retreat 2022 – Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungs-forschung | Info: www.mpi.z.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.–12.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Phase Separation | Info: www.embl.org/events

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

12.5. Saarbrücken/Online
HIPS Symposium 2022: Pharmaceutical Sciences Devoted to Infection Research | Info: www.hips.saarland/symposium

15.5.–18.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Mechano-biology in Development and Disease | *Info: www.embl.org/events/ees22-05*

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/research/conferences*

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*

30.5.–31.5. Freiburg
Viral hepatitis and Beyond: From Basic Science to Cure – International Conference of TRR 179 (Determinants and Dynamics of Elimination vs. Persistence of Hepatitis Virus Infection) | *Info: www.trr179.de/en/news*

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*

11.6.–14.6. Wien (AT)
The European Human Genetics Conference 2022 | *Info: www.eshg.org/94.0.html*

12.6.–15.6. Berlin
24th World Congress of the International Society of Heart Research | *Info: www.ishr2022berlin.de*

12.6.–16.6. Ascona (CH)
New Approaches to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria | *Info: www.biozentrum.unibas.ch/nacarb2020*

19.6.–22.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Defining and Defeating Metastasis | *Info: www.embl.de/training/events/2022/EES22-07*

21.6.–24.6. München
Analytica 2022 – Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie | *Info: www.analytica.de*

28.6.–1.7. Mainz
Epigenetics of Ageing: Responses to Adversity across Scales – A Joint Event by the Institute of Molecular Biology (IMB) and Gutenberg Workshops in the Life Sciences | *Info: www.imb.de/seminars-meetings*

29.6.–1.7. Heidelberg
EMBL Conference: Timing Mechanisms in Linking Development and Evolution | *Info: www.embl.de/training/events/2022/TMD22-01*

6.7.–10.7. Salzburg (AT)
How Evolution Learnt to Learn – Symposium about Epigenetics of Experienced Context | *Info: <https://evolution-learns.at>*

11.7.–13.7. Heidelberg
EMBL Conference: Microfluidics 2022 – Designing the Next Wave of Biological Inquiry | *Info: www.embl.org/events*

17.7.–20.7. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions | *Info: www.embl.org/events*

17.7.–22.7. Les Diablerets (CH)
Interactions Between Fluids, Elements, Materials, Energy and Life in Porous and Fractured Media – Gordon Research Conference on Flow and Transport in Permeable Media | *Info: www.grc.org*

8.8.–12.8. Wien (AT)
5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5) | *Info: <https://icim5-2020.univie.ac.at>*

Workshops

2022

11.1.–16.1. Goldegg am See (AT)
EMBO Workshop: From Molecules to Organisms – An Integrative View of Cell Biology | *Info: www.embo.org/events*

2.2.–4.2. Goslar
Virus Species Determinants and Transmission – 1st Workshop of the Provisional Society of Virology Study Group „One Health and Zoonotic Viruses“ | *Info: <https://g-f-v.org/meetings>*

9.2.–11.2. Online
EMBO Workshop: The Epitranscriptome | *Info: www.embl.org/events*

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

7.3.–9.3. Tübingen
Winter School: Stem Cell for Disease Modeling and Regeneration | *Info: <https://stemcellwinterschool.com>*

9.3.–12.3. München
EMBO Workshop: Stroke-Immunology | *Info: www.embo.org/events*

1.5.–4.5. Wien (AT)
EMBO Workshop: Chromosome Segregation and Aneuploidy | *Info: www.embo.org/events*

4.5.–6.5. Wittenberg
4. Spring School für MTAs – Workshop der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) | *Info: www.immunogenetik.de/index.php/veranstaltungen/terminkalender-2022*

18.5.–21.5. Wien (AT)
EMBL Workshop: Awakening of the Genome – The Maternal-to-Zygotic Transition | *Info: www.embo.org/events*

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



UNIVERSITÄT BONN   **7TH GERMAN PHARM-TOX SUMMIT**

88. Jahrestagung
 der Deutschen Gesellschaft
 für Experimentelle und Klinische
 Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)

