

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

4/2022



Undruggables

Neue Waffen,
neue Ziele

REPTILIEN

Von bein-
bis schwanzlos

SPECIAL

Bioinformatik

ÜBERWACHT

RNA unter
dem RADAR



Hettich

LEGACY MEETS FUTURE.

Hettich arbeitet seit über 115 Jahren an der Zukunft der Medizintechnik. Mit langlebigen Zentrifugen, die in der modernen Forschung und Diagnostik nicht nur Probenmaterial beschleunigen, sondern auch den medizinischen Fortschritt. Unter Erfüllung höchster Sicherheitsstandards. Für unsere Vision von einer rundum gesunden Welt.

www.hettichlab.com

WirtschaftsWoche

**WELT
MARKT
FUHRER**

Champion

2022

Andreas Hettich
GmbH & Co. KG
Laborzentrifugen

ADMI

Leibniz-Universität
SS-Colln

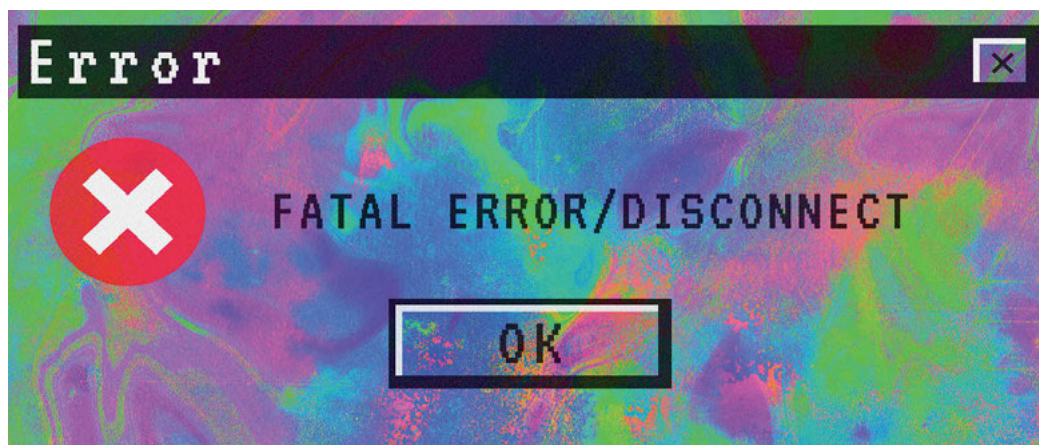


Foto: vanzyst AdobeStock



Liebe Leserinnen und Leser,

gerade kam via *lebensmittelwarnung.de* die Meldung rein, dass der „Work Plus Bolzenschneider 450 mm (18 Zoll), Modellnummer 63418“ mit möglicherweise kanzerogenen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) kontaminiert sei. Vor Schreck hat da wahrscheinlich so mancher Fahrraddieb sein Werkzeug fallen lassen, um sich schleunigst die Hände zu waschen. „Da habe ich beim Kauf wohl einen Fehler gemacht.“ Es wird nicht der einzige Fehler in seinem Leben gewesen sein.

Wir alle machen Fehler, und falsche Kaufentscheidungen sind meist ärgerlich, aber kein Drama. Schließlich soll man aus Fehlern ja angeblich lernen können. Nur was man genau daraus lernen soll, ist nicht immer so leicht herauszufinden. Wer sich zum Beispiel Ende der 1970er-Jahre zum Kauf eines Videorekorders vom Typ „Betamax“ entschieden hatte, landete mit diesem Kauf auf einer einsamen Technik-Insel, auf der er bald mit ansehen musste, wie alle Welt munter VHS-Videos kaufte und tauschte. Der Betamax-Besitzer dagegen musste seinen schweren Betamax-Rekorder zum überlegenen lächelnden VHS-Kumpel tragen, um dort einen der angesagten Spielfilme Scart-to-Scart aufzunehmen. Zum Beispiel „Saturday Night Fever“.

Aber was konnte der Betamax-Käufer aus seinem Fehler lernen? Lieber abwarten und erstmal nichts kaufen? Keine „Star Wars“ auf dem Sofa? Bis der Kampf der Video-Systeme entschieden ist? Das widerspräche dem Zweck der ganzen Sache. Und Zweck hieß: Spaß jetzt und hier.

Bei manchen Fehlern allerdings hört der Spaß auf, auch wenn die Ursachen dafür – genauso wie die Lehren daraus – komplex sind. Der populärste Fehler zurzeit ist der, sich mit der Abhängigkeit von russischen Energieträgern in Putins Spinnennetz begeben zu haben. Die Zerknirschung darüber ist groß. Viele Verantwortliche hüllen sich in Schweigen

(Merkel), versuchen abzuwiegeln (Schröder) – oder üben sich in Selbstbeichtigung. Nicht vergessen dürfen wir aber, dass uns Deutschen die Energielieferungen zu Discounter-Preisen bis heute einen enormen Wohlstand beschert haben. Bislang ist noch kein Politiker mit der Forderung nach alternativen Öl- und Gasquellen in den Wahlkampf gezogen. Klar, keiner hätte ihn je dafür gewählt. So waren denn auch die Stimmen rar, die vor einer zu großen Abhängigkeit gewarnt haben – und wenn überhaupt, waren sie nur sehr leise zu hören. Dass Putin indes wohl doch kein lupenreiner Demokrat ist, wurde in den letzten Jahren zwar unübersehbar – trotzdem haben wir uns mit dieser Situation arrangiert.

Nun sind Machthaber von Ländern, die auf fossilen Energieträgern sitzen, selten Demokraten. Von Iran über Venezuela bis Saudi Arabien. Man könnte fast meinen, die Ausgasungen der Energieträger haben etwas damit zu tun, dass sich dort kleptokratische Systeme



Oligarchen-Geldreserve

etablieren. Gesellschafts-Pheromone, sozusagen. Aber auch das ist kein Spaß, denn sie unterdrücken, zensieren, foltern, morden. Wir alle kennen diese Berichte seit langem, trotzdem machen wir Geschäfte mit diesen Kriminellen. Unsere moralische Beruhigungsspielle hieß bislang: Wandel durch Handel. Verstehen wir jetzt, dass das ein Placebo ist? Und schon immer war?

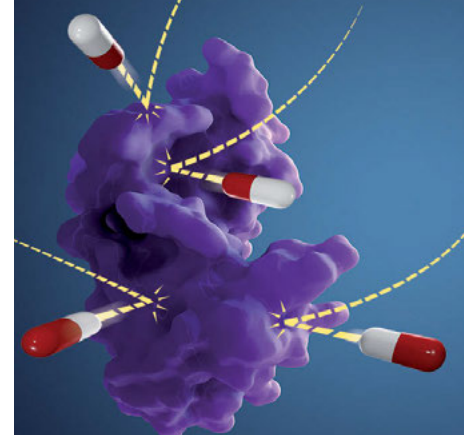
Dass Wandel durch Handel nicht funktioniert, liegt unter anderem daran, dass die

westlichen Demokratien an Strahlkraft in den unterdrückten Ländern verloren haben. Teils ist das durch moralische Desaster – vom Irak-Krieg bis Guantanamo – selbstverschuldet. Vor allem aber haben es die Diktatoren geschafft, das Internet zu kapern, und mit Desinformation und Abschaltungen den Medienkrieg gewonnen. Die Demokratie hat ihn – Stand heute – verloren.

Der bedrückendste Fehler in diesem ganzen Schlamassel ist aber, dass wir Putins faschistische Züge nicht rechtzeitig erkannt haben. Ausgerechnet wir, die wir die Zeichen doch eigentlich kennen müssten: Unterdrückung der Opposition mit Geheimdienstmethoden, schwarze Horden, die auf Andersdenkende einknüppeln, Verhaftungen, Verbot der freien Presse, Gleichschaltung der Restpresse sowie der Justiz und des Parlaments, Dauerpropaganda, Verfolgung und Tötungen von Oppositionellen, Führerkult, Eroberungs- und Stellvertreterkriege gegen Nachbarstaaten (Syrien, Tschetschenien, Georgien, Ukraine), Nationalismus. Wir kennen das alles aus der eigenen unseligen Geschichte. Genau so wie im Übrigen auch die Italiener und die Spanier. Und waren sich hinterher nicht alle einig? Nie wieder! Wehret den Anfängen!

Okay, Fehler erkannt. Und jetzt? Jeder Kriegstag tötet Menschen, und wir versuchen gerade, Putin und seiner Bande zu schaden – möglichst ohne uns selber wehzutun. Gut, dass die Alliierten in den Vierzigerjahren nicht ebenso gedacht haben, als sie uns vom Faschismus befreit haben.

Russische Oligarchen verfügen in Deutschland und vor allem in England über Milliardenwerte an Immobilien, gehalten von Offshore- und Scheinfirmen. Damit haben sie ihr Geld vor europäischen Institutionen rein gewaschen. Das ist ihre Reserve. Da müssen wir ran, das täte ihnen wirklich weh. Das Geld gehört eigentlich den russischen Bürgern, wir sollten es für sie zurücklegen. Aber da tut sich leider nichts.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Bohnen-Monster“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Schweizer Daten zu Frauen in der Wissenschaft
- 11 Frisch gefördert: 3D-Bioprinting / DFG-Schwerpunktprogramme und -Forschungsgruppen

HINTERGRUND



- 12 Undruggables: Neue Waffen, neue Ziele
- 16 Im Corona-Gespräch: Andreas Radbruch ist gegen eine Impfpflicht
- 20 Neurotech – interdisziplinär gegen psychiatrische Erkrankungen

SERIEN



- 23 Erlebnisse einer TA (152): In geheimer Mission
- 24 Wissenschaftsnarr (46): *Tu felix Britannia* reloaded: Wie schön sich Politik in Wissenschaft einmischen kann
- 53 Wirkstoff des Monats (24): Sutimlimab
- 66 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (3): Ich möchte Laborleiter werden

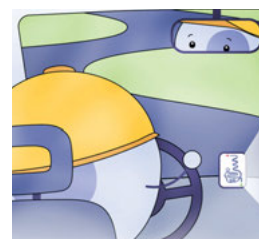
JOURNAL-CLUB



- 27 Journal-Club kompakt
- 28 Mikrobiologie in Furtwangen: Welche Mikroben tummeln sich in Darm, Weihwasser und Co.
- 30 Genomforschung in Dresden: Wie Tierarten unabhängig voneinander ihre Extremitäten verloren
- 32 Stichwort des Monats: Autotomie
- 33 Schöne Biologie: Zyklusvariationen



Während der Evolution gingen Extremitäten nicht nur einmal verloren. Welche Gene beim Gliedmaßen-Verlust eine Rolle spielen, erklärt eine Dresdener Herpetologin ab Seite 30. Im anschließenden Stichwort des Monats geht's um den fluchtbedingten Schwanzabwurf bei Eidechsen, die Autotomie.

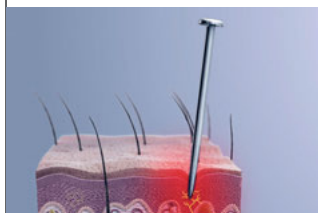


In den Biowissenschaften ist die Expertise von Bioinformatikern mehr denn je gefragt: Sie lösen statistische Probleme bei der Metagenomik und RNA-Seq-Analyse, werten Bilder mit künstlicher Intelligenz aus oder erfinden neue Algorithmen für die computerbasierte Proteinstrukturvorhersage. Ab Seite 38

” Unser Titelthema: Undruggables

Nur wenige Proteine sind mit klassischen Wirkstoffen ansprechbar. Mit neuen Tricks wagen sich Pharmatüftler nun an Moleküle, die bislang als „undruggable“ galten. **Seite 12.**

STATISTIK



- 34 Publikationsanalyse: Anästhesie- und Schmerzforschung

SPECIAL



- Bioinformatik**
- 38 Muster im Transkriptom
- 42 Metagenomik in der U-Bahn
- 46 Computerbasierte Proteinstruktur-Vorhersage
- 50 Firmenporträt LABMaiTe (Freiburg)

WIRTSCHAFT



- 52 Wirtschafts-News
- 54 Corona-Chance genutzt: Tech-Firmen erschließen neuen Markt
- 58 Produktübersicht: Transfektions-Systeme
- 68 Neue Produkte

SONSTIGES

- 26 Impressum
- 57 Preisrätsel: Der Kopfarbeiter
- 75 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

METHODEN



- 64 Neulich an der Bench: RNA unter dem RADAR

SERVICE

- 69 Kongresse
- 71 Fortbildungen
- 73 Stellenmarkt



Das Enzym Adenosine Deaminase Acting on RNA (ADAR) nutzen Forscher als Editing-Werkzeug, mit dem sie auf endogenen Transkripten Adenin gegen ein Guanin tauschen. Man kann den Spieß aber auch umdrehen und mit reprogrammierbaren ADAR-Sensoren endogene Transkripte nachweisen. **Seite 64**

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Ch
romat
ogra
phie

Kapitel Markkraft

Richtig trennen
geht nur mit **ROTH.**

Trennen ist so einfach, wenn man sich auf die Produkte voll und ganz verlassen kann. Wir versorgen Sie mit allem, was Sie für die **Chromatographie** brauchen – innerhalb von 24 Stunden.

Jetzt bestellen:
carloth.de

Ihr Partner für die
Chromatographie.





©goetzinger+komplizen

EGGzelente Angebote finden Sie auf carlroth.de

Bohnen-Monster

Detail eines Leinwand-Unholds für den nächsten Fantasy-Schocker? Falsch! „Nur“ die Makro-Aufnahme einer keimenden Mungbohne (*Vigna radiata*). (Aufgenommen von Reynante Martinez, Iba, Philippinen)



Forscher Ernst

von Rafael Florés

JUNGE, HEUTE BERÜHRT MICH DEIN BESCHIEDENES AUFTRETEN GANZ BESONDERS. ANGESICHTS DIESES BARBARISCHEN KRIEGES SYMBOLISIERST DU GERADEZU DIE TUGENDEN DER FORSCHUNG: NEUGIERDE, VERNUNFT SOWIE FRIEDLICHE UND EHRLICHE ARBEIT. MACH' WEITER SO, DU BIST UNSERE HOFFNUNG!





Schneller publizieren mit Proteintech

Proteintech Antikörper und Produkte haben über 130.000 Zitate in wissenschaftlichen Publikationen. Wir garantieren eine kurze Lieferzeit, da die Produkte von unserem deutschen Standort am selben Tag verschickt werden.



Unsere Antikörper gegen 13.000 humane Proteine werden von uns selbst hergestellt und validiert.



Zytokine und Wachstumsfaktoren exprimiert in humanen Zellen

Rekombinante Proteine (RUO und GMP) von HumanKine werden in HEK293 Zellen exprimiert.



Nano-Traps für die Immunpräzipitation (IP)

Hochwertige und validierte Nanobody-basierte Reagenzien für optimale Ergebnisse in der IP und Co-IP.

Bestellen Sie Ihre kostenlose Probe

Wählen Sie zwischen

- einem Proteintech Antikörper (20µl)
- einer ChromoTek Nano-Trap (2 Reaktionen)
- einem HumanKine Zytokin oder Wachstumsfaktor (5µg/10µg)

Es gelten unsere AGBs



Bitte scannen



Inkubiert

Eines war komisch mit Mendel: Wer auch immer in der Folgezeit die Zahlenverhältnisse seiner Vererbungsregeln in weiteren Kreuzungsversuchen zu reproduzieren versuchte – derart klare Resultate wie der Brünner Mönch in seinem Klostergarten bekam keiner mehr hin. 1936 sprach es der englische Mathematiker und Genetiker Ronald A. Fisher daher aus: Mendels Resultate seien zu gut, um wahr zu sein. Fisher hatte berechnet, dass Mendel rein statistisch nur einmal in 30.000 Wiederholungen derart ideale Verhältnisse erhalten würde, wie er sie berichtet hatte.

Hatte Mendel, der Mönch, also gefälscht? Das glaubte Fisher nicht. Vielmehr nahm er den Widerspruch als Beleg, dass Mendel seine Ideen bereits fertig im Kopf hatte, bevor er seine Experimente durchführte. Stand demnach ein typischer Fall von Verzerrung durch Bias am Beginn von Mendels Vererbungsregeln?

Bei dessen Versuchen könnte allerdings noch ein anderes Phänomen mitgespielt haben, das sich ebenfalls erst nach und nach in der Wissenschaft offenbarte: der sogenannte „Decline Effect“. Diesem fällt man zum Opfer, wenn die ersten Experimente ein klares Signal liefern, das jedoch mit zunehmender Datenmenge aus weiteren Experimenten wieder deutlich unschärfer wird. Insbesondere Wirkstoffkandidaten erleiden immer wieder dieses Schicksal: Erst großer Effekt – und bei weiteren Prüfungen dann großer Schwund.

Doch wie kommt's? Der Statistiker John Ioannidis erklärte es so: Insbesondere bei neuen Fragen ist die frühe Forschung in der Regel klein – und liefert daher gerne extreme Ergebnisse, die die ursprüngliche Idee übermäßig unterstützen. Auch bei frühen Bestätigungsstudien ist das häufig noch der Fall. Später allerdings, wenn Studien mit immer größeren Probenzahlen durchgeführt werden, zeigen die Ergebnisse oft die berühmte Regression zum Mittelwert – sodass eine Wiederholung der extremen Resultate aus den Pionierexperimenten mehr oder weniger misslingt.

Mendel aber könnte von diesem Effekt eher profitiert haben: Womöglich bot sich ihm die Mathematik der Vererbungsregeln gerade wegen der vergleichsweise kleinen Fallzahlen an mühsam handverlesenen Erbsen in einer Klarheit dar, wie die große, weite Welt sie in all ihrer Unschärfe nur selten offenbart.

Ralf Neumann

Fokussiert

Schweizer Daten zu Frauen in der Wissenschaft

Löchrige Pipeline

Regelmäßig fragen wir hier im Heft: „Kennen Sie sie/ihn?“ (in dieser Ausgabe auf Seite 57) Immer abwechselnd gilt es dabei, eine außergewöhnliche Forscherin oder einen bemerkenswerten Forscher der vergangenen Jahrzehnte zu errätseln. Was dabei auffällt: Fast alle auf diese Weise porträtierten Wissenschaftlerinnen bieten gleichsam eindrucksvolle Beispiele, wie schwer es in diesen vergangenen Zeiten selbst Frauen mit außerordentlichen Qualitäten gemacht wurde, sich in der Männer-dominierten Wissenschaft adäquat durchzusetzen.

Das ist bis heute besser geworden, keine Frage. Dennoch bleibt hinsichtlich angemessener und gleichberechtigter Karrieremöglichkeiten für Frauen in den Lebenswissenschaften offenbar weiterhin Luft nach oben.

Demonstriert wird dies wieder einmal neu durch Daten des Schweizer Bundesamts für Statistik aus dem Jahr 2020. Unter dem Titel „Gender Monitoring (Teil 2): Je höher die Karrierestufe, desto weniger Frauen“ fasst der Schweizerische Nationalfonds (SNF) dessen Ergebnisse folgendermaßen zusammen:



Illustr.: UPenn

„Der Rückgang des Frauenanteils auf den akademischen Karrierestufen wird auch als Leaky Pipeline bezeichnet, als undichte oder leckende Rohrleitung. Die Daten des Bundesamtes für Statistik (BFS) aus dem Jahr 2020 zeigen ein eindeutiges Bild: An den Universitäten und ETH ist die Leaky Pipeline ausgeprägt – und zwar in allen Fachbereichen.“

So waren 2020 über das gesamte Studium in den Lebenswissenschaften Frauen noch in der Mehrheit, um dann über die einzelnen akademischen Karrierestufen bis hin zur Professur auf einen Anteil von nur noch 23 Prozent zusammenzuschrumpfen.

Ein ähnliches Bild zeichnen die Schweizer Daten zu den Anträgen auf die einzelnen För-

derinstrumente, die der SNF für die verschiedenen akademischen Karrierestufen installiert hat: Beim Förderinstrument „DocMobility“ für Doktorandinnen und Doktoranden sind Ersthörer mit 60 Prozent in der Mehrheit, bei der reinen Projektförderung für „fertige“ Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler liegt der Frauenanteil nur noch bei 26 Prozent.

Kulturwandel nötig

Der SNF bilanziert daher: „Die Leaky Pipeline ist also auch bei den Förderinstrumenten des SNF ausgeprägt. Der Anteil an Forscherinnen, die ein Gesuch um Finanzierung einreichen, ist auf den späteren Karrierestufen zu gering. Mit einer Reihe von Maßnahmen versuchen wir seit einigen Jahren dies zu ändern. Dazu gehören zum Beispiel zusätzliche finanzielle Leistungen für Eltern, oder dass wir in SNF-unterstützten Projekten Teilzeitarbeit ermöglichen. Wir fördern ebenfalls explizit Professuren von Frauen. Die Wirkung dieser Maßnahmen beobachten wir genau und werten sie aus. Zusammen mit den Maßnah-

men der Hochschulen sollen sie dazu führen, dass mehr Frauen eine Karriere in der Wissenschaft verfolgen.“

Die Absichten sind lobenswert, aber ob die konkreten Maßnahmen tatsächlich ausreichen, um die Löcher in der „Frauen-Pipeline“ besser zu stopfen? Wohl kaum. Denn neben struktu-

rellen Änderungen dürfte dafür vielmehr auch ein Kulturwandel in den Köpfen vonnöten sein. Kurz zuvor hatte beispielsweise eine Umfrage zum Thema in Deutschland ergeben, dass offenbar immer noch vielfach automatisch davon ausgegangen wird, dass junge Wissenschaftlerinnen die Forschung sowieso irgendwann vorzeitig verlassen wollen – und sich daher wohl kaum so engagieren würden wie ihre männlichen Kollegen. Ironischerweise lieferte dieselbe Umfrage an anderer Stelle jedoch das genaue Gegenteil als „reales“ Ergebnis: Dass Frauen heutzutage ein hohes Interesse an Forschung aufbringen und daher durchaus eine wissenschaftliche Karriere anstreben.

Ralf Neumann

Frisch gefördert

Bundeswissenschaftsministerium (BMBF)

Direkt aufs Auge

Mit knapp 2,2 Millionen Euro fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in seinem Wettbewerb „Nano-MatFutur“ die Juniorprofessorin **Daniela Duarte Campos**, um ihr Projekt zum **3D-Bioprinting** von menschlicher Hornhaut voranzutreiben. Mit ihrer Gruppe arbeitet die Portugiesin am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg – und fungiert unter anderem auch als „Principal Investigator“ im Exzellenzcluster „3D Matter Made to Order“, der gemeinsam von der Universität Heidelberg und dem Karls-



Foto: privat

Daniela Duarte Campos

ruher Institut für Technologie (KIT) getragen wird.

Daniela Duarte Campos möchte das Abstoßungsproblem bei Hornhauttransplantationen umgehen, indem sie patienteneigene Zellen vermehrt, einem neu entwickelten Hydrogel beimischt – und das so gezüchtete Hornhautgewebe mit einem speziellen 3D-Drucker direkt auf das Auge betroffener Patienten druckt. Momen-

tan steht jedoch erst mal die Prüfung des Konzepts mit kultivierten menschlichen Zellen und präklinischen Modellen an. -RN-

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Dreieinhalb von 17 für die Life Sciences

Neigt sich die lange Zeit der üppigen Förderanteile für medizinische und biologische Forschung im Vergleich mit anderen Disziplinen langsam aber sicher dem Ende zu?

Der Blick auf die frisch bewilligten Projekte im Rahmen der DFG-Schwerpunktprogramme und -Forschungsgruppen könnte solch dunkle Ahnungen durchaus aufkommen lassen. Gerade hat die DFG für 2023 die Einrichtung von acht neuen Schwerpunktprogrammen verkündet und lässt für diese in den ersten drei Jahren 53 Millionen Euro springen. Doch nur zwei davon starten in den Life Sciences – und zwar:

» „LOOPS: Kortiko-subkortikale Interaktionen für adaptive Wahrnehmung“ mit **Livia de Hoz** von der Berliner Charité-Universitätsmedizin als Koordinatorin; und

» „CodeChi – Chitin, Chitosan und Chito-Oligosaccharide und ihre Interaktion mit Proteinen der extrazellulären Matrix und zellulärer Signalwege“ mit Koordinator **Hans Merzendorfer** von der Universität Siegen.

Vor genau einem Jahr bewilligte die DFG noch vier von 13 Schwerpunktprogrammen für Life-Science-Projekte, vor fünf Jahren betrug die Quote fünf von 17 – und vor zehn Jahren waren es drei von 10.

Noch kein wirklicher Abwärtstrend, aber nehmen wir jetzt die Forschungsgruppen dazu. Neun neue Projekte inklusive 38 Millionen Euro Fördergelder hat die DFG frisch bewilligt,

gerade mal eines davon kann man klar den Life Sciences zurechnen:

» „Translationale Polytraumaforschung zur Bereitstellung diagnostischer und therapeutischer Instrumente zur Verbesserung des Outcome“ mit ihrem Sprecher **Ingo Marzi** von der Universität Frankfurt/Main.

Allenfalls wenn man den Begriff „Life Sciences“ sehr weit dehnt, könnte man noch die folgende umweltwissenschaftliche Forschungsgruppe hinzuzählen:

» „Humusaufgabe: Funktionsweise, Dynamik und Vulnerabilität im Wandel“ mit der Freiburger Bodenökologin **Friederike Lang** als Sprecherin.

Wieder zum Vergleich: Vor genau einem Jahr stammten fünf von 10 neuen Forschungsgruppen aus den Life Sciences, vor fünf Jahren waren es drei von 6 – und vor zehn Jahren betrug die Quote drei von 7. Hier ist der Abwärtstrend demnach schon deutlicher ausgeprägt.

Interessant wird es nun bei den Sonderforschungsbereichen (SFB) werden. Vor zehn Jahren kamen ganze zwölf der insgesamt 20 bewilligten SFBs aus den Life Sciences; vor fünf Jahren waren es acht von 15 – und vor einem Jahr immer noch sechs von 11 SFBs. Hier strichen die Life Sciences also jedes Mal mehr als die Hälfte der bewilligten Projekte samt Fördergelder ein. Im Mai wird die DFG die Ergebnisse der nächsten SFB-Bewilligungsrunde bekannt geben. Wir sind gespannt! -RN-

Preise kompakt

» Mit ihrem diesjährigen **Brain Prize** ehrt die dänische Lundbeck-Foundation drei Forscher-Persönlichkeiten, die allesamt neuronale Netzwerke zur Bewegungssteuerung studieren: **Ole Kiehn** von der Universität Kopenhagen, **Martyn Goulding** vom US-amerikanischen **Salk Institute for Biological Studies** und – als glückliche Dritte im Bunde – die Baslerin **Silvia Arber**. Mit ihrem Team am dortigen Biozentrum der Universität und am **Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research** widmet sie sich insbesondere der Frage, wie das Nervensystem mittels spezifischer Nervenzellen das große Repertoire von einfachen bis hin zu sehr komplexen Bewegungsabläufen steuert. Zuletzt konnten sie ihre Ergebnisse in eine umfassende Karte der Nervenzellen und Netzwerke im Hirnstamm zusammenführen, die dokumentiert, welche Nervenverbindungen die Körperhaltung, das Gehen sowie die Feinmotorik von Arm und Hand steuern.

» Vier Forscherinnen und sechs Forscher erhalten am 3. Mai den **Heinz-Maier-Leibnitz-Preis** der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Der Preis ist zur besonderen Förderung wissenschaftlicher Persönlichkeiten in einem frühen Karrierestadium gedacht und mit jeweils 20.000 Euro dotiert.

Die folgenden drei Preisträger arbeiten in den Life Sciences:

» **Julijana Gjorgjieva** vom Max-Planck-Institut für Hirnforschung in Frankfurt/Main sowie der Technischen Universität München versucht, mit computergestützten und mathematischen Ansätzen zu verstehen, wie sich neuronale Schaltkreise von Säugetieren selbst organisieren.

» **Maïke Hofmann** untersucht am Universitätsklinikum Freiburg die Rollen verschiedener T-Zell-Populationen bei der Infektionsabwehr von Hepatitis-Viren – sowie neuerdings auch von SARS-CoV-2.

» **Andreas Horn** von der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Harvard Medical School in Boston durchforstet mit modernsten Bildgebungsmethoden neuronale Netzwerke im Gehirn – mit dem Ziel, die „tiefe Hirnstimulation“ besser zu verstehen. -RN-

UNDRUGGABLES

Neue Waffen, neue Ziele

Nur wenige Proteine sind mit klassischen Wirkstoffen ansprechbar. Mit neuen Tricks wagen sich Pharmatüftler nun an Moleküle, die bislang als „undruggable“ galten.

Malen wir uns einen idealen Wirkstoff aus: Er steckt in einer Tablette, die wir nur schlucken müssen, wird problemlos resorbiert und greift im Körper sehr gezielt in den Prozess ein, der uns krank macht. Natürlich ohne unangenehme oder gar schädliche Nebenwirkungen. Heute stellen wir uns darunter eine Substanz vor, die an ein Biomolekül bindet und dessen Funktion entweder bremst oder verstärkt. Früher hat vor allem der Zufall darüber entschieden, dass einem Pharmaforscher solch ein Wirkstoff in die Hände fiel. Dann ging der Trend mehr und mehr zum zielgerichteten Design von Arzneistoffen.

Ein Beispiel ist die Geschichte von Antidepressiva: Als Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) fasst man Wirkstoffe zusammen, die gegen Depressionen und Angststörungen verschrieben werden und auf serotonerge Neuronen wirken. Diese Neuronen

geben bei Aktivierung den Neurotransmitter Serotonin in den synaptischen Spalt ab, der dann postsynaptisch an Serotonin-Rezeptoren bindet. Die serotonergen Neurone nehmen das Serotonin aus dem synaptischen Spalt aber wieder auf – dank der Serotonintransporter in der präsynaptischen Membran.

Vom Zufall geleitet

Ein SSRI bindet an den Serotonintransporter und verringert dessen Affinität zum Serotonin. Der Neurotransmitter verbleibt also länger im synaptischen Spalt. Faktisch verstärkt ein SSRI so die Wirkung von Serotonin, indem es auf ein einziges Zielmolekül einwirkt. Dieses Konzept nach dem Motto „One Target, One Drug“ perfektionieren Pharmawentwickler seit den 1970er-Jahren. Fast immer, wenn man heute von „rationalem Wirkstoff-

design“ spricht, meint man die Suche nach einem pharmakologischen Werkzeug gegen ein ausgewähltes Ziel.

Als Voraussetzung gilt natürlich ein Grundwissen über zelluläre Signalwege und biochemische Interaktionen in der Zelle. Zuvor waren pharmakologische Durchbrüche vor allem Glückssache: Man musste schauen, ob eine Substanz einen gewünschten Effekt hatte oder nicht. Welche Interaktion biochemisch stattfand, wusste man nicht. Im Idealfall konnte man Substanzen an Zellen, Geweben oder Tieren testen. Hatte man dann einen Wirkstoff zur Hand, hieß das also nicht, dass der Mechanismus dahinter verstanden war. Es funktioniert und hat kaum Nebenwirkungen – das genügt!

Auch die Geschichte der Antidepressiva begann im Blindflug. In den 1950er-Jahren hatte man für bestimmte Substanzen eine stimmungsaufhellende Wirkung beobachtet. Ent-



Illustr.: Juliet Merz

sprechend ihrer chemischen Struktur nannte man sie trizyklische Antidepressiva. Erst später kamen Hypothesen darüber auf, was neurobiologisch hinter Depressionen stecken könnten. In Studien zeigte sich, dass gleich mehrere Neurotransmitter-Systeme über die Trizyklika und die zeitgleich aufgekommenen Monoaminoxidase-Hemmer beeinflusst werden. So setzte sich in den 1960ern die „monoaminerge Hypothese“ durch, wonach ein Ungleichgewicht der Monoamine ursächlich für die Depression sein sollte.

Daraufhin setzten einige Pharmakonzerne auf Serotonin. Sie screenen nach Substanzen, die an den Serotonintransporter binden, und fanden unter anderem Fluoxetin (besser bekannt als Prozac). Seit Mitte der 1980er-Jahre ist Fluoxetin auf dem Markt und zeigte damals eine ähnliche Wirkung wie die Monoaminoxidase-Hemmer – allerdings mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil (zur Geschichte und Wirkung siehe *Expert. Opin. Drug Discov.* 9(5): 567-78).

Zur Wahrheit gehört aber auch: Wie genau es zur antidepressiven Wirkung kommt, ist noch immer unklar. Denn während der pharmakologisch gut verstandene Serotonin-verstärkende Effekt der SSRI sofort einsetzt, kann es Wochen dauern, bis der Patient von der Therapie profitiert. Offensichtlich spielen hier neuroplastische Effekte die entscheidende Rolle, die durch eine veränderte Serotonin-Verfügbarkeit im synaptischen Spalt angestoßen werden.

Trotzdem zeigt das Beispiel, wie sich die Suche nach neuen Substanzen verändert hat. Raymond Deshaies, tätig am Caltech in Pasadena (USA) und Senior Vice President bei Amgen, schreibt in einem Review aus dem Jahr 2020 von vier transformierenden Wellen der biopharmazeutischen Industrie (*Nature* 580(7803): 329-38). Als beispielhaft für die erste Welle nennt er den Erfolg von Bayer mit Aspirin. Substanzen, häufig aus Naturstoffen, wie im Fall der Acetylsalicylsäure ein Extrakt der Weidenrinde, haben einen Effekt auf Organismen oder Gewebe – also schaut man nach, welche chemische Verbindung dahinter steckt und wie sie sich industriell herstellen lässt.

In der zweiten Welle profitierten die Entwickler von den Erkenntnissen zu Signalwegen in der Zelle und welche Proteine daran beteiligt sind. Jetzt hatte man wortwörtlich ein Ziel vor Augen: Nämlich ein Biomolekül, das man mit einem Wirkstoff erreichen will. Die Entwicklung der Antidepressiva markiert also den Übergang zwischen erster und zweiter Welle. Mit der dritten Welle traten dann rekombinante Proteine auf den Plan. Hierunter fallen auch die Antikörper, die aus der Krebstherapie nicht mehr wegzudenken sind.

In der Praxis stellt sich aber heraus, dass sich die allermeisten Proteine nicht als pharmakologische Ziele im herkömmlichen Sinne eignen. Man spricht von „Undruggable Targets“, und sie dürften mindestens achtzig Prozent unseres Proteoms ausmachen. Pessimistische Schätzungen gehen davon aus, dass sogar nur ein bis zwei Prozent aller Proteine als pharmakologisch ansprechbar infrage kommen.

Man mag sich fragen: Wie kann ein Protein, das wichtig im Krankheitsgeschehen ist, undruggable sein? Schließlich muss es ja eine relevante Aufgabe erfüllen und folglich auch spezifische Eigenschaften haben. Und diese Eigenschaften müssen sich irgendwie in der chemischen Interaktion widerspiegeln. Oder umgekehrt gefragt: Was macht ein Protein denn überhaupt zu einem geeigneten pharmakologischen Ziel?

Klassische Small Molecules passen besonders gut in Taschen oder Falten eines Proteins, dort, wo hydrophobe Flächen nach innen gestülpt, aber trotzdem noch erreichbar sind. Nun ist es aber nicht damit getan, dass ein kleines Molekül einfach irgendwo passt; es muss das Zielmolekül auch beeinflussen. Deshalb setzt sich ein kleines Molekül entweder direkt in ein enzymatisches Zentrum, oder die Bindung modifiziert das Protein allosterisch. Der Wirkstoff muss also auch an einer funktionellen Stellschraube seines Ziels drehen.

Induzierte Nähe

Doch längst nicht alle Proteine haben solch einen lokal begrenzten „Knopf“ zum Draufdrücken. Denken wir etwa an einen Transkriptionsfaktor, der DNA bindet: Hier sind nicht einzelne hydrophobe Mulden für die Bindung relevant, sondern die Interaktion mit der DNA erfolgt über eine weite Fläche hinweg. Klassische Small Molecules können hier nichts ausrichten, sie würden an solch einem großen Molekül einfach zu wenig verändern.

„Proteine mit großen Interaktionsflächen haben viele schwache Interaktionen; das kann man mit einem kleinen Molekül leider nicht gut adressieren“, erklärt Manfred Jung vom Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Freiburg. „Im Prinzip sollte man natürlich in der Lage sein, gegen jedes Protein einen Antikörper zu finden, aber bei einem intrazellulären Target stellt sich dann die Frage: Gelangt dieser Antikörper überhaupt dorthin?“ Jung bezieht den Begriff „undruggable“ daher vor allem auf den Einsatz von Small Molecules. Außerdem relativiert er die Bezeichnung und spricht lieber von „bis jetzt undruggable“. So habe man gegen KRAS, das lange als pharmakologisch nicht ansprechbar galt, inzwischen doch einen Wirkstoff gefunden (dazu später mehr).

Neben dem klassischen Wirkstoff, der nicht nur ans Ziel bindet, sondern dort auch einen funktionellen Einfluss ausübt, gibt es noch andere Möglichkeiten: Ein verabreichtes Molekül kann ja auch an ein Protein binden, ohne dort eine relevante Veränderung zu bewirken. Wenn dieser Wirkstoff aber zusätzlich noch eine Affinität zu einem zweiten Protein zeigt, so lässt sich doch wieder ein gezielter Prozess anstoßen. „Der Oberbegriff dafür lautet Proximity Pharmacology“, erklärt Jung. „Man versucht also, zwei Proteine in die Nähe zueinander zu bringen.“ Oft ist auch von Induced Proximity die Rede, vielleicht am besten übersetzbar mit „induzierter Nähe“. Deshaies schreibt im oben genannten Review von einer aktuell stattfindenden „vierten Welle“ in der pharmazeutischen Industrie. One Target, One Drug ist nicht länger ein Dogma. Stattdessen designiert man gezielt bi- oder sogar multispezifische Moleküle.

Derzeit arbeiten Forscher gern mit bifunktionalen Molekülen, deren eines Ende an eine E3-Ubiquitin-Ligase bindet. E3-Ligasen wiederum sorgen dafür, dass Proteine mit Ubiquitinen markiert werden; und ubiquitinierte Proteine gelangen ins Proteasom, das sie abbaut. Das andere Ende des Wirkstoffs ist dann auf ein ausgewähltes Zielprotein hin angepasst, das am Krankheitsgeschehen beteiligt ist und entfernt werden soll. Es wird dadurch in die Nähe der E3-Ligase gebracht. „Dann bekommt es sozusagen ein Post-it für die Verschrottung“, veranschaulicht Jung die Idee.

Einen Wirkstoff, der ein Target zu einer Ubiquitin-Ligase lenkt, nennt man Proteolysis-Targeting Chimera, oder kurz: PROTAC. Erstmals erwähnt werden PROTACs 2001. Die Autoren stellten damals schon in Aussicht, auf diese Weise künftig krankheitsauslösende Proteine für den Abbau markieren zu können (*PNAS* 98(15): 8554-9). Allerdings war schon Jahrzehnte zuvor ein Medikament auf dem Markt, das genau dieses damals unbekanntes Wirkprinzip ausnutzte: Thalidomid, besser bekannt unter dem Handelsnamen Contergan. Das Molekül bindet die Ubiquitin-Ligase Cereblon und gleichzeitig die Transkriptionsfaktoren IKZF1 und IKZF3. Mutationen solcher Zinkfinger-Proteine sind inzwischen gehäuft bei bestimmten Leukämien aufgefallen, weshalb Thalidomid heute wieder ein Stück weit rehabilitiert ist und zum Beispiel gegen das Multiple Myelom zum Einsatz kommt. Allerdings deckte erst eine Reihe von Studien ab den 2010er-Jahren das eigentliche Wirkprinzip von Thalidomid auf.

Heute setzt man Derivate des Thalidomids für den PROTAC-Baukasten ein, um daraus Moleküle gegen neue Ziele zu designen. „Ein anderes Protein ist VHL, der Von-Hippel-Lindau-Faktor“, ergänzt Jung, „auch dazu gibt

es passende Ubiquitin-Ligasen“ Es gebe einige weitere Ligase-bindende Moleküle, doch Thalidomid und VHL seien in der akademischen Forschung die gängigsten. Am anderen Ende des PROTACs sitzt dann der Baustein, der auf das therapeutisch relevante Ziel passt. Nicht immer muss man hier das Rad neu erfinden, sondern kann auch auf bereits bekannte Small Molecules zurückgreifen. „Hat eine Firma bereits einen Kinase-Hemmer auf dem Markt oder in der Entwicklung, kann sie daraus prinzipiell auch einen PROTAC machen“, nennt Jung ein Beispiel.

PROTACs bieten gerade gegen die Undruggables neue Möglichkeiten, weiß Jung. „Gibt es zum Beispiel bei einer Protein-Protein-Wechselwirkung eine große Interaktionsfläche, so war man bislang limitiert, weil man diese nicht mit einem kleinen Molekül targeten kann. Aber ein PROTAC muss ja gar nicht an eine Active Site binden!“ Denn der eigentliche Effektor ist ja die Ubiquitin-Ligase, die das Label zum Abbau am Zielmolekül anbringt. „Natürlich brauche ich noch eine Druggable Binding Site, aber es muss nicht das aktive Zentrum sein.“

Den Werkzeugkasten erweitern

Auch Jungs Freiburger Gruppe arbeitet mit PROTACs. Er und sein Team interessieren sich für die epigenetische Regulation sowie damit assoziierte Erkrankungen und beteiligen sich am Sonderforschungsbereich „Medizinische Epigenetik“. Sie suchen Möglichkeiten, Histon-modifizierende Enzyme gezielt zu blockieren. Und dafür nutzen die Freiburger neben klassischen Inhibitoren auch PROTACs. „Wir haben Modellsysteme, an denen wir viel geforscht haben“, spricht Jung über Enzyme, die ihn interessieren. „Für die hatten wir zum Teil schon gute Liganden, und die haben wir dann zu PROTACs umgebaut.“ Das sei ein Baukastensystem, für das man Komponenten auch kommerziell erwerben kann. So etwa die sogenannten Linker oder Spacer, die jeweils den Ligase-bindenden Teil und den Liganden für das Zielprotein zusammenhalten. „Wir haben aber auch schon von Null an PROTACs neu aufgebaut“, berichtet Jung.

Für das Design der PROTACs arbeitet Jung mit der Gruppe um Wolfgang Sippl von der Uni Halle-Wittenberg zusammen. Die Linker-Chemie sei dabei manchmal eine Herausforderung, denn schließlich dürfen sich die Bauteile des PROTACs nicht gegenseitig stören, müssen aber dennoch beide Proteine nah genug zueinander bringen, damit diese wechselwirken können. Zwar sind die PROTACs kleiner als Antikörper, aber für ein Small Molecule trotzdem sehr groß. „Als Faustregel nennt die sogenannte Rule of Five ein Molekülgewicht

von höchstens 500 Dalton für einen Wirkstoff, der oral bioverfügbar ist“, erklärt Jung. „PROTACs aber haben typischerweise ein Molekulargewicht von um die 1.000 bis 1.200 Dalton und sind damit in der obersten Gewichtsklasse. Trotzdem gibt es oral verfügbare PROTACs und sogar einige in klinischen Studien.“ Aber es stelle sich immer die Frage, wie gut ein PROTAC auch in die Zelle gelangt.

Jung sieht seine Arbeitsgruppe in der anwendungsorientierten Grundlagenforschung. Zum Beispiel untersucht er Sirtuine, die als Histon-Deacetylasen das Chromatin beeinflussen. „Sirtuin 2 wirkt, wie wahrscheinlich viele der epigenetischen Enzyme, auch auf Nicht-Histonproteine“, erläutert Jung und nennt Tubulin als weiteres Ziel von Sirtuin 2 (Sir2). 2017 stellte seine Gruppe ein PROTAC gegen Sir2 vor, das ein Thalidomid-Derivat verwendet (*J. Med. Chem.* 61(2): 482-91). „Das war der erste PROTAC für eine Lysin-Deacetylase“, freut sich der Freiburger Forscher. 2020 zeigten er und seine Kollegen dann, dass auch andere Ubiquitin-Ligasen geeignet sind, um über PROTACs Sir2 für das Proteasom zu markieren (*ChemBiochem.* 21(23): 3371-6). „Es geht ja auch darum, den Werkzeugkasten für die PROTACs größer zu machen“, so Jung.

„Zudem konnten wir zeigen, dass das Mikrotubuli-Grundgerüst in seiner mikroskopischen Struktur anders ist, je nach dem, ob man einen klassischen Hemmstoff oder einen PROTAC verwendet“, erläutert Jung eine weitere Beobachtung. „Funktionell können wir das noch nicht interpretieren und wissen auch nicht, ob das eine therapeutische Bedeutung hat, aber es ist eben wichtig zu wissen, dass es diese unterschiedlichen Effekte gibt.“ Sirtuine werden nämlich unter anderem in Verbindung gebracht mit Typ-2-Diabetes, Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen.

Neben dem Proteasom kann man auch weitere Abbauwege nutzen. Das Team um Carolyn Bertozzi an der Stanford University entwickelt zum Beispiel LYTACs – analog zu den PROTACs steht dieses Akronym für Lysosome-Targeting Chimeras. LYTACs zielen auf extrazelluläre Proteine. Die könnte man zwar über Antikörper erreichen und ihre Funktion blockieren, doch wenn das Protein als Ganzes stört, lösen Antikörper dieses Problem nicht. Stattdessen bindet ein LYTAC sein Zielmolekül an die Zellmembran und markiert es dort für die Endozytose und den Abbau in einem Lysosom (*Cell Chem. Biol.* 28(7): 1072-80).