7–10 MARCH
 BONN | 2022

www.gpts-kongress.de

Early bird registration deadline: 17 January 2022

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

19.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Western Blot – Technologie, Optimierung und Qualitätssicherung |
 Info: www.lab-academy.de

21.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Proteine |
 Info: www.lab-academy.de

13.3.–18.3. Heidelberg
EMBL Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications |
 Info: www.embl.org/events

6.4.–7.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik |
 Info: www.lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

6.1. Online
Springer Campus: Pharmazeutische Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse

13.1. Online
Springer Campus: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

15.2. München/Online
LifeScience-Akademie: HPLC – Methodenentwicklung und Troubleshooting |
 Info: www.lifescience-akademie.de

16.2. München/Online
LifeScience-Akademie: LC-MS-Kopplungstechniken |
 Info: www.lifescience-akademie.de

17.2. München/Online
LifeScience-Akademie: Interpretation von Massenspektren |
 Info: www.lifescience-akademie.de

29.3. München/Online
LifeScience-Akademie: Grundlagen der Massenspektrometrie |
 Info: www.lifescience-akademie.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

30.3. München/Online
LifeScience-Akademie: Massenspektrometrie für Anwender – Moderne MS-Techniken |
 Info: www.lifescience-akademie.de

IMMUNOLOGIE

15.1.–16.1. Online
Fortbildungsseminar der Klinik für Hautkrankheiten Münster: Einführung in die Dermatohistologie – Von der Biopsie zur Diagnose |
 Info: www.ukm.de/index.php?id=hautklinik_veranstaltungen

20.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunpräzipitation |
 Info: www.lab-academy.de

16.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung |
 Info: www.lab-academy.de

17.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: ELISA II – Versuchsdesign, Auswertung und Validierung |
 Info: www.lab-academy.de

7.3.–8.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie |
 Info: www.lab-academy.de

9.3.–10.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie |
 Info: www.lab-academy.de

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

14.3.–15.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Tumorimmunologie |
 Info: www.lab-academy.de

21.3.–22.3. Online
Lab-Academy-Kurs: ELISA – Assay-entwicklung und Validierung |
 Info: www.lab-academy.de

14.4. Online
Springer Campus: Immun- und Gentherapie (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse

IN SILICO

31.1.–4.2. Online
EMBL Course: Exploratory Analysis of Biological Data – Data Carpentry |
 Info: www.embl.org/events

21.2.–2.3. Online
EMBL-EBI Training: Bioinformatics Resources for Protein Biology |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/bioinformatics-resources-protein-biology-2022

22.2.–25.2. Heidelberg
EMBO Practical Course: Integrative Analysis of Multi-Omics Data |
 Info: www.embo.org/conferences-training

28.2.–3.3. Berlin
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop – Quality Control, Read Mapping, Visualization and Downstream Analyses |
 Info: www.ecseq.com

6.3.–11.3. Heidelberg
EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data |
 Info: www.embl.org/events

7.3.–11.3. Heidelberg
EMBL-EBI Course: Single-Cell RNA-Seq Analysis Using Galaxy |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/single-cell-rna-seq-analysis-using-galaxy-2022

21.3.–25.3. Online
EMBL-EBI Training: Introduction to Multiomics Data Integration and Visualisation |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events/introduction-multiomics-data-integration-and-visualisation-2022

30.3.–1.4. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction (Quality Control, Read Mapping, Visualization and DNA Variant Analysis) |
 Info: www.ecseq.com

4.4.–7.4. Leipzig
EcSeq-Kurs: Bioinformatics Pipeline Development with Nextflow – How to Manage your own Data Analysis Pipelines Using Workflow Management Systems |
 Info: www.ecseq.com

KARRIERE

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

19.1. Online
DHV-Seminar: Übernahme einer Professurvertretung |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

21.1. Online
DHV-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 1) |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

24.1. Online
DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

25.1. Online
DHV-Seminar: Erfolgreiche Besoldungsverhandlungen und Besoldungsoptimierungen in „W“ |
 Info: www.dhvseminare.de

27.1. Online
DHV-Seminar: Gleichstellung an Hochschulen – Rechtliche Grundlagen und Gleichstellung in Berufungsverfahren |
 Info: www.dhvseminare.de

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

7.2. Online
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen |
 Info: www.dhvseminare.de

21.2.–22.2. Online
DHV-Seminar: Praxistraining für Berufungsverhandlungen |
 Info: www.dhvseminare.de

2.3. Online
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

10.3. Online
DHV-Seminar: Berufung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

KARRIERE

14.3. Online
DHV-Seminar: Berufungspraxis aktuell | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

17.3. Online
DHV-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

30.3. Online
DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

31.3. Online
DHV-Seminar: Onboarding neu berufener Professorinnen und Professoren | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

4.4. Online
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

KARRIERE

8.4. Online
DHV-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

13.4. Online
DHV-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1 | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

LABOR-MANAGEMENT

18.1. Online
Hox-Life-Science-Webinar: Projektmanagement für Naturwissenschaftler*innen (10 Wochen, je 2 h) | Info: https://www.hox.de/fuer_bewerber#Fortbildung

19.1.–21.1. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

LABOR-MANAGEMENT

26.1.–28.1. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

26.1.–28.1. Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-neg-online-2022>

31.1.–1.2. Online
DHV-Seminar: Grundlagen des Konfliktmanagements | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

3.2.–4.2. Online
DHV-Seminar: Teams führen und entwickeln | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termin

2.2.–4.2. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

LABOR-MANAGEMENT

9.2.–11.2. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-offline>

15.2.–18.2. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-offline>

23.2.–25.2. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2022-online>

9.3.–10.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

Life Science Webinar : Projektmanagement für Naturwissenschaftler*innen



Real World

TRAINING

Kursinhalte:

- Einführung in das Projektmanagement
- Erklärung der operativen Grundlagen
- Einführung in *Microsoft Project*
 - *MS Project* wird für jeden Teilnehmer zur Verfügung gestellt
- Planung von 3 realen Projekten aus der Biotech- und Pharma-Branche mittels *MS Project*
- Erstellung eines Businessplans zur Gründung eines eigenen Unternehmens



- 10 Einheiten über 10 Wochen à 120 Minuten für 240€
- Nächster Start: 18. Januar 2022

Eure Dozentinnen:



Morna
 Promovierte Biologin & Geschäftsführerin von HOX



Marta
 Promovierte Biologin & Manager Marketing Solutions von HOX

LABOR-MANAGEMENT

9.3.–11.3. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-offline>

15.3.–16.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

15.3.–18.3. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-offline>

23.3.–25.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

23.3.–25.3. Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-all-2022-online>

5.4.–8.4. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

6.4.–8.4. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MOLEKULARBIOLOGIE

18.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: RNA-Interferenz | Info: www.lab-academy.de

2.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR | Info: www.lab-academy.de

21.2.–23.2. Online
Lab-Academy-Kurs: Molekularbiologie Basiswissen | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

21.2.–25.2. Online
EMBL-EBI Course: Introduction to RNA-Seq and Functional Interpretation | Info: www.embl.org/events

18.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

24.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

25.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Molekularbiologie II – Methoden | Info: www.lab-academy.de

28.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

29.3. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzanalyse | Info: www.lab-academy.de

MIKROBIOLOGIE

14.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

9.3.–10.3. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

MIKROSKOPIE

17.1.–21.1. Online
EMBL Course: Deep Learning for Image Analysis | Info: www.embl.org/events

PCR

21.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: PCR | Info: www.lab-academy.de

7.3.–8.3. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

21.3.–22.3. Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

17.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

7.2.–8.2. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

9.2. Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

10.2. Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Optimierung und Validierung | Info: www.lab-academy.de

14.2. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur – Qualitätssicherung und Troubleshooting | Info: www.lab-academy.de

16.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

17.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | Info: www.lab-academy.de

4.4.–8.4. Heidelberg
EMBL Course: Gene Expression at Single-Cell Resolution | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/scr22-01

23.4.–29.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Methods for Analysis of circRNAs – From Discovery to Function | Info: www.embl.org/events