Diese neue Philosophie, über einen Arzneistoff zwei oder mehr Biomoleküle zusammenzubringen, taucht unter verschiedenen Schlagworten in der Literatur auf. Forscher schreiben von Molecular Glues, die Proteine regelrecht „zusammenkleben“, und von Matchmakers oder Tetherbodies. In einer Newsmeldung

vom 18. März 2021 gibt der kanadische Wissenschaftsjournalist Asher Mullard eine Übersicht über Targeted Protein Degraders in klinischen Studien (*Nat. Rev. Drug Discov.* 20: 247-50). Als Pionier brachte Arvinas 2019 den ersten PROTAC in eine klinische Studie der Phase 1: Dieser PROTAC induziert den Abbau des Androgen-Rezeptors und wird gegen Prostatakrebs eingesetzt. Weitere klinische Studien mit „Degradern“ laufen zum Beispiel gegen Brustkrebs, verschiedene Leukämien, Sarkome und Autoimmunerkrankungen.

Ein Vorteil speziell bei einigen PROTACs kann darin bestehen, dass sie als Katalysator wirken: Sie werden dann nicht aufgebraucht oder sind für ein Zielprotein dauerhaft in Beschlag genommen, sondern ein und dasselbe Molekül kann mehrere Proteine nacheinander für den Abbau markieren. Hier könnte man also mit niedrigeren Dosierungen auskommen und Nebenwirkungen vermeiden, auch wenn Jung diesen Punkt relativiert: „Es gibt ja auch PROTACs, die irreversibel binden. Und unter denen, die reversibel binden und wie ein Enzym katalytisch wirken, haben wir auch Beispiele, die schlechter funktionieren als der ursprüngliche Hemmstoff, weil die Zelle das Protein wieder zu schnell nachliefert.“

PROTACs können im Einzelfall also sehr unterschiedlich performen, auch wenn das Grundprinzip dahinter gleich ist.

Inhibitor impossible

Doch auch bei den klassischen Inhibitoren gibt es immer noch Fortschritte und Überraschungen. Frustrierend ist das Etikett „undruggable“ seit jeher für die Onkologen und natürlich die betroffenen Patienten. So etwa bei KRAS, weiß der Internist und Krebsforscher Matthias Scheffler aus eigener Erfahrung zu berichten. Er ist Teil der LCGC, der Lung Cancer Group Cologne, an der Kölner Uniklinik und betreut Lungenkrebspatienten. „Wir sind eine Studiengruppe, aber klinisch orientiert“, erläutert Scheffler seine Arbeit, „und wir möchten personalisierte Therapiekonzepte anbieten und schauen uns die Mutationen der einzelnen Patienten an“. Dabei fällt immer wieder KRAS auf: „Man kann sagen, zwischen einem Viertel und einem Drittel der Lungenkrebspatienten haben eine KRAS-Mutation.“

KRAS ist eine GTPase und als knapp 300 Aminosäuren kleines Protein auf den ersten Blick recht unspektakulär. Es erfüllt seine Funktion im Zellinneren in der Nähe der Membran und kann im Zusammenspiel mit einigen anderen Proteinen über den EGF-Rezeptor aktiviert werden, wenn außerhalb der Zelle EGF bindet. „Und dann hat KRAS eigentlich nur die Aufgabe, GTP zu binden, um weitere Signaltransduktionen in die Wege zu leiten“, so

Scheffler. Vor allem zwei Pathways seien wichtig: Über RAF, MEK und ERK oder aber AKT und mTOR gelangt ein Signal bis in den Zellkern. Mit GTP ist KRAS aktiv, mit GDP inaktiv.

Bestimmte Mutationen können nun bewirken, dass GTP dauerhaft gebunden bleibt. „Wir sagen dann, das Protein wird Liganden-unabhängig – da brauchen Sie also gar nicht erst mit irgendwelchen Antikörpern außerhalb der Zelle etwas blockieren“, so Scheffler. Zwar könnte man sich Liganden vorstellen, die die Bindestelle blockieren, doch in Anwesenheit von GTP hätte solch ein Wirkstoff keine Chance, einfach weil die Affinität zwischen GTP und KRAS enorm hoch ist. „Es reichen pikomolare GTP-Konzentrationen; der niedrigste Wert, den ich von Arzneimitteln kenne, liegt um die nanomolare Größenordnung herum, also eine Tausenderpotenz mehr.“ Ein Antagonist scheidet damit aus – „zumindest dachte man das bis vor zehn Jahren“, korrigiert Scheffler.

2013 nämlich hatten sich Forscher der University of California in San Francisco das Protein kristallografisch angeschaut und eine Besonderheit entdeckt: Bei der Mutation G12C gibt es ein Cystein in unmittelbarer Nähe zur GTP/GDP-Bindestelle (*Nature* 503(7477): 548-51). Die fünf Autoren des Artikels sagten eini-

ge Substanzen voraus, die kovalent und damit irreversibel über eine Sulfitbrücke an das Cystein binden und KRAS deaktivieren könnten. „Erst durch die Mutation entsteht überhaupt die Möglichkeit, dort zu binden“, hebt Scheffler einen Vorteil für das Nebenwirkungsprofil hervor.

Bindung nur bei Mutation

„Das ist eine Sache, die mir viel zu kurz kommt“, resümiert Scheffler hierzu, „nämlich dass wir uns trauen, Inhibitoren einzusetzen, die eben nicht kompetitiv binden, sondern kovalente Bindungen eingehen“. Tatsächlich gab es unter den vorausgesagten Inhibitoren vielversprechende Kandidaten, und die Firma Amgen nahm sich vor, daraus ein Krebsmedikament zu entwickeln. 2019 ging sie mit einem Molekül in klinische Studien, das damals noch unter der Bezeichnung AMG 510 geführt wurde (*Nature* 575(7781): 217-23). Inzwischen trägt der Wirkstoff den Namen Sotorasib und hat die klinischen Phasen erfolgreich durchlaufen. In der EU ist der KRAS-Inhibitor, den es eigentlich gar nicht geben konnte, seit Januar regulär zugelassen.

Damals sei eine KRAS-Mutation ein Totschlagargument gegen eine Therapie gewe-

sen, blickt Scheffler zurück und freut sich, dass die Strukturexperten noch einmal genau hingeschaut hatten. „Daran war auch Martin Sos beteiligt, der 200 Meter von hier sein Labor hat“, erwähnt Scheffler seinen Kollegen, der heute in der Molekularen Pathologie der Uniklinik Köln arbeitet.

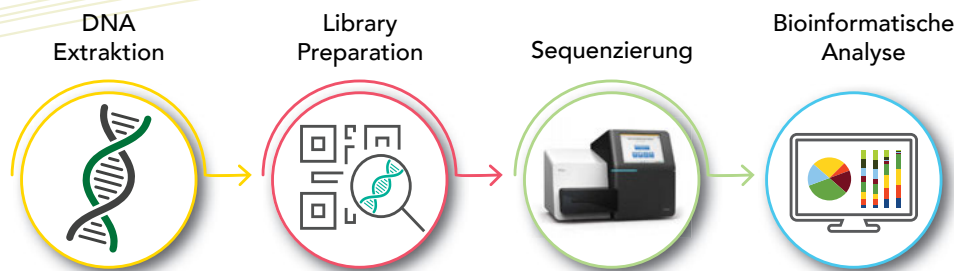
In einem aktuellen und frei verfügbaren Review, das von Scheffler mitverfasst ist, geben die Autoren einen Überblick über die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten gegen KRAS-Tumore und auch die Geschichte hinter Sotorasib (*Lung Cancer* 160:152-65).

Neue originelle Ideen aus der Pharmaforschung haben also schon ihren Weg bis zum Patienten gefunden. Das Out-of-the-box-Denken ist demnach nicht nur ein Hobby der Grundlagenforscher, es kann auch einen echten medizinischen Nutzen mitbringen. Gleichzeitig lohnt es sich, nicht nur blind auf den „Wellen“ der Wirkstoffentwicklung mitzureiten, sondern gelegentlich einen Blick zurück zu wagen: Denn manchmal liefert eine alte Methode wie die Röntgenkristallografie dann doch einen klassischen Inhibitor gegen ein Protein, das zuvor noch undruggable war.

Mario Rembold

Mikrobiom NGS-Service

Unverfälschte Mikrobiom-Analysen



Targeted Sequencing: 16S, ITS, 18S

- ✓ Probenprozessierung mit den bewährten ZymoBIOMICS-Technologien
- ✓ Mikrobielle Standards gewährleisten die Validität der generierten Daten
- ✓ Verschiedene, kombinierbare Zielregionen (V1-V2, V1-V3, V3-V4, V6-V8, ITS, 18S)
- ✓ Bestimmung der relativen und absoluten Abundanz (16S, ITS)
- ✓ Spezielle Bioinformatik und eigene Referenzdatenbank erlauben taxonomische Auflistung bis auf Spezies-Level
- ✓ Publikationsfertige Daten und Abbildungen



ZYMO RESEARCH

the Beauty of Science is to Make Things Simple®

Ihr Service-Partner vor Ort!



www.zymoresearch.de



services@zymoresearch.de



+49 761 600 6871 0

IM CORONA-GESPRÄCH: ANDREAS RADBRUCH, BERLIN

„Eine Impfpflicht könnte das Impfen insgesamt in Verruf bringen“

Andreas Radbruch ist Immunologe, ehemaliger Präsident des europäischen Immunologenverbandes EFIS und wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-Instituts Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin. Und er ist ein selbst erklärter Impf-Enthusiast. Dennoch hält er eine Impfpflicht gegen SARS-CoV-2 für unnötig.

Laborjournal: Sie sind seit kurzem auf Twitter aktiv und erklären dort, warum Sie eine SARS-CoV-2-Impfpflicht ablehnen. Sind Sie eigentlich gegen das Virus geimpft?

Andreas Radbruch » Natürlich, ich bin Impf-Enthusiast und dreimal geimpft. Ich bin auch nicht gegen die Impfung, sondern gegen eine gesetzlich verordnete Pflicht dazu.

Warum eigentlich?

Radbruch » Die Impfpflicht wird mit zwei Argumenten gefordert. Erstens will man gefährdete Personen schützen, indem man alle in der Hoffnung impft, dass sie eine sterile Immunität entwickeln, also nicht mehr ansteckend sind. Um das zu erreichen, bräuchte man neutralisierende Antikörper am Ort der Erstinfektion – bei SARS-CoV-2 also in den Schleimhäuten von Nase, Rachen und Lunge. Diese Antikörper würden dort das Andocken der Viren an unsere Zellen verhindern.

Eine Impfung generiert die nicht?

Radbruch » Das wurde bisher leider nicht sehr intensiv untersucht. Ich habe nur wenige Publikationen zu dem Thema gefunden, laut diesen sieht es folgendermaßen aus: Einerseits haben wir Glück, dass beispielsweise der BioNTech-Impfstoff überhaupt solche Antikörper induziert, andere Impfstoffe tun das nicht – zum Beispiel CoronaVac vom chinesischen Arzneimittelhersteller Sinovac Biotech. Allerdings verschwinden diese Antikörper innerhalb weniger Wochen und Monate recht schnell wieder aus den Schleimhäuten, im Blut sind sie aber weiterhin vorhanden. Warum das so ist, verstehen wir noch nicht. Kurz gesagt: Die jetzt zur Verfügung stehenden Impfstoffe – und nicht einmal alle – bieten nur einen recht kurzen und schwachen Schutz vor einer Infektion und vor Infektiosität.

Womit sich dieses Argument für die Impfpflicht erledigt hat?

Radbruch » Ja. Dieser Sachverhalt ist ein gewichtiges Argument gegen eine allgemeine Impfpflicht, denn die erfüllt ihren Hauptzweck nicht: die Infektion besonders gefährdeter älterer und immundefizienter Menschen zu verhindern. Ob man jünge-



Andreas Radbruch
Foto: Gero Breloer

re Menschen, die ja ein wesentlich geringeres Krankheitsrisiko haben, zu ihrem eigenen Schutz zur Impfung zwingen will, ist ein anderes Thema. Den Unterschied zwischen

»Die jetzt zur Verfügung stehenden Impfstoffe bieten nur einen recht kurzen und schwachen Schutz vor einer Infektion und vor Infektiosität.«

einem beeindruckenden Schutz vor schwerer Erkrankung, also systemischer Immunität, und dem Schutz vor Infektion, also Immunität der Schleimhäute beziehungsweise die mukosale Immunität, sollten sich die Politiker klarmachen, die über eine Impfpflicht entscheiden werden.

Macht es einen Unterschied, ob ich geimpft wurde oder genesen bin?

Radbruch » Auch wenn man nur infiziert wurde, entwickelt man offenbar keine langfristige Schleimhaut-Immunität. Sie ist genauso kurzfristig wie nach einer Impfung in

den Muskel. Die Route, über die das Antigen in den Körper gelangt, ist anscheinend unwichtig, da muss etwas anderes hinzukommen. Was das ist, werden wir hoffentlich in ein oder zwei Jahren wissen. Allerdings wurde kürzlich im *New England Journal of Medicine* berichtet, dass Menschen nach einer Infektion, die dann auch noch geimpft wurden, tatsächlich einen stabilen Schutz vor einer erneuten Infektion entwickelten, der nach neun Monaten noch neunzig Prozent betrug [1].

Prima für die geimpften Genesenen. Wie kommt es denn, dass die Antikörper in der Schleimhaut fehlen?

Radbruch » Die Antikörper werden von Plasmazellen produziert, die im Körperinneren sitzen, viele davon im Knochenmark, aber auch in den Schleimhäuten selbst. Sie werden zunächst mal ins Blut sezerniert. Von dort müssen sie durch die Epithelzellen der Schleimhäute nach außen gelangen. Dazu haben die Epithelzellen spezielle Rezeptoren, die Antikörper erkennen und durch die Zellen nach außen transportieren. In den Schleimhäuten der Atemwege sind das einmal der Poly-Ig-Rezeptor, der Antikörper erkennt, die durch eine sogenannte J-Kette miteinander verbun-

den sind, insbesondere dimeres IgA, auch sekretorisches IgA genannt. Dann gibt es noch den sogenannten neonatalen Fc-Rezeptor, der auch IgG-Antikörper in die Schleimhäute der Atemwege bringen kann. Wie genau diese Transportwege reguliert werden, darüber weiß man recht wenig.

Kann man eine Vakzine entwickeln, die speziell im Nasen-Rachen-Raum IgA-Antworten auslöst?

Radbruch » Das mag sein, man arbeitet daran. Es wäre wichtig, dass diese Immunreaktionen auch eine lang andauernde mukosale Immunität verleihen. Wir wissen nicht so genau, wie langlebig die Antikörper produzierenden Plasmazellen in den Schleimhäuten sind. Ganz genau wissen wir indes, dass der Kontakt über Schleimhäute sehr langlebige Gedächtnisplasmazellen induziert, die dann ins Knochenmark wandern – genauso wie bei Impfstoffen, die in den Muskel injiziert werden.

Nehmen Sie das Beispiel Pollenallergie. Die Pollen gelangen nur in die Atemwege, nicht ins Blut. Dennoch bildet der Körper Gedächtnisplasmazellen. Was man daran merkt, dass die Allergie auch nach einer jahrelangen allergiefreien Zeit beim nächsten Kontakt wieder ausbricht. Und wir sehen ja auch an der Corona-Erkrankung selbst, dass der Schleimhaut-Kontakt eine lang anhaltende Immunität auslösen kann. Die Plasmazellen wurden im Knochenmark schon nachgewiesen, nur eben nicht im Nasen-Rachen-Raum.

Kommen wir zum zweiten Argument für die Impfpflicht, nämlich dass einfach möglichst viele Menschen geimpft werden sollen.

Radbruch » Das höchste Risiko haben alte und vorerkrankte Menschen. Man will mit der Impfung diese Personen aktiv schützen. Laut dem Statistik-Portal Statista sind in Deutschland 89 Prozent der Übersechzigjährigen doppelt geimpft, 78 Prozent sogar dreifach. Dies ist laut dem Robert-Koch-Institut eine Mindestzahl, da nicht alle Impfungen gemeldet werden. Hier fehlt tatsächlich ein Impfregister. Schon die zweimalige Grundimmunisierung bietet einen stabilen Schutz vor der eigenen schweren Erkrankung, und zwar von mehr als 95 Prozent über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten. Dazu kommen noch die Genesenen.

Insgesamt leben über 24 Millionen Menschen in Deutschland, die mindestens sechzig Jahre alt sind. Von ihnen sollen laut Statista ungefähr 2,5 Millionen genesen sein.

Radbruch » Ich weiß aber nicht, wer davon schon geimpft war und wie häufig.

Gut, nun gibt es auch jüngere Menschen mit hohem Risiko.

Radbruch » Natürlich. Allerdings: Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren soll es ja ohnehin keine Impfpflicht geben. Und bei den Überachtzehnjährigen ist die Grundimmunisierung schon ähnlich gut wie bei den Älteren: 84 Prozent sind grundimmunisiert, selbst die 12- bis 17-Jährigen haben zu 63 Prozent zwei Impfungen erhalten.

Vielleicht weil man die Empfehlung dafür viel später aussprach als bei den Erwachsenen?

Radbruch » Das ist möglich. Obendrein ist zu berücksichtigen, dass in dieser Kohorte der 18- bis 59-Jährigen die Frequenz der Risikopatienten extrem viel niedriger ist als bei den Übersechzigjährigen.

»Das Immunsystem gewöhnt sich an den Impfstoff.«

An anderer Stelle in Twitter warnen Sie vor zu häufigen Impfungen. Doch empfiehlt die Ständige Impfkommission grundsätzlich die vierte Impfung für alte Menschen, Risikopatienten und für Menschen mit Immunschwäche ab fünf Jahren.

Radbruch » Das mag sinnvoll sein, aber laut einer Studie aus Israel verfehlt ein vierter Piks für alle leider seine Wirkung [2]. Danach bietet er nämlich nur 11 Prozent Schutz vor einer Infektion nach einer Moderna-Impfung und 30 Prozent nach einer vierten BioNTech-Spritze. Allerdings berichtet die Studie auch über 80 Prozent lokale Nebenwirkungen und 40 Prozent systemische Nebenwirkungen, die vielleicht durch das angeborene Immunsystem getriggert werden. Ungeachtet dessen muss man aus immunologischer Sicht grundsätzlich vorsichtig mit zu häufigem Boostern in kurzen Abständen sein, denn damit kann man sein immunologisches Gedächtnis satt machen, es reagiert dann nicht mehr.

Wie macht man ein Immunsystem durch Impfen satt?

Radbruch » Ganz einfach gesagt: Das Immunsystem gewöhnt sich an den Impfstoff. Die Antikörper der Gedächtnisplasmazellen fangen das Antigen ab, bevor es eine Immunreaktion auslösen kann. Wir sehen das ja jetzt schon bei der vierten Impfung, dass das Immunsystem nicht mehr so gut reagiert, wie bei der dritten Impfung. Und ich sage voraus: Bei der fünften Impfung passiert gar nichts mehr.

Wie kann man sich das erklären?

Radbruch » Das ist das Wunderbare an unserem anpassungsfähigen „adaptiven“ Immunsystem. Wenn ein Antigen immer in der gleichen Konzentration in unserer Umgebung vorhanden ist, ist es biologisch sinnvoll, dass sich das immunologische Gedächtnis darauf einstellt und nicht mehr oder nur verhalten durch eine Immunreaktion reagiert.

Ist schnelles, häufiges Boostern also vergleichbar mit einer Desensibilisierung, wie man sie von Allergie-Therapien kennt?

Radbruch » Exakt. Das Immunsystem „lernt“, ein Antigen zu tolerieren, das es häufig sieht. Nur wenn das Antigen plötzlich in stark veränderter Form käme oder in viel höherer Konzentration als früher, würde das Immunsystem mit einer neuen Immunreaktion aufwarten, bei der Gedächtnis-B- und -T-Zellen aktiviert und neue Plasmazellen und aktive T-Zellen gebildet werden. Wenn man durch erneutes Impfen eine weitere Immunantwort auslösen will, muss man einen Impfstoff mit anderen Bestandteilen verwenden. Dabei muss man aufpassen, dass der Impfstoff dem ersten nicht zu ähnlich ist, sodass das Gedächtnis quasi „abwinkt“ und die Immunreaktion stört, weil es durch den alten Impfstoff geprägt ist. Man nennt das auch „Original Antigenic Sin“ [Anm. d. Red.: siehe auch Stichwort des Monats „Antigen-Erbsünde“; Ausgabe 6/2021, Seite 32].

Wie funktioniert das?

Radbruch » Das immunologische Gedächtnis für einen Impfstoff, zum Beispiel das Spike-Protein von SARS-CoV-2, besteht eben nicht nur aus neutralisierenden Antikörpern, sondern auch aus Antikörpern gegen andere Strukturen (Epitope) des Proteins – und natürlich aus T-Lymphozyten, die alle möglichen Peptide des Proteins erkennen, wenn auch nicht bei jedem. Noch dazu haben durch die Affinitätsreifung in der ursprünglichen Immunreaktion die Antikörper des immunologischen Gedächtnisses eine sehr hohe Bindungskraft (Avidität) an das Antigen, sodass sie auch Varianten noch gut binden. Deshalb kann es bei einem angepassten Impfstoff vorkommen, dass das Immunsystem nicht sehr gut reagiert. Und das hat man ja nun auch festgestellt: Die an Omikron angepassten Impfstoffe lösen als Booster keine kräftigere Immunreaktion aus als die bisher verwendeten Impfstoffe.

Was ist Affinitätsreifung?

Radbruch » Das Immunsystem ist ein sehr nachhaltiges System. Die Menge der Antikörper verringert sich innerhalb des ersten halben

Jahres um neunzig Prozent. Dieses Phänomen, das auch nach einer Impfung auftritt, hat die Menschen ja fast in Panik versetzt. Dabei ist das ganz normal. Wir haben versucht, das zu erklären, sind aber nicht durchgekommen. Die Antikörper produzierenden aktivierten B-Lymphozyten mutieren ihre Antikörper-Gene, und es werden diejenigen selektiert, die die besten Antikörper herstellen, je weniger Antigen im Verlauf einer Immunreaktion noch da ist. Das dauert etwa ein halbes Jahr, bis alles Antigen weg ist. Aber diese Antikörper sind dann bis zu einem Faktor 100 besser als diejenigen, die beim Erstkontakt gebildet wurden.

Und die entsprechenden B-Lymphozyten wandern dann ins Knochenmark und werden zu Gedächtniszellen?

Radbruch » Genau. Diese Affinitätsreifung spart dem Körper viel Energie und hilft sogar,

Müsste man mit der Beurteilung der angepassten Impfstoffe nicht dann auch noch ein paar Monate warten, bis die Affinitätsreifung der induzierten Antikörper abgeschlossen ist?

Radbruch » In jedem Fall ist die Immunreaktion erst abgeschlossen, wenn das Antigen verschwunden ist, also frühestens nach einem halben Jahr. Erst dann haben wir ein immunologisches Gedächtnis und können seinen Immunstatus beurteilen.

Kommen wir auf die Risikopersonen zu sprechen. Welche sind das genau?

Radbruch » Es sind drei Gruppen von Personen. Erst einmal Patienten unter Immunsuppression, zum Beispiel Menschen nach Nierentransplantationen: Ein Drittel hatte so gut wie keine Immunreaktion gegen den Impfstoff. Dieses Problem haben auch Personen,

wort generiert. Die könnten von einer vierten Impfung profitieren. Die dritte Gruppe stellen Ältere, die Autoantikörper gegen die eigenen, die Immunantwort aktivierenden Signalsubstanzen machen. Jean-Laurent Casanova und seine Arbeitsgruppe entdeckten, dass manche Menschen im Alter Autoantikörper gegen Interferone haben, die Schlüsselzytokine für eine effiziente Virusabwehr [4]. Solche Autoantikörper findet man bei rund vier Prozent der Übersiebzighjährigen, aber unter den älteren Corona-Patienten auf den Intensivstationen sind es zehn bis zwanzig Prozent. Man spricht in diesem Fall von einer adaptiven Immundefizienz.

Und das bedeutet: schlechte Prognose, weil gerade SARS-CoV-2 so empfindlich auf Interferone reagiert?

Radbruch » Ja leider. Die Autoantikörper blockieren Interferone, die dann die Immunantwort nicht ankurbeln können. Menschen mit solchen Autoantikörpern profitieren besonders von einer Impfung, denn die Immunreaktion auf den Impfstoff wird durch die Autoantikörper nicht blockiert. Menschen, die auf die Impfung nicht ansprechen, muss man bei den ersten Anzeichen sofort mit den jetzt zur Verfügung stehenden antiviralen Medikamenten und antiviralen Antikörpern behandeln. Dafür wäre es gut, ihren Immunstatus zu kennen.

Vielfach werden aus der Zahl der neutralisierenden Antikörper im Blut der Immun- und Impfstatus abgeleitet. Ist diese Zahl ein ausreichend aussagekräftiger Parameter?

Radbruch » Es gibt stapelweise Paper, die die neutralisierenden Antikörper im Blut beschreiben. Aber das ist aus meiner Sicht irreführend. Es gibt ja auch andere Antikörper, die gegen andere Teile des Spike-Proteins gerichtet sind, die aber oft nicht gemessen werden. Dabei können solche Antikörper die Viren entweder verklumpen und auch ausflaggen für die Vernichtung durch Fresszellen. Und dann gibt es ja noch die T-Lymphozyten des immunologischen Gedächtnisses, sowohl die, die das Gedächtnis organisieren, als auch die, die Virus-befallene Zellen eliminieren. Um einen Immunstatus vollständig zu beschreiben, müsste man also alle bindenden Antikörper und die Gedächtniszellen erfassen.

Weiß man trotzdem, wie gut der Immunstatus der Geimpften ist?

Radbruch » Wir wissen, dass die systemische Immunität nach Impfung, aber auch nach Infektion lange halten kann. Von SARS-CoV, das 2003/04 zirkulierte, weiß man, dass die



Gerade ältere Menschen sollten sich aufgrund ihres erhöhten Risikos schwer an COVID-19 zu erkranken gegen SARS-CoV-2 impfen lassen. Ob eine Impfpflicht notwendig ist, um vulnerable Gruppen wirklich zu schützen, wird heiß diskutiert. Foto: Unsplash/Mat Napo

wenn das Antigen mutiert. Das erklärt meines Erachtens auch, dass die jetzt im Test befindlichen, gegen Omikron angepassten Impfstoffe gar nicht so viel besser sind als die Original-Impfstoffe, wenn man sie Seite an Seite vergleicht, wie beispielsweise Robert Seder und seine Arbeitsgruppe von den National Institutes of Health in den USA an Primaten gezeigt haben [3]. Dieses Ergebnis ist für den Immunologen nicht überraschend.

bei denen die B-Zellen gerade mittels Medikamenten ausgeschaltet wurden.

Die sind dann natürlich auch dem Virus hilfloser ausgeliefert als ein Gesunder.

Radbruch » Klar, denn sie werden voraussichtlich auch gegen das Virus nur eine schlechte Immunantwort machen. Dann haben wir die Gruppe von Älteren, deren Immunsystem keine so gute und schnelle Ant-

damals erkrankten Menschen auch 2020 immer noch genauso viele neutralisierende Antikörper im Blut hatten wie damals. Diese Antikörper werden ständig von Gedächtnisplasmazellen neu gebildet. Diese Zellen überleben im Knochenmark viele Jahre, Jahrzehnte, ein Leben lang, angedockt an Ammenzellen. Im Blut findet man sie nicht, aber ihre Antikörper.

Entstehen solche Gedächtniszellen auch nach der Bekanntschaft mit einem SARS-CoV-2-Bestandteil?

Radbruch » Ja. Solche Zellen sind von einer US-Arbeitsgruppe bei Genesenen und Geimpften nachgewiesen worden [5]. Bei den Genesenen fand man etwa genauso viele Plasmazellen, die Antikörper gegen SARS-CoV-2 produzieren, wie solche, die das gegen Tetanus oder Diphtherie tun.

Bei den Geimpften scheint das anders. Personen mit zwei Impfungen haben dreimal weniger solche Gedächtniszellen. Man wird sehen, wie das nach drei Impfungen ist. Alle Signale deuten darauf hin, dass wir eine langfristige systemische Immunität mit Gedächtnisplasmazellen haben werden, die konstant Antikörper herstellt.

Erzeugt das Immunsystem Älterer auch noch solche Gedächtniszellen?

Radbruch » Ja. Erste Arbeiten von der Gruppe von Michael Lohoff an der Universität Marburg deuten aber darauf hin, dass deren Immunsystem träger ist [6]. Es braucht daher einen Schuss mehr für eine gute Immunantwort.

Die genauen Zahlen sind: Von 51 der Überachtzigjährigen in der Studie machten zehn Prozent keine oder nur ungenügende Immunantworten nach zwei Impfdosen. Nach der dritten Impfung war es nur noch eine Person, die gar nicht reagierte. Da müsste man mal nachschauen, was das Problem ist. Doch laut Lehrbuchwissen wird das Immunsystem mit dem Alter senil.

Radbruch » Habe ich früher auch gedacht. Aber dem ist anscheinend nicht so. Ältere Menschen sind ziemlich gut durch die Impfstoffe geschützt. Das hat mich positiv überrascht. Diese Fehleinschätzung, dass es nicht so wäre, kommt daher, dass man in der Immunologie immer nur auf das Blut guckt und dabei vergisst, dass die meisten Gedächtniszellen ja im Knochenmark sitzen. Im Blut haben ältere Menschen tatsächlich weniger solche Zellen, aber im Gewebe gibt's noch viele. Daraus können wir Immunologen viel lernen. Wir schauen ja meistens Mäuse an, die sind jung, genetisch uniform und werden unter Bedingungen

gehalten, bei denen sie wenig immunologische Erfahrungen sammeln können. Jetzt beginnen wir zu begreifen, dass das menschliche Immunsystem genetisch nicht nur deutlich vielfältiger ist, sondern über die Jahre viele Erfahrungen gesammelt hat, und dass Menschen deshalb eine große Bandbreite an Immunantworten haben. Wir lernen jetzt die biologischen Gründe dafür kennen, dass manche Menschen gute, andere schlechte Immunantworten haben.

»Ältere Menschen sind ziemlich gut durch die Impfstoffe geschützt.«

Sieht man bei den Erkrankten Unterschiede im Immunstatus?

Radbruch » Bei Patienten, die mit COVID-19 auf der Intensivstation lagen, haben wir Einzelzellanalysen gemacht, um zu verstehen, warum diese Menschen so schwer erkrankt sind. Es zeigte sich, dass bei diesen Patienten das Virus offensichtlich sehr schnell die Produktion des Zytokins Transforming Growth Factor beta, kurz TGFβ, auslöst, das Immunreaktionen herunterreguliert. Die Betroffenen haben zwar noch chronische Immunreaktionen, es entstehen dauernd neue Antikörper-produzierende Zellen. Doch diese Antikörper sind nicht gegen das Virus gerichtet. Wahrscheinlich sind es Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen, das wissen wir nicht so genau. Durch die Induktion von TGFβ greift das Virus direkt in die Immunreaktion ein. Nach diesen ersten Untersuchungen haben wir erkannt, dass dieses Zytokin auch Natürliche Killerzellen daran hindern kann, infizierte Zellen abzutöten. Bei den schwer betroffenen Patienten hat das Virus also die humorale und die zelluläre Abwehr aktiv behindert.

TGFβ beendet eine Immunreaktion – das hat das Virus sich fein ausgedacht.

Radbruch » Allerdings. Obendrein hat eine TGFβ-Aktivierung auch andere unangenehme Folgen, dieses Zytokin induziert nämlich Thrombosen und Fibrosen.

Es gibt bereits TGFβ-Inhibitoren, sie wurden vor allem zum Einsatz in der Onkologie entwickelt. Testet man die nun auf ihre Wirkung bei COVID-19-Patienten?

Radbruch » Solche Inhibitoren prüft man seit vielen Jahren gegen Krebs, mit unterschiedlichem Erfolg. Sie werden zurzeit in den USA auch für den Einsatz gegen COVID-19 geprüft.

Noch mal zurück zu Ihren Tweets: Hören Politiker Ihnen eigentlich zu, antworten sie? Oder fühlen Sie sich wie ein Don Quichotte der Immunologie?

Radbruch » Letzteres. Man hat den Eindruck, dass das manchmal lästig ist, sich mit diesen eigentlich nicht so komplizierten Sachverhalten auseinanderzusetzen. Das begann schon damit, dass man den Immunologen nicht zuhörte, als sie unisono sagten, dass längere Abstände zwischen den Impfungen besser wären als kurze, um eine Affinitätsreife zu ermöglichen. Letzten Endes ist eine Impfpflicht keine wissenschaftliche, sondern eine politische Entscheidung – und aus der halte ich mich explizit heraus. Ich mag hier nicht bewerten, ob der Staat seine Bevölkerung zum Impfen zwingen sollte. Allerdings habe ich große Angst davor, dass eine Pflicht zu ständigen Wiederholungsimpfungen führt, die nichts bringen und das Impfen insgesamt in Verruf bringen können.

Wenn schon politische Entscheider Sie nicht verstehen, wie ist es denn mit Vertretern anderer wissenschaftlicher Disziplinen?

Radbruch » Ich bin mir nicht sicher, ob es um „Verständnis“ geht, oder ob andere Motive nicht auch eine große Rolle spielen. In der Wissenschaft ist es jedoch so, dass wir in den vergangenen Jahren ein neues Verständnis des immunologischen Gedächtnisses gewonnen haben – insbesondere seiner Gewebeständigkeit und seiner Persistenz, was sich noch nicht allgemein herumgesprochen hat.

Interview: Karin Holtricher (22.3.2022)

Referenzen

[1] *N. Engl. J. Med.* 385:1761-1773

[2] *medRxiv*, doi: 10.1101/2022.02.15.22270948

[3] *bioRxiv*, doi: 10.1101/2022.02.03.479037

[4] *Sci. Immunol.* 6(62): eabl4340; *J. Clin. Immunol.*, doi: 10.1007/s10875-021-01203-3

[5] *Nature* 595: 421-5

[6] *Nat. Microbiol.* 7: 195-9

Geballte Kräfte für die Neurologie

In der westlichen Welt gehören psychiatrische Erkrankungen zu den größten medizinischen Problemen unserer Zeit. Da sie komplexe Ursachen haben, lassen sie sich nur mit einer interdisziplinären Herangehensweise verstehen. Die Technische Universität München hat dazu das Innovationsnetzwerk Neurotech ins Leben gerufen.

Depressionen, chronischer Schmerz, kognitive Defizite in Folge von Schlaganfällen oder Morbus Parkinson – das alles sind Erkrankungen, die sich auf eine Störung des Nervensystems zurückführen lassen. Für die Betroffenen – und oft auch ihre Angehörigen – sind solche psychischen Störungen besonders belastend, unter anderem weil ihnen noch immer ein Stigma anhaftet. Ihre Behandlung ist schwierig, weil die komplexen Vorgänge im menschlichen Gehirn bislang höchstens ansatzweise verstanden sind. Dies liegt auch daran, dass der Einsatz von invasiven Methoden bei gesunden Menschen aus ethischen Gründen verboten ist. So sind die Einblicke, die heutige Forschungsmethoden in neuronale Prozesse bieten können, oft begrenzt oder zumindest auf pathologische Prozesse beschränkt. Ursachenbasierte Behandlungsmethoden lassen sich aber nur entwickeln, wenn die zugrundeliegenden Prozesse im Detail verstanden sind.

Aufgrund dieser Komplexität kann bei der Suche nach Behandlungsmethoden für psychische Störungen letztlich nur eine interdisziplinäre Herangehensweise Erfolg haben. Die Technische Universität München (TUM) hat diese Herausforderung erkannt und mit dem Innovation Network „Neurotechnology for Mental Health“ (Neurotech) eine leistungsstarke Struktur für die Erforschung der seelischen Gesundheit geschaffen.

An einem Tisch

Die Innovation Networks sind ein Teil der TUM-Exzellenzinitiative und sollen neue Forschungsfelder an den Grenzflächen der klassischen Disziplinen erschließen, wie Neurotech-Koordinator Simon Jacob erklärt: „Die TUM hat erkannt, dass die Forschung an Schnittstellen prädestiniert dazu ist, neue Erkenntnisse und Fortschritt zu liefern.“ Die Schnittstellenforschung sei sehr bereichernd,

aber auch schwierig, weil Natur-, Ingenieur- und Geisteswissenschaftler alle unterschiedliche Sprachen sprächen, fährt der Neurologe fort, der am Klinikum rechts der Isar eine Professur für Translationale Neurotechnologie innehat. „Mit ihrem Netzwerk-Programm setzt die TUM Anreize, damit sich Forscher unterschiedlicher Disziplinen an einen Tisch setzen. Die Förderung ist sozusagen eine Unterstützung, um vorauszudenken.“

Aus insgesamt 32 Bewerbungen wählte ein Gremium der TUM drei Netzwerk-Projekte aus, die jetzt als Leuchtturmprojekte internationale Spitzenforschung betreiben sollen. Auf die Idee für die Bewerbung kamen Jacob und sein Kollege Markus Ploner, als sie beobachteten, dass Technologien in der Medizin zunehmend eine Rolle spielen, diese Forschung bislang allerdings stark von anderen Feldern dominiert wird – insbesondere von den Ingenieurwissenschaften. „Dabei werden oft Werkzeuge generiert, die nicht in erster Li-

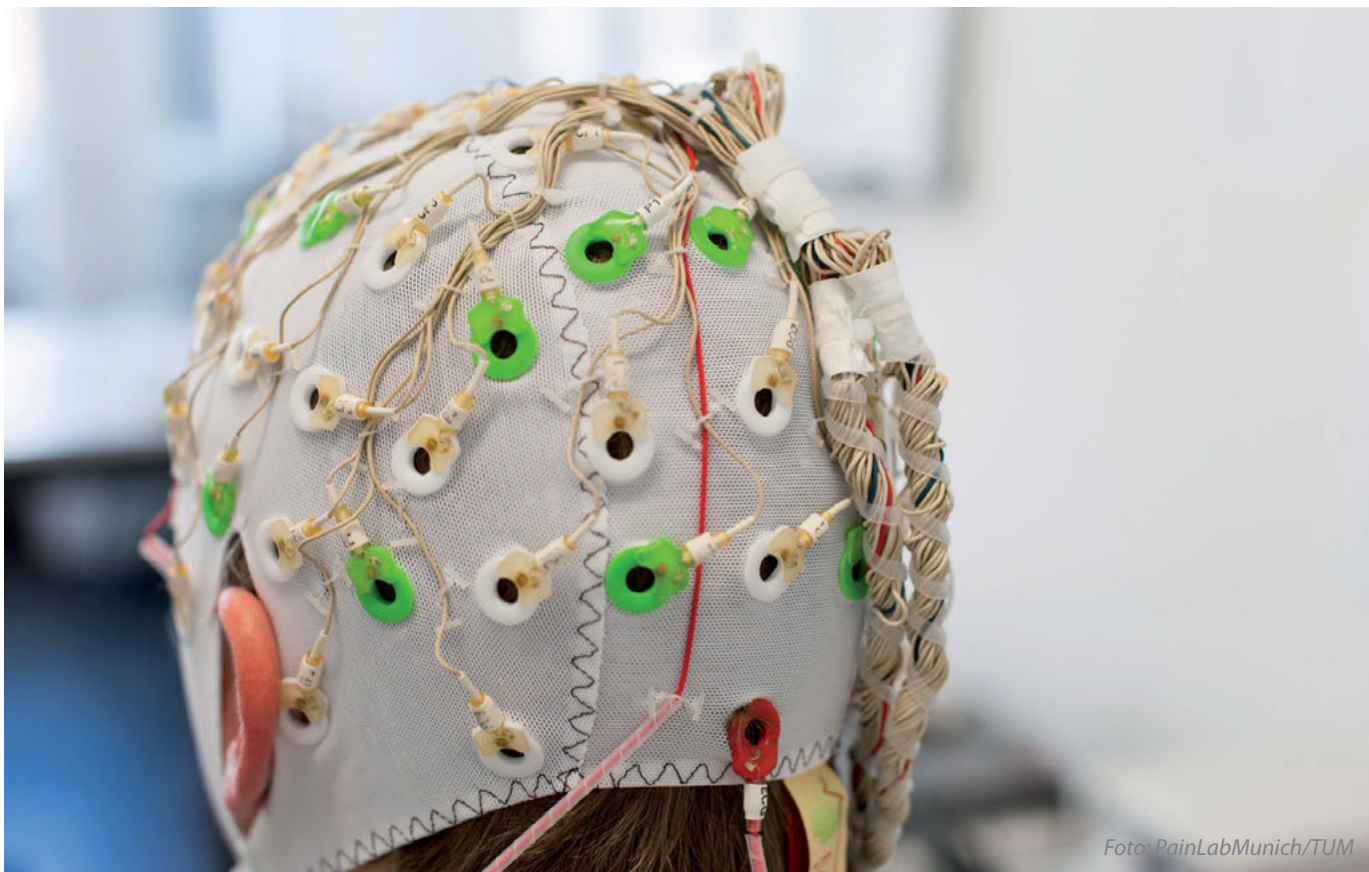


Foto: PainLabMunich/TUM

nie die medizinische Anwendung und die Patienten im Blick haben“, so Jacob. „Salopp gesagt, gibt es dann Werkzeuge ohne Problem.“ Die beiden Neurologen überlegten deshalb, ob sich der Spieß nicht umdrehen ließe, indem sie den Fokus vermehrt auf die Patienten legen: „Wir wollten zuerst ein Problem identifizieren, für das wir eine Lösung suchen, und erst dann gezielt auf die technischen Disziplinen zugehen.“

Wichtig erschien den Neurotech-Initiatoren außerdem, häufige Erkrankungen in den Blick zu nehmen. Das Neuroengineering sei dagegen immer noch vor allem auf die Unterstützung bei Querschnittslähmungen konzentriert. „Für den einzelnen Patienten ist das ein großer Gewinn“, sind Jacob und Ploner überzeugt, sehen aber einen noch viel größeren Bedarf bei der Behandlung von psychischen Störungen. „Diese Erkrankungen betreffen eine große Zahl an Patienten und nehmen sogar immer weiter zu. Gerade vor dem Hintergrund der Corona-Pandemie sieht man das sehr deutlich.“

Aus Reiz wird Schmerz

So forscht Jacob an kognitiven Hirnfunktionen wie Gedächtnis und Sprachfähigkeit, die beispielsweise nach Schlaganfällen oder bei Parkinson-Patienten eingeschränkt sein können. Nicht zufällig stehen derartige Störungen, von denen zahlenmäßig viele Patienten betroffen sind, im Mittelpunkt der Neurotech-Forschungsaktivitäten. Ein weiterer Schwerpunkt sind chronische Schmerzen, die für die Betroffenen sehr belastend sowie schwer zu behandeln sind und von Ploners Forschungsgruppe untersucht werden. Der Oberarzt für Neurologie und Professor für Schmerzforschung interessiert sich dafür, was im Gehirn passiert, wenn wir Schmerzen fühlen. „Wie übersetzt das Gehirn objektive Reize in subjektiv empfundene Schmerzen? Was geht schief bei dauerhaften Schmerzen, bei denen eventuell gar keine oder keine angemessene Ursache mehr vorliegt?“, formuliert er typische Forschungsfragen.

Medizinisch relevant wird das Thema dadurch, dass immer mehr Menschen unter chronischen Schmerzen leiden, vor allem unter chronischen Rückenschmerzen. „Da sind wir in den vergangenen Jahren nicht weitergekommen“, bedauert Ploner. „Wir verstehen aber immer mehr, dass es in so einem Fall nicht reicht, den Rücken anzuschauen, sondern dass wir das Gehirn einbeziehen müssen.“

Ein weiteres wichtiges Ziel des Forschungsverbunds lautet, die Patienten – aber auch Angehörige sowie Pflegepersonal, und letztlich sogar die Gesellschaft als Ganzes –

von vorneherein in die Entwicklung der Werkzeuge mit einzubeziehen. „Wir wollen einen großen Bogen mitdenken“, beschreibt Jacob das ehrgeizige Ziel. „Wir stellen Fragen, die uns alle im Inneren betreffen: Was macht es mit mir, wenn ich ein Implantat trage? Wie können wir unsere Privatsphäre schützen, wenn wir große Mengen an Gesundheitsdaten erheben? Kurz gesagt: Wohin wollen wir als Gesellschaft?“

Um hier das entscheidende Know-how zu bekommen, haben Jacob und Ploner sieben weitere Arbeitsgruppenleiter in Neurotech versammelt. Dazu gehört Alena Buyx, die als Professorin für Ethik der Medizin und Gesundheitstechnologien auch dem Deutschen Ethikrat vorsitzt. Die Datenwissenschaften werden durch Julijana Gjorgjieva (Computational Neuroscience) und Daniel Rückert (Artificial Intelligence in Healthcare and Medicine) vertreten. Komplettiert wird das Netzwerk durch den stellvertretenden Klinikdirektor der Klinik für Neurochirurgie Jens Gempt, den Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Josef Priller, die Wissenschafts- und Technologiepolitologin Ruth Müller sowie den Neuroelektroniker Bernhard Wolfrum.

Für die nächsten vier Jahre erhält das Netzwerk rund drei Millionen Euro Fördergelder. Diese sollen vor allem in Promotionsstellen fließen, daneben gibt es aber auch Geld für den wissenschaftlichen Austausch, Tagungen, Symposien und die Wissenschaftskommunikation. „Wir haben uns intern erst einmal zusammengesetzt und gemeinsam überlegt, welche Projekte wir umsetzen wollen“, erzählt Jacob. „Dabei sollen immer mindestens zwei Arbeitsgruppen miteinander verbunden sein.“

Da die Doktorarbeiten thematisch so ausgelegt sind, dass sie sich immer an der Schnittstelle von mindestens zwei Disziplinen bewegen, gibt es auch immer zwei Betreuer, die das Projekt gemeinsam koordinieren. Das regt den Austausch zwischen den Gruppen an und ermöglicht eine grenzübergreifende Ausbildung. „Unsere Doktoranden sollen erkennen, dass es heutzutage nicht ausreicht, sich immer weiter zu spezialisieren, sondern dass man über den Tellerrand hinausschauen muss“, sind sich Jacob und Ploner einig. „Durch die breite Ausbildung werden sie auch insgesamt offener und haben weniger Berührungängste – zum Beispiel als Geisteswissenschaftler in die Klinik zu gehen oder als Experimentator auch mal Menschen zu befragen.“ So begleiten in einem Projekt Doktoranden aus der Sozialwissenschaft biomedizinische Experimente, befragen Patienten und Forscher und geben Letzteren dann eine Rückmeldung dazu, wie die Experimen-

te von den Patienten wahrgenommen wurden. „Das ist im Grunde wie eine Feldstudie“, kommentiert Jacob.

Zu der interdisziplinären Vorgehensweise passt auch, dass alle Doktoranden aus dem Netzwerk die International Graduate School of Science and Engineering der TUM besuchen. Im Moment ist diese noch stark technisch ausgerichtet, soll aber zukünftig um Disziplinen wie Ethik erweitert werden. Auch die anderen Innovation Networks schicken ihre Doktoranden in die Graduate School, sodass es hier eine weitere Ebene der Vernetzung gibt. „Die Doktoranden hören und halten dort Vorträge, erlernen Soft Skills und durchlaufen ein vielseitiges Qualifizierungsprogramm“, fasst Jacob zusammen. „Sie sind damit sehr breit aufgestellt und erhalten einen Überblick über das, was an der Spitze der Forschung passiert.“

Schaut man sich die Themenschwerpunkte im Netzwerk an, so fallen zwei große Blöcke auf, die im Wesentlichen die Forschungsinteressen der beiden Initiatoren Jacob und Ploner widerspiegeln und intern jeweils auch von ihnen koordiniert werden. Zusammengehalten werden sie von zwei Spangen: der Sozialwissenschaft und Ethik sowie der Datenwissenschaft. Im „invasiven Block“, wie Jacob es nennt, geht es hauptsächlich um neuronale Implantate.

Hilfe bei Sprachstörungen

Eine Art Vorzeige-Projekt ist die Aphasie-Studie, die der Kognitionsforscher mit seinem Team mit Patienten durchführt, die als Folge eines Schlaganfalls ihre Fähigkeit zur Sprachproduktion (Aphasie) verloren haben. Für die Patienten und ihre Angehörigen ist dies oft frustrierend und belastend, wie Jacob aus seiner Tätigkeit als Neurologe weiß: „Wenn unsere Sprachfähigkeit gestört ist, verlieren wir viel von unserem Menschsein.“ Elektroden, die in bestimmten Arealen der Hirnrinde implantiert werden, sollen den Patienten helfen, wieder flüssiger zu sprechen. Die Elektroden zeichnen die Hirnaktivität der Studienteilnehmer auf, während sie zu sprechen versuchen. Die Nervenzellaktivität kann dann zum Beispiel in ein Geräuschsignal umgewandelt werden, anhand dessen die Patienten lernen können, ihre Hirnaktivität in eine gewünschte Richtung zu lenken (Biofeedback).

Dazu muss man allerdings wissen, was im Gehirn bei einem geglückten Sprachversuch geschieht – ein Hinweis darauf, wie viel Grundlagenforschung im Vorfeld der Studie nötig war. „Projekte wie dieses lassen sich nur in interdisziplinären Teams durchführen“, ist Jacob überzeugt. Er hat deshalb von seinen Neuro-

tech-Mitteln eine klinische Linguistin eingestellt. „Das ist eine Sprachwissenschaftlerin, die aber auch mit Patienten arbeitet, also therapeutisch tätig ist. Bei uns soll sie unter anderem herausfinden, welche Patienten von unserem Ansatz besonders profitieren würden und dann auch die Fortschritte während der Therapie überwachen.“

Im „nicht-invasiven Block“, den Markus Ploner koordiniert, stehen dagegen sehr häufige Erkrankungen wie Depression und chronischer Schmerz im Vordergrund. Schon heute versucht man, mithilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) Hirnströme zu messen und diese zugunsten der Patienten zu verändern. Allerdings klappt das noch nicht sehr gut, weil man zu wenig darüber weiß, wie Hirnströme genau mit den Symptomen zusammenhängen. Das wollen die Forscher nun im ersten Schritt herausfinden, indem sie künstliche Intelligenz zur Mustererkennung einsetzen. „Mit dem EEG kann man die Hirnströme von außen am Kopf messen. Das ist ein großer Vorteil der Methode“, erklärt Ploner. „Gleich-

der Rechenkapazität können wir beispielsweise die Kommunikation zwischen verschiedenen Gehirnarealen immer detaillierter untersuchen. Für diese komplexen Daten sind in der vergangenen Zeit ganz neue Auswertelgorithmen entstanden.“

Weniger Frust für Patienten

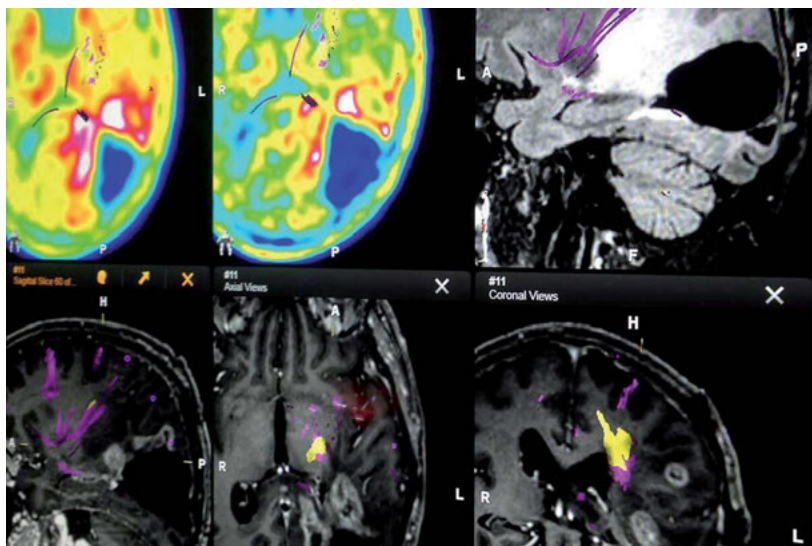
Mithilfe des EEG wollen die Neurotech-Forscher nun im großen Stil die Hirnaktivität von Patienten mit chronischen Schmerzen, aber auch mit verwandten, oft mit Schmerzen vergesellschafteten Krankheitsbildern wie Depression, Angsterkrankungen und Fatigue messen. Dabei stellen sie sich zuerst die Frage: „Können wir die subjektiven Beschwerden objektiv im Gehirn abbilden?“ Im nächsten Schritt soll diese Information genutzt werden, um etwas über den Krankheitsverlauf und die Behandlung auszusagen. „Bisher verlief die Behandlung dieser Krankheiten in der Regel nach dem Prinzip Versuch und Irrtum“, bedauert Ploner. „Wenn

Offiziell haben die ersten drei Innovation Networks am 01. April 2021 ihre Arbeit aufgenommen. Fast ein Jahr hat es dann aber doch gedauert, bis die beteiligten Arbeitsgruppen jetzt endlich mit der wissenschaftlichen Projektarbeit beginnen können. „Anfangs gab es unglaublich viele organisatorische Fragen zu klären“, gibt der Netzwerk-Koordinator zu. „Nachdem wir besprochen hatten, was wir konkret machen wollten und wer mit wem zusammenarbeiten kann und möchte, mussten wir auch erst geeignetes Personal dafür rekrutieren.“ Hinzu kommt, dass das Klinikum rechts der Isar rechtlich und finanziell unabhängig von der TUM ist, was die Geldflüsse verkompliziert.

In zwei Jahren wird es dann eine Evaluation durch die Universität geben, die laut Jacob aber nicht das Ziel habe, den Projekten eventuell den Geldhahn abzudrehen. „Stattdessen wollen wir gemeinsam in die Zukunft schauen und überlegen, wie es nach der Förderperiode mit Neurotech weitergehen könnte.“ Eine Hoffnung ist, dass der Forschungsverbund in vier Jahren eventuell von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als Sonderforschungsbereich oder Forschungsgruppe fortgesetzt werden könnte. Dafür müssen aber bereits Kooperationen zwischen den Gruppen existieren und im besten Fall schon gemeinsame Publikationen vorliegen.

Daran kann jetzt vier Jahre lang intensiv gearbeitet werden. „Wir sind so etwas wie ein Kristallisationskeim“, stellt Jacob fest. „Die Uni erhofft sich natürlich, dass die Saat aufgeht und wir neue Forschungsfelder erschließen können, auf die man sich auch für die Exzellenzstrategie fokussieren kann. Die Innovation Networks sind ja strategische Instrumente für eine langfristige Planung, in denen explizit etwas Neues geschaffen werden soll.“ Aus diesem Grund hat der Neurologe keine Angst vor der Evaluation, sondern sieht sie als einen Prozess der Begleitung.

Auf die Frage, was er sich von Neurotech am meisten erhofft, antwortet Jacob ohne Zögern: „In der Neurotechnik wird viel geforscht, aber bislang ist wenig klinisch Relevantes herausgekommen. Wenn wir in beiden Themenblöcken von Neurotech etwas Zähl- und Messbares, also etwas auf den Weg bringen könnten, das den Patienten wirklich hilft, wäre das mehr, als bisher passiert ist – und eine tolle Sache!“ Kollege Ploner stimmt zu und ergänzt: „Wenn wir durch unsere Arbeit Gehirnaktivität dabei nicht mehr nur messen, sondern auch gezielt beeinflussen können, ist für die Patienten sogar noch mehr gewonnen.“



Viele neurologische und psychische Erkrankungen beeinträchtigen kognitive Funktionen. Was sich dabei im Gehirn abspielt, möchte das Neurotech-Netzwerk herausfinden. Foto: AG Jacob/TUM

zeitig ist aber die Auflösung nicht so gut wie bei einer invasiven Methode.“

Das bereits 100 Jahre alte EEG sei in den vergangenen Jahren entscheidend weiterentwickelt worden. Beispielsweise sind die Geräte für die Datenaufnahme durch neue Elektroden und eine drahtlose Übertragung leichter anwendbar und mobiler geworden. „Das ermöglicht eine viel breitere Anwendung, optimalerweise sogar zu Hause“, freut sich der Neurologe. „Damit ergeben sich ganz neue Möglichkeiten der Diagnostik und der Therapie.“ Auch die Auswertung der Daten hat sich verbessert: „Mit der zunehmenden Vermehrung

wir da Abhilfe schaffen könnten, würde das nicht nur Ressourcen, Energie und Zeit, sondern auch den Patienten eine Menge Frustration ersparen.“ Damit die Daten, die in verschiedenen Laboren aufgenommen werden, miteinander vergleichbar sind, muss die Auswertung standardisiert und automatisiert werden. „Wir erarbeiten dafür objektive, automatisierte Auswertelgorithmen, die keine Interaktion mehr mit den Experimentatoren benötigen“, so der Schmerzforscher. Begleitend sind auch hier wieder Ethik und Sozialwissenschaften an Bord, um gesamtgesellschaftliche Fragen beantworten zu können.

Larissa Tetsch



Erlebnisse einer TA

In geheimer Mission

Soeben habe ich um ein Haar den guten Ruf eines Kollegen auf immerdar ruiniert – und ihm ein lasterhaftes Image angehängt.

Alles begann mit einer ganz harmlosen Antwort auf eine ganz harmlose Frage.

Die harmlose Frage hatte eine unserer Master-Studentinnen zur freien Beantwortung in den Raum gestellt und lautete: „Wo ist Timo?“

Die harmlose Antwort kam von mir: „Der kann nicht weit sein. Meines Wissens hat er keinen geheimen Ort, wo er hingeht.“

Dieser Antwort folgte allgemeines Kichern.

Gerade als wir alle wieder unserem üblichen Treiben nachgehen wollen, zwinkert uns ein Doktorand im Vorbeigehen verschmitzt zu: „Woher weißt du das so genau?“

„Ich darf nicht darüber sprechen“, drehe ich den neckischen Spieß um.

Liebesnest auf dem Campus?

Er bleibt abrupt stehen.

„Warum nicht?“

„Diese Information ist streng vertraulich“, erwidere ich. Doch jetzt wird er erst recht neugierig.

„Sag doch mal!“

„Es ist besser für dich, wenn du es nicht weißt.“

Er verzieht die Mundwinkel. „Dann gehe ich mal an die Sterilbank und pipetiere meinen Wachstumsassay“, brummt er und geht endgültig zur Tür.

„Sollten du oder eine deiner Cyanobakterien dabei gefangen werden, werde ich jegliche Kenntnis von deiner Operation abstreiten“, rufe ich ihm nach.

Oh, Mann – was denkt der bloß, was ich mit ‚geheimen Orten‘ gemeint habe? Dass Timo gelegentlich ein geheimes

Liebesnest irgendwo auf dem Campus für ein Stelldichein aufsucht? Oder einen geheimen Ort, zu dem nur Auserwählte Zugang haben? Eine universitäre Area 51 mit Betten statt UFOs und Liebenden statt Aliens?

Alles woran ich gedacht hatte, drehte sich um die Arbeit. Gewächshaus, Mensa, Keller – an solche Orte hatte ich gedacht. Ich schwöre!

Viele meiner Kollegen haben solche Orte, die sie regelmäßig aufsuchen und deren Bezeichnung sie bei Aufbruch quasi codiert in den Raum rufen. Es wäre ja auch überflüssig, beispielsweise jedes Mal den vollen Satz auszusprechen: „Ich gehe rüber zur Arbeitsgruppe Sowieso und schau nach meinen Proteinkristallen.“ Dreimal die Woche müsste unsere Doktorandin, die gerade an der Kristallisation ihres Proteins arbeitet, das tun. Stattdessen sagt sie nur: „Ich geh runter!“ Und alle wissen Bescheid.

Wenn ich einen Kollegen aus dem Labor links nebenan suche, und es heißt: „Der ist unten!“ – dann weiß ich, ich finde ihn im Isotopenlabor eine Treppe tiefer. Und meine TA-Kollegin geht sehr oft „rüber“ – womit sie das Gebäude des benachbarten Max-Planck-Instituts meint.

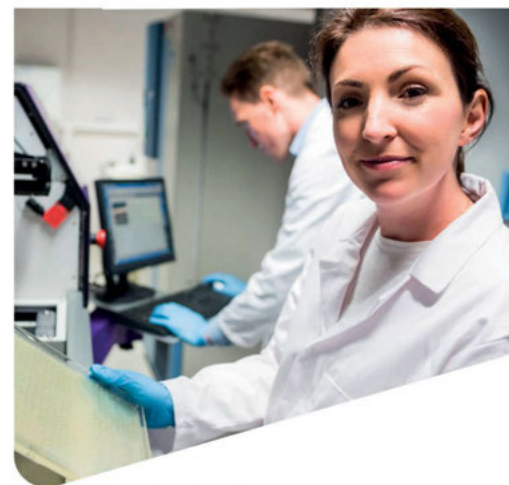
Wobei, weiß ich das wirklich sicher?

Wäre einer dieser Kollegen tatsächlich in geheimer Mission unterwegs, dürfte er wohl kaum darüber sprechen. Vielleicht bezeichnet „unten“ doch ein geheimes Liebesnest im Keller, und „rüber“ ein Geheimplabor im Nachbargebäude.

Zehn Minuten später komme ich rein zufällig an den Sterilbänken vorbei. Timo ist nicht da! Da bleibt nur noch eine Frage offen: Ist Timo nun Geheim-Schweeneröter oder Geheim-Agent?

Übrigens: Dieser Text wird sich in fünf Sekunden selbst zerstören ...

Maika Ruprecht



FERNSTUDIUM M. SC. BIOTECHNOLOGIE - IHR WEG ZUM MASTER!

Sie haben einen ersten naturwissenschaftlichen oder ingenieurwissenschaftlichen Hochschulabschluss und möchten einen Schritt weiter kommen, aber Ihren Beruf nicht aufgeben? Dann ist der Fernstudiengang Biotechnologie (M.Sc.) genau der richtige Weg für Sie!

Ein moderner Studiengang, so wie ein Fernstudium sein sollte:

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

Jetzt anmelden!
Die Anmeldefrist für das Wintersemester 2022/2023 endet am 15. Juli 2022.



In Kooperation mit:

**HOCHSCHULE
ESSLINGEN**
Nah an Mensch und Technik.

springernature-campus.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (46)

Tu felix Britannia reloaded: Wie schön sich Politik in Wissenschaft einmischen kann

In England bittet die Politik die Wissenschaft immer wieder zu Debatten. Diese laufen dann kompetent, kritisch und transparent – und führen in der Regel zu guten Ergebnissen und Beschlüssen. Und hierzulande? Zeigt man nicht mal wirkliches Interesse.

Manch einer wird sich vielleicht erinnern: Vor nicht allzu langer Zeit wünschte ich mich an dieser Stelle nach England, weil dort die klinische Corona-Forschung der deutschen so sehr überlegen ist (LJ 9/21: 26-7). Und schon wieder packt den Narr der Neid, da in Sachen Wissenschaft einiges auf der Insel so viel besser läuft als bei uns. Konkret zu tun hat das ausgerechnet mit parlamentarischer Kontrolle der Wissenschaft – eine staatliche Einmischung ins freie Forschen, deren Vorstellung allein schon jeden deutschen Wissenschaftler in Angstschweiß ausbrechen lässt.

»Würden Sie an klinischen Studien teilnehmen, wenn Sie wüssten, dass die Ergebnisse nicht veröffentlicht werden?«

Aber der Reihe nach. Stellen Sie sich vor, Sie leiden an den Symptomen einer bisher nicht befriedigend behandelbaren Erkrankung. In einer deutschen Uniklinik eröffnet man Ihnen, dass es ein neues, aussichtsreiches Medikament für eine potenzielle Behandlung gibt. Und man bietet Ihnen an, an einer laufenden Studie teilzunehmen.

Im Aufklärungsgespräch erfahren Sie, dass Sie in solch einer Studie mit fünfzig Prozent Wahrscheinlichkeit ein Scheinmedikament – also ein Placebo – erhalten würden, und dass das Studienmedikament – von dem man ja noch nicht weiß, ob es wirkt – eine Reihe von unangenehmen, teils auch gefährlichen Nebenwirkungen haben könnte. Von Ihrer Teilnahme an der Studie profitieren Sie also möglicherweise gar nicht selbst, vielleicht schadet sie Ihnen sogar. Aber in jedem Fall würden die Ergebnisse der Studie nachfolgenden Patienten mit derselben Erkrankung nützen, da sie dann möglicherweise besser behandelt werden können.

Sie willigen unter diesen Umständen in die Studienteilnahme ein. Schließlich besteht zumindest die Möglichkeit eines persönlichen Nutzens, und der Nutzen für andere ist sogar garantiert. Aber würden Sie an der Studie auch teilnehmen, wenn Sie wüssten, dass die Ergebnisse solcher klinischen Studien häufig gar nicht veröffentlicht werden? Oder erst viele Jahre nach Abschluss?

Vermutlich nicht. Leider aber ist genau das die traurige Praxis. Ganz sicher jedoch hätte man Ihnen dies im Aufklärungsgespräch verschwiegen.

Randomisierte und kontrollierte klinische Studien (RCT) wie die eben beschriebene sind der Goldstandard, wenn es darum geht herauszufinden, ob ein neues Medikament wirkt oder nicht – oder ob es gar schädlich für die Patienten ist. Ein neues Medikament kann nur zugelassen werden, wenn positive Evidenz aus einer, meist sogar zwei großen RCTs vorliegt. Darin werden die Studienteilnehmer per Zufall in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder eine Scheinbehandlung (Placebo) oder das Studienmedikament erhalten.

Ein Patient, der sich zur Teilnahme an solch einer klinischen Studie entscheidet, hat somit nicht nur keine Gewissheit, ob er das neue Medikament überhaupt erhält. Zum Zeitpunkt der Studie ist auch unklar, ob das Medikament nützt oder vielleicht sogar schädlich ist. Die Studienteilnahme birgt also ein Risiko, das sich in etwa mit dem potenziellen Nutzen die Waage halten muss (sogenannte „Equipoise“). Nur dann wird die Ethikkommission grünes Licht für die Studie geben.

In der Aufklärung vor der Studienteilnahme wird all dies den Patienten erläutert. Die Teilnahme an der Studie dient also nicht notwendigerweise der eigenen Gesundheit (ob-

zwar das natürlich nicht ausgeschlossen ist) – sondern man geht insbesondere ein Risiko zum Nutzen späterer Generationen von Menschen mit derselben Krankheit ein. Die Studienteilnahme ist damit ein altruistischer Akt.

Was aber, wenn die Ergebnisse dieser Studien gar nicht oder erst stark verzögert veröffentlicht werden? Dann hätten die Studienverantwortlichen die Patienten getäuscht, und diese umsonst ein Risiko auf sich genommen. Deshalb fordern sowohl die Europäische Union wie auch die WHO, dass die wichtigsten Studienergebnisse innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Studie veröffentlicht werden müssen. Bei Studien an Kindern beträgt

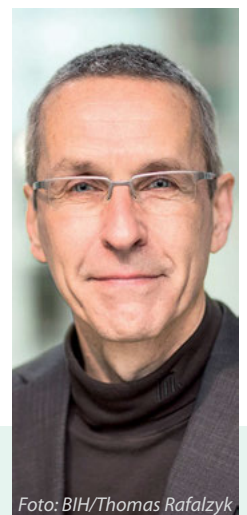


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

diese Frist sogar nur sechs Monate. Daher ist es schockierend, dass die Mehrzahl der klinischen Studien an medizinischen Universitäten in Deutschland nicht fristgerecht, sondern oft erst viele Jahre später veröffentlicht werden – nicht selten aber auch gar nicht.

Ich will klar sein: Das ist unethisch, das ist ein Verrat am Altruismus der Studienteilnehmer.

»In England hat sich die Politik des Problems angenommen und die Unis einfach verdonnert.«

Entgegen ihrem schlechten Ruf hält sich übrigens die Pharmaindustrie in den von ihr organisierten Studien überwiegend an diese Regeln – vermutlich aus Angst vor rechtlichen und finanziellen Konsequenzen sowie einem möglichen Imageschaden. Ganz im Gegensatz zu den medizinischen Universitäten, die in Studien die Wirksamkeit von Therapien untersuchen, die in ihren Laboren entwickelt oder von ihren Klinikern erdacht wurden. Das wissen wir so genau, weil Ben Goldacre von der Universität Oxford, der Autor des Klassikers „Die Pharmalüge“ („Bad Pharma“), sogenannte „Trial Tracker“ ins Netz gestellt hat – beispielsweise den „EU Trials Tracker“ (<https://eu.trialstracker.net>) für das European Union Clinical Trials Register (EUCTR). Diese fungieren seitdem als eine Art digitaler Pranger, mit dessen Hilfe sich ein jeder davon überzeugen kann, wie gut oder wie schlecht eine Firma oder akademische Einrichtung im Veröffentlichenden ihrer klinischen Studienergebnisse ist.

Stöbert man in solch einem Trial Tracker, fällt einem bald auf, dass die britischen Universitäten hier ausgezeichnet abschneiden: Beim Veröffentlichenden der Ergebnisse fast all ihrer Studien bleiben sie im vorgeschriebenen Zeitrahmen. Die deutschen Studien schneiden dagegen viel, viel schlechter ab. Was im Übrigen auch mein Kollege Daniel Strech in einer sehr detaillierten Studie nachgewiesen hat, in der er sich alle 36 deutschen medizinischen Universitätszentren vorgenommen hatte.

Aber woran liegt es, dass die britischen Unis ihre wichtigsten Studienergebnisse fast immer zeitnah veröffentlichen – und die deutschen nicht? War das etwa schon immer so?

Nein. Noch vor ein paar Jahren handelten die britischen Unis genauso „unethisch“ wie die deutschen! Allerdings hat sich in England dann die Politik des Problems angenommen

und die Unis ganz einfach dazu verdonnert, ihre Studienergebnisse zeitgerecht und vollständig zu berichten. Und das ging so: Das britische Parlament hält sich eine Reihe von sogenannten „Select Committees“, eines davon ist das „Science and Technology Committee“ des Unterhauses. Dessen Aufgabe ist es, darauf zu achten, dass die Politik und die Entscheidungsfindung der Regierung auf soliden wissenschaftlichen Erkenntnissen und Ratschlägen beruhen.

Wie in Deutschland ist auch in England der Staat direkt oder indirekt ein wesentlicher Geldgeber der klinischen Forschung. Diese ist recht teuer, kann viel Nutzen bringen – es kann aber auch einiges schiefgehen. Der englische Staat achtet daher darauf, ob seine Fördermittel effektiv, effizient und ethisch eingesetzt werden.

Unter anderem ausgelöst durch eine im *British Medical Journal* veröffentlichte Studie des schon erwähnten Ben Goldacre setzte das „Science and Technology Committee“ um 2018 herum die skandalöse, da verzögerte oder gar ganz ausbleibende Veröffentlichung von klinischen Studienresultaten auf seine Tagesordnung. Schon 2013 hatte sich das Committee des Themas angenommen – und schöpfte einen ersten Verdacht. Doch beließ man es damals noch bei der Veröffentlichung eines mahnenden Reports.

Also hörte man sich abermals die führenden Experten zum Thema an und lud zudem die wichtigsten Vertreter von Universitäten ein,

»Entweder ihr löst das Problem, oder wir überdenken die Förderung eurer Institutionen!«

die klinische Studien durchführen. Das Ganze wurde, wie fast alle Sitzungen dieser Unterhaus-Committees, live im Fernsehen übertragen und danach auf einem YouTube-Kanal archiviert. Es ist durchaus sehenswert, wie sachkundig, parteiübergreifend und direkt die Parlamentarier hier zur Sache gingen. So macht selbst Parlamentsfernsehen Spaß!

Die Protokolle dieser Anhörungen wurden samt der Resultate aus den Diskussionen als „Report“ ins Netz gestellt. Und man höre und staune: Die Politik hat den Unis daraufhin das Messer an die Brust gesetzt. Entweder ihr löst das Problem innerhalb von sechs Monaten, oder wir überdenken die staatliche Förderung eurer Institutionen! Der Rest ist Geschich-

IMPRESSUM

Laborjournal 28. Jahrgang | Heft 4/2022

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:

„oliverfiction96“ und „Design Cells“
(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



Inhalte
verantworten

Fakten
erkennen

Propaganda
entlarven

Sprache
beherrschen

Freie Presse
Wissen, wen man liest.

te. Die Unis veröffentlichten alle überfälligen Ergebnis-Reports in den zugehörigen, für jeden zugänglichen Studienregistern – und sind seither auch nicht mehr rückfällig geworden.

Der Narr war beeindruckt. Auch bei anderen Themen, die sich der Ausschuss auf den Tisch gezogen hatte – wie zum Beispiel die britische Corona-Wissenschaft. Spätestens da wurde er zum „Binge-Viewer“ des britischen Parlamentsfernsehens. Was für eine Transparenz! Was für ein Sachverstand! Was für eine No-Nonsense-Debattenkultur!

Derzeit befasst sich das Committee übrigens – und das ist kein Scherz! – mit einem Lieblingsthema dieser Kolumne: „Reproducibility and Research Integrity“. Nach einem Aufruf, bei dem jeder Brite seine Sichtweise einbringen konnte, hat das Komitee nun schon zweimal – und natürlich öffentlich – getagt und schloss dabei alle wichtigen Stakeholder ein – also die Unis, die Verlagshäuser, die Fördergeber sowie führende Kritiker des gegenwärtigen Wissenschaftssystems. Auch junge Wissenschaftler kamen in den Anhörungen zu Wort – #IchbinHanna ließ also durchaus grüßen (siehe auch LJ 1-2/22: 24-7).

Und was soll ich sagen: Manchmal taten mir die in den Sitzungen peinlich Befragten richtig leid. Zum Beispiel die Vertreterin des Verlagshauses Wiley, die von den Parlamentariern mit lauter richtigen Fragen und Argumenten regelrecht an die Wand genagelt wurde.

Angesichts dessen stellt sich nun unmittelbar die Frage, wie das in Deutschland mit der wissenschaftlichen Politikberatung für den Deutschen Bundestag läuft? Kümmert es die Politik, wie Forschungsmittel eingesetzt werden? Was macht eigentlich der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung des Deutschen Bundestages? Haben Sie von dem schon mal gehört? Und wissen Sie, was der mit seinen 38 Mitgliedern so macht?

»Hatte mein Vorstoß irgendwelche Konsequenzen? Komplette Fehlanzeige. Nichts ist passiert.«

Beflügelt von den „englischen Verhältnissen“ sowie unterstützt durch die Lobbyisten von Wikimedia hatte ich es in der letzten Wahlperiode sogar zu einem Termin beim Vorsitzenden dieses Ausschusses gebracht. Mein Ziel: Aufmerksamkeit in der Politik zu schaffen für die ausbleibende oder verzögerte Veröffentlichung von klinischen Studienergebnissen. Schließlich hatten die Untersuchung von Daniel Strech, der Trial Tracker von Ben Goldacre und die Transparimed-Aktivitäten von Till Bruckner im Jahr 2019 die ganze Mi-

serie in Deutschland gerade offengelegt. Hatte mein Vorstoß irgendwelche Konsequenzen? Etwa eine Befassung des Ausschusses mit dem Thema? Immerhin sind das BMBF und die DFG die Geldgeber der klinischen Studien von deutschen Universitäten – da müsste doch der Staat ein Interesse haben, das in Ordnung zu bringen. Leider komplette Fehlanzeige. Nichts ist passiert.

»Im Ausschuss geht es bei marginalem Sachverstand ganz wesentlich um Parteipolitik.«

Wenn man sich die Protokolle der Sitzungen dieses Bundestagsausschusses anschaut, wird einem auch klar, warum das so war. Im Ausschuss geht es bei marginalem Sachverstand ganz wesentlich um Parteipolitik. Partei A bringt einen Antrag ein – Partei B (Opposition) bringt diesen dann zu Fall. Mal A den Antrag von B, mal B den Antrag von A. Wieder und wieder. Das Ganze ist zudem total intransparent, da die Sitzungen fast ausschließlich nicht-öffentlich und die Sitzungsprotokolle wenig informativ sind.

Gibt es denn vielleicht ein anderes parlamentarisches Gremium in Deutschland, das sich mit solchen Themen befassen würde? Mir ist jedenfalls keines bekannt – und wenn, dann hätte es keinen Impact.

Interessiert sich in Deutschland überhaupt irgendjemand dafür, ob das Geld, das in die Forschung fließt, verantwortungsvoll eingesetzt wird? Ob die Ergebnisse aus öffentlich geförderten Projekten anderen Forschern und der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden? Ob sie überhaupt veröffentlicht werden, oder dass die Publikationen aus solchen Studien hinter Paywalls verschwinden? Und weiter: Interessiert es jemanden, ob die Corona-Maßnahmen des Bundes und der Länder evidenzbasiert und effektiv waren? Und was man in (oder vor) der nächsten Pandemie besser machen könnte?

Solange wir dieses Interesse der Politik hierzulande nicht haben, bleibt nur der neidvolle Blick zu den glücklichen Briten. Immerhin können wir im Internet deren Parlaments-Sendungen verfolgen und die Kommissionsberichte herunterladen. Da stehen schlaue Sachen drin, und einiges davon lässt sich auch ohne Politik umsetzen. Bei der Veröffentlichung klinischer Studienergebnisse geschieht das gerade tatsächlich. Die deutschen Unis werden langsam besser. Sie beginnen, dem englischen Beispiel zu folgen.

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

Heidelberg / Marburg

Leben heißt Methan freisetzen

Pflanzen geben unter Sauerstoff das Treibhausgas Methan an die Atmosphäre ab. Als der Geowissenschaftler **Frank Keppler**, damals am Heidelberger Max-Planck-Institut für Kernphysik, dies vor 16 Jahren mit seinen Kollegen veröffentlichte, rieb sich die Fachwelt erstaunt die Augen. Schließlich kannte man eine biogene Methan-Produktion bis dahin nur aus der sauerstofffreien Zersetzung organischer Stoffe durch methanogene Archaeen.

Der Befund wurde mannigfach bestätigt, auch Pilze, Algen und Cyanobakterien konnte man anschließend als aerobe Methan-Produzenten identifizieren. Doch auf welchem Wege deren Zellen dies bewerkstelligen, blieb bislang im Unklaren.

Zusammen mit **Ilka Bischof** und Kollegen vom Marburger Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie fand Frank Keplers Gruppe, heute am Heidelberg Center for the Environment (HCE) der dortigen Universität, auch hierauf eine überraschende Antwort: Der Prozess der Methan-Bildung ist ein rein chemischer, Enzyme sind dafür nicht not-

wendig. Erstautor **Leonard Ernst et al.** fanden in *Bacillus subtilis* vielmehr einen engen Zusammenhang zwischen der Stoffwechselaktivität und dem Ausmaß der Methan-Bildung (*Nature* 603: 482-87). Ist die Zelle entsprechend aktiv, entstehen vermehrt reaktive Sauerstoffverbindungen, vor allem Wasserstoffperoxid. In der sogenannten Fenton-Reaktion reagiert dieses mit reduziertem Eisen und liefert hochreaktive vierwertige Eisen-Verbindungen sowie Hydroxyl-Radikale als Produkte. Diese wiederum treiben die Abspaltung von Methylradikalen aus methylierten Schwefel- und Stickstoffverbindungen – wie etwa Methionin – voran, die mit einem Wasserstoffatom schließlich zu Methan reagieren. ATP und NADH aus erhöhter Stoffwechselaktivität verstärken diese Methan-Produktion erheblich, ebenso oxidativer Stress. Zugabe von Antioxidantien reduzierte dagegen den Methan-Ausstoß.

Aufgrund dieses Mechanismus, so folgern die Autoren, dürften wohl sämtliche derart stoffwechselaktiven Organismen Methan freisetzen. -RN-

Berlin / Würzburg / München

Signale im Nanoraum

Über 800 unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind inzwischen bekannt. Damit bilden sie die wohl wichtigste Gruppe von Membranproteinen. Bis zu hundert verschiedene GPCRs können auf einer einzelnen Zelle sitzen, die jeweils ihre ganz eigenen Signalstoffe binden. Gleichzeitig gibt es

nen **Selma Anton, Charlotte Kayser, Isabella Maiellaro** vom Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Würzburg in *Cell* (doi: 10.1016/j.cell.2022.02.011). Zusammen mit weiteren Kollegen hatten sie unter der Leitung von **Martin**

Lohse vom ISAR Bioscience Institute in München und **Andreas Bock**, der inzwischen an das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Leipzig gewechselt ist, den universellen Zellboten cAMP ins Visier genommen – und via Fluoreszenzmikroskopie an isolierten Einzelzellen Folgendes festgestellt:

Aktivierten sie einen β -Adrenozeptor mit Isoprenalin oder den

Rezeptor für das Glukagon-ähnliche Peptid 1 (GLP-1), bildeten sich an diesen jeweils winzige cAMP-gefüllte, gelartige Domänen mit einem Radius von 30 bis 60 Nanometern. Die so gebildeten RAINs verhinderten effektiv die Vermischung mit cAMP, das von anderen Rezeptoren und Zellkompartimenten stammte.

Auf diese Weise, so schließen die Autorinnen und Autoren, kann die Zelle viele solcher RAINs produzieren – und damit Tausende von unabhängigen Signalen gleichzeitig verarbeiten. -RN-

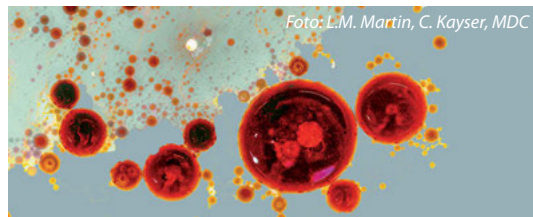


Foto: L.M. Martin, C. Kayser, MDC

Verhalten sich Rezeptor-assoziierte Nanodomänen in der Zelle ähnlich wie Öltröpfchen in einer Vinaigrette?

in der Zelle allerdings nur eine Handvoll Moleküle, die das Signal von den aktivierten GPCRs aufnehmen und weiterleiten. Womit das Problem auf der Hand liegt: Wie schafft es die Zelle, die verschiedenen Signale voneinander zu unterscheiden, wenn diese vielfach von den gleichen Botenstoffen ins Zellinnere weitergegeben werden?

Ein Teil der Lösung besteht darin, dass die Botenstoffe unabhängige Rezeptor-assoziierte Nanodomänen bilden – sogenannte RAINs. Dies verkünden jedenfalls die Erstautorin-

Corona-Club

» SARS-CoV-2 hat einige Pfeile im Köcher, um das Immunsystem zurückzudrängen. Einer besteht in der Tarnung der eigenen viralen RNA durch Anknüpfen von Methylresten. Derart bestückt erkennt der zentrale Immunrezeptor RIG-I (von *Retinoic acid-Inducible Gene 1*) die virale RNA nicht als fremd – und die ansonsten ausgelöste schnelle Antwort des angeborenen Immunsystems bleibt aus. Insbesondere wird dadurch die Produktion von Typ-I-Interferon geblockt, das neben seiner antiviralen Wirkung auch das Startsignal für die Entwicklung einer angemessenen adaptiven Immunantwort gibt. Eine Gruppe um **Samira Marx, Eva Bartok** und **Gunther Hartmann** vom Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie der Uniklinik Bonn stimulierte daher RIG-I in COVID-19-Modellmäusen Virus-unabhängig mit einer 5'-triphosphorylierten und doppelsträngigen RNA (3pRNA). Gesah dies ein bis sieben Tage vor einer SARS-CoV-2-Infektion, wurde der Anteil tödlicher Verläufe drastisch reduziert. Gleiches war der Fall bei 3pRNA-Gabe einen Tag nach der Infektion. Eine RIG-I-Stimulierung könnte somit zumindest den Ansatz für eine COVID-19-Prophylaxe liefern. (*Mol. Ther. Nucleic Acids*, doi: 10.1016/j.omtn.2022.02.008)

» Mit RNA kann man nicht nur gegen COVID-19 impfen, sondern womöglich auch SARS-CoV-2 direkt attackieren – Stichwort **RNA-Interferenz**. Ein Team um **Thomas Michler** vom Institut für Virologie der Technischen Universität München und des dortigen Helmholtz Zentrums synthetisierte dazu stabile small interfering RNAs (siRNAs), die spezifisch an verschiedene Stellen der Virus-RNA binden, und transfizierte sie in Vero-E6-Zellen. Den größten Effekt erzielten die Erstautoren **Shubhankar Ambike** und **Cho-Chin Cheng**, wenn die siRNAs die genomische RNA von SARS-CoV-2 direkt nach dessen Eintritt in die Zellen angreifen konnten: Die siRNA-induzierten Silencing-Komplexe (RISC) zerschneiden den RNA-Faden und beenden die Virus-Replikation vor Beginn der Transkription. Das Anvisieren bereits replizierter, subgenomischer Virus-RNA war dagegen weniger effektiv. (*Nucleic Acids Res.* 50(1): 333-49) -RN-

Vom Darm bis zum Weihwasserbecken

FURTWANGEN/SCHWENNINGEN: Mikroben leben überall. Und weil ein paar von ihnen auch den menschlichen Körper als Wohnort in Betracht ziehen, möchten manche Mikrobiologen herausfinden, wo uns im Alltag welche Mikroorganismen begegnen. Um die guten zu schützen und die bösen zu vergraulen.

Früher hatte Markus Egert mit der Erforschung von neurodegenerativen Erkrankungen nicht viel am Hut. Als Mikrobiologe interessiert sich der Professor von der Hochschule Furtwangen für all die meist einzelligen Mitbewohner, die sich nicht nur auf beziehungsweise in uns tummeln, sondern auch unsere Umwelt bevölkern. Doch vor ein paar Jahren weckten Stuhlproben von insgesamt fast sechzig Parkinson-Patientinnen und -Patienten sowie Kontrollpersonen seine Neugier, die er mit seinem Team in den Laborräumen am Campus Schwenningen schließlich genauer unter die Lupe nahm.

Morbus Parkinson gehört zu den häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen und ist bislang nicht heilbar. Zu den typischen motorischen Symptomen gehören etwa Muskelsteifheit oder Ruhezittern. Allerdings können schon Jahre vorher Symptome aufblitzen, die nicht gleich mit der Erkrankung in Verbindung gebracht werden – zum Beispiel Verstopfung. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die Erkrankung, bevor sie das zentrale Nervensystem beeinträchtigt, auch das enterische Nervensystem negativ beeinflusst, das nahezu den gesamten Gastrointestinaltrakt durchzieht (zum Beispiel *Neurology* 57(3): 456-62). „Gerade bei Erkrankungen, die auch den Ver-

dauungstrakt betreffen, ist es natürlich besonders spannend zu untersuchen, ob sich auch die Darmmikrobiota irgendwie verändert“, so Egert. Die Stuhlproben waren das ideale Studienobjekt, wie der Mikrobiologe weiter erklärt: „Die Probanden hatten nicht nur Stuhl abgegeben, sondern wurden auch ausgiebig befragt und untersucht. So wussten wir zum Beispiel über die Medikation Bescheid, die Ernährungsweisen und ob es in der Familiengeschichte bereits Fälle von neurodegenerativen Erkrankungen gab. Solche umfassenden, gut charakterisierten Datensätze sind Gold wert!“

Verarmte Artenvielfalt

Zusammen mit Egerts ehemaligem Mitarbeiter Severin Weis sowie Kollegen aus ganz Deutschland untersuchte die Gruppe zunächst die bakterielle Mikrobiota der Stuhlproben (*npj Parkinsons Dis.* 5: 28), – und stellte dabei fest: Die Stuhlproben der Parkinson-Patienten wiesen einen signifikant verringerten Artenreichtum der Mikrobiota auf. Außerdem verfügten viele der erkrankten Personen über ein nachweislich erhöhtes Calprotectin-Level. Calprotectin ist ein Protein, das vorrangig von neutrophilen Granulozyten produziert wird

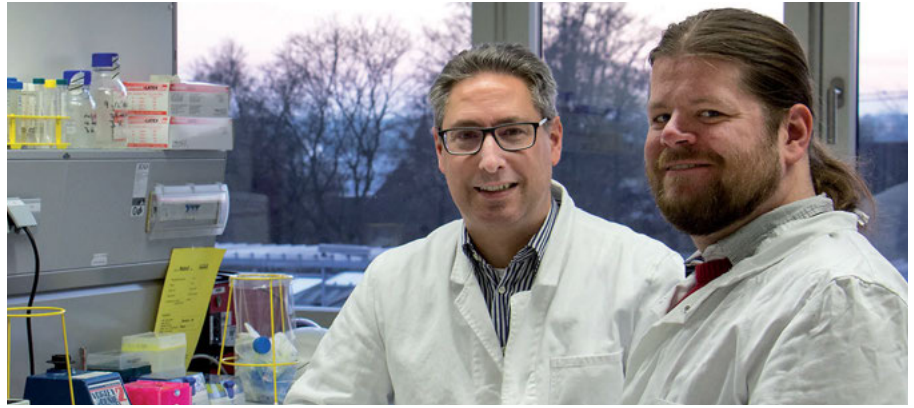
und daher als fäkaler Entzündungsmarker dient. Egert: „Jedoch hatte keiner der Probanden von einer akuten oder chronischen Magen-Darm-Erkrankung berichtet. Deshalb vermuten wir, dass der Anstieg von Calprotectin ein Indikator für Veränderungen innerhalb der Darmmikrobiota bei Parkinson sein könnte, der mit asymptomatischen, geringgradigen Entzündungen einhergeht.“

Innerhalb der Personengruppe mit Morbus Parkinson konnten Egert und sein Team eine signifikante, jedoch nicht sehr dramatische Abnahme bakterieller Taxa beobachten, die mit gesundheitsfördernden, entzündungshemmenden, neuroprotektiven oder anderen positiven Wirkungen auf die Darmepithelien einhergehen – etwa *Faecalibacterium* und *Fusicatenibacter*. Egert ergänzt: „Gleichzeitig besiedelten Bakterien den Darm der Parkinson-Patienten, die im Verdacht stehen, in immungeschwächten Wirten als opportunistische Pathogene zu wüten. Darunter etwa Vertreter von *Clostridiales*, *Peptoniphilus* und *Finnegoldia*.“ Gerade die Medikation der Patienten beeinflusste die Darm-Mitbewohner nachweislich stark. Je nach verabreichtem Medikament florierten unterschiedliche potenziell schädliche Bakterien-Familien beziehungsweise -Gattungen.



Foto: Silicya Roth/ Hochschule Furtwangen

Markus Egert (li.) und sein ehemaliger Mitarbeiter Severin Weis haben die Darmmikrobiota von Parkinson-Patienten untersucht. Foto: Hochschule Furtwangen



Doch mit den Ergebnissen endete das Forschungsvorhaben nicht sofort – die Gruppe um Egert hatte schon ein neues Ziel vor Augen: „Wenn es um Darmmikrobiota geht, konzentrieren sich die meisten – wie wir zu Beginn auch – auf die Bakterien. Das hat verschiedene Gründe; einer ist, dass sie schlicht in der Überzahl sind“, kommentiert Egert. „Allerdings tummeln sich im Darm nicht nur Bakterien. Ein kleiner Teil der Mikrobiota besteht aus Eukaryoten, und hier insbesondere aus Pilzen.“

Um Spuren der Eukaryoten im Darm zu finden, müssen Mikrobiologen ihre Methoden etwas anpassen: Während sich Prokaryoten am besten durch die Sequenzierung von Genen der 16S-ribosomalen RNA aufspüren lassen, müssen Forscher bei Eukaryoten nach anderen Genen suchen, zum Beispiel für die 18S-ribosomale RNA. Gesagt, getan. Als Ergebnis veröffentlichte das Forschungsteam vergangenes Jahr erneut eine Publikation in *npj Parkinson's Disease* (7: 101). Wobei die Analyse der Proben dieses Mal ein paar Schwierigkeiten bereithielt.