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

LABORJOURNAL, LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg,
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

SONSTIGES

6.1. Online
Springer Campus: Biomedizin (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse

18.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Validierung | Info: www.lab-academy.de

19.1. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodenvalidierung | Info: www.lab-academy.de

31.1.–2.2. Mönchengladbach
DIW-MTA-Weiterbildung: Angewandte Infektionsepidemiologie – Hygienemanagement | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

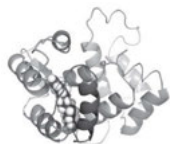
15.2. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für Einsteiger | Info: www.lab-academy.de

17.2.–18.2. Berlin
Pharmacokinetics: Essentials for Project Managers in Biotech Companies – Akademie Gläsernes Labor | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_pharmacokinetics

14.3.–15.3. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

4.4.–6.4. Mönchengladbach
DIW-MTA-Weiterbildung: Infektionshygiene und Hygienemanagement | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

Stellenanzeigen



The Biochemistry Group at the University of Oldenburg welcomes applications for a

PhD-position (m/f/d)

Start: 01.04.2022; 65% E13 (TVL), (duration 3 years)

Diversity of calcium sensor signaling in zebrafish rod and cone photoreceptors

The overall aim of the project is to understand the deactivation mechanisms in the rod and cone photoreceptors in the zebrafish retina. Deactivation involves specific G protein-coupled receptor kinases (GRKs) phosphorylating illuminated visual opsins. These processes are under control of calcium sensor proteins like recoverin. Main objectives of the present project are to identify unknown interaction partners of GRK and recoverin variants using different screening approaches. We will also test the hypothesis, whether a non-visual opsin interacts with a GRK variant. A further aim of the project is to relate zebrafish GRK activities to the eight different opsin substrates using a fluorescence based reporter assay.

From a successful candidate we expect an above-average academic university degree (Master or equivalent) in Biology, Chemistry, Biochemistry or related subjects and a strong interest in basic research in a collaborative research environment. We require very good mastering of English reading and writing. Basic knowledge of the German language is helpful in daily life, but is not a criterion for being accepted or not.

Our group is located at the University Oldenburg, Germany, and is part of several collaborative centres of excellence including the Research Training Group (RTG) "Molecular Basis of Sensory Biology" and the Collaborative Research Center SFB1372 "Magnetoreception and navigation in vertebrates: from biophysics to brain and behaviour". These collaborations will give you access to a very wide range of superb modern equipment, techniques and expertise. You will become part of a larger team working closely together on related questions. For more information about our group, see <http://www.biochemie.uni-oldenburg.de/>.

Please send your application in **one PDF-document** (CV, letter of motivation, list of publications, certificates) preferably by e-mail (karl.w.koch@uol.de) to University Oldenburg, Faculty VI, Biochemistry group, Prof. Dr. Karl-Wilhelm Koch, Carl-von-Ossietzky-Str. 9-11, D-26129 Oldenburg, Germany. Applications must be submitted by **January 15, 2022**.

The University of Oldenburg is dedicated to increasing the percentage of women in science. Therefore, female candidates are particularly encouraged to apply. In accordance with Lower Saxony regulations (§ 21 Section 3 NHG) female candidates with equal qualifications will be preferentially considered. Handicapped applicants will be given preference in case of equal qualification.

For foreign university degrees, a certificate evaluation from the ZAB (Zentralstelle für ausländisches Bildungswesen) is required as proof of equivalence before employment. Unfortunately, it is not possible for us to check the equivalence of foreign qualifications, so we ask you to do this in advance. For more information, please visit <https://www.kmk.org/zeugnisbewertung>. We stress that application and interview costs cannot be covered. Application documents received via postal mail will only be returned if a sufficiently stamped return envelope is included.



Be (come) part of a science company for a safer world!

Axolabs ist ein weltweit führendes Auftragsforschungsunternehmen auf dem Gebiet der Oligonukleotid-Therapeutika und gehört zur global agierenden LGC-Gruppe. Unser profundes Wissen und die langjährige Erfahrung unserer Mitarbeiter begeistern Kunden aus aller Welt. Axolabs ist seit 20 Jahren erfolgreich in der präklinischen Entwicklung neuartiger Medikamente tätig.