Egert und Co. nahmen dasselbe Stuhlmaterial aus der vorherigen Studie zur Hand, konnten aber aus lediglich 53 Prozent aller Proben der Parkinson-Patienten auswertbare Daten generieren; bei den Proben aus der Kontrollgruppe waren es immerhin 72 Prozent. Egert begründet: „Wie bereits erwähnt, machen eukaryotische Mikroorganismen nur einen kleinen Teil der Darmmikrobiota aus. Bei der Analyse der Proben kann es dann dazu kommen, dass zu wenig eukaryotisches Gen-Material vorhanden ist und wir dadurch kein PCR-Signal bekommen.“

Dennoch reichten die fast sechzig Stuhlproben, um aussagekräftige Daten zu erhalten. Der Trend aus dem zuvor veröffentlichten Bakterien-Paper setzte sich fort: Die Artenvielfalt der Darm-Eukaryoten sank bei Personen mit Morbus Parkinson signifikant. Am auffälligsten blitzte ein Vertreter hervor: *Geotrichum candidum*. Der Schimmelpilz ist ein eigentlich harmloser Bewohner unseres Mundes und Darms, der auch bei der Herstellung von Käse eine wichtige Rolle spielt. Bei immungeschwächten Erwachsenen (häufiger bei Frauen) kann der Pilz aber auch zur Geotrichose führen, die von Entzündungen des Mund-Rachen-Raumes und der Haut eine recht vielfältige Symptom-Palette bietet.

In den Proben der gesunden Kontrollgruppe kam der Schimmelpilz mit einer relativen Häufigkeit von 0,05 Prozent unauffällig selten vor. Die Ergebnisse der Parkinson-Patienten hingegen verblüfften: Dort hatte *G. candidum* eine relative Häufigkeit von fast 40 Prozent.

„Damit hatten wir nicht gerechnet“, kommentiert Egert. „Einen solchen dramatischen Unterschied findet man recht selten.“ Aber wenn der Schimmelpilz auch bei der Käseherstellung eine Rolle spielt, könnte es dann sein, dass Parkinson-Patienten einfach nur gerne Käse essen? Egert: „Die Parkinson-Patienten und die Kontrollgruppe hatten im Fragebogen nicht angegeben, dass sie sich dramatisch unterschiedlich ernährten. Ausschließen kann man es aber nicht.“

Der Mikrobiologe betont, dass die Ergebnisse bislang nur einen groben Einblick bieten. „Ob wir die gleichen Ergebnisse auch in Stuhlproben von anderen Parkinson-Kohorten finden, wäre äußerst interessant. Auch ob es geografische Unterschiede gibt. Außerdem können wir bislang noch nichts darüber sagen, was die möglichen Auswirkungen des Schimmelpilzes auf die Erkrankung sind. Weiterhin ist unklar, ob die veränderte Darmmikrobiota bei Morbus Parkinson die Krankheit begünstigt oder sogar zumindest teilweise mit verursacht, oder andersherum, ob die Krankheit die Darmmikrobiota verändert.“

In und um uns

Doch Egert interessiert sich nicht nur für das Ökosystem Mensch: „Alles, was wir mit unseren Händen oder unserer Haut berühren, beherbergt potenziell für den Menschen relevante Mikroorganismen.“ In den vergangenen Jahren hat der Mikrobiologe deshalb alle möglichen Alltagsgegenstände auf ihre Keimbelastung untersucht. Darunter Spülschwämme, Waschmaschinen, Smartphones oder sogar das Weihwasser in katholischen Kirchen.

Doch die reine wissenschaftliche Neugier reicht für Egerts Forschungsprojekte nicht. „An einer Hochschule für angewandte Wissenschaften müssen wir bei nahezu allen Projekten einen Industrie-Partner mit ins Boot holen, für den das Projekt einen Nutzen hat, damit er es im besten Fall anteilig mitfinanziert“, erklärt Egert. Und wie kommen derartige Projekte zustande? „Eine ganz amüsante Geschichte ist die unseres aktuellen Brillen-Projektes“, schmunzelt der Mikrobiologe. Ange-

fangen habe alles mit einer Studie zur Keimbelastung von Smartphones. „Man hört immer wieder Horrorgeschichten über die Keimverschleuder, Smartphone, die sogar Handy-Akne auslösen soll. Dem wollten wir nachgehen.“ Und so beauftragte Egert im Rahmen eines kleinen Projektes zwei Studentinnen, Smartphones mit „Abklatsch-Tests“ auf Mikroben hin abzusuchen. Egert: „Als ich zu Beginn meiner Karriere in der Industrie gearbeitet habe, habe ich gelernt: Man kann nicht nur ein Problem beschreiben, man muss auch eine Lösung liefern.“ Daher schickte er die Studentinnen gleichzeitig los, Brillenreinigungs-Tücher zu organisieren, um die Smartphones im Vorher-Nachher-Vergleich auch gereinigt auf ihre Keimbelastung zu prüfen.

„Als wir die Ergebnisse später veröffentlichen wollten, fragten die Reviewer, was in den Brillenreinigungs-Tüchern drin sei“, erinnert sich Egert. Die Putztücher stammten von der Firma Zeiss, deren Kundenservice Egert schließlich kontaktierte. „Ich bekam dann einen Anruf eines Mitarbeiters aus der Entwicklungsabteilung, der wissen wollte, wofür ich diese Information überhaupt brauchte“, erzählt er. „Ich habe ihm von dem Studentenprojekt berichtet, und er war von unserer Forschung hellauf begeistert.“ Der Anruf besiegelte eine jahrelange Kooperation, in der Egert und seine Kollegen beispielsweise Brillen, Mikroskop-Okulare und Spaltlampen auf ihre Keimbelastung untersuchten und die bereits einige Publikations-Früchte getragen hat (zum Beispiel *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, doi: 10.3389/fcimb.2021.745653).

„Gerade die Untersuchung von Alltagsgegenständen macht viel Spaß und ist stark von wissenschaftlicher Neugier geprägt“, so Egert. „Manchmal wirkt die Forschung meines Teams wie ein Gemischtwarenladen, weil unsere Projekte sehr divers sind. Das verbindende Element ist jedoch immer die Frage: Welche mikrobielle Gemeinschaft finden wir an bestimmten Orten, und wie wirkt sie sich auf den Menschen aus? Sind uns die gefundenen Mikroben wohlgesinnt oder nicht, und wie können wir die Mikrobiota so ändern, dass sie für den Menschen förderlich wird?“

Juliet Merz

Der Verlust des Überflüssigen

DRESDEN: Während der Evolution gingen Extremitäten nicht nur einmal verloren. Der Verlust der Gene, die eigentlich für die Entwicklung dieser Strukturen nötig sind, ist dagegen sehr selten.

Vor etwa 375 Millionen Jahren lebte *Tiktaalik roseae*. Dieses nur als Fossil bekannte Tier war vielleicht das erste, das sich auf dem Land bewegen konnte, weil es außen liegende, an moderne Extremitäten erinnernde Gliedmaßen hatte – und eine primitive Lunge. Welche genetischen Veränderungen zu dem Erwerb dieser Körperstrukturen führten, liegt im tiefen Dunkel der Evolution und wird vermutlich nie aufgeklärt. Was man aber an heute lebenden Tieren untersuchen kann, ist der Verlust von Körperteilen, etwa solchen, die zum Sehen oder Laufen nötig sind.

So wie die Entstehung von Vorder- und Hinterbeinen gehört auch ihr Verlust wohl zu den extremsten morphologischen Veränderungen in der Geschichte der Tetrapoden. In der Entwicklungsgeschichte gingen Gliedmaßen mehrfach verloren: beispielsweise bei Vögeln, Reptilien und Säugetieren. Geht man fünfzig Jahre zurück in eine Zeit, als man zwar DNA schon als Trägersubstanz der genetischen Information kannte, aber über Gene selbst noch nicht viel wusste und sie schon gar nicht manipulieren konnte, findet man eine ganze Reihe von Hypothesen, die den Verlust von Körperteilen, Funktionen und auch Verhaltensweisen mit dem Argument „Nutzlosigkeit“ zu erklären versuchten. Inzwischen weiß man viel über die genetische Basis der morphologischen Diversität im Tierreich. Die Fähigkeit, ganze Genome vieler Spezies zu sequenzieren, eröffnet die Möglichkeit, der genetischen Basis des Phänomens auf die Spur zu kommen.

Beinfrei

„Der Verlust der Vorder- und Hinterbeine ist überraschenderweise nicht so einfach zu bewerkstelligen, wie man denkt“, ordnet Juliana Roscito von der Technischen Universität Dresden ein. Moderne Schlangen haben es beispielsweise dennoch geschafft, und zwar indem sie ihr *HoxD12*-Gen verloren. Das Gen codiert für einen Transkriptionsfaktor, der unter anderem die Identität und die Entwicklung von Extremitäten steuert. Roscito und ihre Kollegen konnten dies bestätigen: Sie identifizierten etliche Mutationen in *HoxD12*-Sequenzen. Aber wie ist das bei den Eidechsen?

Roscito ist Sequenzierexpertin mit starkem Hang zu Eidechsen oder doch Herpatologin mit ausgelebter Neigung zum Sequenzieren? „Herpatologin“, antwortet die 37-Jährige, die

aus Sao Paulo (Brasilien) stammt. Dort kam sie erstmals mit südamerikanischen Eidechsen in Kontakt. „Ich wollte die Entwicklung von Gliedmaßen untersuchen, und das einzige Labor, das dort so eine Arbeit ermöglichte, war das eines Herpatologen.“ Inzwischen aber ist sie hauptsächlich Sequenzierexpertin.

In Dresden sequenzierte sie mit ihren Kolleginnen und Kollegen die Genome zweier Eidechsen-Arten aus der Familie der *Gymnophthalmidae*, auch Zwergtejus genannt. Das Team wählte mit *Calyptommatus sinebrachiatus* ein Reptil, das keine externen Vorderbeine, dafür aber noch winzige Hinterbeine mit nur jeweils einer Zehe hat (siehe Foto). Als Vierfüßer suchten sie die Eidechse *Tretioscincus oriximinensis* aus. Ihre beiden Genome verglichen sie mit über vierzig Vertebraten, darunter eine andere beinlose Eidechse, die Asiatische Glasschleiche (*Dopasia gracilis*), sowie den „beibeinteten“ Schwarzweißen Teju (*Salvator merianae*), des-

sen Genom sie schon früher sequenziert hatten (*Nat. Comm.* 9: 4737). Zu den Vergleichsarten zählten aber nicht nur Reptilien, sondern auch Vertreter anderer Klassen, etwa Amphibien oder Vögel. Das Ergebnis: *HoxD12*-Gene sind nicht die Ursache dafür, dass sowohl die Glasschleiche als auch *Calyptommatus* stark verkürzte beziehungsweise keine Beine mehr haben (*Cell Rep.* 38(3):110280).

„Das hat mich nicht wirklich überrascht“, gibt Roscito zu. „Körperstrukturen werden durch die Aktivität verschiedener Gene gebildet. Dahinter steckt ein sehr komplexes Entwicklungsgeschehen, das auch gewisse Redundanz zeigt. Ein Entwicklungsgen kann mehrere regulatorische Bereiche haben, wovon einer die Aktivität des Gens im Kopf, der nächste im Auge und der dritte in einem Arm steuert. Würde man das Gen komplett verlieren, wäre die gesamte Entwicklung extrem gestört – das wäre vermutlich letal. Ver-



Die Eidechsen-Art *Calyptommatus sinebrachiatus* hat als Hinterbeine nur noch zwei kleine Fortsätze, Vorderbeine fehlen ihr komplett. Welche Gene für den Extremitätenverlust verantwortlich sind, ...
Fotos (2): Juliana Roscito

ändert aber eine Mutation in einer der regulatorischen Regionen die Aktivität des Gens, dann ist nur die Entwicklung in dem jeweiligen Körperteil betroffen.“

Mäuse ohne Gliedmaßen

Schon vor einigen Jahren hatten Roscito und ihr Team beschrieben, dass der Verlust von Beinen bei Schlangen mit der Ansammlung von Mutationen in den regulatorischen Regionen von für die Extremitäten wichtigen Entwicklungsgenen einhergeht (*Nat. Comm.* 9:4737). „Solche cis-regulatorischen Elemente (CNEs), die mit dem extremitätenlosen Phänotyp assoziiert sind, identifizierten wir mit bioinformatischen Methoden“, erklärt Roscito. „Wir fanden Hunderte von regulatorischen Elementen, die in Schlangen spezifisch divergent sind. Wir sahen mit diesem Ansatz bereits bekannte Mutationen im sogenannten ZRS-Enhancer. ZRS steht für Zone of Polarizing Activity Regulatory Sequence. Die Mutationen im ZRS-Enhancer regulierten die Expression des Gens von Sonic Hedgehog (*SHH*-Gen) herunter. Sonic Hedgehog wiederum ist ein Morphogen und unbedingt nötig für die Entstehung von Gliedmaßen. Wir fanden aber auch Mutationen von CNEs in etli-

... untersucht die Dresdener Herpetologin und Sequenzierexpertin Juliana Roscito.

chen anderen Entwicklungsgenen – viele davon sitzen interessanterweise nicht in den Promotoren der Gene, sondern proximal davon.“

Nun ist Korrelation noch kein Beweis. Um zu klären, ob Mutationen in bestimmten regulatorischen Regionen wichtig für den Phänotyp sind, müsste man diese mutierten Sequenzen gegen die homologen intakten Sequenzen von Tieren, etwa Mäusen, austauschen. Das haben Forscher für die Bindungsstellen des ZRS-Enhancers am *SHH*-Gen bereits durchexerziert: Die regulatorischen Sequenzen von Schlangen, die gar keine Gliedmaßen haben, verursachen in Mäusen auch einen fast vollständigen Verlust ihrer Extremitäten (*Cell* 167(3): 633-42.e11)

In den Genomen der beinlosen Eidechsen fanden die Dresdner Genomforscher allerdings keine starken Signale für Mutationen in CNEs. Roscito: „Darüber habe ich schon gestaunt. Wir wissen nicht, warum das so ist. Wir vermuten, dass die Zeitspanne, seit die Tiere ihre Beine und Arme verloren haben, noch nicht groß genug ist, um so viele Mutationen anzusammeln, dass wir ein deutliches Signal finden können.“



Neben den Beinen interessiert sich Roscito auch für den Verlust der Augen. „Man weiß, dass *Pax6* eine Art Mastergen ist, das für die Entwicklung von Augen unbedingt vorhanden sein muss. Aber auch andere Gene sind wichtig. Wir fanden Mutationen in den CNEs etlicher Gene, die man mit dem Sehen korreliert.“

Roscito arbeitet am Dresdner Genomzentrum, das gemeinsam von der Technischen Universität und dem Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie betrieben wird. Das Zentrum war beispielsweise am Vertebraten-Genomprojekt beteiligt, das im vergangenen Jahr die Genome von 16 Arten publizierte (*Nature* 592: 737-46). Aus dem Zentrum kamen auch die ersten Referenzgenome von sechs Fledermaus-Arten, mit denen Forscher die außergewöhnliche Anpassung der flugfähigen Säugetiere aufdecken möchten (*Nature* 583: 578-84). An dieser Arbeit war auch Roscito beteiligt. Sie ist jetzt allerdings weniger im Labor, sondern vielmehr im Büro anzutreffen – denn sie wurde zur Projektkoordinatorin befördert. „Zu meinem neuen Job gehört, für technologische Projekte und Entwicklungen Kooperationspartner mit biologischen Fragestellungen zu finden. Das ist sehr spannend“, kann die Brasilianerin nur vage berichten. Allerdings hat sie nur eine befristete Stelle. Ob sie langfristig in Deutschland bleiben will, kann sie nicht abschließend beantworten. „Ich mag den Winter nicht. Anfangs war der Schnee echt super, so etwas kannte ich ja überhaupt nicht. Aber inzwischen nehme ich an: Winter liegt einfach nicht in meinen Genen.“

Karin Hollricher

Weiter mit Reptilien geht es auf der nächsten Seite in unserem Stichwort des Monats „Autotomie“. Ein Forschungsteam hat unlängst den fluchtbedingten Schwanzabwurf bei Geckos und Co. untersucht und dabei Verblüffendes über die Anatomie des Eidechsen-Schwanzes aufgedeckt.





Stichwort des Monats

Autotomie

Wenn Tieren Gefahr droht, gibt es mehr oder weniger nur zwei Optionen: fight or flight. Flüchten ist dabei nicht die schlechteste Variante, gerade wenn das Gegenüber größer, stärker oder giftiger ist. Neben einem blitzschnellen Abgang eignen sich auch gewisse Ablenkungsmanöver, um sich unbemerkt aus dem Staub zu machen. Ein bekanntes Beispiel ist das Tintensekret von Kraken und Co.

Andere Tiere lassen auf der Flucht sogar ganze Körperteile liegen – ein Prozess, der als Autotomie bezeichnet wird. So opfern Spinnen und Insekten häufig mal ein Bein und Krabben lassen im Eifer des Gefechts eine oder beide ihrer Scheren fallen. Es gibt sogar Stachelmaus-Arten (*Acomys*), deren Haut leicht abreißt und dann wieder nachwächst, um Beutegreifern zu entkommen. Der Sinn hinter der Selbstverstümmelung ist klar: Wenn mich ein Angreifer an einem nicht überlebenswichtigen Körperteil fest gepackt hat, trenne ich mich davon lieber, bevor ich als Mahlzeit ende.

Zappelnder Fleischhappen

Doch die wohl geläufigste Form der Autotomie vollziehen Eidechsen, die ihren Schwanz oder Teile davon abwerfen können. Das ist nicht nur geschickt, wenn der Angreifer das Schuppentier ebendort gepackt haben sollte. Ein abgeworfener, zappelnder Fleischhappen lenkt Aufmerksamkeit auf sich. Und manch ein Angreifer vergisst daraufhin das getürmte Opfer und gibt sich stattdessen mit dem kleinen Snack zufrieden.

Obwohl das Phänomen sehr bekannt ist, wusste lange Zeit niemand so richtig, wie Echsen dieses paradox erscheinende Problem lösen: ein Schwanz, der fest verankert ist und gleichzeitig problemlos abgetrennt werden kann.

Einen Erklärversuch startete 2012 ein dänisches Forschungsteam um den Proteinchemiker Jan Johannes Enghild von der Aarhus University (*PLOS ONE* 7: e51803). Enghild und Co. nahmen den Schwanzabwurf von Tokees (*Gekko gekko*) genauer unter die Lupe. Der Schwanz der Tiere ist wie bei anderen Eidechsen in mehrere Segmente aufgeteilt und ver-

fügt über mehrere Sollbruchstellen, sogenannte Frakturebenen. Je nachdem, wo das Reptil am Schwanz gegriffen wird, kann es möglichst kleine Schwanzteile abwerfen. Der Grund dafür ist simpel: Die Autotomie dient zwar als erfolgreiche Fluchtstrategie, ist aber mit erheblichen Kosten für das Tier verbunden. Der Schwanz hilft den Reptilien nicht nur bei der Fortbewegung, sondern teilweise auch beim Aufbau ihres Sozialstatus und der Speicherung von Fett. Außerdem dauert die Regeneration eines kurzen Schwanzstückes nicht so lange und ist ressourcenschonender.

Enghild und sein Team warfen einen genauen Blick auf die Flüssigkeiten rund um die Frakturebenen des Tokee-Schwanzes. Doch die Ergebnisse zeigten: Proteolytische Enzyme fehlten komplett. Das Fazit der Autoren lautete also, dass der Schwanz nicht auf chemischem, sondern mechanischem Weg abgeworfen wird. Der detaillierte Mechanismus blieb aber weiterhin ungeklärt.

Kürzlich konnten Forscher der New York University Abu Dhabi in den Vereinigten Arabischen Emiraten und der New York University in den USA mehr Licht ins Dunkel bringen (*Science* 375: 770-4). Seniorautor Yong-Ak Song und seine Kollegen brachten insgesamt drei verschiedene Eidechsen-Arten in die Breddouille, bis diese ihren Schwanz abwarfen. Dafür griffen sie die Schwanzspitze von sich ansonsten frei bewegenden Tieren, filmten die Szene mit einer Hochgeschwindigkeitskamera und stellten dabei verblüfft fest: Wenn sie den Schwanz der Eidechsen geradlinig nach hinten zogen, blieb er fest verbunden und brach nicht ab. Wurde es den Tieren zu bunt, knickten sie ihren Schwanz leicht ab und die Frakturebene riss auf. Die Tiere sausten davon, und die Forscher blieben mit einem fransigen, zuckenden Schwanzstück zurück.

Aufnahmen mit einem Elektronenmikroskop zeigten, wie der Schwanz und die Frakturebenen aufgebaut sind. Die Schwanzsegmente haben zwei unterschiedliche Enden. Das näher am Körper liegende Ende (proximal) hat acht umlaufend angeordnete Vertiefungen, die mit Bindegewebschichten ausgekleidet sind. Das entfernter zum Körper liegende Ende

(distal) hat hingegen ebenso viele keilförmige Muskelbündel, die in die Vertiefungen wie bei einem Stecker-Steckdosen-Prinzip hineinpassen. Das bedeutet: Jedes Schwanzsegment hat kleine in sich geschlossene Muskelsegmente; die Tiere durchtrennen beim Schwanzabwurf also nicht ihre Muskelfasern, sondern lösen lediglich die Verbindung in der Frakturebene. Aber wie sieht die aus?

Nicht zu stark, nicht zu schwach

Die Muskelbündel bestehen aus tausenden, Pilz-förmigen Mikrostrukturen, die sich wie Mikrosäulen aus dem Inneren der Bündel erheben. Auch Enghild *et al.* hatten seinerzeit diesen Aufbau bei den Tokees beobachtet. Die Spitze der Pilz-ähnlichen Mikrostrukturen hat aber noch ein anderes wichtiges Attribut: Sie ist übersät mit winzigen kleinen Poren. Sowohl die Nanoporen als auch die Mikrosäulen sorgen dafür, dass sich Adhäsionskräfte aufbauen, wodurch die Schwanzsegmente stabil miteinander verbunden sind. Eine besondere Rolle spielen dabei die Körperflüssigkeiten der Tiere, die in den Poren und den Mikropalten liegen. Sie leiten elastische Energie ab (und stabilisieren die Anheftung dadurch weiter), und die Muskelbündel können sich dank Kapillarkräften quasi in die Tasche am proximalen Schwanzende reinsaugen.

Ein Silikon-Modell der Mikrosäulen offenbarte dem Team außerdem, dass die Höhe der Mikrosäulen mit 100 Mikrometern perfekt eingestellt ist, um Dehnungsenergie ideal aufzunehmen.

Und obwohl die Adhäsionskräfte stark sind: Wenn das Reptil seinen Schwanz zu stark biegt oder dreht, bricht die Verbindung ruckartig ab. Während die Adhäsionskräfte also Zugkräften gut standhalten können, reißen die Schwanzsegmente nach Knicken 17-mal häufiger ab, wie Song *et al.* berichten.

Die Morphologie des Eidechsen-Schwanzes mit ihren Pilz-förmigen Mikrosäulen und Nanoporen ermöglicht also eine perfekte Balance zwischen Anhaften und Ablösen und erzeugt dadurch eine Schwanzverbindung, die weder zu stark noch zu schwach ist. *Juliet Merz*



Schöne Biologie Zyklus- variationen

Irgendwann kommt im Biochemie- oder Medizinstudium der Zeitpunkt, an dem man Stoffwechselwege lernen muss. Also holt man ein einschlägiges Lehrbuch heraus, und da leuchten sie einem in großzügigen Hochglanz-Abbildungen förmlich entgegen. Altherwürdig, fast wie in Stein gemeißelt – so muss es einem vorkommen. Schließlich wurden die wichtigsten Zyklen und Pfade der zellulären Biochemie bereits vor 60 bis 80 Jahren weitgehend entschlüsselt.

„Fall geklärt“, könnte man also meinen. Da gibt's wohl nicht mehr viel zu forschen. Wer will schon Hirnschmalz und Experimentiergeschick ausgerechnet dort vergeuden, wo schon lange alles „Lehrbuch-klar“ ist.

Zum Glück gibt es in der Forscherzunft aber immer wieder Mutige, die sich die „ollen Kamellen“ doch noch mal auf Labortisch und Rechner holen – und sich diese mit neuen Methoden umso genauer anschauen. Und siehe da, hin und wieder werden sie tatsächlich mit brandneuen Erkenntnissen belohnt.

Nehmen wir etwa den allseits bekannten Citratzyklus. Bereits 1937 entschlüsselte der in Deutschland geborene Biochemiker Hans Krebs ihn als zentrale Drehscheibe des zellulären Stoffwechsels: Aus dem Abbau von Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen fließt Acetyl-Coenzym A in den Citratzyklus ein und wird im ersten Schritt durch die Citratsynthase mit Oxalacetat zu Citrat verknüpft. In sieben weiteren enzymatischen Schritten wird das Citrat wieder zu Oxalacetat zurück „verbrannt“ – womit ein erneuter Durchlauf starten kann. Bis dahin hat der Zyklus unter Einsatz von Wasser, oxidierten Elektronencarriern und GDP – neben H^+ und CO_2 – Reduktionsäquivalente in Form von NADH und $FADH_2$ sowie GTP produziert, die nachfolgend in der Atmungskette zur Synthese mehrerer „Energimoleküle“ ATP genutzt werden können.

Die Details und Mengenangaben dieses kanonischen Citratzyklus stehen – wie gesagt – schon lange in den einschlägigen Lehrbüchern. Ebenso, dass der Citrat-

zyklus nicht nur der finalen Energiegewinnung durch Abbau dient, sondern dass auch Zwischenprodukte für den Aufbau anderer Moleküle daraus abgezweigt werden können – beispielsweise für Aminosäuren oder Nukleotide.

So weit, so klar! Dennoch scheint „der Zyklus“ immer noch für Überraschungen gut zu sein. Erst 2018 beobachteten etwa zwei Forscherteams unabhängig voneinander, dass gewisse thermophile Bakterien den Citratzyklus mit den tuffengleichen Enzymen rückwärts laufen lassen können. Demnach *produziert* die Citratsynthase kein Citrat, sondern *spaltet* es, um über den „Rückwärts-Zyklus“ CO_2 für die Zellen zu fixieren (*Science* 359: 559-63 und 563-67).

Ganz anders, was ein US-Team gerade in Muskel-Stammzellen entdeckte: einen alternativen Citratzyklus, für den mitochondrial gebildetes Citrat in das Cytoplasma abgezweigt wird, um dort von einer ATP-abhängigen Citratlyase wieder in Oxalacetat und Acetyl-Coenzym A zerlegt zu werden (*Nature*; doi: 10.1038/s41586-022-04475-w).

Offenbar benötigen gerade die wachsenden Muskel-Stammzellen besonders viel Acetyl-Coenzym A, etwa für Proteinacetylierung und Lipid-Biosynthese. Jedenfalls läuft in ihnen ausschließlich dieser nicht-kanonische Citratzyklus. Der Clou jedoch ist: Differenzieren diese sich weiter zu Muskelfaser-Vorläuferzellen, wechseln sie komplett in den altbekannten kanonischen Citratzyklus – und schalten damit gleichsam ihre Priorität von Wachstum auf Energieproduktion. Blockierten die US-Forscher gezielt diesen Citratzyklus-Switch, blieb gleich der gesamte Differenzierungsprozess aus – die Stammzellen kamen schlichtweg nicht mehr „raus aus ihrer Haut“.

Schönes Beispiel dafür, wie die Variation von Stoffwechselprozessen notwendige Voraussetzung für die Weiterdifferenzierung von Zellen ist. Würde als künftiger Zusatz im Lehrbuch-Kapitel „Citratzyklus“ sicher nicht stören.

Ralf Neumann

Einfach mal testen!



Foto: Alexander Sidemay

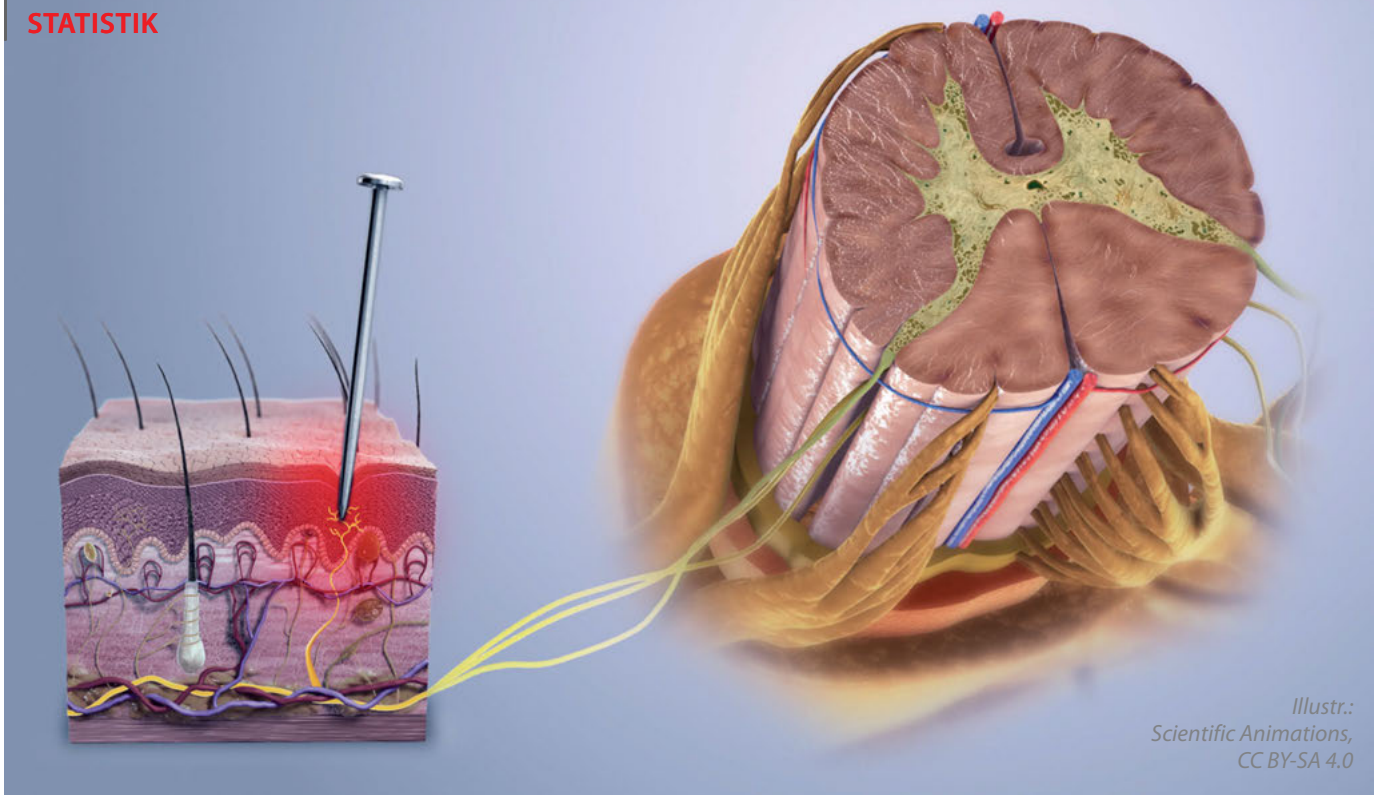
LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



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



Illustr.:
Scientific Animations,
CC BY-SA 4.0

Publikationsanalyse 2011 – 2020: Anästhesie- & Schmerzforschung

Nicht nur Schmerzen

Vielzitierte Schmerzforschung ist vor allem klinische Forschung: Migräne und chronischer Schmerz sind Beispiele. Anästhesiologen dagegen sammeln mit intensivmedizinischen Themen Zitierungen, darunter ganz vorne: die Sepsis.

„No Brain, no Pain“ – dieser Slogan gibt einen Ausblick, wohin die Reise geht, wenn man den Schmerz erforscht. Denn die Qualität „Schmerz“ tritt erst auf, wenn ein neuronaler Reiz als aversiv erlebt wird. Allein ein feuernder Nozizeptor reicht dafür nicht aus.

Durch eine Anästhesie kann man den Schmerz abschalten. Entweder lokal, sodass der Schmerzrezeptor erst gar nicht aktiviert wird, oder erst dahinter auf dem Weg ins Gehirn – oder man knipst vorübergehend gleich das gesamte Bewusstsein aus.

Das Feintuning der Schmerzverarbeitung findet aber nicht nur im Gehirn, sondern auch ganz ohne bewusstes Erleben in der Peripherie statt. Beispielsweise macht eine Entzündung den Schmerzrezeptor samt den nachgeschalteten Synapsen empfindlicher. Auch ein Infekt reguliert die Schwelle für die Schmerzweiterleitung runter – wir alle kennen wohl die „Kopf- und Gliederschmerzen“ während einer Erkältung.

Bei einer Vollnarkose gibt man ebenfalls zusätzlich Medikamente, die Schmerzen und deren Weiterleitung bereits „unterhalb“ des Hirns blockieren. Denn Schmerz ist selbstverstärkend und kann die Synapsen empfindlicher machen, wiederum ganz ohne Gehirn und Bewusstsein. Das will man bei einer OP natürlich vermeiden.

Umgekehrt ist etwa der Phantomschmerz nach der Amputation einer Gliedmaße zu einem großen Teil Kopfsache: Die Areale des verlorenen Körperteils bleiben kortikal noch repräsentiert, ohne dass sinnvolle Eingangssignale hereinkommen. Beim Placebo- und Noceboeffekt wiederum spielt die Erwartungshaltung eine Rolle, doch haben zusätzlich vegetatives Nervensystem und Immunsystem dabei ihre Finger im Spiel.

Kurz gesagt: Es ist kompliziert. Und so gibt es Schmerzexperten unter den Neurophysiologen bis hin zu den Psychologen und Hirnforschern.

Allerlei rund um Operationen

Die Anästhesie dagegen ist ihrem Namen nach wortwörtlich dazu gedacht, Empfindungen auszuschalten. Heute aber geht es in der Anästhesiologie als medizinische Disziplin um sehr viel mehr als das Lahmlegen von Schmerz; vielmehr müssen bei einer Allgemeinanästhesie zusätzlich auch alle Körperfunktionen des Patienten am Laufen gehalten werden: Atmung und Temperatur zum Beispiel. Wer in der Anästhesiologie einer Klinik forscht, publiziert daher meist zu verschiedenen intensivmedizinischen Themen. Das kann der Outcome nach bestimmten Operationsverfahren

sein oder die Charakterisierung typischer Komplikationen, die während oder nach der OP auftreten können – und wie man sie vermeiden kann. So kann sich ein Artikel in einem anästhesiologischen Fachblatt auch mal um das Fasten vor der OP drehen, oder um Risikofaktoren rund um die Blutgerinnung bis hin zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Todesursache Nummer 3

Wir wollten in den Artikeln und Reviews natürlich möglichst viel Raum lassen für Arbeiten, die ihren Fokus auf Schmerz, Schmerzlinderung und Narkose legen. Themen, die dementsprechend eher die Herz- und Kreislauf-Forschung betreffen, haben wir ausgeklammert, weil es dafür eine eigene Publikationsanalyse gibt. Was sich jedoch wie ein roter Faden durch die Artikel und Reviews rund um die Anästhesiologie zieht, ist die Sepsis.

Carolin Fleischmann-Struzek und Kollegen schlussfolgerten 2016 im *Deutschen Ärzteblatt International* (113: 159-66), dass in Deutschlands Krankenhäusern pro Jahr fast 70.000 Patienten an oder mit einer Sepsis versterben. Sepsis gilt demnach hierzulande als dritthäufigste Todesursache, etwa 25 Prozent aller betroffenen Patienten überlebt die Erkrankung nicht. Fleischmann-Struzek ist je-

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

doch nicht unter den meistzitierten Köpfen gelistet, weil sie als SEPFROK-Projektleiterin (Sepsis: Folgeerkrankungen, Risikofaktoren, Versorgung und Kosten) epidemiologische Studien zur Sepsis durchführt und am Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene der Uniklinik Jena tätig ist – damit also nicht an einer anästhesiologisch oder schmerzmedizinisch orientierten Einrichtung arbeitet.

Seniorautor dieser Publikation ist aber Konrad Reinhart, ebenfalls an der Universität Jena zu Hause, dort aber an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie. Er gehört damit in die aktuelle Liste der meistzitierten Köpfe, wo er Platz 2 der Tabelle belegt. Ebenso publizieren die Köpfe auf den Positionen 3 und 4 zur Sepsis, namentlich Michael Bauer von der Uniklinik Jena und Herwig Gerlach vom Vivantes-Klinikum Neukölln in Berlin.

Wegen der allgemein großen Brisanz leuchtet natürlich ein, dass man mit dem Schlagwort „Sepsis“ zahlreiche Zitierungen sammeln kann. Vor allem Guidelines und Empfehlungen bringen hier viele Punkte aufs Zitierkonto. Allerdings schaffen sie für unseren Vergleich auch ein Problem. In unseren Paper-Tabellen ordnen wir solche Übersichtswerke zwar den Reviews zu, im Web of Science hingegen sind sie meist in der Kategorie „Articles“ einsortiert. Daher verdankt Bauer mehr als 9.000 seiner 12.729 Zitierungen seiner Mitwirkung an Definitionen für Sepsis und Septischen Schock – eine Arbeit, die wir als meistzitierten Review ermittelt haben.

Kopfsache

Mit über 30.000 Zitierungen führt Hans-Christoph Diener von der Uniklinik Essen mit großem Abstand die Liste der meistzitierten Köpfe an. Mit seinen vielen Artikeln zu Kopfschmerzen und chronischen Schmerzen qualifiziert er sich zwar klar für dieses Ranking. Seine Zitierungen sammelt der Neurologe jedoch nur zum Teil in der Schmerzforschung, da er sich überdies auch noch dem Schlaganfall und dem Vorhofflimmern widmet. Somit relativiert sich die hohe Zitierzahl, wenn man sie allein im Lichte der Schmerz- und Anästhesieforschung betrachten will.

Nach Diener folgt der Nächste, der nicht intensivmedizinisch, sondern recht konkret am Schmerz forscht, erst auf Platz 7: Zaza Katsarava vom Christlichen Klinikum Unna. „Von Haus aus“ ebenfalls Neurologe ist er unter anderem Kopfschmerzen, Migräne und trigeminalen Neuralgien auf der Spur.

Auch die Placebo-Forschung ist unter den meistzitierten Köpfen vertreten, nämlich in Person von Manfred Schedlowski von der Uniklinik Essen. Der Verhaltensimmunologe

hat unter anderem auch an Tiermodellen untersucht, wie sich Antworten auf Scheinmedikamente konditionieren lassen – und kann damit sogar Immunreaktionen bremsen. Mehr zu diesem Thema verriet uns Schedlowski bereits 2016 im Rahmen eines Hintergrundbeitrags zum Placebo-Effekt (*LJ* 6/2016: 6-17).

Grundlagenforschung hat es schwerer

Ebenfalls in Sachen Placebo unterwegs ist Ulrike Bingel, auch arbeitet am Uniklinikum Essen. Ihre 2.781 Zitierungen aus 66 Artikeln reichten aber nicht aus für eine Platzierung unter den Top-30-Köpfen. Dafür taucht ihr Name als Erstautorin des am zehnthäufigsten zitierten Artikels auf. Für diese Studie bekamen Probanden einen Opioid-Agonisten und waren in drei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe hatte keine besonderen Erwartungen, der zweiten Gruppe wurde ein schmerzlindernder Effekt in Aussicht gestellt und Gruppe drei schließlich wurde mit der Erwartung ins Experiment geschickt, dass sie nun sensibler für Schmerzempfindungen wären. Im Versuch selbst wurden die Probanden dann einem Hitzeereiz ausgesetzt. Die Gruppe mit den positiven Erwartungen berichtete schließlich einen doppelt so starken schmerzlindernden Effekt des Opioid-Agonisten wie die Gruppe ohne Erwartungen – in der Gruppe mit der Erwartung höherer Schmerzsensibilisierung blieb die lindernde Wirkung ganz aus. Die Autoren hatten dabei auch via Magnetresonanz ins Gehirn der Versuchspersonen geschaut und entsprechende Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt, die sie daraufhin auf die Erwartungshaltung zurückführten.

Mit solchen und ähnlichen Studien wollen Bingel und Schedlowski grundlegende Mechanismen zur Schmerzverarbeitung aufdecken. Doch wie so oft in unseren Publikationsanalysen sind es klinische Beiträge, die auf die ganz hohen Zitierzahlen kommen. Grundlagenforscher haben es nach diesem Kriterium also deutlich schwerer, wahrgenommen zu werden. Daher auch hier der immer wieder aufs Neue wiederholte Hinweis, dass die Zitierzahlen allein kein Indikator für gute oder schlechte Forschung sind. Vielmehr kann man sie als Wegweiser verstehen, welche Themen innerhalb einer ausgewählten Community gerade besondere Aufmerksamkeit genießen.

Im Vergleich zum erwähnten Artikel auf Platz zehn kommt der am häufigsten zitierte Artikel zur Medikation neuropathischer Schmerzen mit 1.595 Zitierungen fast auf die vierfache Zitierzahl. Mitgeschrieben hat ihn Ralf Baron (9.) von der Neurologischen Uniklinik in Kiel.

Werfen wir noch einen Blick auf die regionale Verteilung: Der Name „Jena“ ist bereits einige Male gefallen, und tatsächlich taucht die Universitätsstadt in Thüringen mit vier Erwähnungen am häufigsten auf. Es folgen gleichauf Berlin, Essen und Frankfurt/M., wo jeweils drei der meistzitierten Köpfe irgendwann im Analysezeitraum ein Türschild hatten. Insgesamt verteilen sich Anästhesie- und Schmerzforscher aber ziemlich homogen im Bundesgebiet. Zwei der Köpfe sind in der Schweiz tätig, nämlich Donat Spahn (11.) vom Universitätsspital Zürich und Robert Greif (24.) vom Berner Inselspital. Österreich geht diesmal leer aus.

Immerhin vier der Top-30-Köpfe sind weiblich. Ausgeglichen ist das nicht, aber der Frauenanteil war in anderen Disziplinen auch schon schlechter. Angeführt wird die Damenriege auf Platz 5 von Herta Flor vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim, die insbesondere den Mechanismen des Phantomschmerzes nachspürt. Wer zu diesem Thema noch mehr wissen will, den verweisen wir an dieser Stelle allerdings weiter zum folgenden Interview aus dem Jahr 2016 mit ihr: www.laborjournal.de/editorials/1062.php.

Mario Rembold

Korrektur

In der Publikationsanalyse „Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin“ (*LJ* 1-2/2022: 40-3) haben wir **Thomas Renné** vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) übersehen: Im Analysezeitraum 2011 bis 2020 publizierte Renné **80 Originalartikel** und kam bis Januar 2022 auf **4.182 Zitierungen**. Damit belegt er **Platz 19 der meistzitierten Köpfe**. Wir bitten, den Fehler zu entschuldigen.

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

Anästhesie- und Schmerzforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

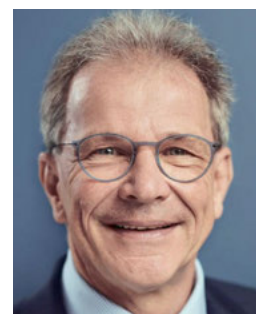
1. Finnerup, NB;...; Baron, R;...; Wallace, M
Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis.
LANCET NEUROL 14(2): 162-73 (FEB 2015) **1.595**
2. Fleischmann, C; Scherag, A;...; Hartog, CS;...; Schlattmann, P;...; Reinhart, K
Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis.
AM J RESP CRIT CARE 193(3): 259-72 (1 FEB 2016) **1.418**
3. Lamm, C; Decety, J; Singer, T
Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain.
NEUROIMAGE 54(3): 2492-502 (1 FEB 2011) **1.117**
4. Amato, MBP;...; Briel, M;...; Brower, RG
Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome.
NEW ENGL J MED 372(8): 747-55 (19 FEB 2015) **1.074**
5. Pearse, RM;...; Bauer, P;...; Metnitz, P; Spies, C;...; Hoefl, A; Rhodes, A
Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study.
LANCET 380(9847): 1059-65 (22 SEP 2012) **737**
6. Asfar, P;...; Radermacher, P
High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock.
NEW ENGL J MED 370(17): 1583-93 (24 APR 2014) **595**
7. Stovner, LJ;...; Endres, M;...; Shiue, I;...; Westerman, R;...; Murray, CJL
Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
LANCET NEUROL 17(11): 954-76 (NOV 2018) **537**
8. Manglik, A;...; Dengler, D;...; Kling, RC; Bernat, V; Hübner, H; Löber, S; Gmeiner, P; Shoichet, BK
Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects.
NATURE 537(7619): 185-90 (8 SEP 2016) **498**
9. Devereaux, PJ;...; Buse, GL;...; Fleischmann, E;...; Yusuf, S
Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery.
NEW ENGL J MED 370(16): 1494-503 (17 APR 2014) **474**
10. Bingel, U;...; Ploner, M; Tracey, I
The Effect of Treatment Expectation on Drug Efficacy: Imaging the Analgesic Benefit of the Opioid Remifentanyl.
SCI TRANSL MED 3(70): 70ra14 (16 FEB 2011) **430**



Hans-Christoph Diener, Essen (li., 1.),
Konrad Reinhart, Jena (re., 2.)



Herta Flor, Mannheim (li., 5.),
Alexander Zarbock, Münster (re., 6.)

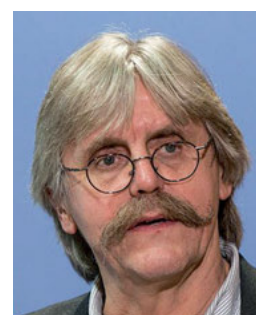


Donat Spahn, Zürich (li., 11.),
Rolf Rossaint, Aachen (re., 13.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Singer, M;...; Bauer, M;...; Angus, DC
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
JAMA-J AM MED ASSOC 315(8): 801-10 (23 FEB 2016) **9.048**
2. Dellinger, RP;...; Gerlach, H;...; Reinhart, K;...; Kacmarek, RM; Kern, W;...; Randolph, AG;...; Zimmerman, JL
Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012.
CRIT CARE MED 41(2): 580-637 (FEB 2013) **5.841**
3. Bes, A;...; [+ 94 Co-Autoren, darunter Diener, HC]
The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).
CEPHALALGIA 33(9): 629-808 (JUL 2013) **3.384**



Andreas Zimmer, Bonn (li., 21.),
Manfred Schedlowski, Essen (re., 26.)

Publikationsanalyse 2011 – 2020

Von Mario Rembold



Michael Bauer, Jena (li., 3.),



Herwig Gerlach, Berlin (re., 4.)



Ralf Baron, Kiel (li., 9.),



Claudia Spies, Berlin (re., 10.)



Claudia Sommer, Würzburg (li., 17.),



Hermann Wrigge, Halle / Leipzig (re., 18.)



Christiane Hartog, Berlin (li., 27.),



Christoph Maier, Bochum (re., 28.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Hans-Christoph Diener, Neurol. Klinik Univ. Essen (seit 2016 Seniorprofessur)	31.860	271
2. Konrad Reinhart, Anästhesiol. & Intensivtherapie Univ.-klin. Jena	13.041	91
3. Michael Bauer, Anästhesiol. & Intensivmed. Univ.-klin. Jena	12.729	133
4. Herwig Gerlach, Vivantes-Klinikum Neukölln Berlin	11.129	20
5. Herta Flor, Zentralinst. f. Seel. Gesundheit Mannheim	8.170	260
6. Alexander Zarbock, Anästhesiol., op. Int.-med. & Schmerzth. Univ.-klin. Münster	7.384	127
7. Zaza Katsarava, Neurol. Christliches Klinikum Unna	6.585	90
8. Patrick Meybohm, Anästhesiol. Univ.-klin Würzburg (zuvor Kiel & Frankfurt)	6.468	174
9. Ralf Baron, Neurol. Univ.-klin. Schleswig-Holstein Kiel	6.013	112
10. Claudia D. Spies, Anästhesiol. & operative Intensivmed. Charité Berlin	5.932	254
11. Donat R. Spahn, Anästhesiol. Univ.-spital Zürich	5.583	161
12. Windfried Häuser, Psychosomatik Klinikum Saarbrücken	5.516	139
13. Rolf Rossaint, Klin. f. Anästhesiol. RWTH Aachen	5.438	263
14. Andreas Hoeft († 2020), Anästhesiol. & Operat. Intensivmed. Univ.-klin. Bonn	5.259	91
15. Bernd W. Böttiger, Anästhesiol. & Operat. Intensivmed. Univ.-klin. Köln	4.910	129
16. Kai Zacharowski, Anästhesiol., Intensivmed. & Schmerzther. Univ.-klin. Frankfurt	4.880	260
17. Claudia Sommer, Neurol. Univ.-klin. Würzburg	4.770	178
18. Hermann Wrigge, Anästhesie Klin. Bergmannstrost Halle & Univ. Leipzig	4.472	69
19. Rolf-Detlef Treede, Neurophysiol. Univ.-klin. Mannheim der Univ. Heidelberg	4.470	126
20. Hugo van Aken, Anästhesiol., op. Int.-med. & Schmerzther. Univ.-klin. Münster	4.327	97
21. Andreas Zimmer, Inst. f. Mol. Psychiatrie (IMP) Univ.-klin. Bonn	4.302	136
22. Peter Kranke, Anästhesiol. Univ.-klin. Würzburg	3.870	114
23. Gerd Geißlinger, Klin. Pharmakol. Univ.-klin. Frankfurt	3.787	203
24. Robert Greif, Anästhesiol. & Schmerzmed. Inselspit. Univ. Bern	3.730	99
25. Michael Quintel, Anästhesiol. & Intensivmed. Univ.-klin. Göttingen	3.607	133
26. Manfred Schedlowski, Med. Psychol. & Verhaltensimmunol. Univ.-klin. Essen	3.575	110
27. Christiane S. Hartog, Anästhesiol. & op. Intensivmed. Charité Berlin (zuvor Uni Jena)	3.553	48
28. Christoph Maier, Schmerzmed. Bg. Univ.-klin. Bergmannsheil Bochum	3.486	130
29. Yasser Sakr, Anästhesiol. & Intensivmed. Univ.-klin. Jena	3.455	57
30. Jost Langhorst, Klin. f. Integrat. Med. & Naturheilk. Klin. Bamberg (zuvor Essen)	3.374	101

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2020 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 18. März 2022.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2011 und 2020 bevorzugt in Fachblättern zu Anästhesiologie oder Schmerzforschung – oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

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

Listen: Mario Rembold

Bioinformatik

Muster im Transkriptom

Eine große Herausforderung für die Bioinformatik waren zuletzt die Daten aus Einzelzell-Analysen. Inzwischen gibt es Algorithmen, um aus Transkriptomen Entwicklungs-Trajektorien rekonstruieren und Signalnetzwerke modellieren zu können.

Speicherplatz wird immer günstiger, der Austausch großer Datenmengen immer einfacher. Algorithmen, die sich durch die Datenflut wühlen, um darin Muster zu finden, begleiten inzwischen unseren Alltag. In Biologie und Medizin kommt hinzu, dass auch die Preise fürs Sequenzieren in den vergangenen Jahren immer weiter sanken. Ein paar hundert Euro kostet heute ein mehr oder weniger vollständiges menschliches Genom.

Hier kommt die Bioinformatik ins Spiel. Denn ein modernes Verfahren zum Next Generation Sequencing (NGS) mag einen Großteil der DNA erfassen, allerdings nur in Form unzähliger Sequenzschnipsel, die jeweils nur wenige hundert Basenpaare lang sind. Dieses Puzzle zusammensetzen, ist keineswegs trivial. Denken wir zum Beispiel an die vielen Repeats im Genom. Zum Glück gibt es inzwischen eine Menge Referenzmaterial in den Datenbanken. Und weil man nicht mehr nur ein Genom, sondern gleich hunderte oder tausende untersuchte, tauchten mehr und mehr Assoziationen zwischen Krankheitsrisiken und bestimmten Allelen auf. Wer vor zehn Jahren an Bioinformatik dachte, dachte daher wohl vor allem an Projekte rund um die Humangenomik.

Natürlich kann man statt der genomischen Information auch die mRNA sequenzieren, wenn man diese in einem vorgeschalteten Schritt in cDNA umschreibt. Selbstverständlich braucht auch die Transkriptomik gute Software, damit aus den gesammelten Daten Ergebnisse werden. Dann sieht die Ent-

wicklungsbiologin, in welchem Stadium welche Gene exprimiert sind, oder wie sich einzelne differenzierte Gewebe in ihren Transkripten unterscheiden. Gerade in Sachen mRNA-Analytik geht der Trend in den vergangenen zehn Jahren immer mehr in Richtung Einzelzell-Transkriptomik (siehe auch Methoden-Special in LJ 03/22).

RNA aus Einzelzellen

„Wir machen nicht mehr nur Mittelwerte wie in den Bulk Genomics, sondern erfassen die Variationen innerhalb eines Gewebes, aus dem die RNA extrahiert ist“, erklärt Fabian Theis, Leiter des Computational Health Centers am Helmholtz-Zentrum München sowie Ordinarius für Biomathematik an der Technischen Universität München. Mit „Bulk Genomics“ sind Analysen gemeint, für die die Nukleinsäuren aus einer großen Anzahl von Zellen stammen, weil man komplette Gewebe oder Organe verwendet. Dabei seien oft hunderttausende Zellen im selben Ansatz erfasst und somit Subtypen von Zellen übersehen worden, blickt Theis zurück. „Inzwischen können wir relativ kostengünstig einzelne Zellen isolieren. Ich sehe heute fast keine Gründe mehr, noch Bulk-Experimente durchzuführen.“ Denn aus den gesammelten Daten einen Mittelwert über viele Zellen zu bilden, bleibt natürlich immer noch möglich.

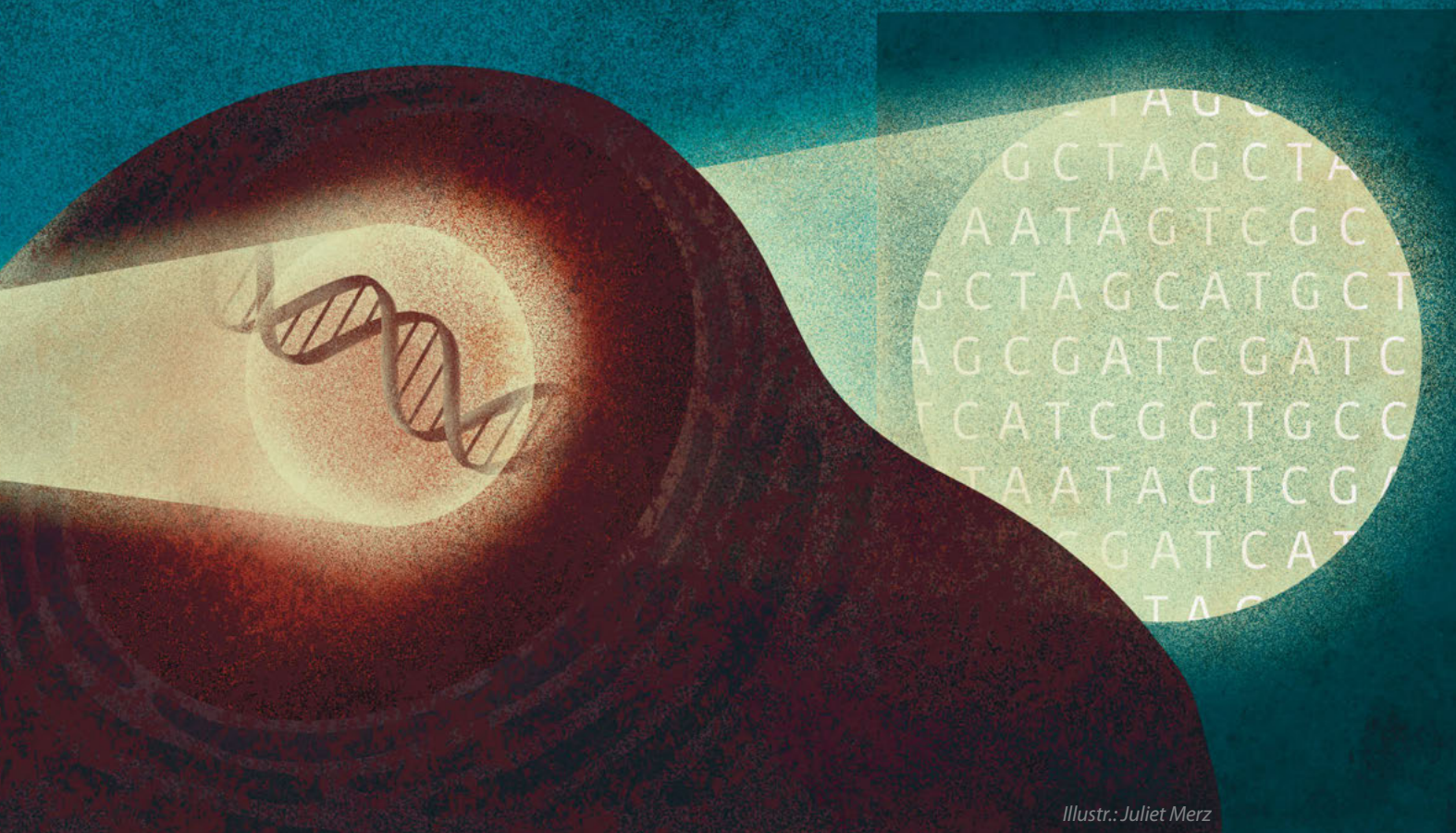
Auch wenn es unterschiedliche Tricks rund um die Einzelzell-Transkriptomik gibt, so be-

ruhen alle Verfahren auf einem Grundprinzip: Jeder einzelnen Zelle ist ein individueller Barcode zugeordnet. Diese „Nummer“ wird als Basenfolge jeder cDNA-Version eines Transkripts angehängt. Anschließend kann man die gesamte cDNA sequenzieren und die einzelne Sequenz später über den Barcode wieder der einen Zelle zuordnen.

Wie man zuvor an die einzelne Zelle kommt, hängt von der Fragestellung ab. Besonders effizient sind für die Einzelzell-Analytik adaptierte Zellsortierer, die jede Einzelzelle gleich an einen Bead mit Barcode-markierten Primern binden. Wer auch die räumliche Information erfassen will, wird sein Gewebe vielleicht lieber auf einen Chip kleben, der mit ortsspezifischen Primern versehen ist.

Im Vergleich zur Bulk-Transkriptomik stellen die Einzelzell-Verfahren andere Anforderungen an die Bioinformatik. „Die Daten sind sehr heterogen und komplex“, erklärt Theis, „und deshalb haben wir hier bei uns ganz viel zur Datenauswertung grundlegend neu aufgebaut.“ Anstatt den etwas eingestaubten Begriff der Bioinformatik zu verwenden, spricht Theis lieber von Computational Biology – diese Bezeichnung sei heute einfach weiter verbreitet.

Selbst benachbarte Zellen können sich in ihrer Expression stark voneinander unterscheiden. Weil sich Ausreißer aber nicht mehr wie in einem Bulk herausmitteln, kann man für die einzelne Zelle nur schwer entscheiden, ob ein Transkriptionsprofil nun wirklich den natürli-



Illustr.: Juliet Merz

chen Zustand repräsentiert, oder ob zum Beispiel ein ohnehin nur schwach exprimiertes Gen rein zufällig nicht erfasst ist. „Transkriptionsfaktoren sind oft ganz niedrig exprimiert“, nennt Theis ein Beispiel. Und er bestätigt, dass man für eine einzelne Zelle keine sicheren Aussagen zu allen Transkripten treffen kann. „Vielleicht bekommen Sie 20.000 Reads pro Zelle, weil man gar nicht die Möglichkeit hat, jede einzelne Zelle erschöpfend zu sequenzieren“, so Theis. Aber dieser Aufwand sei auch gar nicht sinnvoll. „In vielen Simulationen ist gezeigt worden, dass es häufig nichts bringt, noch tiefer in eine Zelle reinzuschauen.“

Auch wenn man am Ende jedes erfasste Transkript einer bestimmten Zelle zuordnen kann: „Eine einzelne Zelle interessiert mich eigentlich gar nicht“, betont der Münchner Forscher. „Mich interessiert: Wo sind die Gruppen dieser Zellen? Welche Signaturen zeichnen einen solchen Zelltyp oder einen Subtypen aus?“ Folglich wird man also über ein niedrig exprimiertes Gen in einem seltenen Zelltyp nur dann eine Aussage treffen können, wenn man das Experiment reproduziert und viele dieser Zellen zusammenbekommt. „Durch, dass die Verfahren mittlerweile einen so hohen Durchsatz haben, dass man zehnbis hunderttausende Zellen auf einmal erfasst, macht man am Ende immer eine Statistik über viele Zellen.“

Wie erkennt man nun solche Zellpopulationen in den Daten? Jede mRNA ist ja in einer bestimmten Kopienzahl vorhanden. Auch

wenn man aus den Sequenzdaten nicht auf die exakte Kopienzahl rückschließen kann, so ergibt sich dennoch ein Wert zu jedem erfassten Transkript, der zumindest mit der Stärke der Genexpression korreliert. Dem ersten Gen könnte man nun die Achse eines Koordinatensystems zuordnen; und jede Zelle bekommt für diese Achse einen Wert zugeteilt – je nachdem, wie viele Kopien der Sequenz im Datensatz stecken. Bei drei Genen hätte man ein dreidimensionales Koordinatensystem. Jede Zelle bekäme dann einen Punkt in diesem Raum zugeordnet, der von der Expression dieser drei Gene abhängt.

Tausende Dimensionen

Tatsächlich kommen für ein menschliches Genom um die 20.000 Gene in Frage, und selbst wenn man nur einen Teil davon messen will, hätte dieses Koordinatensystem viele tausend Achsen. Trotzdem kann man diese Daten visualisieren, weil es computergestützte Verfahren zur Dimensionsreduktion gibt. Man erhält dann einen Plot in einem zwei- oder dreidimensionalen Koordinatensystem, in dem jeder Punkt für eine Zelle steht. Und diese Zellen gruppieren sich dann in Wolken, wobei jede dieser Wolken eine eigene Population repräsentiert. „Sie dürfen jetzt aber nicht einfach einen Kreis darum zeichnen und glauben, Sie sehen einen Zelltyp“, mahnt Theis an dieser Stelle. Tatsächlich bleibt die visuelle Darstellung ja eine Vereinfachung für das mensch-

liche Auge. Solche Plots kennt man auch aus Daten von Zellsortierern, in denen die einzelnen Dimensionen dann für Parameter wie Zellgröße, Granularität oder auch die eingesetzten Fluoreszenzfarben stehen.

Ein Computer kann aber auch Abstände in mehr als nur drei Dimensionen vermessen und nach kürzesten Verbindungen suchen. Auf diese Weise lassen sich nicht nur Zelltypen erfassen, sondern auch eine zeitliche Dynamik, zum Beispiel während Stammzellen in einem Gewebe differenzieren. „Eigentlich würden wir dafür am liebsten einen Film aufnehmen“, erklärt Theis. „Aber das geht natürlich nicht, weil die Zellen ja zerstört werden, wenn man die RNA extrahiert. Wir haben lediglich einen Schnappschuss.“ Trotzdem sei diese Momentaufnahme auch für die zeitliche Dynamik aussagekräftig. Denn nicht alle Zellen sind synchron im gleichen Zellzyklus-Stadium, und sie durchlaufen die Differenzierung auch nicht im Gleichschritt. „Es wird immer Zellen geben, die schon ein bisschen weiter oder noch recht früh in der Entwicklung sind“, fährt Theis fort.

Nun kann man einerseits nach diesen Wolken suchen, in denen sich gleiche Zelltypen gruppieren – und ein Algorithmus ist in der Lage, hierfür auch mehrere tausend Dimensionen zu berücksichtigen. „Weiterhin sieht man dann, dass es auch Punkte zwischen diesen Zelltypen gibt“, erklärt Theis. Dabei, so veranschaulicht er, könne die eine Wolke eine Stammzelle sein, wobei dann eine

Linie aus Punkten die Differenzierung zu einem Zelltyp „downstream“ repräsentiert – bis hin zur nächsten Wolke. Es kann auch mehrere Zielcluster geben, auf die dann von einer Stammzelle Punkte zulaufen, nämlich wenn aus einer Stammzelle unterschiedliche Zelltypen ausdifferenzieren, wie zum Beispiel während der Hämatopoese.

„Man kann sich also Machine-Learning-Verfahren überlegen, die nicht nur diese Gruppen finden, sondern auch die Verbindungen dazwischen“, resümiert Theis und spricht von sogenannten „Diffusion Maps“. Die Verbindungen zwischen den Clustern repräsentieren dabei eine zeitliche Richtung. „Das ist eine Sache, für die unser Labor bekannt ist: Solche Trajektorien abzuschätzen.“ Eine aktuelle Software hierzu stellte die Gruppe um Theis zusammen mit dem Labor von Dana Pe'er aus New York erst kürzlich in *Nature Methods* vor (19(2): 159-70): CellRank heißt das Toolkit, das quelloffen zum freien Download verfügbar ist und initiale, intermediäre und fertig differenzierte Zellpopulationen erkennt und visualisiert (*cellrank.org*).

Die Verbindungen zwischen den Populationen findet CellRank durch zufälliges Hin- und Herspringen. „Das sind Random Walks oder Markov Walks, wie in einem See mit Steinen, auf denen Sie das Wasser überqueren“, stellt Theis das Prinzip bildlich dar und erklärt, dass Populationen, die nah genug beieinander liegen, daraufhin durch Linien verbunden werden. „Der Algorithmus versucht, zusammenhängende Regionen zu finden, sodass er dabei möglichst wenige Linien zerschneidet.“ Und innerhalb solcher Regionen verlaufen Entwicklungspfade zwischen Zellpopulationen.

Referenzdaten im Fokus

Damit nicht jede Forschungsgruppe bei Null anfangen muss, arbeitet Theis daran, Referenzdatensätze zu erstellen und Tools zu basteln, um verschiedene Einzelzell-Transkriptomte aufeinander zu matchen. Hier habe die Omics-Community den Vorteil, dass Gene und Proteine weitestgehend einheitlich benannt sind und sich eine standardisierte Nomenklatur etabliert hat. Vergangenes Jahr stellten Theis und Kollegen eine Methode vor, um Einzelzell-Daten auf einen Referenzdatensatz zu matchen – mit Informationen aus Gehirn, Bauchspeicheldrüse, Immunsystem und einem Gesamtorganismus-Atlas. Diese Referenz nennt sich Single-Cell Architectural Surgery (scArches), und die Autoren haben sogar Transkriptom-Variationen berücksichtigt, die spezifisch für SARS-CoV-2-Infektionen sind, um krankheitsspezifische Zellzustände besser erkennen zu können (*Nat.*

Biotechnol. 40(1): 121-30). Theis nennt als großes Ziel der Community den vollständigen Human Cell Atlas.

Um den Überblick zu behalten über die bioinformatischen Methoden zur Einzelzell-Transkriptomik, pflegt das Theis-Team eine Übersicht bislang publizierter Tools unter der Website *scRNA-tools.org*. „Das hat Luke Zappia auf die Beine gestellt, ein Postdoc von mir“, so Theis. Im vergangenen Jahr waren mehr als eintausend Tools in diesem Verzeichnis gelistet, was Zappia und Theis motivierte, aktuelle Trends der Entwickler genauer unter die Lupe zu nehmen (*Genome Biol.* 22(1): 301). Demnach stehen derzeit die Datenintegration und das Erstellen von Referenzdatensätzen im Fokus der Szene.

Kein oben und unten mehr

Ebenfalls der Einzelzell-Analytik bedient sich Nils Blüthgen in Berlin am Integrativen Forschungsinstitut (IRI) für Lebenswissenschaften der Humboldt-Universität sowie am Institut für Pathologie der Charité. „Wir möchten regulatorische Netzwerke und Signaltransduktionsnetzwerke verstehen“, umreißt er die Motivation seiner Gruppe.

Das Lehrbuchbeispiel für eine Signalkaskade beginnt an der Zellmembran, in der ein Rezeptor steckt. Bindet außen ein Ligand, so ist der Rezeptor aktiviert, innerhalb der Zelle wird die Information wie ein Staffelfstab von einem Protein zum nächsten gereicht, landet schließlich im Zellkern und schaltet dort ein Gen ein oder aus. Natürlich gibt es auch Darstellungen zu Signalwegen innerhalb der Zelle oder aus der Zelle heraus. Doch immer läuft die Information wie an einer Kette entlang. Unterbricht man diese Kette mit einem Inhibitor, stoppt das Signal. Das könnte etwa ein therapeutischer Antikörper auf der Membran sein, um Tumorzellen lahmzulegen.

Doch die Lehrbuchdarstellung ist eine Vereinfachung der echten Biologie, stellt Blüthgen klar. „Wir haben dieses Konzept im Kopf, dass ein Signal von oben nach unten geleitet wird. Doch sobald dort irgendwo eine Rückkopplung stattfindet, gibt es kein oben und unten mehr!“ Das könne es schwer machen, einen Pathway über molekularbiologische Verfahren zu entschlüsseln. Die Biochemie in der echten Zelle wirkt nämlich permanent auf sich selbst zurück; anstatt linearer Kaskaden hat man es mit einem Netzwerk zu tun, voller Querverbindungen und Loops. Ist die eine Straße verstopft, findet die Zelle Ausweichrouten. Und umgekehrt kann sie bei zu viel Verkehr gewissermaßen die Ampeln auf Rot stellen.

So ist bei der Krebstherapie das Phänomen der Resistenz lange bekannt: Ein Medika-

ment, das zunächst erfolgversprechend schien, wirkt auf einmal nicht mehr. Nicht immer verändert die Tumorzelle dabei ihr Erbgut, sondern es gibt auch eine phänotypische Plastizität bei gleichem Genotyp. Wie solche Signalnetze funktionieren und auf Einflüsse reagieren, das erforscht Blüthgens Gruppe an Zelllinien und Organoiden. Das Grundprinzip der Forscher: Die Zellen gezielt stören – wer die Abstracts der Berliner überfliegt, stößt immer wieder auf das Schlagwort „Perturbation“. „Im Prinzip ist das wie in der klassischen Genetik, wo man Knock-outs macht“, so Blüthgen.

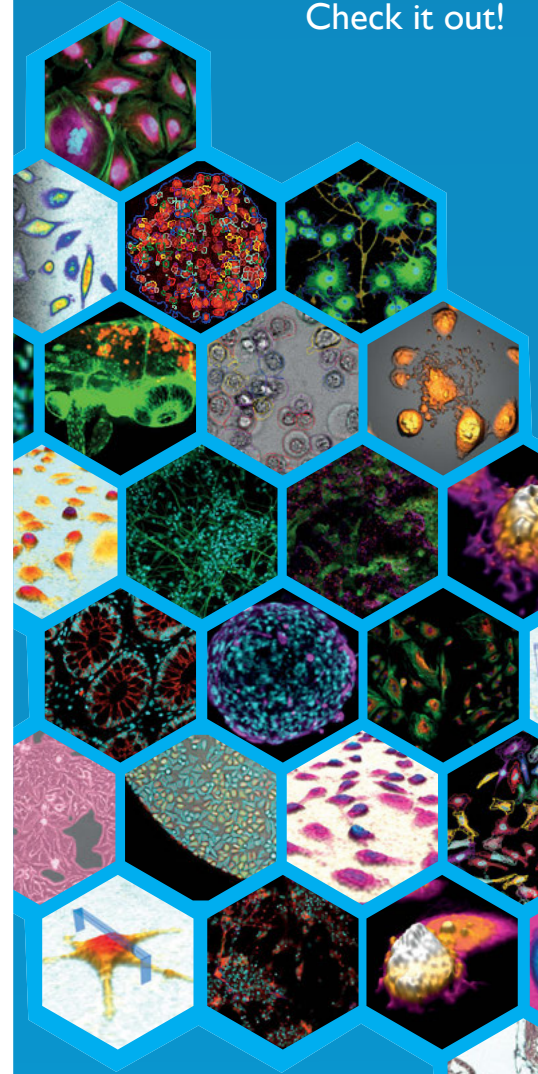
Durch Transkriptom-Analysen oder Proteinmessungen schauen sich Blüthgen und Co. dann an, was eine Perturbation, etwa durch einen Inhibitor, in einzelnen Zellen verändert. Wann und wo gehen einzelne Transkripte rauf oder runter?

„Im ersten Schritt bekommen wir einen Datensatz“, beschreibt Blüthgen das typische Vorgehen, „und dazu macht man dann ein mathematisches Modell und überprüft, wie gut das Modell diese Daten erklärt.“ Anstatt einfach blind Wirkstoffe zu screenen, möchte Blüthgen auf diese Weise Vorhersagen treffen, wo im Signalweg ein guter therapeutischer Angriffspunkt sein könnte. Dabei können solche Modelle auch Erklärungen liefern, warum eine Substanz doch nicht die gewünschte Wirkung entfalten kann.

Bei der Resistenz während einer Krebstherapie kristallisiert sich ein grundlegendes Prinzip heraus, berichtet Blüthgen. „Konzeptuell hat man weit unten in diesen Signalwegen oft eine Kinase; und die kontrolliert den Rezeptor oder Rezeptor-nahe Proteine weiter oben negativ. Falls Sie einen solchen Signalweg nun stark blocken, dann verlieren Sie diese negative Regulation und die Rezeptoren werden stark aktiviert und somit supersensibel.“ So können dann auch parallele Signalwege aktiviert werden, und das Signal nimmt gewissermaßen eine Umleitung und wird unter Umständen noch stärker als vor der Gabe des Wirkstoffs.

Eigentlich sei das ein sinnvoller Mechanismus, über den die Zelle ihre Homöostase sicherstellt. Bei einer Therapie gegen eine krankhaft veränderte Zelle bedeutet das aber: Ein einfaches Blockieren im Signalweg reicht manchmal nicht aus. Eine Lösung könnte sein, mit einem weiteren Medikament auch den Rezeptor zu bremsen, selbst wenn dieser auf den ersten Blick gar nicht das Problem ist – in unserem Beispiel liegt ja das genetisch mutierte Onkogen weiter unten im Signalweg. Weil aber das Inhibieren des Signals auch die negative Rückkopplung abschaltet, kommt es am Ende doch wieder zu einer Hyperaktivierung.

LOOKING AT CELLS
 - we mean it!

 Dedicated imaging cytometry
 solutions for a broad
 spectrum of applications.
 Check it out!


Solch einen Feedback-Mechanismus hat Blüthgens Team zusammen mit anderen Kollegen an Neuroblastom-Zelllinien entdeckt und in einem Modell beschrieben – die Ergebnisse hierzu sind im November vergangenen Jahres in *PLoS Computational Biology* erschienen (17(11): e1009515). „Es gab das Konzept, beim Neuroblastom in den MAP-Kinase-Signalweg einzugreifen“, erläutert Blüthgen den Hintergrund. Denn dort seien häufig Mutationen von RAS oder ALK zu finden, die letztlich zur Zellproliferation führen. Dort zu inhibieren, ist also sinnvoll. „Für einige Zelllinien ließ sich dadurch sehr gut das Wachstum bremsen, für andere aber überhaupt nicht – und es hatte nichts mit dem Mutationsspektrum der Zellen zu tun.“ In den Experimenten setzte die Gruppe dann an unterschiedlichen Stellen im und vor dem MAP-Kinase-Pathway an und blockierte oder aktivierte verschiedene Ziele, um Daten für ihr ComputermodeLL zu sammeln.

Doppelt anpeilen hält besser

„Wir haben dann gesehen, dass die resistenten Zellen genau solch einen Feedback-Mechanismus sehr stark aktiviert haben, wenn man die MAP-Kinase blockiert. In diesem Fall war es die negative Rückkopplung auf den EGF-Rezeptor, die verlorengeht.“ Weiter berichtet Blüthgen, dass sie einen Weg gefunden haben, das Wachstum trotzdem zu stoppen. „Wir haben das über die Kombination zweier Inhibitoren gelöst, gegen MEK und gegen den EGF-Rezeptor. Das hat auch ganz gut funktioniert, bei vergleichsweise niedrigen Konzentrationen.“

In Organoiden aus Darm-Epithelzellen schaut sich Blüthgens Gruppe auch Zellen im Gewebekontext an. Dabei geht es um ein besseres Verständnis rund um den Darmkrebs. Für eine ebenfalls vergangenen Herbst veröffentlichte Arbeit hatten die Modellierer Trajektorien rekonstruiert, um zu verstehen, wie sich Darmkrebszellen entwickeln, wenn sie mit verschiedenen Inhibitoren behandelt werden (*EMBO Mol. Med.* 13(10): e14123). „Auch im Tumor gibt es Stammzellen und Zellen, die eher weiter differenzierten Stadien ähneln“, erklärt Blüthgen. Gibt man einen Inhibitor zu, der den Tumor stoppen soll, so reagieren auch hier nicht alle Zellen gleich. „Die Zellpopulation teilt sich auf: Zellen, die bereits weiter differenziert sind, sterben, die anderen aber wandern zurück in den Stammzellzustand.“

Künftig, so hofft Blüthgen, könnten solche Modellsimulationen helfen, zuverlässiger vorherzusagen, welche Kombination von Medikamenten die besten Erfolgsaussichten hat. „In der Klinik muss man das momentan oft noch durch Ausprobieren herausfinden.“

Ganz so spektakulär sind die bioinformatischen Methoden, die derzeit nah am Patienten eingesetzt werden, noch nicht. In Deutschland ist ein Grund dafür der Datenschutz. Oder, wie es Frank Ückert aus seiner Erfahrung heraus einschätzt, die Art und Weise, wie hierzulande Datenschutz organisiert ist. „Die eigentliche gesetzliche Grundlage ist ja die Datenschutzgrundverordnung, und die ist schließlich in ganz Europa gleich.“

Ückert leitet das Institut für angewandte Medizininformatik (IAM) an der Uniklinik Hamburg-Eppendorf. Zuvor war er viele Jahre am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg tätig. Er wünscht sich ein digitalisiertes Gesundheitssystem und einen effizienteren Austausch von Daten für medizinische Forschungszwecke. Viele Forscher seien aber verunsichert, welche Daten sie wirklich in welchem Umfang nutzen dürfen. Der Datenschutzbeauftragte einer Institution könne zwar Anmerkungen machen, aber die Verantwortung bleibt immer beim Forscher. „Da gibt es niemals ein verbindliches grünes Licht, und das behindert jegliche Art von Datennutzung.“

Ohne Datenschutzbedenken einsetzbar ist der von Ückert mit entwickelte „Knowledge Connector“. Dieses Tool verknüpft Daten aus onkologischen Publikationen und richtet sich dabei an Ärzte, die die bestmögliche Therapie für ihre Patienten auswählen möchten. Denn den Überblick über alle relevanten Veröffentlichungen aus der Krebsforschung zu behalten, ist so gut wie unmöglich. „Wir wollten daher ein System, das dem behandelnden Arzt die Publikationen anbietet, die für seinen Patienten relevant sind“, geht Ückert auf die Idee hinter dem Knowledge Connector ein. „International gibt es das cBioPortal, aber das ist stark auf die Forschung ausgelegt und weniger auf die Behandlung.“

Versteckte Schätze

Außerdem setzt sich Ückert dafür ein, dass Datensätze aus der medizinischen Forschung in strukturierter Form und möglichst frei zugänglich mit anderen geteilt werden. Denn die KI-Systeme seien vorhanden, um diese Datenmengen zu analysieren. „Leider ist das Wissenschaftssystem bei uns dermaßen auf Konkurrenz ausgelegt, dass solche Kooperationen eher verhindert anstatt gefördert werden.“ Das seien Schatztruhen, mit denen man einzeln jedoch nicht viel anfangen kann. „Aber würde man all diese Daten poolen, könnte man damit sehr viel gewinnen – deshalb ist das sehr schade.“

Mario Rembold


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

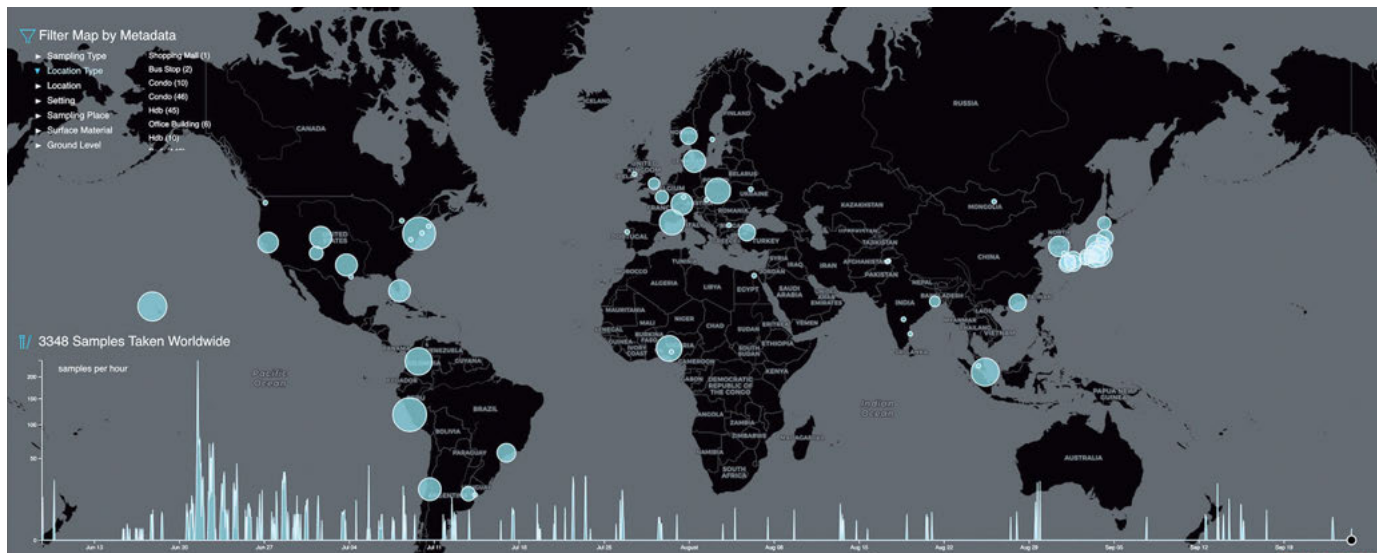
 Cenibra GmbH
 Münsterstraße 2
 D-49565 Bramsche

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

METAGENOMIK IN DER U-BAHN

Das öffentliche Mikrobiom

Jedes Jahr ziehen am 21. Juni mit Wattestäbchen bewaffnete Freiwillige los und nehmen im öffentlichen Raum von Städten Proben für das Konsortium „Metagenomics and Metadesign of Subways and Urban Biomes“ (MetaSUB). Am weltweiten MetaSUB-Projekt beteiligt ist auch die Wiener Bioinformatikerin Alexandra Graf.



Im Sommer 2021 nahmen die „Swabber“ des MetaSUB-Konsortiums weltweit über 3.000 Proben im öffentlichen Raum.

Illustr.: MetaSUB

Die Aussage „Ich mache gerne Abstriche“ zeugt mitunter nicht von defensiver Schüchternheit, sondern eher von kompromissloser Wissbegier. Abstriche sind eine wichtige Ressource für die Metagenomik, die mit ihren Methoden das komplexe Sammelsurium an bekannten und unbekanntem Organismen in einer Probe ans Licht bringt. Unvoreingenommen erfasst die Metagenomik (theoretisch) sämtliche DNA-Sequenzen und spürt dabei nicht nur Organismen auf, die kultivierbar sind oder bestimmte Marker tragen, wie zum Beispiel 16S-rRNA-Gene.

DNA-Extraktion, die Erstellung einer DNA-Bibliothek und die darauffolgende Sequenzierung gehören aber nur zum Vorspann der Metagenomik-Analyse, so aufwändig diese Methoden auch sein mögen. Mit den unzähligen ein paar hundert Nukleotide langen Sequenzhäppchen, die danach vorliegen, kann man noch nicht viel anfangen. Ohne Bioinformatik bleiben die darin enthaltenen Informationen verborgen.

Erst die Algorithmen der Bioinformatiker analysieren die Sequenzen, fügen Gene oder ganze Genome zusammen, durchforsten Datenbanken, stellen systematische Vergleiche an und ergründen Verwandtschaftsbeziehungen. Je besser die Datenbanken bestückt sind, desto mehr Aussagekraft hat jeder einzelne

Datensatz. Mit der Größe und Qualität von Datenbanken wächst rückwirkend auch der Informationsgehalt früherer Dateneinträge. Es ist ein bisschen wie beim „Tatort“, wenn einem umtriebigen Kriminellen anhand seiner DNA jede Tat seiner langjährigen „Karriere“ nachgewiesen werden kann.

Mikrobiom in U-Bahnen

Ganz neue Möglichkeiten eröffnen Metagenom-Daten und bioinformatische Werkzeuge, die das internationale MetaSUB-Konsortium entwickelt hat (<https://metasub.org/>). Anhand systematisch gesammelter metagenomischer Fingerabdrücke, die Menschen im öffentlichen Raum hinterlassen haben, will MetaSUB die Welt genetisch kartieren. Grundgedanke dabei ist, dass das Metagenom eines Probenabstrichs dessen ortsabhängige mikrobiologische Zusammensetzung widerspiegelt. Das Mikrobiom, mit dem zum Beispiel U-Bahn-Fahrer permanent in Kontakt kommen und das sie weitergeben, ist in Tokio ein anderes als in Toronto – jede Großstadt hat ihre ureigene Signatur.

Zu diesem Ergebnis kam eine internationale Studie von MetaSUB, an der auch Forscher aus Deutschland, der Schweiz und Österreich mitwirkten (*Cell* 13: 3376-93.e17).

Die Bioinformatikerin und Co-Autorin des *Cell*-Papers Alexandra Graf von der Fachhochschule Campus Wien erzählt, wie es zu MetaSUB kam: „Die Initiative wurde von Christopher E. Mason von der Weill Cornell University in New York ins Leben gerufen. Wie er uns erzählte, kam er 2015 auf die Idee, als er mit seiner kleinen Tochter in der U-Bahn fuhr, die ihre Eiscreme im Stanitzel [Anm. d. Red.: Wienerisch für Eiswaffel] und auch auf ihren Händen abschleckte. Er wollte ganz einfach wissen, mit welchen unsichtbaren U-Bahn-Gästen sie denn da Kontakt hatte. Danach gab es bald die erste Pilotstudie in New York. 2016 wurden auch andere Städte eingeladen, bei dem Projekt mitzumachen.“

Über drei Jahre hinweg haben MetaSUB-Forscher weltweit am Swabbing Day (21. Juni) im öffentlichen Raum von sechzig Großstädten an Geländern, Ticketschaltern und Sitzbänken *et cetera* mit Wattestäbchen insgesamt 4.728 Proben nach einem vorab ausgearbeiteten, streng definierten Prozedere abgestrichen, aufbereitet und sequenziert.

Mit einer ganzen Choreographie bioinformatischer Algorithmen und Statistikanalysen versuchten sie danach, sinnvolle Informationen aus den gesammelten NGS-Daten zu extrahieren. Dazu wurden die circa 500 Nukleotide langen Sequenzen zunächst am Compu-

ter in 31 nt-Fragmente zerstückelt (k-mere) und Gendatenbanken nach k-mer-Homologen abgesehen. Die MetaSUB-Crew nutzte hierfür die frei zugängliche Software KrakenUniq (github.com/fbreitwieser/krakenuniq).

Core- und Subcore-Mikrobiom

Mit der sogenannten MetaSUB Core Analysis Pipeline (CAP) nahm das Team die Abstrich-Sequenzen anschließend unter die Lupe. Damit sich die Entwicklungsarbeit an der Analyse-Pipeline für die gesamte Forschungsgemeinde auszahlt und niemand das Rad ein zweites Mal erfinden muss, steht sie detailliert und frei zugänglich auf GitHub zum Abrufen bereit (github.com/MetaSUB/MetaSUB_CAP).

Die Ergebnisse der Analyse zeigen, dass ein gewisses Set an Mikroorganismen in allen Städten kursiert. In diesem Kern-Mikrobiom aus 31 Taxa geben *Proteobacteria*, *Actinobacteria* und *Firmicutes* den Ton an. Auch Akne-Erreger (*Cutibacterium acnes*) lauern überall. Neben dem Core-Mikrobiom, das in mehr als 97 Prozent aller Proben anzutreffen ist, existiert in 70 bis 97 Prozent der Proben ein Subcore-Mikrobiom mit 1.145 Taxa, das *Sac-*

charomyces cerevisiae als einzigen Hefevertreter enthält. Vielleicht von Bierbkleckerten oder mehlerstaubten Händen? Gut möglich. „Wir sehen viele Nahrungsmittel-assoziierte Bakterien“, erklärt Graf. Knapp 2.500 Taxa sind vergleichsweise selten und finden sich in weniger als einem Viertel der Proben. Das insgesamt aufgedeckte „urbane Panmikrobiom“ besteht aus 4.424 Taxa. Sein Muster weicht grundsätzlich ab vom Mikrobiom, das in menschlichen Exkrementen und Innereien logiert (*Nature* 486: 207-14).