Im Zuge unseres weiteren Wachstums suchen wir **S I E** in **Kulmbach** als

Chemielaborant (m/w/d)

Ihre Aufgaben:

- Sie arbeiten in unserem Syntheselabor und stellen chemisch Nucleinsäuren in verschiedenen Maßstäben her
- Sie führen Festphasensynthesen am DNA/RNA-Synthesizer durch und reinigen die Produkte per präparativer HPLC
- Sie quantifizieren die hergestellten Verbindungen mittels UV-Absorptionsmessung
- Alle erforderlichen Techniken werden Ihnen in einer ausgiebigen Einarbeitungsphase beigebracht

Ihr persönliches Profil:

- Sie besitzen eine abgeschlossene Ausbildung als MTA – CTA - PTA
- Idealerweise verfügen Sie schon Berufserfahrung und Kenntnisse im Umgang mit UV-Spektrometern
- Gute Englischkenntnisse sind bei Ihnen vorhanden
- Persönlich überzeugen Sie durch einen qualitätsorientierten, selbstständigen Arbeitsstil
- Bereitschaft zu flexibler Arbeitszeit
- Gute EDV Kenntnisse, insbesondere MS-Office
- Exaktes selbstständiges Arbeiten, hohes Engagement, Kommunikationsstärke, Zuverlässigkeit

Unser Angebot für eine lange Verbindung:

- spannende Entwicklungsperspektive in einem kerngesunden Unternehmen mit flacher Hierarchie
- attraktive Vergütung plus Bonus (abhängig vom Unternehmenserfolg)
- unbefristete Vollzeitstelle mit 30 Tagen Jahresurlaub
- Umzugshilfe für Bewerber von außerhalb der Region

Wenn Sie sich hierin wiederfinden, freuen wir uns auf Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen:

Axolabs GmbH Personalwesen

Fritz-Hornschuch-Straße 9
95326 Kulmbach
oder hr@axolabs.com

Anzeigenschlusstermine im Serviceteil

	Anzeigenschluss		Anzeigenschluss
Ausgabe 1/2-2022 (erscheint am 7.2.2022)	24.01.2022	Ausgabe 6-2022 (erscheint am 13.6.2022)	30.05.2022
Ausgabe 3-2022 (erscheint am 10.3.2022)	24.02.2022	Ausgabe 7/8-2022 (erscheint am 15.7.2022)	01.07.2022
Ausgabe 4-2022 (erscheint am 12.4.2022)	28.03.2022	Ausgabe 9-2022 (erscheint am 6.9.2022)	22.08.2022
Ausgabe 5-2022 (erscheint am 13.5.2022)	29.04.2022	Ausgabe 10-2022 (erscheint am 7.10.2022)	22.09.2022



Hannover Biomedical Research School (HBRS)

PhD opportunities in a first class research environment

Hannover Biomedical Research School, as part of Hannover Medical School (MHH), invites applications for its three PhD programs to commence in October 2022

Our offer

HBRS is one of Germany's leading graduate schools, funded by the Excellence Initiative and offering top-level research, education and training possibilities. Under this umbrella our three international (MD)/PhD programs Infection Biology/DEWIN, Molecular Medicine and Regenerative Sciences provide fully funded studentships for a three-year course. In addition, fully-funded studentships by DAAD are available. In all three programs, the focus lies on individual research projects, complemented by program specific seminars as well as an individualized curriculum comprising lab and soft-skill courses, congresses, symposia and summer schools. Communication and teaching language throughout HBRS is English. Upon graduation, students receive a PhD – life and natural scientists may alternatively choose a Dr.rer.nat. degree.

Our expectations

All three PhD programs aim for highly motivated postgraduates with a background in Medicine, Veterinary Medicine or the Life Sciences. The PhD program Regenerative Sciences is also open to students from a Natural or Materials Science discipline. We are looking for enthusiastic candidates of all nationalities who have a keen interest in one of the research foci offered by our programs. Excellent written and spoken English skills are required.