Unter den Sequenzen gab es aber auch viele, die in Referenzdatenbanken bisher nicht vorkommen, interessanterweise besonders viele in Proben aus Europa. „Ich vermute darin einen Bias in den Datenbanken“, erklärt Graf – und führt weiter aus: „Historisch gibt es eher wenige Umweltmikrobiom-Projekte. Wenn, dann stammen sie meist aus sehr speziellen Umgebungen, etwa Minenabflüssen, heißen Quellen und anderen extremen Lebensräumen – zum Beispiel aus dem Meer, wie bei den Metagenom-Entdeckungsreisen von Craig Venter, oder aus Boden- und Wurzelproben der landwirtschaftlichen Produktion. Auch das humane Mikrobiom ist natürlich

stark erforscht. Es kommt also darauf an, wo unser Forschungsfokus liegt, und der scheint nicht auf alltäglichen Umgebungen in Europa gelegen zu haben. Einen ähnlichen Effekt sieht man bei Genomen von höheren Tieren und Pflanzen, auch hier sind die Tiere und Pflanzen, die in Europa heimisch sind, schwächer vertreten.“

Biodiversitätsgradient

Die Anfangsinvestition in die Sammlung, Aufbereitung und Sequenzierung der Proben wirft auch im Nachhinein noch eine Wissensdividende ab. Und da jede neue, statistisch abgesicherte Beobachtung am Bildschirm eine plausible physische beziehungsweise biologische Erklärung verlangt, beflügeln sich Bioinformatiker und Biologen gegenseitig. In der MetaSUB-Studie zeigte sich, dass die Abstriche mit wachsender Entfernung vom Äquator weniger Taxa enthalten und in der nigerianischen Stadt Offa die größte Vielfalt herrscht. Warum ist das so? „Dieses Phänomen kennt man auch von den höheren Tieren und Pflanzen als Breitengradient der Diversität oder latitudinalen Biodiversitätsgradienten. Die Ur-

Your partner in genomics research



Automated Nucleic Acid Extraction

Array Based Genotyping

Array Based Methylation Analysis

Next Generation Sequencing

PacBio HiFi Sequencing

Bioinformatics

LIFE & BRAIN GmbH

Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

Telefon: +49 228 6885 100

E-Mail: info@lifeandbrain.com

www.lifeandbrain.com



sachen sind aber auch dort noch nicht klar. In den MetaSUB-Untersuchungen ist der Trend nur sehr leicht und die geographische Auflösung schlecht, aber es könnte sein, dass es ein ähnliches Phänomen wie im Makrobereich tatsächlich gibt.“

Die Mikrobiom-Signatur in öffentlichen Verkehrsmitteln, etwa in Offa, blieb über lange Zeiträume charakteristisch. Wurden vom selben Standort nach Jahren erneut Proben entnommen, ähnelten sich ihre Metagenome mehr als die Metagenome von verschiedenen Orten. Die variierende Ausstattung von U-Bahnen, etwa die Oberflächenmaterialien der Geländer, Griffe *et cetera* wären eine mögliche Erklärung. Oder liegt es vielleicht an der unterschiedlichen Bevölkerungsdichte? „Ja, im Moment scheint das einer der großen Einflussfaktoren zu sein“, meint Graf. „In Hongkong hat man auch gesehen, dass es einen Tagesrhythmus gibt. Während des Tages taucht viel humanes Mikrobiom auf, nachts verschwindet dieses wieder und ein anderes Profil kommt zum Vorschein.“

Urbanes Panresistom

Welche örtlichen oder zeitlichen Umstände das Mikrobiom beeinflussen, klärte die MetaSUB-Gemeinde mit einer Principle-Component-Analyse (PCA). Diese brachte ein eindeutiges Ergebnis: Der entscheidende Faktor ist das Klima. Von diesem hängt auch ab, welche Antibiotikaresistenzen in öffentlichen Verkehrsmitteln unterwegs sind. Das urbane Panresistom enthält ein beeindruckendes Spektrum von Resistenzen, die Antibiotika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen lahmlegen oder umschiffen können.

Mithilfe der MegaRES-Ontology-and-Alignment-Software fanden die Forscher heraus, dass die meisten Proben Sequenzen von Resistenzgenen enthielten, oft auch mehrere (*Nucleic Acids Res.* 45: 574-80). Dem Analysetool liegen Sequenzen von achttausend Antibiotikaresistenz-Genen zugrunde, es wurde insbesondere für die effiziente Annotation von großen Sequenz-Datensätzen konzipiert.

Nur etwa ein Viertel der Abstriche enthielt keinen Hinweis auf Resistenzen. Der Anteil unbedenklicher Standorte könnte aber noch schrumpfen, wenn neue Resistenzgen-Sequenzen erkannt und in die Datenbank aufgenommen werden. Spiegelt das Resistom eines Standorts vielleicht den dortigen Umgang mit Antibiotika wider, und gibt es Hinweise, dass insbesondere Resistenzgene gegen Antibiotika kursieren, die in einem Land vornehmlich zum Einsatz kommen? „Ja, man sieht diesen Trend“, bestätigt Graf. „Wobei wir weniger Resistenzen gefunden haben als erwartet, was aber auch an der Sequenziertie-



Die Bioinformatikerin Alexandra Graf von der FH Campus Wien sammelt für das MetaSUB-Projekt Proben in der Wiener U-Bahn.

Foto: FH Campus Wien

fe liegen kann. Ein Resistenzgen mit der entsprechenden Mutation heißt auch noch nicht, dass der Organismus tatsächlich eine Resistenz aufweist – das muss im Labor noch ausgetestet werden. Oft schützen Gene, die Antibiotikaresistenzen erzeugen können, Mikroorganismen auch vor anderen Umweltstressoren, zum Beispiel Schwermetallen.“

In Bus oder Bahn die Finger abzulecken oder sich in den Augen zu reiben, scheint auch aus anderen Gründen keine gute Idee zu sein. Wer alle 60 Städte abfährt, die an der MetaSUB-Studie beteiligt waren, kommt mit fast 12.000 Viruspezies in Kontakt. Nur DNA-Viren wohlgemerkt, denn RNA-Viren gingen bei den MetaSUB-Protokollen als Schwarzfahrer durch. Für die Analyse der Virus-Sequenzen nutzte das Konsortium die Uncultivated-viral genome-mapping-Plattform des Joint Genome Institutes in Berkeley (*Nucleic Acids Res.* 47: 678-86). Den Schrecken der Virusbedrohung kann Alexandra Graf jedoch relativieren: „Viele der DNA-Viren, die wir gefunden haben, sind Bakteriophagen – also eigentlich Helfer gegen Bakterien.“

Die computerbasierte Metagenomik hat Suchtpotenzial. Wer kreativ und bioinformatisch angehaucht ist, kann aus den Datensätzen vermutlich noch so manches Muster ableiten. Und wie ist Alexandra Graf zur Metagenomik gekommen? „Mein Hintergrund ist vor allem die Biologie, auch ökologische Zusammenhänge haben mich schon immer interessiert. Nach dem Biologiestudium hat es mich dann aber in die IT verschlagen, die Ver-

bindung dieser beiden Interessen im Rahmen der Bioinformatik schien ideal zu sein. Dass ich nun mit Mikroorganismen arbeite, hat sich durch den biotechnologischen Konnex ergeben. Aber ich muss sagen, dass ich sowohl die bioinformatische Arbeit wie auch das Metagenom-Thema absolut spannend finde. Es ist eine Art Detektivarbeit und ich bin immer wieder fasziniert, wie stark wir und unsere Welt von diesen kleinsten Lebewesen (und Viren) beeinflusst werden.“

Wie wirken sich Corona-Hygienemaßnahmen aus?

Mit dem *Cell*-Paper ist das MetaSUB-Konsortium ins Rampenlicht gerückt, einfach nur sonnen will man sich darin aber nicht. Ganz im Gegenteil, es wird weiter gesammelt und analysiert. Auf der interaktiven Plattform des Projekts, die Aufschluss zu Art und Oberflächenmaterial der Probe sowie Datum des Abstrichs gibt, sind derzeit fast 25.000 Proben verzeichnet. Auch 2020 und 2021 nahmen die MetaSUB-Forscher Proben. Da stellt sich natürlich die Frage, ob sich die Corona-Hygienemaßnahmen auch auf das Mikrobiom in Bus und Bahn ausgewirkt haben. „Das wissen wir leider noch nicht, die Frage ist aber sehr spannend“, so Graf. Durch die Pandemie wird sich die Antwort aber noch etwas in die Länge ziehen. „Die Sequenzierung läuft zentral in New York. Dort waren aber alle Kapazitäten durch das Infektionsmonitoring ausgelastet.“

Andrea Pitzschke

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...

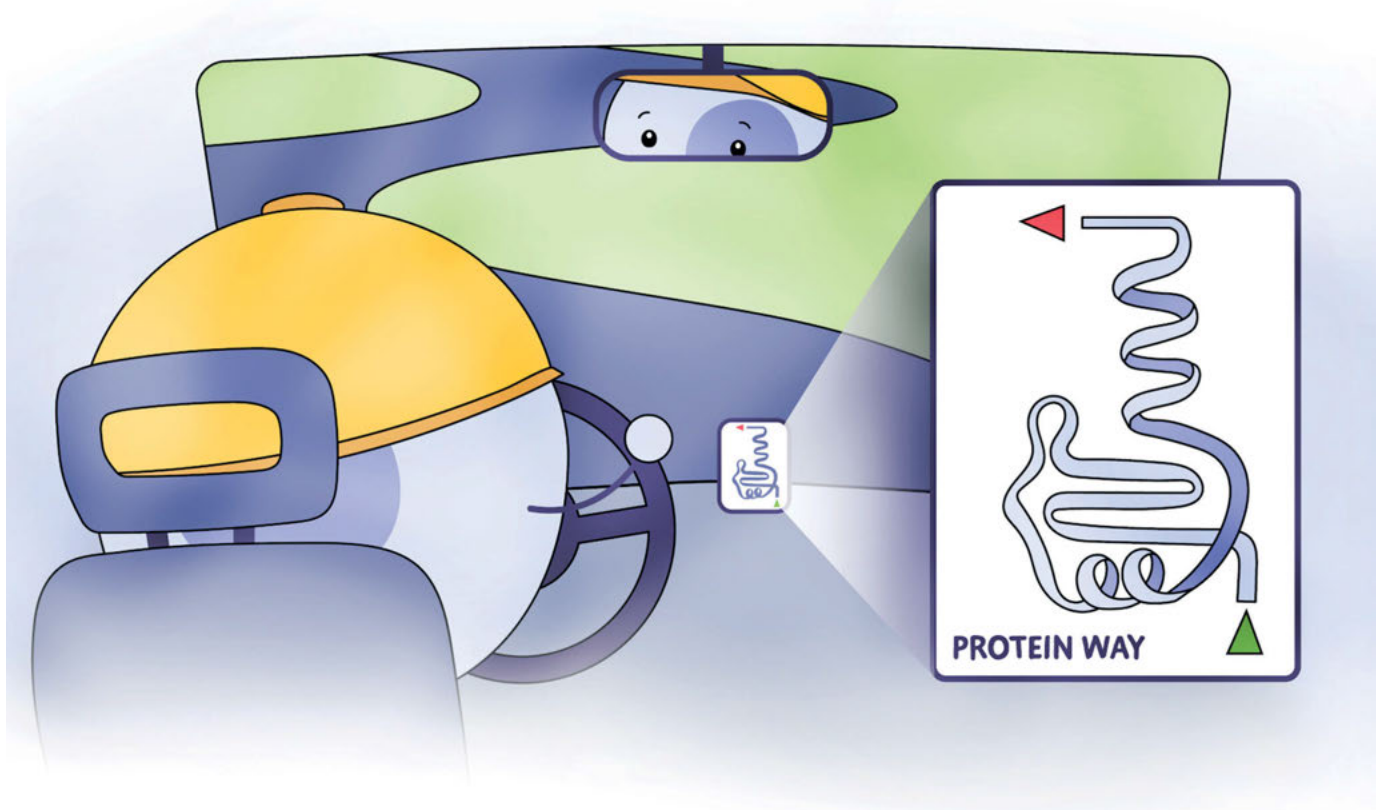


www.laborjournal.de/shop

COMPUTERBASIERTE PROTEINSTRUKTURVORHERSAGE

Im Kielwasser von AlphaFold

Die Zeiten, in denen Proteinstrukturen der Natur in mühsamer Handarbeit über Monate abgetrotzt werden mussten, sind dank der computerbasierten Proteinstrukturvorhersage vorüber. Endlich kann sich die Strukturbiologie auf Dynamik und Funktion von Proteinkomplexen fokussieren. Es gibt aber noch ein paar Abstriche.



AlphaFold2 findet zwar mithilfe bereits gelöster Strukturen das Ziel der Proteinfaltung – die genaue Route, die ein neusynthetisiertes Protein auf dem Weg zur endgültig gefalteten Tertiärstruktur einschlägt, kann die künstliche Intelligenz aber nicht vorhersagen.

Illustr.: Jovana Andrejevic

Wer aktuell über Proteinstrukturen spricht, muss es erwähnen – AlphaFold2 (AF2). Von *Nature Methods* zur „Method of the Year 2021“ gekürt, revolutioniert dieses künstliche neuronale Netz gegenwärtig die Biowissenschaften – zumindest den Teil, der sich mit Proteinstrukturen beschäftigt. In fünf Jahrzehnten gelang es der Strukturbiologie-Gemeinde im Schweiß ihres Angesichts, 188.000 3D-Strukturmodelle für 55.000 Proteine in der Proteindatenbank (PDB) zu hinterlegen. Mit einem Schlag verdreifachte AF2 im Juli 2021 diese Zahl. Seitdem wuchs seine Strukturdatenbank am European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) in Hinxton, Großbritannien, kontinuierlich auf 1,1 Millionen Strukturdatensätze. Neben 98,5 Prozent des menschlichen Proteoms befinden sich darunter die Proteome von 16 Modellorganismen wie *Arabidopsis thaliana*, *Caenorhabdi-*

tis elegans und *Drosophila melanogaster* sowie von 32 globalen Krankheitserregern wie *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* (alphafold.ebi.ac.uk). Bis Ende 2022 sollen Strukturmodelle für alle sequenzierten Proteine bereitstehen – also über 100 Millionen Datensätze.

Ohne Übertreibung verursacht AF2 einen Paradigmenwechsel in der Strukturbiologie. Ermöglicht wird er durch das zu Googles Dachgesellschaft Alphabet gehörende Londoner Tochterunternehmen DeepMind, das hinter AF2 steht. Das DeepMind-Team veröffentlichte die Funktionsweise von AF2 (*Nature* doi: 10.1038/s41586-021-03819-2) und machte dessen Quellcode unter einer Open-Source-Lizenz selbst für kommerzielle Interessen verfügbar (github.com/deepmind/alphafold). Wie AF2 funktioniert, warum es weiß, wann es gut

oder schlecht arbeitet, und wie es Strukturmodelle auf dem eigenen Laptop vorhersagt, ist in *Laborjournal* 10/2021 ab Seite 66 erklärt.

Welchen Fortschritt AF2 bedeutet, veranschaulichen die Ergebnisse der zweijährlichen Critical-Assessment-of-Structure-Prediction (CASP)-Wettbewerbe, in denen Arbeitsgruppen aus aller Welt um die beste Vorhersage von Proteinstrukturen wetteifern, die nur den Juroren bekannt sind. Im CASP 2020 deklassierte AF2 nicht nur alle anderen Teilnehmer, sondern schaffte eine mittlere quadratische Abweichung (RMSD) seiner vorausgesagten Proteinrückgrate zu den korrekten Positionen von 0,96 Å. Eine Auflösung von unter 1 Å erreichten bisher nur 880 aller Strukturmodelle in der PDB. Außerdem sind die Ergebnisse von AF2 genauer als die Unterschiede zwischen den 3D-Datensätzen vielfach ge-

löster Modellproteine. Die Vorhersagegenauigkeit von AF2 liegt also innerhalb der Fehler-toleranz experimenteller Methoden.

Drei Dutzend Benchmarking-Publikationen bestätigten seitdem die Verlässlichkeit von AF2. Sie wiesen aber auch darauf hin, dass AF2 nicht mit allen Proteinsequenzen gleich gut zurechtkommt. Polypeptiden, zu denen keine homologen Proteine bekannt sind, sagt es schon mal ungewöhnliche Torsionswinkel voraus (*Nat. Methods*. doi: 10.1038/s41592-021-01365-3). Tatsächlich modelliert AF2 42 Prozent des humanen Proteoms nur mit mittlerer oder geringer Güte (*Nature* doi: 10.1038/s41586-021-03828-1). Wovon hängt die Zuverlässigkeit von AF2 ab? Für das Training des neuronalen Netzes von AF2 stand DeepMind einzig die PDB zur Verfügung – also zu neunzig Prozent röntgenkristallographisch und elektronenmikroskopisch gelöste Strukturdatensätze. Entsprechend wenig weiß AF2 über flexible Proteinbereiche; α -Helices und β -Stränge sagt es hingegen mit höherer Genauigkeit voraus.

Knapp eintausend humane Proteine kommen aber komplett ohne Sekundärstruktur aus. Fast zwei Drittel aller menschlichen Proteine enthalten intrinsisch ungeordnete Regionen (IDR) von mindestens dreißig Aminosäureresten Länge (*Cell* doi: 10.1016/j.cell.2020.11.050). Kann AF2 trotz mangelnder Trainingsdaten auch für sie Strukturvorhersagen treffen? Diese Frage stellten sich Iva Pritišanac, neuberufene Assistenzprofessorin für computergestützte Strukturbiologie an der Medizinischen Universität Graz, und Reid Alderson, ehemaliger Postdoc beim Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)-Guru Lewis Kay an der Universität Toronto (*bioRxiv* doi: 10.1101/2022.02.18.481080).

Unerwartete Vorhersage

Tatsächlich versieht AF2 knapp 15 Prozent aller humanen IDR – immerhin eine halbe Million Aminosäurereste – verlässlich mit einer definierten 3D-Struktur. Das ist unerwartet. Schließlich weisen über 98 Prozent aller IDR keine Sequenzhomologien zu den Trainingsdaten von AF2 auf, sind ihm also unbekannt. Haben sie irgendeine Gemeinsamkeit? „Ja“, bestätigt Pritišanac, „von den biophysikalisch charakterisierten IDR wissen wir, dass sie bei spezifischer Bindung durch andere Biomakromoleküle oder bei posttranslationaler Modifikation eine Sekundärstruktur ausbilden.“

AF2 hat also Regeln gelernt, bedingt unstrukturierte Regionen herauszufiltern. Um Struktur-Funktions-Beziehungen zu untersuchen, stehen damit nicht länger nur ein paar hundert, sondern dank AF2 mehrere tausend bedingt unstrukturierte IDR-Motive zur Verfügung.

Alderson ergänzt: „Als wir die Proteom-Datensätze von AF2 quantifizierten, zeigte sich außerdem, dass in Archaea und Bakterien 80 Prozent aller IDR bedingt unstrukturiert vorliegen. In Eukaryoten sind es nur 20 Prozent. Die transientere Natur ihrer IDR erlaubt es eukaryotischen Proteinen wahrscheinlich, promiskuitive Interaktionen mit einer Vielzahl an Bindungspartnern etwa in membranlosen Zellorganellen einzugehen. Der Frage, wie sie ohne definierte 3D-Struktur eine Funktion erfüllen oder ob sie nur evolutionäre Überbleibsel sind, werden wir hier in Graz nachgehen.“

Eines macht dieses Anwendungsbeispiel deutlich: AF2 verschiebt den Fokus der Strukturbiologie-Gemeinde weiter in Richtung der Analyse von Dynamik und Funktion biologischer Makromoleküle. Wie AF2 multiple Konformationen von Membrantransportern und G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) sondieren kann, beschreibt die Arbeitsgruppe von Jens Meiler, Direktor des Instituts für Wirkstoffentwicklung der Universität Leipzig (*bioRxiv* 10.1101/2021.11.22.469536).

Dreißig Sequenzen genügen

Zum Verständnis ist ein Blick unter die Motorhaube von AF2 nötig: Über Dutzende Schichten seines neuronalen Netzes extrahiert es aus Multiplen-Sequenz-Alignments (MSA) die räumlichen Distanzen evolutionär korrelierter Aminosäure-Paare und verwendet sie zur Strukturvorhersage. Allein mit einem phylogenetisch diversen MSA aus etwa dreißig Vergleichsequenzen kann es oft schon 3D-Modelle hoher Verlässlichkeit vorhersagen. Details erklärt AF2-Mitautor Martin Steinegger in *Laborjournal* 10/2021 ab Seite 70.

Meilers Team verringerte die Anzahl der MSA-Vergleichsequenzen und konnte AF2 hierdurch für acht Membrantransporter und GPCRs jeweils mehrere Konformationen entlocken. Entscheidendes Detail: Manche dieser Vorhersagen spannen den Bogen zwischen experimentell beobachteten Funktionszuständen dieser Proteine.

Alternativ lässt sich konformationelle Heterogenität mit AF2 erforschen, indem Punktmutationen artifiziell in dessen MSA geschmuggelt werden (*bioRxiv* doi: 10.1101/2021.11.29.470469). Es wäre wenig verwunderlich, wenn seine Nachfolger mögliche Zwischenzustände standardmäßig vorhersagten. Noch scheint es aber zu früh, die Strukturmodelle von AF2 als Ensembles zu interpretieren, die die Dynamik eines Proteins widerspiegeln.

Neben konformationeller Vielfalt tut sich AF2 mit allem schwer, was über starre Aminosäureketten hinausgeht: Liganden, Co-Faktoren, Metaboliten, posttranslationalen Modifi-

kationen sowie dem Einfluss von Salz, Temperatur und pH-Wert. Auch kann es weder Aussagen zu Nucleinsäuren noch zu Proteinen mit mehr als 2.700 Aminosäureresten treffen. Beispielsweise sagt es Dystrophin und Titin mit ihren 3.685 beziehungsweise 34.350 Resten aus Rechenzeitgründen in Form überlappender Modellfragmente voraus.

Stark verkürzte Rechenzeit

Optimierte AF2-Quellcodes wie die von OpenFold (github.com/aqlaboratory/openfold) und FastFold (github.com/hpcaitech/FastFold) können die Rechenzeit eines 400-kDa-Proteins wie Dystrophin aber bereits von einem Tag auf einige Stunden verkürzen. Außerdem nimmt AF2 keine Rücksicht auf biologische Relevanz, positioniert beispielsweise intra- und extrazelluläre Proteindomänen auch gern nebeneinander. Von trennenden Membranen weiß es ja schließlich nichts (*J. Mol. Biol.* doi: 10.1016/j.jmb.2021.167336). Kein AF2-Modell sollte daher für bare Münze genommen werden.

Eine weitere Baustelle sind Proteinkomplexe. Überraschenderweise erkennt AF2 zwar, ob eine Polypeptidsequenz Teil eines Komplexes ist – ohne dafür trainiert worden zu sein. Für dessen Vorhersage müssen sich Nutzer aber eines methodischen „Hacks“ bedienen, wie Martin Steinegger, AF2-Mitautor und Assistant Professor für Computational Biology an Seouls National University, erklärt: „Entweder verbindet man Monomere mit einem künstlichen Linker kleiner Aminosäurereste oder gaukelt AF2 durch geschickte Indexierung eine künstliche Lücke zwischen den Monomeren vor.“

Infolge dieser unerwarteten Anwendungsmöglichkeit trainierte DeepMind Ende letzten Jahres ein neuronales Netz spezifisch mit homo- und heteromeren Proteinkomplexen bekannter Stöchiometrie. Das resultierende AlphaFold (AF)-Multimer sagt zwei Drittel aller Interaktionsflächen mit DockQ-Gütewerten von mindestens 0,23 voraus, also einer akzeptablen Zuverlässigkeit. Einem Fünftel aller Multimere prognostiziert es Strukturen mit DockQ-Werten von mindestens 0,8, der höchsten Qualitätsstufe. Im Durchschnitt funktioniert es für homomere Schnittflächen marginal besser, für heteromere Schnittflächen um 25 Prozent besser als der Umweg von AF2 über künstliche Linker (*bioRxiv* doi: 10.1101/2021.10.04.463034).

Transiente Multikomponenten-Komplexe ohne rigide Interaktionsflächen bleiben somit auch für AF-Multimer vorerst Zukunftsmusik. Ebenso kursieren Anekdoten, wonach es keine Antikörperkomplexe vorhersagen kann.

Bisher hat das DeepMind-Team in AF-Multimer allerdings kein Recycling anfänglicher

Strukturprognosen implementiert. Da ein solches rekursives Füttern mit den eigenen Ausgaben für AF2 oft erst Garant hochwertiger Strukturmodelle ist, bleibt für AF-Multimer Luft nach oben. Wer es auf seinem Laptop ausprobieren möchte, wird in Martin Steineggers ColabFold fündig (siehe dazu auch *Laborjournal* 10/2021 ab Seite 70).

Selbstverständlich rief AlphaFolds Erfolg Nachahmer auf den Plan. Anhand von DeepMinds Veröffentlichungen baute David Bakers Team an der University of Washington binnen kürzester Zeit AlphaFolds Architektur nach. Ba-

scheinlichkeiten von 8,3 Millionen möglichen Paarungen aller Hefepoteine. Wieso dient ein auf Strukturvorhersage getrimmter Algorithmus plötzlich der Suche nach Proteininteraktionen? Weil auch Aminosäurereste an Interaktionsflächen koevolvieren. Entsprechend lassen sich Multiple-Sequenz-Alignments, auf denen die Vorhersagen der neuronalen Netzwerke basieren, nach evolutiven Gemeinsamkeiten mit den MSA möglicher Interaktionspartner abklopfen.

Im zweiten Schritt modellierte Bakers Team mit AF2 dann 912 komplett unbekannte

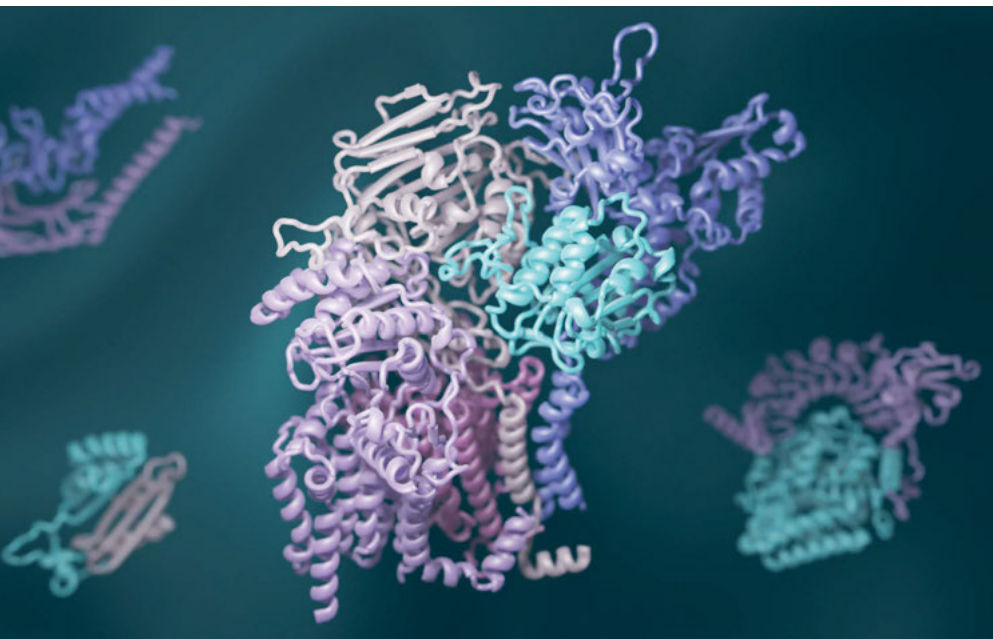
und DALI (ekhidna2.biocenter.helsinki.fi/dali/) benötigen bei einer derartigen Datenbankgröße für einen Abgleich aller Datensätze schließlich mehrere Jahrtausende. Auch Sequenzvergleiche als Alternative helfen nicht weiter, da Strukturmodelle viel konservierter sind als Sequenzmodelle. Ähnliche Proteinstrukturen mit Rückgrat-RMSDs unter 1 Å können sehr unterschiedlichen Aminosäuresequenzen entstammen. Erst ein Strukturvergleich deckt also unbekannte Funktionszusammenhänge und Verwandtschaftsbeziehungen auf.

Strukturalphabet

Abhilfe schaffen Ideen aus der maschinellen Sprachverarbeitung. Martin Steinegger erklärt: „Das Geheimnis unseres Proteinstruktur-Suchprogramms Foldseek liegt in seiner Datenstruktur. Wir übersetzen 3D-Strukturen anhand eines eigens von uns entwickelten Strukturalphabets zurück in eine 1D-Sequenz und vergleichen Proteinstrukturen mithilfe von Sequenz-Alignments.“ Die Buchstaben des Strukturalphabets beschreiben nicht einfach nur die Torsionswinkel zwischen allen Kombinationen aller Aminosäuretypen, wie man intuitiv vielleicht erwarten würde. „Das funktioniert zum Vergleich zweier Strukturen nicht gut, weil es nur Rückgrat-Konformationen beschreibt. Beispielsweise folgt in einem Protein auf einen α -helikalen Rest höchstwahrscheinlich ein weiterer α -helikaler Rest. Resultierende Suchsequenzen sind wenig aussagekräftig, weil all die Information, wie Seitenketten im 3D-Raum interagieren, nicht codiert wird. Unsere Buchstaben beschreiben deshalb in Vektor-Form, welche Interaktionspartner wie gut mit welchen Aminosäuretypen möglich sind. Sie codieren quasi die räumliche Interaktions-Geometrie eines jeden Aminosäurerests.“

Warum ist es von Vorteil, die 3D-Information eines Proteins doch wieder auf eine 1D-Abfolge von Buchstaben zu reduzieren? „Weil Suchalgorithmen auf Sequenzebene um fünf Größenordnungen schneller arbeiten“, wie ein Beispiel in Steineggers Preprint illustriert ([bioRxiv doi: 10.1101/2022.02.07.479398](https://doi.org/10.1101/2022.02.07.479398)): Um die gegenwärtige Datenbank von AF2 mit der Struktur der RNA-abhängigen RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 zu durchsuchen, brauchen TM-align und DALI 33 Stunden beziehungsweise zehn Tage. Foldseek benötigt bei ähnlicher Sensitivität fünf Sekunden. Dem Web-Server der Open-Source-Software reichen PDB-Dateien zur Eingabe (search.foldseek.com).

Bei all den aufregenden Möglichkeiten von AF2 und seinen Derivaten bleibt eine Achillesferse: Die Abhängigkeit von koevolutionären Mustern in Form abwechslungsreicher MSA. Für Proteine ohne Homologe, immerhin ein



David Bakers Team kombinierte das Programm Rosetta mit AlphaFold, um Proteinkomplexe in *Saccharomyces cerevisiae* vorherzusagen.

Foto: Baker Lab

ker ist Hauptentwickler des bis zu AlphaFolds durchschlagendem Erfolg führenden Vorhersageprogramms Rosetta. Auch Bakers RoseTTAFold (*Science* doi: 10.1126/science.abj8754) ist frei verfügbar (github.com/RosettaCommons/RoseTTAFold). Im Vergleich zu DeepMinds neuronalem Netz berechnet es sowohl Einzelketten als auch Komplexe noch etwas ungenauer ([bioRxiv doi: 10.1101/2021.09.15.460468](https://doi.org/10.1101/2021.09.15.460468)).

Vorhersage von Komplexen

Wie erfolgreich Deep-Learning-Technologien bereits Komplexstrukturen in Eukaryoten vorhersagen, demonstrierte Bakers Mannschaft in *S. cerevisiae* – nicht nur für einzelne Proteinkomplexe, sondern systematisch für das gesamte Proteom. In einem ersten Schritt verwendeten die US-Amerikaner eine schlanke und daher schnellere Version von RoseTTAFold als Vorfilter. Ähnlich einer *In-silico*-Variante des Yeast-Two-Hybrid-Systems sondierten sie mit ihr die Gesamtheit der Interaktions-Wahr-

Proteinkomplexe oder Komplexe mit unaufgeklärter Struktur aus DNA-Reparatur, Mitose- und Meiose-Kontrolle, Transkription und Translation, Proteintranslokation, Zytoskelett und verschiedenen Zellorganellen. Da es selbst Bakers Gruppe zu viel wurde, die funktionellen Konsequenzen all dieser Proteinkomplexe zu studieren, finden Interessierte die Datensätze unter modelarchive.org/doi/10.5452/ma-bak-cepc. Die Datenlawine, die infolge von Deep-Learning-Technologien in Zukunft ansteht, lässt sich selbst für einfache Eukaryoten wie *S. cerevisiae* mit 6.000 Proteinen nur erahnen – von der Komplexität aller Wechselwirkungen innerhalb der mindestens 20.000 Proteine des humanen Proteoms, zuzüglich alternativer Splicing-Varianten, ganz zu schweigen.

Diese Datenflut deutet schon jetzt ein Luxusproblem an: Wie lassen sich die Strukturdatensätze von 100 Millionen sequenzierten Proteinen durchsuchen und vergleichen? Populäre Struktur-Alignment-Programme wie TM-align (zhanggroup.org/TM-align/)



Research & Pharma Solutions

SEQUENCING SERVICES WITH TAILORED BIOINFORMATICS

- ✦ Genome Sequencing
- ✦ Transcriptome Sequencing
- ✦ Exome Sequencing

... and many more

Choose a service from our extensive sequencing portfolio and benefit from the option to add bioinformatics data analysis.

Contact us today to start planning your next project.

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

+49 7071 565 44 333
rps@cegat.com

Zehntel aller eukaryotischen und viralen Polypeptidketten und ein Fünftel aller bekannten metagenomischen Sequenzen, versagt es.

Arbeitsgruppen wie die von Mohammed AlQuraishi an der Harvard Medical School versuchen deshalb auf MSA zu verzichten. Stattdessen interpretieren sie Proteinsequenzen als Sätze einer „Proteinsprache“ und extrahieren ein semantisches Verständnis der Aminosäure-Wörter. Als neuronales Netz verwenden auch sie Transformer, also die Deep-Learning-Netzwerk-Architekturen, die hinter AF2 stecken. Das ist kein Zufall, da Transformer ursprünglich zur Prozessierung natürlicher Sprache entwickelt wurden, indem sie entfernte liegende Informationseinheiten über einen Aufmerksamkeitsmechanismus korrelieren. Ob sie die Semantik einzelner Wörter aus dem Satzkontext oder die Grammatik einzelner Aminosäurereste aus dem Proteinkontext extrahieren, macht keinen Unterschied.

Geometrisches Netzwerk

Das Proteinsprache-Modell kombinierte AlQuraishis Team mit einem rekurrenten geometrischen Netzwerk (RGN), das die Krümmung und Torsion eines Proteinrückgrats auf Basis gelernter Kontextinformation mit Hilfe von Formeln für Raumkurven konstruiert (*bioRxiv* doi: 10.1101/2021.08.02.454840). Der RGN2 getaufte Algorithmus folgt natürlichen Faltungswegen sicher besser als AlphaFold2 und RoseTTAFold, kann mit deren Verlässlichkeit bisher aber nicht mithalten – wenn für sie MSAs zur Verfügung stehen. Für Polypeptidketten ohne Homologe übertrifft RGN2 seine MSA-abhängigen Cousins in der Hälfte aller Fälle um RMSD-Werte von zwei bis drei Å. Sind Proteine reich an Haarnadelschleifen und arm an β -Faltblättern funktioniert RGN2 besonders gut. Da seine Rechenzeit nur linear mit der Proteinlänge zunimmt, arbeitet es außerdem um bis zu sechs Größenordnungen schneller als AF2.

Auch trRosettaX-Single aus der Arbeitsgruppe von Jianyi Yang an der chinesischen Nankai-Universität verzichtet auf MSAs (*bioRxiv* doi: 10.1101/2022.01.15.476476). Seine Leistungsfähigkeit kann binnen weniger Klicks schon am eigenen Lieblingsprotein überprüft werden (yanglab.nankai.edu.cn/trRosetta/).

Wie allein die Anzahl hier zitierter Preprints vergegenwärtigt, jagt in der Strukturbiologie gerade eine Neuentwicklung die nächste. Klar ist: Nur Proteinstrukturen zu lösen, reicht nicht mehr. Von nun an steht die Frage im Mittelpunkt, nach welchen biophysikalischen Regeln funktionelle Proteine *in vivo* zustande kommen – und genau hier tappen auch Machine-Learning-Technologien weiterhin im Dunkeln. Die Biostatistiker um Charlotte M. Deane von

der University of Oxford überprüften, ob AlphaFold2 und RoseTTAFold experimentelle Faltungsdaten von 170 Proteinen rekapitulieren (*Bioinformatics* doi: 10.1093/bioinformatics/btab881). Selbst wenn die Briten vorhergesagte Faltungs-Trajektorien nur danach unterteilten, ob sie über einen zweistufigen Mechanismus vonstattengehen oder sich Sekundärstrukturelemente kontinuierlich zusammenfinden, glänzten die Deep-Learning-Netze nicht. Allein die Länge einer Polypeptidkette erwies sich als besseres Indiz dafür, ob die Proteinfaltung über Zwischenzustände abläuft, als die Vorhersagen von AF2 und RF. Auch korrelieren ihre Faltungskinetiken nur schwach mit experimentell bestimmten Geschwindigkeitskonstanten.

Auf thermodynamischer Seite sieht es nicht besser aus. Für elf Proteine wertete Deanes Arbeitsgruppe Wasserstoff-Deuterium-Austausch (HDX)-Experimente aus, die Auskunft über die Strukturiertheit von Faltungs-Intermediaten geben. Vorhergesagte Faltungs-Trajektorien und HDX-Daten erwiesen sich als inkompatibel. Darüber hinaus enthielten 30 bis 40 Prozent der Vorhersagen sterisch unmögliche Konformationen. Deanes Urteil ist eindeutig: Deep-Learning-Technologien rekapitulieren keine natürlichen Faltungswege. Über zugrundeliegende physikochemische Gesetzmäßigkeiten und Faltungsmechanismen lernen sie nichts – sie werten nur statistische Information über Kristallstrukturen aus.

Spannende Zukunft

Zweifelsohne sind Deep-Learning-Systeme wie AlphaFold2 der neue Goldstandard der Strukturanalyse, gleichzeitig aber auch keine Universalmittel. Ein Blick in die nahe Zukunft der Strukturbiologie fällt unterdessen nicht schwer: Die Kryo-Elektronenmikroskopie (EM) visualisiert die 3D-Strukturen biomakromolekularer Komplexe samt ihrer nativen Funktionszustände. AlphaFolds Nachfolger erklären Elektronendichtekarten anhand hochaufgelöster Strukturmodelle in einem kontinuierlichen Kreislauf aus Vorhersage und experimenteller Validierung. Die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) erweitert Strukturmodelle um konformationelle Plastizität und Populationshäufigkeiten zu Funktionsmodellen. Die Röntgenkristallographie beantwortet mechanistische Detailfragen. Kuratierte Datenbanken stellen Vergleichsstandards zur Verfügung. Wettbewerbe wie CASP für Proteinstrukturen, CAFA für Proteinfunktionen und CAPRI für Proteininteraktionen spornen die Forschungsgemeinde an. Eine spannende neue Welt der Proteinstruktur-Analyse hat sich aufgetan!

Henrik Müller



FIRMENPORTRÄT LABMAITE, FREIBURG

Alles im Blick

Das Freiburger Start-up LABMaITE bastelt an Geräten, die Zellkulturbedingungen automatisiert und basierend auf künstlicher Intelligenz (KI) optimieren – und zwar über Bilderkennung. In Zukunft sollen die Apparate personalisierte Krebstherapien vereinfachen.

Zellkulturversuche sind bisweilen eine Blackbox: Mal wollen die Zellen nicht so wie der Forscher, und kümmern stattdessen vor sich hin. Mal wachsen sie übers Wochenende so stark, dass am Montagmorgen das eigentlich rosafarbene Zellkultur-Medium pH-getriebene quietschgelb leuchtet. Wie schön wäre ein System, das Zellen in Kultur ständig beobachtet und bei Bedarf die Wachstumsbedingungen anpasst.

Das dachten sich auch Forscher der Universität und Uniklinik Freiburg und brachten dafür das Start-up LABMaITE auf den Weg. So geradlinig, wie das klingt, verlief die Gründung allerdings nicht. CEO Jonas Bermeitinger berichtet von lebensverändernden Entscheidungen, Finanzierungsengpässen und experimentierfreudigen künstlichen neuronalen Netzwerken. Aber der Reihe nach.

Bermeitinger studierte Luft- und Raumfahrttechnik in Stuttgart, bevor ihn 2011 der Sondermaschinenbauer Ernst Knoll Feinmechanik in Umkirch anheuerte, wenige Autominuten nordwestlich von Freiburg. Dort arbeitete er in der Labor-Automation, erst als Konstrukteur und Projektleiter, später im Vertrieb. Der Vorteil einer Kleinserien- und Spezialgeräte-Fertigung: Alles ist etwas ursprünglicher, greifbarer. So hatte Bermeitinger die Möglichkeit, alle Phasen einer Maschinenentwicklung zu begleiten, von der Ideenfindung und Konzeption über Konstruktion und Softwareentwicklung bis zum fertigen Prototypen. Diese Erfahrungen sollten ihm später noch gute Dienste leisten.

Pläne schmieden

Nur wenige Kilometer entfernt tüftelten ab 2017 Freiburger Forscher an einem ambitionierten Projekt. Roland Mertelsmann, emeritierter Professor der Uniklinik Freiburg, und Joschka Boedecker, Laborleiter des Neurobotics Labs der Uni Freiburg, wollten die Potenziale von künstlicher Intelligenz (KI) und Laborautomation vereinen und für die Krebsforschung nutzen. „Es geht um ein Gerät, welches automatisch – 24 Stunden am Tag, sieben Tage die Woche – Versuche durchführt und Daten generiert, diese auswertet und gleichzei-

tig aus ihnen lernt“, erklärt Bermeitinger. Das Konzept stand so weit, jetzt suchte die Gruppe jemanden, der sie bei der Konstruktion eines solchen Gerätes unterstützen könnte.

An einem Tag im Jahr 2019 brütete Mertelsmann mit einer seiner Mitarbeiterinnen über einem Entwurf für eine gemeinsame Veröffentlichung. In einem Nebensatz erwähnte er das Projekt. Die Biologin merkte an, dass sie jemanden kenne, der in der Laborautomation arbeitet – nämlich ihren Lebensgefährten: Jonas Bermeitinger. Kurze Zeit später saßen er und Mertelsmann das erste Mal zusammen und schmiedeten Pläne.

Zunächst war angedacht, das Gerät als Sondermaschinen-Projekt in der Firma Knoll zu fertigen. Aus verschiedenen Gründen klappte das aber nicht. Die Vision *ad acta* zu legen, kam nicht infrage, erinnert sich Bermeitinger. Zu viel Zeit und Energie hatten er und die Freiburger Kollegen bereits investiert. Zwischenzeitlich hatten sich auch Informatiker Dennis Raith und Biologin Avani Sapre zum Team gesellt. Sie alle glaubten an ihre Idee und daran, dass die Umsetzung möglich sei. Also machte Bermeitinger Nägel mit Köpfen: „Ich habe Ende 2019 meinen Job gekündigt, um mich voll und ganz dem Projekt zu widmen.“

Das klingt im Nachhinein einfacher, als es war. Denn natürlich wollte so ein Projekt finanziert werden. Neben der technischen Weiterentwicklung stand deshalb die Suche nach Förderungen auf dem Plan. Unterstützung erhielt das Team 2020 von Roman Melachrinos, einem ehemaligen Kommilitonen Bermeitingers und wie dieser ebenfalls Luft- und Raumfahrttechniker. Bis erstes Geld floss, lebte Bermeitinger von Ersparnissen. Er und seine Mitstreiter schossen Privatvermögen in das Projekt. „Mit dem Geld und diversen kleinen Finanzierungen konnten wir uns über Wasser

halten, um am Prototypen zu arbeiten. Aber es war schon eine unsichere Zeit“, sagt er.

Ende 2020 bewarben sich die Jungunternehmer um ein EXIST-Gründerstipendium des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie. Im darauffolgenden März kamen mit dem positiven Bescheid zudem 135.000 Euro und füllten die klappte Forscherkasse. Das war der Startschuss für den nächsten Schritt – die Unternehmensgründung.

Vollautomatisch

Im Herbst 2021 wurde aus „dem Projekt“ die Firma LABMaITE und aus Jonas Bermeitinger ihr Geschäftsführer. Auch die Mitgründer Raith, Sapre und Melachrinos sind weiterhin mit an Bord, und zwar als CTO, CSO sowie Mann für Marketing und Sales. Mertelsmann und Boedecker wiederum begleiten das junge Unternehmen als Mitglieder des Advisory Boards. Mit technischem Personal und studentischen Hilfskräften wuseln so bis zu acht Menschen durch die Laborräume im Gewerbeviertel am Flückigersee.

Der Prototyp und somit LABMaITEs proprietäre Technologie nahmen Gestalt an. Ziel ist es, Zellen bei der Kultivierung stets im Auge zu behalten. Geht es ihnen gut: perfekt. Wachsen sie, teilen sie sich: hervorragend. Ist das aber nicht der Fall, muss hier und da am Medium geschraubt werden, und das alles optimalerweise vollautomatisch. Das Freiburger Start-up hat für die Überwachung der Zellen einen unkonventionellen Weg gewählt – nämlich Bilderkennung mittels KI.

In großen Fermentationsanlagen und Bioreaktoren überwachen Sensoren und Menschen das Wohl der Zellen. Allerdings machen sie dies meist über Stoffwechselprodukte oder den Glucose-Gehalt im Medium. LABMaITE



maite

Das LABMaITE-Gründungsteam:
Roman Melachrinos, Avani Sapre,
Dennis Raith und Jonas Bermeitinger
(v.l.n.r.)

Foto: LABMaITE



hingegen schaut sich an, wie die Zellen aussehen. Dafür greift das Start-up erneut auf Wissen aus der Uniklinik Freiburg zurück. Mitgründer Dennis Raith absolvierte seine Masterarbeit im Labor von Marie Follo, Lichtmikroskopie-Expertin am Zentrum für Translationale Zellforschung, Leiterin der Lighthouse Core Facility und inzwischen ebenfalls Mitglied des LABMaITE Advisory Boards.

In seiner Arbeit trainierte Raith ein künstliches neuronales Netzwerk. Es sollte lichtmikroskopische Bilder von JIMT-1-Zellen (eine immortalisierte Brustkrebs-Zelllinie) analysieren, die Daten auswerten und schließlich eine Prognose für den Zustand der Zellen aussprechen. Diese Experimente führt der Informatiker nun bei LABMaITE fort und füttert die KI mit Helffeld-Bildern sowie Fluoreszenzaufnahmen derselben Zellen nach einer Färbung mit Calcein. Der Fluoreszenzfarbstoff färbt ausschließlich lebende Zellen. Die leuchten dann grün, während tote Zellen dunkel bleiben. Raith stellte also jedem Helffeld-Bild der Zellkultur eine Fluoreszenzaufnahme zur Seite. „So ein annotiertes Set an Daten ist quasi Aufgabe und Lösung in einem“, fasst Bermeitinger zusammen.