Our programs

PhD Infection Biology/ DEWIN: The program's objective is to investigate the complex interactions between host and pathogen as well as basic research with the combined tools of immunology, microbiology, virology, cell biology and molecular biology. For more information, please see <https://www.mhh.de/hbrs/zib>

MD/PhD Molecular Medicine: The program aims to form a bridge between Science and the Clinic, in research as well as in teaching. We offer a wide variety of projects in the fields of Immunology, Infection, Haematology & Oncology, Biochemistry, Differentiation, Cell Biology, Genetics, and further medical departments. For more information, please see <https://www.mhh.de/hbrs/mdphd>

PhD Regenerative Sciences: Research and teaching concentrate on basic topics in regenerative sciences, regeneration of the 4 organ systems covered in the Cluster of Excellence REBIRTH, additional organ systems, enabling technologies, regulations and processes involved in translation from bench to bedside, ethics. For more information, please see <http://www.rebirth-hannover.de/phd-program>.

Your application

Applications are invited from 1st December 2021 onwards through <https://hbrs.cloud.opencampus.net/> only. Please note that any other form of application will be disregarded. Applications close on 1st March 2022. For further information on the selection process, frequently asked questions, etc please see <https://www.mhh.de/hbrs>

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN – Printausgabe

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

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

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

Technische Laborassistentenz (w/m/d)



Das Interdisziplinäre Labor (Leiter Prof. Jindrich Cinatl, Frankfurter Stiftung für krebskranke Kinder) beschäftigt sich mit der Entstehung und Überwindung von Chemoresistenzen bei humanen Tumoren und der präklinischen Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten. Dafür wurde über Jahrzehnte ein einmaliges Modell entwickelt, eine große Sammlung an adaptierten resistenten Tumorzellen (RCCL Collection).

Für die Pflege und Aufrechterhaltung dieser Zellbank suchen wir **ab sofort** eine/n Laborassistent/in (MTA/BTA). Vorkenntnisse in sterilem Arbeiten, Zellkultur, Kryokonservierung von Zellen, Viabilitätsassays, Isolierung von DNA und RNA sowie Western Blot sind von Vorteil. Persönliche Eigenschaften wie Teamarbeit, Einsatzbereitschaft, Zuverlässigkeit und gute Organisation sind erwünscht. Es handelt sich um eine volle Stelle (40 Stunden/Woche), Bezahlung nach TV-G-U, zunächst befristet bis 31.12.2023.

Aussagekräftige Bewerbungen mit allen Unterlagen schicken Sie bitte als 1 PDF-Dokument an: f.rothweiler@kinderkrebsstiftung-frankfurt.de

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**





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

PASSION FOR PERFORMANCE

Rentschler Biopharma

GEMEINSAM GEGEN COVID-19





Erfahre mehr auf unserer Website!

Wir suchen Dich!

Laborant/TA (m/w/d)
Prozessingenieur (m/w/d)
Prozessmanager (m/w/d)
Manager Quality (m/w/d)

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
welcome@rentschler-biopharma.com





EAZ-INSTITUT

**Deutschlands
begehrteste
Arbeitgeber**

Basis: Arbeitgeberreputation
10 | 2020

www.eaz.net/begehrteste-Arbeitgeber

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem **Online-Stellenmarkt**



Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. 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

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

Selektivität

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 in der Molekularbiologie?

Fordern Sie jetzt das NEB Starter-Paket an!

**Doktoranden, Master-Studenten und
alle anderen Einsteiger aufgepasst:**

New England Biolabs unterstützt Sie beim Start in die spannende Welt der Molekularbiologie. Bestellen Sie Ihr persönliches und kostenfreies NEB Starter-Paket mit nützlichen Laborutensilien, Testmustern und Tipps & Tricks zu allen wichtigen molekularbiologischen Anwendungen.

Das kostenfreie
NEB Starter-Paket enthält*:



Starten Sie gleich von Beginn an richtig durch! Bestellen Sie Ihr NEB Starter-Paket gratis unter:

**[www.neb-online.de/
starterpaket](http://www.neb-online.de/starterpaket)**