Dadurch lernt die KI, winzige Abweichungen in der Zellmorphologie als mögliche Anzeichen für ein bevorstehendes Ableben der Zelle zu erkennen. Wie sie den Lernerfolg testen wollen, erläutert Bermeitinger: „Wir zeigen der KI Aufgaben, deren Lösungen nur wir kennen.“ Das Bild, welches der Algorithmus anhand des Gelernten prognostiziert, vergleichen die Forscher mit dem tatsächlichen Fluoreszenzbild der Zellkultur. Bermeitinger ist sicher: Die KI kann anhand einfacher lichtmikroskopischer Bilder das Schicksal einer Zellkultur vorhersagen.

Allerdings möchte LABMaITE ja Wachstumsbedingungen optimieren. Da hilft es

nur bedingt, wenn die KI zwar bemerkt, dass es den Zellen schlecht geht, dann aber nichts dagegen tut. Deshalb geht das Team noch einen Schritt weiter und bringt dem System bei, nach der Zustands-Analyse der Zellen gleich auch deren Kulturbedingungen anzupassen: etwas mehr Zucker hier, ein paar Wachstumsfaktoren dort – schon wachsen die Zellen wieder glücklich und zufrieden weiter.

Dafür trainierte LABMaITE die KI mit drei farbigen Lösungen in gelb, rot, blau. Als Zielstellung erhielt das künstliche neuronale Netzwerk einen bestimmten Farbwert, den es durch Mischen der drei Lösungen sowie Verdünnen mit Wasser erreichen kann. Pumpen befördern die Flüssigkeiten über Schläuche aus Vorratsbehältern in das Mischgefäß. Nach jeder Zugabe macht das System ein Foto und gleicht den Ist- mit dem Sollwert ab. „Es gibt Millionen Möglichkeiten, beide Werte deckungsgleich zu bekommen“, sagt Bermeitinger. Am Anfang benötigte die KI für verschiedene Durchgänge dieser Feedback-Loops acht Stunden, einige Aufgaben konnte sie gar nicht lösen.

Aber sie lernte und wurde schneller, verwarf Lösungswege, die sie zuvor noch genutzt hatte, machte also ihre eigenen Erfahrungen. So entwickelte die KI Strategien, um aus einer Vielzahl von Möglichkeiten die erfolgreichen herauszusortieren und möglichst effizient ans Ziel zu kommen.

Wenn nichts mehr klappt

Der Vorteil: So ein System optimiert Bedingungen selbstständig. „Das eröffnet Wege, die der Forscher selbst eventuell gar nicht auf dem Schirm hatte“, sagt Bermeitinger, denn die KI arbeite ohne den Makel menschlicher Voreingenommenheit oder des Gedankens „Das war schon immer so“. Besonders im Labor sei das ein riesiger Vorteil, wenn unvorhersehbare Probleme auftreten, erklärt er: „Man kennt das, ein Versuch klappt monatelang wunderbar, dann setzt man eine neue Pumpe ein oder nutzt einen anderen Reaktor – schon geht nichts mehr.“ Dies mache Zellkulturversuche tückisch und gleichzeitig äußerst komplex. Die KI könne viele Parameter gleichzeitig überwachen, die sich miteinander gegenseitig beeinflussen. Abweichungen und Fehler im Versuchsablauf würden so deutlich schneller erkannt, die KI könne frühzeitig entgegenwirken.

Bei aller Selbstbestimmtheit – in der Praxis muss die KI mit bekanntem Vorwissen versorgt werden. Denn sie soll das Rad nicht stetig neu erfinden. Bermeitinger nennt ein Beispiel aus Versuchen mit Hefezellen: „Wir könnten, etwas übertrieben formuliert, der KI die Option offenlassen, 100 Prozent Alkohol in die

Kultur zu kippen. Sie würde feststellen, dass das eine blöde Idee ist. Oder wir könnten ihr so etwas vorher auch einfach sagen.“ Für Bermeitinger ist es ein schmaler Grat zwischen der Freiheit der KI, eigenmächtig zu probieren und zu lernen, und nötigen Restriktionen. „Ab wann beeinflussen wir die KI zu stark, drängen sie sogar in eine ungewollte Richtung?“ Am Anfang setzen die Entwickler die Leitplanken deshalb recht eng, besonders wenn es um sensible Zellen geht. Nach und nach soll die KI aber durchaus selbstständiger werden und das System weiter automatisieren.

Mit diesem Gesamtpaket möchte LABMaITE ihre Kunden überzeugen. Zwei Geräte hat das Start-up bereits entwickelt. AICEX ist ein Pipettier-Roboter mit Lichtmikroskop-Einheit. Bis zu 48 Zellkulturbedingungen können Forscherinnen und Forscher – vornehmlich aus der Academia – hier parallel testen und von der KI automatisch optimieren lassen. „Im Prinzip ist der AICEX das Äquivalent zu unserem Farbversuch, bei dem die KI einfach ausprobiert, Daten generiert und lernt“, sagt Bermeitinger.

Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen des Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) der Uniklinik untersucht LABMaITE mit dem AICEX in einem Adhäsionsassay, welche Substanzen Leukozyten dazu bringen, sich an einer Gefäßwand festzuhalten oder eben nicht. Solche Erfahrungen sind beispielsweise in der Leukämie-Forschung relevant. Bermeitinger erklärt den Vorteil des Apparats: „Um die Daten aus einem Tag voller Flow-Versuche auszuwerten, sitzt jemand eine Woche am Rechner. AICEX macht das quasi live, bereits während des Versuchs.“ Der Forscher erhalte direkt nach Ende des Experiments ein annotiertes Video und eine Statistik, welche Zellen sich wie verhalten. Das mache Versuchsreihen nicht nur deutlich schneller, sondern reproduzierbar und weniger fehleranfällig. In einem weiteren Schritt sollen die Ergebnisse der AICEX-Messungen automatisch für nachfolgende Versuche genutzt werden.

Der Bioreaktor AICE3 wendet dann im Großen an, was die KI im AICEX gelernt hat. Über zahlreiche Pumpen und Anschlüsse versorgt das vortrainierte Gerät eine Zellsuspension beispielsweise mit Zellkultur-Medien oder Zusätzen, je nach Zustand der Zellen. Denn natürlich überwacht auch AICE3 die Kultur mithilfe eines integrierten Lichtmikroskops und der Bilderkennung.

Damit kommt der Apparat dem zukünftigen Ziel, personalisierte Krebstherapien zu unterstützen, schon sehr nah. Es gilt, Patientenzellen zuverlässig, automatisiert und vor allem reproduzierbar zu kultivieren sowie zu vermehren. Ein Prototyp wird demnächst an die Uniklinik Augsburg ausgeliefert.

Stigrid März

SEAL Therapeutics, Basel (Schweiz)

Kleister gegen Muskelschwund

Das Baseler Start-up SEAL Therapeutics plant eine Gentherapie, um Betroffenen einer angeborenen Muskelschwäche das Leben zu erleichtern und zu verlängern. Mit im Boot ist das Schweizer Pharmaunternehmen Santhera Pharmaceuticals.

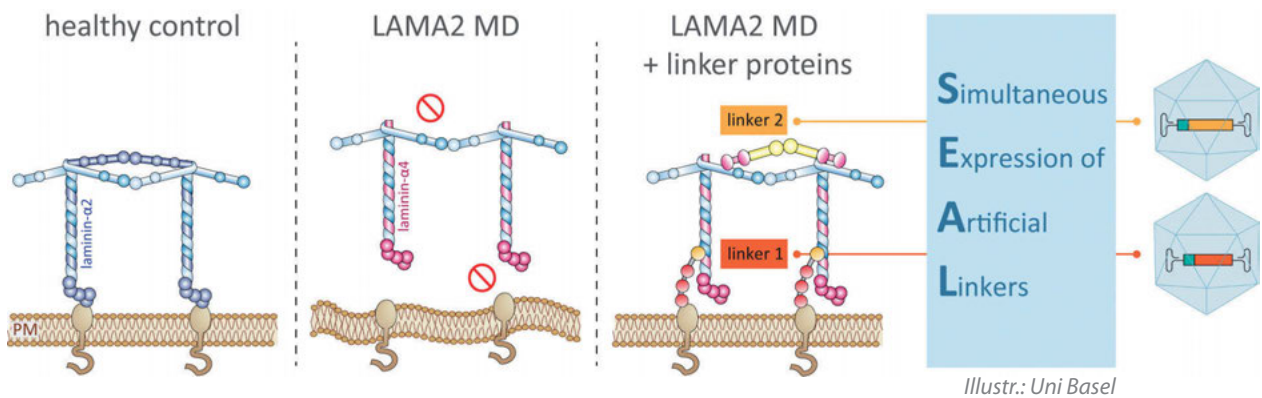
Bei Menschen mit kongenitaler Muskeldystrophie 1A (MDC1A; auch LAMA2-defiziente kongenitale Muskeldystrophie, LAMA2 MD) ist das Gen *LAMA2* defekt. Als Folge fehlt das Genprodukt Laminin- $\alpha 2$, auch Merosin genannt. Merosin stellt eine Untereinheit des Laminins-4 ($\alpha 2\beta 2\gamma 1$), das wie alle bislang bekannten Laminine ein Glykoprotein der extrazellulären Matrix ist und dort wie eine Art Kitt zwischen verschiedenen Zellen und Gewebeschichten fungiert. Laminin- $\alpha 2$ wird in der Skelettmuskulatur, in peripheren Nerven sowie im Gehirn exprimiert.

Kinder mit MDC1A zeigen bereits kurz nach der Geburt Muskelschwäche, mit der Zeit bilden sich die Muskeln zurück. Außerdem leiten ihre Nervenzellen Signale deutlich langsamer weiter als bei Menschen mit einem intakten *LAMA2*-Gen. Häufig sterben die Erkrankten jung, vor allem wenn die Erkrankung die Funktion von Lunge und Herz beeinträchtigt; eine Therapie gibt es bislang nicht.

Am Biozentrum der Universität Basel tüftelt ein Forschungsteam um Markus Rüegg bereits länger an einem gentherapeutischen Ansatz. Dafür nutzen sie einen Kniff: Fehlt Laminin- $\alpha 2$, springt automatisch Laminin- $\alpha 4$ ein, um dessen Funktion zu ersetzen. Allerdings klebt der Kitt mit der $\alpha 4$ -Variante schlechter als der mit dem ursprünglichen $\alpha 2$. Die Gruppe hat nun Proteine kreiert, die einerseits Laminin- $\alpha 4$ -Einheiten untereinander verbinden und diese Komplexe dann mit den Muskelzellen verankern. Kurz: Laminin-bindende Linker-Proteine. In präklinischen Studien an Mäusen konnten solche Proteine den Krankheitsverlauf abschwächen.

Damit die Entwickler die potenzielle Gentherapie nun in die Klinik bringen können, gründeten Rüegg und seine Kollegin Judith Reinhard vom Biozentrum gemeinsam mit Thomas Meier, Gründer und langjähriger CEO von Santhera Pharmaceuticals, Anfang 2022 SEAL Therapeutics. Santhera hat weiter ihre Finger im Spiel und unterstützt das Uni-Basel-Spin-off finanziell.

Sigrid März



ITM, Garching

Strahlende Zukunft

Richtig gut läuft es für das Garchinger Radiopharma-Unternehmen Isotope Technologies Munich (ITM). Allein in den vergangenen Wochen erhielt die Firma insgesamt 58 Millionen Euro an Kapitalbeteiligungen. 25 Millionen Euro davon stammen vom chinesischen Kooperationspartner Grand Pharmaceutical Group.

Das 2014 gegründete Unternehmen ITM entwickelt und produziert medizinische Radioisotope zur Diagnostik und Therapie verschiedener Krebsarten. Basis sind Targeting-Moleküle wie Peptide oder Antikörper, an die radioaktive Isotope gekoppelt sind. Sie finden im Körper ihren Weg zum Zielprotein, etwa einem tumorspezifischen Marker. Die Isotope verstrahlen den Tumor und induzieren gezielt und lokal dessen Zelltod.

Das in der Entwicklung am weitesten fortgeschrittene Radiotherapeutikum ist ITM-11

zur Behandlung gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren (GEP-NETs). Tumorerkrankungen dieses Typs verlaufen lange asymptomatisch und sind deshalb tückisch, weil die Erkrankung bei der Diagnose in der Regel schon weit fortgeschritten ist. Oft haben sich bereits Metastasen gebildet, operativ ist GEP-NETs nur schwer beizukommen.

Das Radiotherapeutikum ITM-11 wird auch ^{177}Lu -Edotreotid genannt und setzt sich folglich aus dem Betastrahler Lutetium-177 sowie dem Arzneistoff Edotreotid zusammen. Letzterer ist auch unter dem Namen DOTATOC bekannt. DOTATOC wiederum besteht aus dem Komplexbildner DOTA, der das Lutetium bindet, und einem Octreotid-Analogen, kurz TOC. Über dieses Peptid lagert sich ITM-11 an Somatostatin-Rezeptoren, die besonders bei neuroendokrinen Tumoren überexprimiert sind.

Aktuell befindet sich ITM-11 in zwei klinischen Phase-3-Studien für die Behandlung von Patienten mit GEP-NETs unterschiedlicher Grade. Da solche Studien in der Regel kostspielig sind, dürfte der Geldsegen recht kommen.

Erst vor wenigen Wochen hatten Grand Pharmaceutical Group und ITM bekannt gegeben, dass die Garchinger im Rahmen eines Kommerzialisierungsvertrags die Entwicklungs-, Herstellungs- und Vermarktungsrechte für insgesamt drei Radiopharmazeutika und -diagnostika an das chinesische Pharma-Unternehmen auslizenzieren. Die Exklusivlizenzen für den asiatischen Markt waren Grand Pharmaceutical 520 Millionen Euro wert. Die gibt es aber nicht direkt, sondern als erfolgsabhängige Meilensteinzahlungen. Doch allein der Fuß in der Tür zum asiatischen Markt dürfte sich für ITM auf Dauer auszahlen. Sigrid März

Celeris Therapeutics, Graz (Österreich)

Gut verlinkt ist halb verdaut

Satte 4,4 Millionen US-Dollar (etwa 4 Millionen Euro) flossen Anfang 2022 auf das Konto des österreichischen Start-ups Celeris Therapeutics. Mithilfe ihrer Machine-Learning-Plattform basteln die Entwickler aus Graz an Wirkstoffen, die gezielten Proteinabbau induzieren.

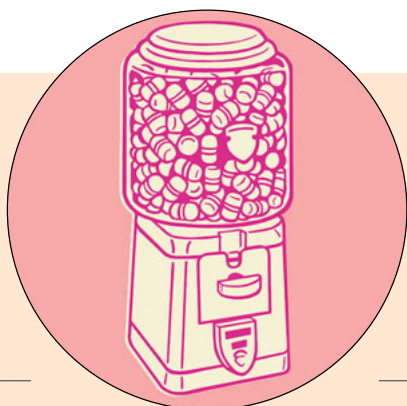
Ob via Autophagie oder Ubiquitin-vermittelte Proteolyse – falsch gefaltete oder nicht-funktionelle Proteine lassen sich dank zelleigener Prozesse aus dem Weg schaffen. Das ist durchaus sinnvoll, können solche schädlichen Proteine sonst Krankheiten wie Krebs oder neurodegenerative Erkrankungen auslösen. Eine bekannte Aufräum-Maschine-

rie ist das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS). Spezielle Enzyme markieren defekte Zielproteine mit Ubiquitin-Resten. Solche Konstrukte erkennt anschließend das Proteasom und zerlegt sie.

Die potenziellen Wirkstoffe des Grazer Start-ups helfen diesem Prozess auf die Sprünge. Proximity-inducing Compounds, kurz PIC, heißen die Stars von Celeris Therapeutics. Linker mit Bindestellen für etwa die E3-Ligase des UPS sowie dem Zielprotein bringen ebendiese in räumliche Nähe (um solche Wirkstoffe geht es auch im Hintergrund-Artikel ab Seite 12). Wie gut sie funktionieren, lassen sich die Entwickler von ihren Algorithmen vorhersagen.

Aktuell arbeitet Celeris Therapeutics an Therapeutika für Morbus Parkinson sowie verschiedene Krebsarten. Bereits im vergangenen Frühjahr sammelte das erst im Januar 2021 von Christopher Trummer und Jakob Hohenberger gegründete Start-up eine Million Euro an Pre-Seed-Finanzierungen und Förderungen ein. An der aktuellen Seed-Finanzierungsrunde beteiligen sich zahlreiche internationale Investoren, unter ihnen Pace Ventures (Deutschland) oder Apex Ventures (Österreich).

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

Sutimlimab

Menschen mit Kälte-Agglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease, CAD) leiden unter der Zerstörung ihrer roten Blutkörperchen, was zu Blutarmut führt. Der Antikörper Sutimlimab von Sanofi kann diese Anämie wirksam unterdrücken und wurde im Februar in den USA zugelassen. In Europa erlangte Sutimlimab bisher lediglich den Orphan-Drug-Status, quasi eine Art vorzeitige Zulassung für Medikamente gegen seltene Krankheiten.

CAD ist eine ebensolche: Pro einer Million Menschen erkranken im Schnitt fünf bis zwanzig Personen an der seltenen Autoimmunerkrankung. Betroffene bilden IgM-Autoantikörper gegen Oberflächenmoleküle von Erythrozyten, und zwar gegen I-Antigene. Das sind aus N-Acetyllaktosaminen bestehende Kohlehydratketten. Die Antikörper haben eine besondere Eigenschaft: Sie binden am besten in kühler Umgebung. Schon ein Eis im Sommer oder kalte Füße im Winter können demnach einen CAD-Schub auslösen. Daher leiden Betroffene bei kühleren klimatischen Bedingungen an schwereren Symptomen, wozu auch chronische Erschöpfung gehört, die die Lebensqualität verschlechtert.

IgM-Antikörper haben zehn Bindungsstellen. Über diese können sie mehrere Erythrozyten binden, sodass Klumpen aus Blutkörperchen entstehen. Dies aktiviert das Komplementsystem und veranlasst die Lyse der Zellen.

Der humanisierte Antikörper Sutimlimab stoppt die Aktivierung des Komplementsystems, indem er die Serinprotease C1s behindert. Sie gehört zum C1-Komplex und startet die Signalkaskade des immunologischen Systems. Der Antikörper behindert das Komplementsystem und stoppt damit die Hämolyse. Das garantiert nicht nur einen guten Sauerstofftransport, sondern ist auch deshalb nützlich, weil sich die Autoantikörper wieder von den Blutkörperchen ablösen können, wenn die Körpertemperatur erneut steigt.

In klinischen Studien (CARDINAL, CADENZA), die Alexander Röth von der Universitätsklinik Duisburg-Essen leitete, stoppte der Protease-Inhibitor das Komplementsystem. In der Folge verbesserten sich bei den Probanden die Hämoglobinwerte, sie ermüdeten nicht mehr so leicht und konnten mehrere Wochen ohne weitere Transfusion auskommen.

Das Komplementsystem gehört zum angeborenen Immunsystem. Es kann aber nicht nur über die Bindung des C1-Komplexes an Antikörper aktiviert werden, sondern auch über den sogenannten Lektin-Weg, der durch die Bindung von Lektinen an Mannose gekennzeichnet ist. C1 ist hier nicht beteiligt. Und weil sich Mannose-Moleküle auf den Oberflächen vieler Pathogene befinden, wird diese Abwehrreaktion durch Sutimlimab nicht gestört.

Karin Hollricher

Unverhofft kommt oft

Ein Ozon-Generator, der Labore von lästigen RNA- oder DNA-Kontaminationen befreit; Multifunktionspolymere, die virushaltige Aerosole nicht nur aus der Atemluft entfernen, sondern gleich auch noch unschädlich machen – zwei kleine Tech-Firmen ergriffen in der Corona-Pandemie unverhoffte Chancen beim Schopfe.



Die meisten kennen die Geschichte der Post-its – bunte Klebezettelchen, die handgeschriebene Nachrichten kurzfristig am Kühlschrank oder PC-Bildschirm halten, um später rückstandslos zu verschwinden. Eigentlich jedoch wollten die Erfinder einen Superkleber entwickeln. Damit sind die Klebezettel ein Beispiel dafür, wie auch scheinbar misslungene Entwicklungen eine steile Karriere hinlegen können – fernab vom ursprünglichen Anwendungsziel.

Ganz so dramatisch traf es die Entwicklungen der beiden hier vorgestellten Firmen nicht. Denn die Produkte erfüllen bereits zuverlässig den ihnen zugetragenen Zweck. Trotzdem zeigen die funktionalisierten Polymere der Firma Mecadi sowie der Ozon-Generator von Ozon Systems, dass es sich durchaus lohnt, mal über den eigenen Tellerrand hinwegzuschauen. In beiden Fällen war SARS-CoV-2 der Grund dafür, dass es irgendwann bei den Entwicklern „Klick“ machte und sie sagten: „Da geht noch was!“

Ozon Systems baut Generatoren, die Ozon erzeugen. Das aus drei Sauerstoffatomen bestehende Gas ist ein starkes Oxidationsmit-

tel. Bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur ist Ozon instabil und zerfällt innerhalb weniger Minuten in molekularen Sauerstoff (O_2) sowie ein einzelnes Sauerstoffatom (O). Das ist hochreaktiv und bestrebt, so schnell wie möglich einen passenden Bindungspartner zu finden. Dabei ist das Sauerstoffatom wenig wählerisch und oxidiert so ziemlich alles Organische, was es zu greifen bekommt. Eine solche Reaktion wiederum zerstört in der Regel die organischen Verbindungen.

Diese Eigenschaft von Ozon nutzen Menschen schon lange. So gibt es Ozon-Generatoren – auch Ozonisatoren genannt –, um beispielsweise Gerüche zu neutralisieren. Ob im Auto oder in Großküchen, Ozon-gereinigte Luft riecht frisch bis gar nicht. Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Trinkwasseraufbereitung. Denn Ozon reagiert auch mit Bakterien, Viren oder anderen Pathogenen, wirkt also desinfizierend.

„Wie gut eliminieren unsere neu entwickelten Geräte Bakterien“, fragte sich Gerhard Hotz und wollte das in einem Labor testen lassen. Der gelernte Chemotechniker arbeitet seit gut zwei Jahren bei Ozon Systems in

Großbottwar, nördlich von Stuttgart. Eigentlich ist er bereits pensioniert. Der Ruhestand sei aber nicht Seins, wie er sagt, weshalb er in den vergangenen Jahren bei einigen Firmengründungen seine Finger im Spiel hatte.

Eine dieser Firmen ist die 2015 gegründete Ozon Systems. Ursprünglich stammt die Idee der Ozon-Geräte aus China, weshalb Ozon Systems anfangs auch unter der Bezeichnung Huayan Consulting Services firmierte. Produziert wird noch immer in China, entwickelt – laut Hotz – inzwischen ausschließlich in Deutschland. Vier Menschen arbeiten am Standort in Großbottwar.

Zufällig sprachen Hotz und der Leiter eines Testlabors darüber, dass es in den vergangenen Wochen Probleme mit PCR-Reaktionen gegeben hatte. Denn das Labor von Hans-Michael van de Loo in Schwäbisch-Gmünd bietet auch Corona-Tests an. Schnell waren RNA-Kontaminationen als des Übels Kern ausgemacht, die zu falsch-positiven Ergebnissen führten. Eine Reinigung der Arbeitsflächen und Geräte mit Natriumhypochlorit zeigte nur minimalen Erfolg. Und so wurde aus dem eigentlich geplanten Geräte-Test ein Versuch, wie gut

Ozon aus dem Generator von Ozon Systems ein gesamtes Labor säubern könnte. „Wir haben die Räume drei Nächte hintereinander für je zwei Stunden mit Ozon begast sowie Arbeitsplätze, Arbeitsgeräte, Fußböden und alle Kontaktflächen mit Ozonwasser gereinigt“, erinnert sich Hotz. Das Ergebnis überzeugte und die PCR-Klappen wieder. So war die Idee geboren, die Geräte für ebensolche Zwecke zu nutzen.

„Denn auch Corona-Testlabore oder andere Labore haben immer wieder Probleme mit DNA- oder RNA-Kontaminationen“, sagt Hotz. Die meisten würden allerdings nicht darüber sprechen. Gleichzeitig könnten Kontaminationen mit RNasen und DNasen zu falsch-negativen PCR-Ergebnissen führen. Ozon könne sowohl das eine als auch das andere Übel beseitigen, ist Hotz sicher.

Knifflige Elektrolyse

Die meisten Hersteller von Ozon-Generatoren nutzen Umgebungsluft und Hochspannung, um Ozon zu produzieren. Eine elektrische Entladung, die einem Blitzschlag ähnelt, spaltet eingeleiteten Sauerstoff in Radikale, die sich wiederum zu Ozon verbinden. Verwendet ein solcher Generator Umgebungsluft, entsteht verhältnismäßig wenig Ozon. Gleichzeitig fallen Stickoxide als unerwünschte Nebenprodukte an. „Die wiederum können zu Salpetersäure umgesetzt werden“, so Hotz. Und Säuren wolle man in der Regel eher nicht in sensiblen Systemen, denn sie greifen Materialien an, machen sie spröde und zerstören sie auf Dauer. Die Ozon-Ausbeute lässt sich verbessern, indem reiner Sauerstoff als Ausgangsmaterial eingesetzt wird. Generell gilt diese Technik aber als energie- und kostenintensiv.

Alternativ gibt es das Verfahren der Elektrolyse. Mithilfe einer angelegten Spannung spaltet ein solcher Generator Wasser in Wasserstoff, molekularen Sauerstoff und Ozon. Ozon Systems kombiniert beide Verfahren in einem Gerät, wie Hotz erklärt: „Wir haben die Technologie so angepasst, dass wir destilliertes Wasser elektrolysieren, so reinen Sauerstoff erzeugen und diesen direkt in Ozon umwandeln.“

Das war knifflig. Denn um Wasser effizient zu elektrolysieren, muss es leitfähig sein. Destilliertes Wasser ist aber genau das nicht. Ozon Systems hat dafür Nanostrukturen entwi-

ckelt, die mit einem leitfähigen Kristall belegt sind. Diese Strukturen böten sehr kurze Wege im Wasser, sodass es selbst bei einer Spannung von nur 2,5 Volt zu Übersprüngen und somit zur Elektrolyse käme, beschreibt Hotz. Dieses Prinzip ist als Polymer-Elektrolyt-Membran(PEM)-Elektrolyse bekannt.

Auf diese Weise produzieren die Generatoren von Ozon Systems nicht nur gasförmiges Ozon, sondern ebenso Ozonwasser. Beide Produkte könne man direkt zur Reinigung oder Desinfektion nutzen, sagt Hotz. Natürlich lassen sich die Geräte von Ozon Systems wie herkömmliche Ozon-Generatoren in Haushalten oder etwa der Lebensmittel-Industrie einsetzen. „Ozonwasser eignet sich hervorragend zur Desinfektion von Küchenflächen und Großgeräten“, erklärt der Chemotechniker. Aber auch Spritzmittelrückstände auf Lebensmitteln oder sogar Milben in Bettwäsche ließen sich zügig mit entsprechend aufbereitetem Wasser entfernen. Um weder Gemüse oder Obst noch Textilien zu schädigen, nutzen die Entwickler aus Großbottwar Ozon-Konzentrationen von maximal 15 Milligramm pro Liter Wasser. „Mehr benötigen wir nicht für eine ausreichende Reinigung, und in dieser Konzentration ist Ozonwasser ungefährlich“, ergänzt er.

Ebenso lassen sich aber auch Arbeitsflächen und -Geräte in Laboren mit Ozonwasser abwischen und entsprechend reinigen. Bei einem hohen Grad an Kontamination können die Räume parallel mit gasförmigem Ozon begast werden, wie im Beispiel des Testlabors in Schwäbisch-Gmünd. Organische Substanzen wie RNA und DNA, aber auch RNasen oder DNasen, die sich bei diesem Doppelschlag in Reichweite des Ozons befinden, werden gnadenlos plattgemacht.

Eingeleitet wird das Gas über herkömmliche Lüftungsanlagen oder alternativ direkt in den Raum eingeblasen, ein Umbau ist nicht nötig. Das Gas kriecht dann auch in feinste Ritzen, tötet Bakterien, Pilze sowie Sporen und deaktiviert Viren. „Allerdings auch Enzyme, Reagenzien oder andere organische Verbindungen“, merkt Hotz an. Alles Wichtige müsse deshalb unbedingt luftdicht verschlossen werden. „Einzig fettige Rückstände kann Ozon nicht durchdringen“, ergänzt er. Die müssten zunächst mit Detergenzien behandelt werden.

Alternativen zu Ozon gibt es zahlreiche. Chlor und dessen Verbindungen desinfizieren ähnlich effizient, hinterlassen aber giftige Rückstände und korrodieren mitunter die Materialien, mit denen sie in Kontakt kommen. Das bereits erwähnte Natriumhypochlorit bleibt nach dem Abtrocknen auf gereinigten Oberflächen als feiner kristalliner Staub zurück, der nicht nur DNA und DNasen zerstört, sondern mitunter auch Polymerasen. Statt falsch-positiver erhielten die Forscher dann durchweg negative Ergebnisse, was auch nicht in deren Sinn sei, sagt Hotz. Dennoch würden viele Labore weiterhin auf Natriumhypochlorit setzen.

Nicht-verbrauchtes Ozon hingegen zerfällt in Sauerstoff, giftige Rückstände gibt es keine. Da das Gas instabil ist, ist der Spuk – und damit mögliche Reaktionen – auch nach spätestens dreißig Minuten vorbei.

Jetzt versucht Ozon Systems, Labore und Firmen auf ihre Geräte aufmerksam zu machen. Potenzial gäbe es reichlich, ist Hotz überzeugt. Aktuell sammelt das Unternehmen aber noch Daten, um wirklich überzeugen zu können. Dann sollen Gespräche folgen, sodass hoffentlich bald in vielen Laboren ein Ozon-Generator „Developed in Germany“ steht.

Wenn das Auto nach Fisch riecht

Die Firma **Mecadi** aus dem saarländischen Bexbach ist schon einen Schritt weiter. „Gespräche mit möglichen Kooperationspartnern laufen bereits, um unser Polymer in größerem Maßstab herzustellen“, verrät Andreas Konrad. Das Polymer, um das es hier geht, bindet und deaktiviert Pathogene, auch SARS-CoV-2. Dabei sind Pathogene eigentlich gar nicht Mecadis Baustelle.

Im Jahr 2001 gründete Andreas Konrad gemeinsam mit seiner Frau das Unternehmen, das mittlerweile zehn Beschäftigte zählt. Der damalige Fokus der Firma spiegelt sich im Namen wieder: **Membranes and Carbon Dioxide**. Mecadi stellte anfangs also Membranen zur Kohlenstoffdioxid-Abscheidung her. Mit der Zeit erweiterten die Saarländer ihr Portfolio: „Heute messen wir hauptsächlich für unsere Kunden die Permeation, also das Barriereverhalten von Werkstoffen“, erklärt der promovierte Chemiker Konrad. Wenn zum Beispiel je-



OZON – Desinfektion / Sterilisation

- Unser Beitrag für eine saubere und unbelastete Umwelt, mit dem Ozon-Generator **OS-F50** und **G3-500** (Osmose-Anlage)
- Das universelle System zur Desinfektion mit Ozon-Wasser und Ozon-Gas
- Eliminiert Bakterien, Viren, Gerüche und ist das erprobte System zur Beseitigung von RNA/DNA-Kontaminationen im Labor
- **OS-F50-plus** arbeitet mit reinem Ozon, erzeugt durch Wasser-Elektrolyse, und dem patentierten Nano-Gatter-Verfahren

 OzonSystems

Ozon Systems GmbH

Am Schlossberg 17
D- 71720 Oberstenfeld
Tel. +49 07148 9670408
www.ozon-systems.de

Kontakt:
Gerhard Hotz
Mobil +49 160 90495182
g.hotz@ozon-systems.de

mand Wasserstofftanks baue, sei es logischerweise wichtig, dass dieser möglichst wenig Wasserstoff verliert. „Wir bekommen also ein Spektrum an unterschiedlichen Kunststoffen ausgehändigt, kippen – vereinfacht gesagt – Wasserstoff darauf und schauen, wie viel davon auf der anderen Seite ankommt.“

Als weiteres Beispiel nennt Konrad die katalytische Harnstofflösung AdBlue, die bei Dieselfahrzeugen den Stickoxidausstoß reduziert. „Unter Wärme spaltet sich Harnstoff in Ammoniak und Kohlenstoffdioxid“, erklärt er. Das müsse man bei der Wahl der Leitungsmaterialien berücksichtigen, sonst könne es zu unangenehmen Überraschungen kommen: „Stellen Sie sich vor, Sie fliegen in den Sommerurlaub und stellen Ihr Auto am Flughafen auf dem obersten Parkdeck ab. Die Sonne heizt das Fahrzeuginnere auf. Sind die Leitungen nicht permeationsdicht, stinkt das Auto nach Ihrer Rückkehr nach Fisch.“

Ob Wasserstoff, Ammoniak oder andere Gase – im optimalen Fall sind Leitungs- und Aufbewahrungssysteme dicht. Ständig müssen demnach neue Materialien auf ihre Durchlässigkeit geprüft werden. Kunden findet Mecadi deshalb querbeet durch alle Industriezweige, wie etwa Automobil-, Chemie- oder Verpackungsindustrie, aber auch in der Medizintechnik.

Gefiltert und ungefährlich

Abscheidungen spielen aber nach wie vor eine Rolle bei Mecadi. Schließlich sei eine CO₂-Abtrennung über eine Membran im Grunde nichts weiter als eine selektive Permeation, sagt Konrad. Die Oberfläche lässt sich dafür so modifizieren, dass sie beispielsweise Kohlenstoffdioxid adsorbiert. Membranen zur CO₂-Abscheidung seien unter anderem mit Amin-Gruppen funktionalisiert, erläutert der Chemiker. Amin und Gas reagieren, so lässt sich CO₂ aus einem Gasgemisch effizient herausfiltern – zumindest bei hohen Konzentrationen.

Für Spuren des Gases eignen sich eher Adsorber mit einer großen Oberfläche, wie etwa funktionalisierte Kunststoff-Kügelchen mit einem Durchmesser von gerade einmal 0,5 Millimetern. „Die chemischen Gruppen auf den Polymeren funktionieren auch hier nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip“, weiß Konrad, seien also hoch-selektiv. Das heißt, Amine auf den Kügelchen reagieren eben nur mit CO₂, nicht aber mit Sauerstoff.

Diese Selektivität der Polymere erregte bereits vor mehr als zehn Jahren Aufmerksamkeit. Gemeinsam mit einem großen deutschen Pharma- und Laborzulieferer tüftelte Mecadi an Bakterien- und Viren-dichten Disposables fürs Labor, etwa für BelüftungsfILTER. Als vor zwei Jahren SARS-CoV-2 auftauchte, erinnerte

te Konrad sich an die alten Projekte. „Im März 2020 hatte aber noch niemand entsprechende Systeme, um zu testen, wie effizient unsere Materialien SARS-CoV-2-beladene Aerosole aus der Luft filtern.“

Mehr als ein Jahr dauerte es, bis er mit ViroStatics ein Labor im italienischen Sassari fand. Dort durchströmten die Wissenschaftler 1,5 Millimeter dicke, hochluftdurchlässige Filtermaterialien, die mit dem Adsorber dotiert waren, mit einer einhundertfach höheren Viruskonzentration, als sie in Atemluft in einem geschlossenen Raum messbar wäre. Die Verweilzeit gaben sie mit gerade einmal maximal 0,05 Sekunden an. Das Fazit: Der Adsorber reduzierte den Virustiter bei zwei Schichten um 87 Prozent, bei vier Schichten sogar um 94 Prozent.

Aber nicht nur das: Das Labor stellte außerdem fest, dass aus dem Filtermaterial eluierte Viruspartikel nicht mehr infektiös waren. Das heißt, die funktionalisierten Polymere hielten die Viren nicht nur fest an ihrer Oberfläche, sie deaktivierten sie auch gleich.

Damit das klappt, greifen gleich mehrere Mechanismen. Problematisch bei Viren wie SARS-CoV-2 ist deren Verbindung mit Sekret oder Spucke, also die berüchtigten Aerosole. Deshalb konstruierten die Entwickler bei Mecadi ihre Polymer-Oberfläche hygroskopisch. „Prallt ein Aerosoltröpfchen auf das Polymer, entzieht dieses dem Tropfen als Erstes das Wasser“, so Konrad und erklärt das Prinzip anhand eines Beispiels: „Wenn Sie einen Tropfen Wasser mit darin herumschwimmenden Partikeln auf einen Schwamm tropfen, saugt dieser das Wasser auf und die Partikel bleiben kleben.“

Anschließend reagieren die chemischen Gruppen auf den Polymeren mit Aminosäuren. Dabei sei es egal, ob diese Aminosäuren auf der Oberfläche von Viren, Bakterien oder Pollen sitzen. „Damit alle Aminosäuren die gleiche Ladung haben, polen wir sie mit einem chemischen Trick um.“ Die Bindung der Partikel an die Polymere geschieht dann über geladene Gruppen.

Den letzten Dolchstoß erhalten Pathogene durch eine zusätzliche Ionenaustauschfunktion der Polymere. „Das Material bindet Natrium aus Aerosolen und setzt stattdessen Wasserstoff-Ionen frei, also H⁺“, sagt Konrad. Diese Ionen wirken wie eine starke Säure und zerlegen organisches Material in Windeseile.

Mit dieser Kombi haben die Polymere im Vergleich zu anderen Filtermaterialien klar die Nase vorn. Der Goldstandard etwa in Laboren sind Schwebstoff-Filter, gern auch als High-Efficiency Particulate Air oder kurz HEPA-Filter bezeichnet. Sie filtern Viren, Bakterien, Pollen, ja selbst Aerosole und Rauchpartikel zuverlässig aus der Atemluft. Allerdings verstopfen diese Partikel das Filtermaterial mit der

Zeit, denn es handelt sich um eine rein mechanische Abscheidung. Irgendwann sind Poren und Kanälchen voll, sodass die Filterleistung nachlässt. Spätestens dann muss so ein Filter ausgewechselt werden.

Die Kugelpackung des Mecadi-Adsorbers filtert über Bindungen. Die Abstände zwischen den Kugeln können also deutlich größer sein als Poren eines mechanischen Filters. Luft mit samt allem, was in ihr herumschwirrt, strömt deshalb deutlich leichter durch das Materiallabyrinth. Um eine vergleichbare Filterleistung zu erbringen, benötigt ein Gerät mit dem Adsorber deshalb weniger Energie, verstopft nicht so leicht und läuft leiser. Wer regelmäßig an Werkbänken mit HEPA-Filtern gearbeitet hat, weiß dies auf jeden Fall zu schätzen.

Keimfrei dank Kunststoff-Kügelchen

Der vermutlich größte Vorteil ist aber, dass die Polymere Pathogene deaktivieren. HEPA-Filter werden in der Regel von geschulten Menschen getauscht, denn alles, was im Filter klebt, ist potenziell infektiös. „Bei Werkbänken in Laboren ist das nicht so dramatisch, weil bei denen sowieso in der Regel Experten den Filter tauschen“, weiß Konrad. Aber mit Blick auf mobile Lüftungsanlagen in Klassenzimmern oder öffentlichen Gebäuden wäre ein Material, welches auch Laien gefahrlos wechseln könnten, ein Pluspunkt.

Aber wie häufig müssen die Polymere denn überhaupt gewechselt werden? Das weiß der Mecadi-Chef nicht. Denn bislang sei es nicht gelungen, selbst mit hochkonzentrierten Viruslösungen die Bindekapazitäten des Materials zu sättigen. Theoretisch sei eine Kapazität von 10⁸ Viren pro Kügelchen mit 0,5 Millimeter Durchmesser denkbar. Mit so hohen Konzentrationen würden Labore aber nicht arbeiten, schon gar nicht mit SARS-CoV-2. Diese Frage bleibt also zunächst offen.

Als klar war, dass die funktionalisierten Kunststoff-Kügelchen SARS-CoV-2 – wie auch andere Viren oder multiresistente Bakterien – effizient aus der Atemluft entfernen und sogar deaktivieren, griff Konrad zum Telefon: „Ich habe Lüftungsbauer kontaktiert und gefragt: Wie kann ich die Polymere implementieren, gibt es solche Systeme schon?“ Alles klingt nach einem Rundum-Sorglos-Paket für mobile Lüfter, Werkbänke oder große Lüftungsanlagen. Tatsächlich sind die Polymer-Kügelchen sehr flexibel in der Anwendung. Man kann sie als lose Schüttung in Geräte einbringen oder in mehreren Lagen hintereinander drapieren, sodass sie eine Art dicke Filtermatte ergeben. Für den großen Wurf fehlt bislang noch das Geld. Mit liquiden Kooperationspartnern soll sich das aber bald ändern.

Sigrid März



Kennen Sie ihn?

Der Kopfarbeiter

„Benötigt man für die Antwort eine Methode, dann soll man sie entwickeln“, sagte unser Gesuchter einmal. Und hatte damit gut reden.

296.405 – wegen dieser Zahl bemerkte einmal ein Reporter zu unserem Gesuchten, dass er damit ja wohl ein bedeutenderer Wissenschaftler sei als Einstein. Was dieser natürlich vehement verneinte. Derweil steigt die Zahl immer weiter. Allerdings wäre es fast gar nicht zu ihr gekommen ...

Die Basis für die Zahl legte unser Gesuchter als Postdoktorand in einem sehr berühmten Labor in England. Sein Aufenthalt dort sollte sich für ihn jedoch nicht nur wissenschaftlich als Glücksfall erweisen. Denn nur ihm verdankte er es, dass er sich von einem anstehenden Militärdienst in seinem Heimatland freistellen lassen konnte. Hätte er diesen antreten müssen, wäre er laut eigener Aussage ziemlich sicher bei einer Übung in den Alpen dabei gewesen, bei der seine 19 Kameraden nachts in ihrer Unterkunft von einer Lawine überrascht wurden. Allesamt waren sie unter den dreißig Todesopfern der Katastrophe.

Von diesem fatalen Schicksal verschont veröffentlichte unser Gesuchter nur ein halbes Jahr später ein Paper als alleiniger Autor. Und mit diesem sollte er eine völlig andere und gänzlich harmlose Lawine starten, die heute immer noch rollt.

Kaum einer war jedoch mehr davon überrascht als er selbst. Nie im Leben hatte er gedacht, dass in der wissenschaftlichen Frage, die er in dem Paper anging, ein derartiges Potenzial schlummern könnte. Schließlich klärte er dabei „nur“ die strukturelle Zusammensetzung des Kopfes eines bestimmten Bakteriophagen.

Dieser Frage hatte er sich bereits als Doktorand in der Gruppe eines Molekularbiologie-Pioniers seines Heimatlandes gewidmet. Dessen Labor befand sich damals in unmittelbarer Nähe eines Sees, dem eine große britische Rockband nur wenige Jahre später ihr wohl berühmtestes Stück widmen sollte. Als

unser Gesuchter dort anging, hatte man es anderswo bereits geschafft, konditional-letale Mutanten für nahezu alle Gene zu isolieren, die für wesentliche Funktionen des Phagen codierten. Lag die Mutation konkret in einem Gen für ein Strukturprotein, wurde dessen Expression nach der Infektion der Bakterienzelle unter den passenden Bedingungen blockiert. Die Folge war, dass sich in den Zellen je nach betroffenem Gen verschiedene morphogenetische Zwischenprodukte der Virusmontage an-

häuften. Mithilfe dieses Systems konnte unser Doktorand – zusammen mit anderen in der Gruppe – bis zum Ende seiner Dissertation sämtliche „unreifen“ Strukturen mit Defekten im Kopf-Zusammenbau charakterisieren.

Offenbar waren die beiden Erstautor-Paper, die für unseren Doktoranden dabei heraus sprangen, gute Argumente für die ungewollt schicksalhafte Bewil-

ligung eines Stipendiums der European Molecular Biology Organization (EMBO) an dem besagten englischen Edel-Institut. Nicht zuletzt deshalb ließ ihm wohl auch sein dortiger „Chef“, der ein Dutzend Jahre später den Nobelpreis erhalten sollte, gänzlich freie Hand, um das Phagenkopf-Projekt in seinem Labor weiter voranzutreiben.

Ziel des neuen Postdocs war jetzt, die genaue Proteinzusammensetzung des Phagenkopfes zu entschlüsseln. Dies erwies sich allerdings zunächst als harter Brocken. Zwar hatten zwei US-amerikanische Gruppen gut zehn Jahre zuvor die Möglichkeiten zur analytischen Auftrennung von Proteinen durch die Einführung einer neuen Matrixsubstanz deutlich verbessert. Die Phagenkopf-Proteine widersetzten sich jedoch hartnäckig diesem System, indem sie einfach als unauflöslicher Klumpen beisammenblieben.

Dieses Problem wiederum hatte kurz vorher ein New Yorker zumindest für Poliovirus-Proteine gelöst – und der verbrachte mittlerweile gerade ein Sabbatical in der Gruppe unseres Gesuchten. Allerdings funktionierte dessen „Polio-Verfahren“ mit den Phagenk-

opf-Proteinen zunächst auch nicht. Glücklicherweise jedoch hatte unser Gesuchter in seinen jungen Jahren eine technische Ausbildung durchlaufen, in der ihm auch einiges Wissen über Elektrochemie vermittelt wurde. Und das kam ihm jetzt entscheidend zugute. Er überlegte sich, mit welcher Art Puffersystem er die Moleküle optimal für das anschließende Trennverfahren vorbereiten könnte – und nach einigem Herumprobieren hatte er es geschafft: Mit der verbesserten Methode konnte er am Ende die strukturellen Elemente des Phagenkopfes nicht nur beschreiben, sondern auch zu einem gehörigen Teil die Orchestrierung seines Zusammenbaus skizzieren.

In nachfolgenden Gesprächen betonte unser „Kopfarbeiter“ immer wieder, dass er vor allem stolz sei, diese wissenschaftliche Frage gelöst zu haben. So steht denn auch der Teil, mit dem er die erwähnte sprichwörtliche Lawine auslöste, lediglich in der kleingedruckten Legende zur Abbildung 1 seiner Publikation. Im Haupttext schreibt er zwar, dass er auf diesen „Seitenaspekt“ demnächst detailliert in einem weiteren Artikel eingehen würde. Dies ist bis heute jedoch nicht passiert. Hätte er es tatsächlich getan, wäre die eingangs erwähnte Zahl sicherlich ganz anders ausgefallen.

Wie heißt er?

-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen zwei Laborjournal-T-Shirts.
In LJ 1-2/2022 suchten wir **Viktor Hamburger**. Gewonnen haben **Alexandra Koch** (Hannover) und **Eva Kreuz** (Berlin).

Auflösung aus LJ 3/2022:

Die „Pumpenpolitikerin“ ist **Frauke Petry**, die nach ihrer Dissertation über ein Pumpenprotein sowie Gründung (und Insolvenz) einer Kunststofffirma die AFD als Parteichefin in den Bundestag führte.



PRODUKTÜBERSICHT: TRANSFEKTIONS-SYSTEME

Elektrische, chemische und mechanische Türöffner

Die Transfektion von Zellen ist eine der grundlegendsten Techniken in biowissenschaftlichen Laboren. Entsprechend vielfältig und ausgeklügelt sind die verwendeten Transfektions-Systeme.

Als der US-amerikanische Bakteriologe Marshall Barber in seinem Labor an der University of Kansas an einer mit Quecksilber gefüllten Glaskapillare herumbastelte, mit der er Bakterien in die Vakuole von Pflanzenzellen injizieren wollte, wusste die Welt noch nichts von DNA oder RNA. Kein Wunder, denn Barber konstruierte seinen Bakterien-Injektor bereits 1911. In das hauchdünn ausgezogene Ende der Kapillare sog er eine Bakterien-Suspension ein, das andere mit mehreren spiralförmigen Windungen versehene Ende belud er mit Quecksilber und verschloss es anschließend. Erwärmte Barber das Quecksilber, dehnte sich das verdampfende Schwermetall mit einem Schlag aus und schleuderte die Bakterien-Lösung mit ordentlich Schmackes aus der Kapillare heraus. Um zu verhindern, dass nicht nur die Bakterien, sondern auch Teile des Quecksilbers in den Vakuolen landeten, kühlte er das Quecksilber nach der Injektion sofort mit Eis (*J. Infect. Dis.* 8 (3): 348-60).

Barbers Bakterien-Injektor war zugegebenermaßen eine ziemlich wilde Konstruktion und vermutlich hüpfen in jedem Winkel seines Labors kleine Quecksilber-Tröpfchen umher. Mit seiner gewitzten Apparatur nahm er aber bereits vor mehr als hundert Jahren die Funktionsweise von Mikroinjektoren vorweg, die heute gemeinsam mit verschiedenen anderen Techniken für die Transfektion eukaryotischer Zellen mit Nukleinsäuren eingesetzt werden.

In modernen Mikroinjektoren werden die gewünschten Substanzen natürlich nicht mehr mit expandierendem Quecksilber in die Zelle befördert, sondern mit äußerst fein einstellbaren Pico-Pumpen. Und die Injektions-Nadel führt der Experimentator auch meist nicht mehr mit der Hand – das übernimmt in der Regel ein mit dem Joystick oder Roboter gesteuerter Mikromanipulator. Die Nadel selbst ist aber wie zu Barbers Zeiten häufig eine Glaspipette, die an einem Ende zu einer kaum einen halben Mikrometer dicken Kapillare ausgezogen wurde. Mikroinjektoren werden insbesondere von Entwicklungsbiologen verwendet, etwa um transgene Mäuse oder Zebrafis-



Trotz Unterstützung durch Joystick, Mikromanipulator und Monitor ist die Fummelei bei der Mikroinjektion von Maus-Zygoten nur etwas für Spezialisten mit ruhigen Händen.

Foto: MRC Harwell Institute

sche zu erzeugen. Dazu injizieren sie die fremde DNA mithilfe der Glaskapillare direkt in den Pronukleus von Maus-Zygoten beziehungsweise in Fischembryos im Ein-Zell-Stadium.

Die Transfektion mit Mikroinjektoren ist äußerst präzise und effektiv, erfordert aber viel Übung und ist nicht gerade für den Hochdurchsatz geeignet – es sei denn, man hat das nötige Kleingeld für ein Roboter-gesteuertes Instrument. In biowissenschaftlichen Laboren, die überwiegend mit gängigen Zellkulturen arbeiten, sieht man Mikroinjektoren deshalb nur selten. Hier werden die Nukleinsäuren meist mit Elektroporatoren oder chemischen Transfektions-Methoden in die Zellen eingeschleust.

Der Elektroporator ist zwar nicht ganz so alt wie Barbers Mikroinjektor, hat aber auch schon ein paar Jährchen auf dem Buckel und feiert im Juni sein vierzigjähriges Jubiläum. Erfunden wurde er von dem Physikochemiker Eberhard Neumann und seinem Mitarbeiter Tai-Kin Wong, damals am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Neumann war zwar nicht der Erste, der die Auswirkungen starker elektrischer Spannungen auf die Strukturen von Zellmembranen untersuchte – der Membranforscher Ullrich Zimmer-

mann hatte bereits Anfang der Siebzigerjahre am Institut für Biophysikalische Chemie der Kernforschungsanlage Jülich entdeckt, dass die Membran von *E.-coli*-Zellen nach einem Spannungsimpuls für Ionen reversibel durchlässig wird. Auf die Idee, diesen „elektrischen Durchbruch“ auszunutzen, um DNA in Zellen zu transferieren, kamen aber erst Neumann und Wong. Die beiden mischten hierzu Plasmid-DNA und suspendierte Mauszellen in einer Elektroporations-Küvette und schlossen sie an einen mit Spannung aufgeladenen Kondensator an. Entluden sie den Kondensator, jagte dieser Spannungstöße von mehreren Kilovolt pro Zentimeter durch die Küvette, die innerhalb weniger Mikrosekunden exponentiell abfielen und hierdurch keine signifikante Temperaturerhöhung produzierten. Spätestens nach drei Spannungsimpulsen waren die Zellmembranen sturmreif geschossen, öffneten ihre Poren und ließen die Plasmid-DNA ins Innere der Zellen passieren.

An diesem Funktions-Prinzip hat sich auch in modernen Elektroporatoren nichts Wesentliches geändert. Sie sind aber deutlich komfortabler, erzeugen zusätzlich zu den exponentiell abfallenden oft auch rechteckig verlaufende Spannungsimpulse und verfügen

meist über zahllose programmierte Transfektions-Protokolle, deren Spannungs-Parameter bereits an die gewünschten Zellen angepasst sind. Nach den Angaben der Elektroporator-Hersteller liegt die maximale Transfektions-Effizienz für Plasmid-DNA bei über neunzig Prozent. Je effizienter die Elektro-Transfektion, desto geringer ist aber zumeist auch die Lebensfähigkeit der transfizierten Zellen. Und offensichtlich hängen Viabilität und Transfektions-Effizienz sehr stark von der Magnesiumionen-Konzentration des verwendeten Transfektions-Puffers ab. Zu diesem Ergebnis kam die Gruppe des Bioingenieurs Jeffrey Zahn, die an der Rutgers University New Brunswick, USA, an Mikrofluidik-basierten Transfektions-Geräten arbeitet (*Sci. Rep.* 10: 3053).

Das Team transfizierte NIH-3T3-Maus-Fibroblasten via Elektroporation mit Plasmid-DNA und suspendierte die Zellen dazu in einem HEPES-Puffer mit konstanten Mengen Sucrose oder Trehalose, jedoch variierenden Konzentrationen von Magnesium- und/oder Kaliumionen. Das ausgewogenste Ergebnis mit einer Lebensfähigkeit von 93 Prozent sowie einer Transfektions-Effizienz von 56 Prozent erzielten die US-Amerikaner nach einem moderaten Spannungsimpuls (2,4 kV/cm) mit einem Puffer, der neben Kalium- auch Magnesiumionen enthielt. Die Erklärung der Gruppe für dieses Phänomen ergibt durchaus Sinn: Die Magnesiumionen knapsen zwar ein wenig von der Transfektions-Effizienz ab, sie sind aber auch essenzielle Cofaktoren für überlebenswichtige Enzyme und erhöhen hierdurch die Viabilität der transformierten Zellen.

Ganz ohne teure Geräte kommen chemische Transfektions-Methoden aus, die verschiedene Substanzen für den Transport der Nukleinsäuren in die Zellen nutzen. Das dienstälteste und einfachste Transfektions-Reagenz ist Calciumphosphat, das Frank Graham und Alex Jan van der Erb bereits 1973 einsetzen, um KB-Zellen (HeLa-Zellen) mit Adenovirus-DNA zu infizieren. Die positiv geladenen Calciumionen binden an das negativ geladene Rückgrat der DNA und bilden mit diesem einen unlöslichen Komplex, der sich an die Zelloberfläche anlagert und durch Endocytose in die Zellen aufgenommen wird.

Wechselspiel der Ladungen

Auf diesem Wechselspiel zwischen negativ geladener Zelloberfläche und positiv geladenem Transfektions-Komplex basieren nahezu alle weiteren Transfektions-Reagenzien, die seit Grahams und Erbs Calciumphosphat-Methode entwickelt wurden. Neben kationischen Polymeren, wie zum Beispiel Polyethylenimin, machten hier insbesondere kationische Lipide das Rennen. 1987 führte Mark Danielsens Gruppe an der Stanford University School of

Medicine in Kalifornien das kationische Lipid DOTMA (1,2-Di-O-octadecenyl-3-trimethylammoniumpropan) für die Lipofektion von COS-7-Zellen ein (*Proc. Nat. Acad. Sci.* 84: 7413-17). Inzwischen ist das Angebot kommerzieller Reagenzien für die Lipofektion kaum noch zu überblicken. Unter Markennamen wie Lipofectamin, Dharmafect, HiPerfect, MegaFectin, Endofectin oder Nanofectamin verstecken sich häufig die Lipide DOTMA, DOTAP, (N-[1-(2,3-Dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium-methylsulfat) sowie DOSPA (2,3-Dioleoyloxy-N-[2-(spermincarboxamido)ethyl]-N,N-dimethyl-1-propanaminiumtrifluoroacetat), oft in unterschiedlichen Kombinationen und assistiert von Helfer-Lipiden, etwa DOPE (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin). Wie der Urvater DOTMA enthalten sie positiv geladene Kopfgruppen und hydrophobe Schwänze, die alleine oder mithilfe der Helfer-Lipide unterschiedlich große Liposomen oder Vesikel ausbilden. Negativ geladene Phosphat-Gruppen von DNA oder RNA binden an die polaren Kopfgruppen, wodurch leicht positiv geladene Komplexe (Lipoplexe) entstehen, die von der Zellmembran angezogen werden und schließlich mit dieser verschmelzen.

mRNA-Transfektion

Kationische Lipide beziehungsweise Lipoplexe wurden ab dem Ende der Achtzigerjahre auch für den Transport von mRNA in Zellen eingesetzt – allerdings nicht immer mit dem erhofften Erfolg. Forscher kämpften häufig mit der mangelnden Stabilität und unflexiblen Zusammensetzung der Lipoplexe sowie einer ineffizienten Transfektion. Sie kamen deshalb auf die Idee, die Lipide mit einigen Tricks in stabilere Lipid-Nanopartikel umzuwandeln, die derzeit insbesondere als Transportvehikel für mRNA-basierte SARS-CoV-2-Impfstoffe für Furore sorgen.

Die zentralen Komponenten von Lipid-Nanopartikeln sind kationische oder pH-responsive Lipide, die bei niederen pH-Werten positiv geladen sind, neutrale Helfer-Lipide wie zum Beispiel DOPE sowie Polyethylenglycol (PEG)-Lipide beziehungsweise pegylierte Lipide. Erstere schließen die mRNA in einer Lipid-Kapsel ein, DOPE stabilisiert die Lipid-Doppelschicht der Nanopartikel und PEG bildet schließlich eine Hydratschicht auf den Partikeln, die ihre Stabilität in den Zellen erhöht. Die Herstellung der Lipid-Nanopartikel ist weit weniger kompliziert als man vermuten würde: Die in Ethanol gelösten Lipide werden dazu unter kontrollierten Bedingungen mit einer sauren Pufferlösung gemischt, in der sich die mRNA befindet.

Die Transfektion von mRNA ist aber nicht nur für die Verabreichung von mRNA-Vakzinen

von Bedeutung, sondern auch für etliche andere klinische Anwendungen etwa mRNA-basierte Immuntherapien mithilfe von Chimären-Antigen-Rezeptoren (CAR), die in T-Zellen exprimiert werden. Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden T-Zellen des Patienten entnommen und *ex vivo* mit DNA oder mRNA transfiziert, die für die gewünschten CAR codieren. Meist verwenden die Forscher für die mRNA-Transfektion der Lymphozyten ein Elektroporations-Gerät. Ganz zufrieden sind sie damit aber nicht, und auch andere gängige Transfektions-Verfahren wie zum Beispiel Adeno-assoziierte-Viren, Lipofektion oder Mikroinjektion haben Schwächen.

Mechanoporation

Etliche Gruppen experimentieren deshalb mit alternativen Konzepten, etwa Licht-aktivierten- (Photoporation) oder akustischen Transfektions-Systemen (Sonoporation). Sehr vielversprechend sind auch zellmechanische Transfektions-Techniken. So entdeckte zum Beispiel Allen Lius Gruppe an der University of Michigan in den USA, dass Zellen Substanzen aufnehmen, wenn sie nur kurz deformiert werden und sich danach wieder rasch ausdehnen können (*Small* 16: e1903857). Lius Team nennt diesen Prozess, bei dem sich während der Expansion Membranporen bilden, Volume Exchange for Convective Transfection (VECT).

Das US-Start-up cellFE konstruierte auf Basis von Lius Erkenntnissen einen speziellen Mikrofluidik-Kanal mit einer kammartigen Struktur für die sogenannte Mechanoporation (*Sci. Rep.* 11: 21407). Fließende Zellen durch den Kanal, müssen sie immer wieder unter schmalen Barrieren hindurchschlüpfen, die von oben in den Kanal hineinragen, und gelangen danach jeweils in einen etwas höheren Zwischenraum. Unter den Barrieren werden die Zellen extrem rasch zusammengepresst, in den darauf folgenden Zwischenräumen dehnen sie sich wieder aus. Strömen neben den Zellen auch mRNA-Moleküle durch den Kanal, transportieren die Zellen sie während der Expansionsphasen in das Cytosol.

Sind die Fließgeschwindigkeit und der Engpass unter den Barrieren optimal eingestellt, erleiden die Zellen durch die vorübergehende Deformation keinen Schaden. Das Team von cellFE schleuste mit der Mechano-Transfektion mRNA in T-Zellen, Natürliche Killerzellen sowie hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen und erreichte Überlebensraten von 70 bis 90 Prozent sowie eine Transfektions-Effizienz von 60 bis 80 Prozent. Das kann sich nicht nur im Vergleich mit anderen mechanischen Transfektions-Systemen durchaus sehen lassen.

Harald Zähringer

Transfektions-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Active Motif Waterloo (Belgien) www.activemotif.com Kontakt: Stefan Dillinger Tel. +49 941 9925 1135 dillinger@activemotif.com	Chariot Protein Delivery Reagent	Funktioniert in einer Vielzahl von Zelllinien	Schnell und effizient: 60 bis 95 Prozent Transfektion in weniger als zwei Stunden Erleichtert Funktionsstudien in lebenden Zellen – keine Fixierung erforderlich Nicht zytotoxisch, serumunabhängig	395,- (25 Reaktionen) 850,- (100 Reaktionen)
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. +49 800 00246723 info.sales.LSG@bio-rad.com	Gene Pulser Xcell Electroporation Systems	Alle Zellarten, primäre oder Stammzellen, Bakterien oder Hefezellen	Protokoll für die meisten Bakterien- und Säuger-Zellen mit einer Bibliothek für primäre, immortale sowie Bakterien-Zellen Speichert alle Parameter der letzten 100 Experimente Reproduzierbarkeit durch PulseTrac Circuitry und Arc-Protection	Ab 8.617,-
	MicroPulser Electroporator	Bakterien, Hefe und andere Zellarten	„One-Button“ Pulse 200 bis 3.000 V Schnelle Ladezeiten, vorgefertigte Protokolle Hör- und sichtbare Puls-Indikatoren Kompaktes Design	Ab 3.124,-
	Helios Gene Gun System	Prokaryotische und eukaryotische Zellen	<i>in-vivo</i> oder <i>in vitro</i> Anhaltende oder vorübergehende Gen-expressionen Geringe Zell- und DNA-Mengen; keine Carrier-DNA „Co-delivery“ sowie Transfer großer DNA-Fragmente	Auf Anfrage
	Gold Microcarriers Helios Gene Gun System	Prokaryotische und eukaryotische Zellen	Goldpartikel in den Größen 0,6, 1,0 und 1,6 µm	522,-
	PDS-1000/He und Hepta Systems	Transfizieren von Zellen, Geweben oder Organellen	Reproduzierbare Transformation intakter Zellen aus Kulturen Für schwer zu transformierende Zellen Maximale Kontrolle	Auf Anfrage
	Gene Pulser/Micro-pulser Electroporation Cuvettes	Alle Zellarten	Universelle Elektroporations-Küvetten, kompatibel mit allen Bio-Rad-Elektroporations-Systemen Steril und einzeln verpackt, ohne störende Inhibitoren Stabile Konstruktion, Spaltgrößen 0,4/0,2/0,1 cm	Ab 5,52
	Gene Pulser Electroporation Buffer	Säugerzellen, Primäre und schwer zu transfizierende Zellen	Elektroporations-Puffer Zur Verwendung mit Gene-Pulser Elektroporations-System	Ab 363,-
	TransFectin Lipid Reagent	--	Hohe Transfektionseffizienz, geringe Toxizität, hohe Zellviabilität Exzellente Performance (40 bis 90 Prozent Zellkulturdichte) in Medien mit oder ohne Serum Dreischritt-Protokoll ohne Mediumwechsel	Ab 222,-
	siLentFect Lipid Reagent for RNAi	Viele Säugtier-Zellkulturen	Effektive Übertragung von siRNA Geringe Lipidmengen nötig Knock-down ohne Off-target-Effekte Geringe Zelltoxizität	Ab 246,-
BioCat Heidelberg www.biocat.com/transfection Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	Transfektionsreagenzien	Leicht und schwer zu transfizierende Zellen	Hohe Transfektionseffizienz Geringe Toxizität Jeweils optimiert für transfiziertes Material und für den zu transfizierenden Zelltyp Transfektion mit Plasmid-DNA, siRNA, mRNA, Protein/Peptid etc.	Produktabhängig, siehe Website
Biomol Hamburg www.biomol.de Kontakt: Edgar Lipsius Tel. +49 40 853260 37 e_lipsius@biomol.de	Transfectamine mRNA Transfection Reagent	Tierische Zelllinien, einschließlich schwer transfizierbarer Zellen	Proteinexpression, ab acht Stunden nach mRNA-Transfektion detektierbar Äußerst geringe Toxizität, hohe Viabilität der transfizierten Zellen Einfache und schnelle Handhabung, ohne spezielles Medium	Ab 222,- (500 µl)
	Transfectamine 5000 Transfection Reagent	Tierische Zelllinien, einschließlich schwer transfizierbarer Zellen	Plasmid-DNA-Transfektionen mit hoher Transfektions-Effizienz Äußerst geringe Toxizität, hohe Viabilität der transfizierten Zellen Einfache und schnelle Handhabung, ohne spezielles Medium	Ab 243,- (500 µl)
Biontex Laboratories München www.biontex.com Kontakt: Tel. +49 089 32479950 contact@biontex.com	DOTAP	Zelllinien	Altbewährtes Transfektions-Reagenz mit vielen Literaturzitaten	107,- (1 ml)
	Insectogene	Insektenzellen	Transfektion von DNA, Baculovirus-Expression	180,- (1 ml)
	Metafectene	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion von DNA und siRNA, Virusexpression Application Notes und Literaturzitate unter www.biontex.com/references.html	209,- (1 ml)
	Metafectene PRO	Zelllinien, primäre Zellen und schwer zu transfizierende Zellen	Transfektion von DNA und siRNA, Virusexpression Application Notes und Literaturzitate unter www.biontex.com/references.html	257,- (1 ml)
	Metafectene Fluor	Zelllinien, primäre Zellen	Fluoreszenzgelabeltes Transfektions-Reagenz zur Visualisierung von Transfektionsprozessen	255,- (1 ml)
	Metafectene SI	Zelllinien, primäre Zellen	Transfektion von siRNA Application Notes und Literaturzitate unter www.biontex.com/references.html	312,- (1 ml)
	K2 Transfection System	Zelllinien, primäre Zellen und schwer zu transfizierende Zellen	Transfektion von DNA und siRNA, Virusexpression Application Notes und Literaturzitate unter www.biontex.com/references.html	220,- (0,75 ml)
	K4 Transfection System	s.o.	s.o.	248,- (1 ml)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Lia Heiser Tel. +49 721 5606 1037 l.heiser@carlroth.de	Roti-Fect RNAi Kit	Eukaryotische primäre Zellen, Stammzellen und Zelllinien, auch sensitive Zellen	Optimierte RNA-Freisetzung ins Cytosol mit besonders niedriger Zelltoxizität Hohe Gen-Stillegungsrate bei niedriger RNA-Konzentration Effizienter Knockdown oft schon nach 48 Stunden	122,50 (0,2 ml) 395,- (1 ml)
	Roti-Fect Plus	Eukaryotische primäre Zellen, Stammzellen und Zelllinien, auch sensitive Zellen	Hervorragende Transfektions-Effizienz ohne Serum-inhibition Empfohlen für sensitive oder primäre Zellen, schwer transfizierbare Zelllinien sowie <i>In-vivo</i> -Analysen Sehr niedrige Zelltoxizität	99,90 (0,2 ml) 365,- (1 ml)
	Roti-Fect	Eukaryotische primäre Zellen und Zelllinien	Hervorragende Transfektions-Effizienz ohne Serum-inhibition Niedrige Toxizität und breites Wirkungsplateau Auch für Doppel- und Tripel-Transfektionen	82,90 (0,2 ml) 179,- (0,5 ml) 279,- (1 ml) 1.250,- (5x1 ml)
	DOTAP	Eukaryotische Zelllinien; nur für gut transfizierbare Zellen	Hohes und breites Wirkungsplateau Einfach und schnell Niedrige Kosten	89,- (0,5 ml) 145,- (1 ml) 549,- (5x1 ml)
	Roti-Insectofect	Insektenzellen	Niedrige Zelltoxizität, breites Wirkungsplateau ohne Serum-Inhibition 1 ml reicht für ca. 1.000 Ansätze im 24-Well-Format Reproduzierbar	149,- (0,5 ml) 239,- (1 ml)
	DEAE-Dextran	Stabile, unempfindliche eukaryotische Zelllinien	Benötigt nur geringe DNA-Menge Gute Transfektions-Effizienz von bis zu 30 Prozent Nur für transiente Transfektionen	61,90 (25 g) 201,50 (100 g)
	Rotifair HBS	Stabile, unempfindliche eukaryotische Zelllinien	HEPES-gepufferte Salzlösung für die Calciumphosphat-vermittelte Transfektion Praktische Tablettenform Für 500 ml / Tablette	71,90 (12 St.)
	Kontakt: Nadine Baumann Tel. +49 721 5606 182 n.baumann@carlroth.de	Elektroporations-küvetten	Bakterien, Hefen, Pilze, Pflanzen, tierische Zelllinien	Kompatibel mit den meisten Elektroporations-Systemen Optimale Zelltransfektionsraten Niedriger Widerstand mit geringer Abweichung
Enzo Life Sciences Lörrach www.enzolifesciences.com Kontakt: Monika Kleu Tel. +49 7621 5500 526 info-de@enzolifesciences.com	Nupherin Transfection Reagent	Neuronale Zellen, Ganglionzellen und andere schwer zu transfizierende Zellen	Erhöht die Transfektions-Effizienz Effiziente Lipofektion	124,- (0,75 mg) 464,- (3 mg)
Eppendorf Hamburg www.eppendorf.com Kontakt: Tel. +49 40 538 01 0 vertrieb@eppendorf.de	Eppendorf Eporator	Bakterien, Hefen oder Mikroorganismen	Selbsterklärende, durch Displayanzeige gesteuerte Bedienung Schnell und frei programmierbare Softkeys zum Speichern und Abrufen der zwei häufigsten Parametereinstellungen USB-Schnittstelle für Datentransfer und GLP-unterstützende Dokumentation	3.278,- (deutscher Listenpreis)
Lonza Cologne Köln www.lonza.com Kontakt: Tel. +49 221 99199 400 Scientific.support.eu@lonza.com	4D-Nucleofector System Core Unit, X Unit und 96-Well Unit	Für Primärzellen und Zelllinien	Transfektionen in verschiedenen Maßstäben und Probendurchsätzen (Einzelküvette bis 96-Well) Transfektionsbedingungen sind von Modul zu Modul übertragbar Optimierte Ready-to-use-Protokolle für mehr als 650 Zelltypen Geeignet für DNA, mRNA oder RNPs	17.000,- bis 37.500,-
	4D-Nucleofector System LV Unit	Für Primärzellen und Zelllinien	Transfektion großer Volumina (1-20 ml) und Zellzahlen Für GMP-Anwendung optimiert Geeignet für DNA, mRNA oder RNPs	Auf Anfrage
	HT Nucleofector System	Für Primärzellen und Zelllinien	Hochdurchsatz-System für Screening-Ansätze im 384-Well-Format Protokolle des 4D-Nucleofector-Systems sind 1:1 übertragbar Geeignet für DNA, mRNA oder RNPs	Auf Anfrage
	4D-Nucleofector System Core Unit und Y Unit	Für Primärzellen und Zelllinien	Transfektion adhärenter Zellen im 24-Well-Format Optimierte Ready-to-use-Protokolle für viele adhärente Zelltypen Geeignet für DNA, mRNA oder RNPs	20.000,-
Merck Sigma-Aldrich Chemie Taufkirchen www.merckgroup.com Kontakt: Tel. +49 800 6271150 technischer-service@merckgroup.com	X-tremeGENE 360 Transfektionsreagenz	Viele eukaryotische Zellen, schwer zu transfizierende Zelllinien wie K-562 und HepG2	Reagenz bildet mit DNA und RNA einen Komplex, der die Nucleinsäuren in Tier- oder Insektenzellen transportiert Effiziente Transfektion mit geringer Zytotoxizität Für DNA, siRNA, miRNA & CRISPR/RNP	303,- (0,4 ml) 630,- (1 ml) 2.590,- (5x1 ml)
	X-tremeGENE HP DNA-Transfektionsreagenz	Verschiedene eukaryotische Zellen, Insektenzellen und schwer zu transfizierende Zelllinien	Nicht-liposomales Reagenz ohne tierische Bestandteile Bei Raumtemperatur stabil, filtriert durch 0,2-µm-Membran In serumhaltigem Medium aktiv Unerreichte Effizienz bei der Transfektion von Primärzellen und Tumorzelllinien Geringe Zytotoxizität	302,- (0,4 ml) 646,- (1 ml) 2.220,- (5x1 ml)
	X-tremeGENE 9 DNA-Transfektionsreagenz	Viele häufig verwendete Zelllinien	Äußerst geringe Zytotoxizität Reagenz wird verdünnt mit der Plasmid-DNA inkubiert Keine Optimierung in häufig verwendeten Zelllinien	282,- (0,4 ml) 604,- (1 ml) 2.840,- (5x1 ml)
	X-tremeGENE siRNA-Transfektionsreagenz	Viele häufig verwendete Zelltypen sowie schwer zu transfizierende Zelllinien	Knockdown der Genexpression von mehr als 90 Prozent in vielen Zelltypen Für siRNA- und Co-Transfektions-basierte Gen-Knockdown-Versuche Geringe Zytotoxizität	294,- (1 ml) 1.241,- (5x1 ml)

Transfektions-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Miltenyi Biotec Bergisch Gladbach www.miltenyibiotec.com Kontakt: Jürgen Eiberger Tel. +49 2204 8306 6641 juergene@miltenyi.com	MACSductin Reagent	Primärzellen und Zelllinien	Transduktion von Zellen mit geringem Virustiter Transduktion von schwer zu transduzierenden Zellen, z.B. Leukämie-Zelllinien	Auf Anfrage
	MACSfectin Reagent	Primärzellen und Zelllinien, getestet an über 30 Zelltypen	Transfektion mit Plasmid-DNA, mRNA, siRNA	Auf Anfrage
	MACSelect System	Nahezu alle Primärzellen und Zelllinien	Selektion transfizierter Zellen ohne Antibiotika Bis zu 50-fache Anreicherung Kompatibel mit MACSfectin Reagent u.a.	Auf Anfrage
OLS OMNI Life Science Bremen www.ols-bio.de Kontakt: Tel. +49 421 2761 690 info@ols-bio.de	HiTransfect Medium	Säugetier-Zelllinien	Serumfrei Frei von Komponenten tierischen Ursprungs Niedriger Proteingehalt, mit Natriumbicarbonat, ohne L-Glutamin	168,85
	HiTransfect Medium	Säugetier-Zelllinien	Serumreduziert Mit Natriumbicarbonat Ohne L-Glutamin	148,55
	HiTransfect Medium	Säugetier-Zelllinien	Serumreduziert Mit Natriumbicarbonat	148,55
Polyplus-transfection Illkirch, Frankreich www.polyplus-transfection.com Kontakt: Tel. +33 390 406 187 support@polyplus-transfection.com	jetOptimus	Schwer zu transfizierende Zellen	Optimierte DNA-Transfektions-Effizienz Gute Genexpression mit wenig Material Hervorragende Lebensfähigkeit der Zellen Optimiertes Ready-to-use-Protokoll	Auf Anfrage – Muster über VWR
	jetPrime	--	Hohe DNA-Transfektions-Effizienz, zellschonend Koftransfektion von DNA und siRNA Kosteneffizient	Auf Anfrage
	jetMessenger	Schwer zu transfizierende Zellen	Hohe Transfektions-Effizienz mRNA-Transfektions-Reagenz Zellschonend, kein Risiko der Genomintegration	Auf Anfrage
	INTERFERin	--	miRNA/siRNA-Transfektion Zellschonend, hervorragende Lebensfähigkeit der Zellen	Auf Anfrage
	FectoCHO Expression System	Optimierte transiente Genexpression (TGE) in CHO-Suspensionszellen	Hervorragende Protein- und Antikörper-Ausbeute, kostengünstig Kompatibel mit Expressionsmedien und Zellsystemen, chemisch definiert Gemäß biopharmazeutischen Herstellungsleitlinien	Auf Anfrage
	FectoPRO Transfektion Kit	CHO- und HEK-293-Suspensionszellen in verschiedenen serumfreien Medien	Hervorragende Protein- und Antikörper-Ausbeute Kostengünstige transiente Genexpression Kompatibel mit Expressionsmedien und Zellsystemen Reproduzierbar und skalierbar	Auf Anfrage
	FectoVIR-AAV	HEK-293-Suspensionszelllinien	Hohe AAV-Titer Skalierbar Chemisch definiert, verfügbar in GMP-Qualität Für die Herstellung rekombinanter Adeno-assoziiierter Viren	Auf Anfrage
	PEIpro	HEK-293-, Vero-Zelllinien	Reagenz für die Produktion rekombinanter viraler Vektoren Nahtloser Übergang von Entwicklung zu Kommerzialisierung Hohe Viren-Ausbeute Chemisch definiert, verfügbar in GMP-Qualität	Auf Anfrage
Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Tel. +49 6227 69060 de_custserv@promega.com	ViaFect Transfection Reagent	Eukaryotische Zelllinien	Einfaches Protokoll Geringe Toxizität Geeignet für sehr viele Zelllinien und auch iPS-Zellen	346,- (0,75 ml)
	FuGENE 6 Transfection Reagent	Eukaryotische Zelllinien	Einfaches Protokoll Erhöhte Zellviabilität Herausragende Kompatibilität mit Standard-Zelllinien	452,- (1 ml)
	FuGENE HD Transfection Reagent	Eukaryotische Zelllinien, Stammzellen und Primärzellen	Effiziente Transfektion in schwierig zu transfizierenden Zellen Perfekt geeignet für Protein- und Virusproduktion	465,- (1 ml)
	FuGENE 4K Transfection Reagent	Eukaryotische Zelllinien, Stammzellen und Primärzellen	Neues Transfektions-Reagenz	Ab Mai erhältlich
	TransFast Transfection Reagent	Eukaryotische Zelllinien	Schnelle Transfektion in weniger als einer Stunde Transfektion von Zelltypen, die durchgehend Serum benötigen	398,- (1,2 mg)
	ProFection Mammalian Transfection System	Adhärente Säugetier-Zelllinien	Effiziente, reproduzierbare Formulierung Transfektion mittels Calciumphosphat Stabile sowie transiente Transfektion	193,- (40 Rkt.)
Takara Bio Europe St. Germain-en-Laye, Frankreich www.takarabio.com Kontakt: Matthieu Pesant Tel. + 33 1 3904 6880 techEU@takarabio.com	Xfect Transfection Reagent	Säugetierzellen (in über 80 verschiedenen Zelllinien erfolgreich angewandt)	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit (biologisch abbaubares Polymer) Hohe Transfektions-Effizienz, auch in schwer zu transfizierenden Zellen Serum-kompatibel, kein Mediumwechsel	272,- / 533,- (100/300 Rkt. in 6-Well)
	Xfect Single Shots (Midi)	Säugetierzellen (in über 80 verschiedenen Zelllinien erfolgreich angewandt)	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit (biologisch abbaubares Polymer) Hohe Transfektions-Effizienz, auch in schwer zu transfizierenden Zellen Serum-kompatibel Lyophilisiertes Format	437,- (96 Rkt. in 6-Well)
	Xfect mESC Transfection Reagent	Murine Embryonalstammzellen	Plasmid-Transfektion Gute Zellverträglichkeit (biologisch abbaubares Polymer) Hohe Transfektions-Effizienz Serum-kompatibel	320,- (100 Rkt. in 6-Well)
	Xfect RNA Transfection Reagent	Säugetierzellen	Transfektion von siRNA, sgRNA, miRNA & mRNA Zusammen mit Xfect Transfection Reagent für Co-Transfektion von Plasmid-DNA und RNA	300,- (480 Rkt. in 24-Well)
	Xfect Protein Transfection Reagent	Säugetierzellen, Stammzellen und hämatopoetische Zellen	Hohe Transfektions-Effizienz von bioaktivem Protein Hohe Zellverträglichkeit, verglichen mit Lipofektion	464,- / 984,- (30/100 Rkt. in 6-Well)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	KOMPATIBLE ZELLEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Tebu-bio Offenbach www.tebu-bio.com Kontakt: Tel. +49 69 801013 0 germany@tebu-bio.com <i>Hersteller:</i> SignaGen Labs (GenJet, PepMute, GenMute) <i>Hersteller:</i> RJH Biosciences (All-Fect, Prime-Fect, mRNA-Fect, Trans-Booster)	CalPhos Mammalian Transfection Kit	Breite Palette an Säugetierzellen	Plasmid-Transfektion Hohe Zellverträglichkeit und Effizienz Konsistente Transfektions-Resultate Etabliert und häufig zitiert	334,- (700 Rkt. in 6-Well)
	GenJet In Vitro DNA	Spezifisch für 40 verschiedene Zelltypen	Preisgünstig durch hohe Effizienz Jeweils für den Zelltyp optimiertes Protokoll Vielfach getestet	Ab 81,-
	PepMute siRNA Transfection Reagent	Säugerzellen	siRNA-Transfektions-Reagenz, Silencing-Effizienz bei 1 nM siRNA von mehr als 95 Prozent Effizienter Vektor zum Kondensieren und Transfizieren kurzer einzel- oder doppelsträngiger Nukleinsäuren	Ab 24,-
	GenMute siRNA Transfection Reagent	Säugerzellen	Biologisch abbaubar Nicht-liposomal Transfektion einzelner siRNA/miRNA oder Co-Transfektion von DNA/siRNA oder DNA/miRNA	Keine Angabe
	All-Fect	Mesenchymale Stammzellen und hochdifferenzierte Zellen	Für siRNA-Knockdown, Plasmid-DNA-Transformation oder siRNA-pDNA-Co-Delivery Hohe Transfektions-Effizienz Kein Wechsel des Gewebekulturmediums Weniger toxisch als andere kommerzielle Transfektions-Reagenzien	Ab 214,-
	Prime-Fect	Primärzellen	Maßgeschneidert für die bindungsabhängige Zellplasmid-DNA-Abgabe Hohe Transfektions-Effizienz von Primärzellen Kein Wechsel des Gewebekulturmediums Weniger toxisch als Lipofektions-Reagenzien	Ab 154,-
	mRNA-Fect	Sowohl adhärente als auch Suspensionzellen	Synthetisches amphiphiles Polymer Multivalente Wechselwirkungen mit Polynukleotiden, Einkapselung co-inkubierter mRNA mit positiver Nettoladung Hohe Transfektions-Effizienz Kein Wechsel des Gewebekulturmediums Weniger toxisch als Lipofektions-Reagenzien	Ab 345,-
	Trans-Booster	Sowohl adhärente als auch Suspensionzellen	Größere Proteinmengen mit weniger DNA und Transfektions-Reagenz Je nach Zelltyp auch mit siRNA und microRNA Kein Wechsel des Gewebekulturmediums Weniger toxisch als Lipofektions- und polymere Reagenzien Stabil bei Raumtemperatur	Ab 138,-
Thermo Fisher Scientific www.thermofisher.com	Gibco CTS Xenon Electroporation System	Säugerzellen, einschließlich Stamm- und Primärzellen	Hohe Transfektions-Raten in Volumina bis 25 ml Nach GMP-Richtlinien hergestelltes geschlossenes System Einfache Optimierung	Auf Anfrage
	Invitrogen Neon Transfect. System Starter Pack	Säugerzellen, einschließlich Stamm- und Primärzellen	Bis zu 90 Prozent Transfektions- und Gen-Editing-Effizienz Einfache Optimierung von Parametern Transfektion mit DNA, RNA & Proteinen	9.630,-
	Invitrogen Lipofectamine 3000 Transfection Reagent	Etablierte Zelllinien, Stammzellen, primäre und schwer zu transfizierende Zellen	Hohe Effizienz auch bei schwer zu transfizierenden Zellen Verbesserte Zellvitalität, schonend und wenig toxisch Transfektion mit DNA, RNA sowie Co-Transfektion	Je nach Menge
	Invitrogen Lipofectamine MessengerMAX Transfection Reagent	Etablierte Zelllinien, Stammzellen, neuronale, primäre und schwer zu transfizierende Zellen	Gute Transfektions-Effizienz in Neuronen und primären Zellen Schnelle Proteinexpression ohne Gefahr der Integration in das Genom Bis zu zehnfach höhere Effizienz bei CRISPR	Je nach Packungsgröße
	Invitrogen Lipofectamine RNAiMAX Transfection Reagent	Etablierte Zelllinien, Stammzellen, primäre und schwer zu transfizierende Zellen	Hervorragende Transfektions-Effizienz mit geringerer RNAi-Konzentration Einfache Optimierung durch minimale Zytotoxizität Hohe Transfektions-Effizienz mit miRNA-Antagonisten und Nachahmern	Auf Anfrage
	Invitrogen Lipofectamine Stem Transfection Reagent	Stammzellen	Bis zu dreifach höhere Effizienz bei iPSCs, hESCs, NSCs und MSCs als andere Reagenzien Transfektion mit DNA, RNA, Cas9-Protein und Co-Transfektion Alternative zu Elektroporation	Auf Anfrage
	Invitrogen Lipofectamine CRISPRMAX Cas9 Transfection Reagent	Etablierte Zelllinien, Stammzellen, primäre und schwer zu transfizierende Zellen	Lipid-Nanopartikel basiertes Transfektions-Reagenz für CRISPR-Cas9 Geringe Zelltoxizität Hochdurchsatz-geeignet	Auf Anfrage
	Invitrogen Lipofectamine LTX Reagent with PLUS Reagent	Etablierte Zelllinien, Stammzellen, primäre und schwer zu transfizierende Zellen	Frei von tierischen Komponenten Erleichtert Validierung von Zoonosen in Experimenten oder Zelllinien	Auf Anfrage
	Invitrogen InvivoFectamine 3.0 Reagent	Hepatocyten	Lipid-Nanopartikel ohne tierische Bestandteile Effiziente <i>In-vivo</i> -Transfektion mit siRNA und miRNA	Auf Anfrage
Xceltis Mannheim www.xceltis.de Kontakt: Steffen Roth Tel. +49 621 872096 0 info@xceltis.de <i>Hersteller:</i> Nepa Gene	Super Electroporator NEPA21 – In Vivo & In Vitro Transfection System	Tierische und pflanzliche Suspensionszellen, Adhärenz Zellen, Organe, Embryonen	Keine speziellen Elektroporationspuffer notwendig Impedanzmessung Mehrstufiges Impulsverfahren (Rechteckimpulse)	18.000,-
	ELEPO21 – In-Vitro High Energy Electroporator	Bakterien, Hefen/Pilze, tierische und pflanzliche Suspensionszellen, Stammzellen	Keine speziellen Elektroporationspuffer notwendig Impedanzmessung Mehrstufiges Impulsverfahren mit exponentiellem Spannungsabfall oder mit Rechteckimpulsen	17.000,-
	Nepa Porator – Ohm Checkable Exponential Decay Wave Electropor.	Bakterien, Hefen/Pilze, tierische und pflanzliche Suspensionszellen	Keine speziellen Elektroporationspuffer notwendig Impedanzmessung Ein oder zwei Impulse mit exponentiellem Spannungsabfall	5.495,-



NEULICH AN DER BENCH (211): REPROGRAMMIERBARE ADAR-SENSOREN

RNA unter dem RADAR

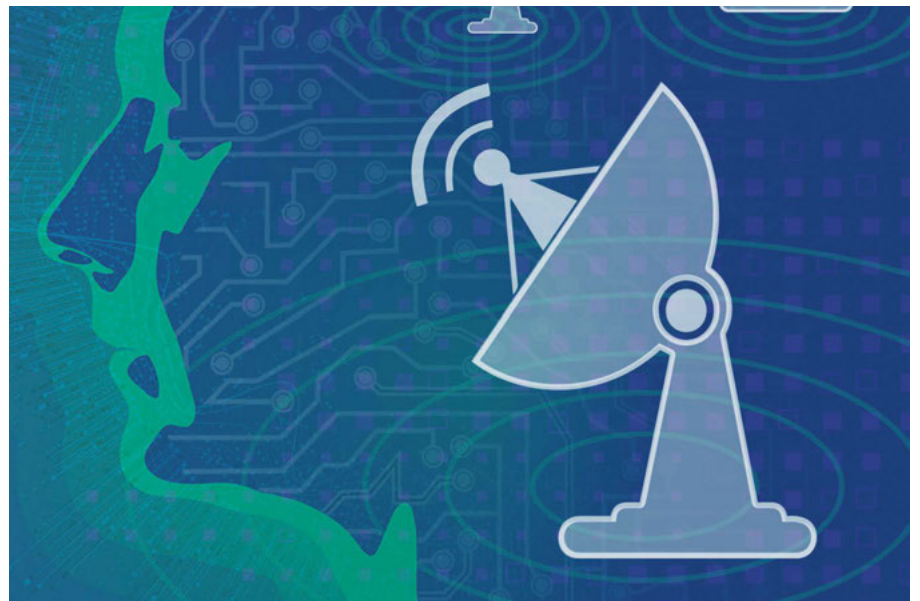
Mit Reprogrammierbaren ADAR-Sensoren hat man Transkripte sofort auf dem Schirm, wenn sie in der Zelle auftauchen. Ihre sehr raffinierte Funktionsweise haben die Erfinder von RNA-Editoren abgekupfert.

Am Expressionsmuster einer Zelle ist zu erkennen, welcher Zelltyp vorliegt, wie alt die Zelle ist, welchen Stress sie gerade erlebt und wie ihr sonstiges Befinden ist. An das Profil gelangt man aber erst nach Aufschluss der Zelle und der RNA-Extraktion, was ihren Tod bedeutet. Besser wäre es, wenn die Zelle ihre Genaktivitäten zu Lebzeiten mitteilen könnte. Dafür existieren zwar Reporter-Systeme, doch die verraten nicht, was nach der Transkription tatsächlich passiert. Promotoren können noch so aktiv sein: Wenn die frisch synthetisierte mRNA sofort wieder abgebaut oder von kleinen RNAs blockiert wird, tut sich bei der Expression nichts. Die Aussagekraft von Reporter-Signalen wird dann im besten Fall überbewertet oder tendiert gegen null.

Jonathan S. Gootenbergs Team am Massachusetts Institute of Technology (MIT) und der Harvard University suchte nach einem anderen Weg, mit dem es in lebenden Zellen den aktuellen Transkript-Status abfragen könnte. Die Gruppe konzentrierte sich dabei auf das Enzym Adenosine Deaminase Acting on RNA (ADAR), das Forscher schon seit einigen Jahren für das RNA-Editing einsetzen.

Beim sogenannten A-zu-I-Editing schleust man eine guideRNA (gRNA) in die Zellen ein, die mit dem Sequenzabschnitt einer endogenen RNA hybridisiert. Die gRNA enthält ein Cytosin (C), das mit einem gewünschten Adenin (A) der endogenen RNA eine Fehlpaarung eingeht. Dieser Mismatch führt zu einer kleinen Ausbeulung (Bubble) auf der doppelsträngigen RNA (dsRNA), die die ADAR auf den Plan ruft. Das Enzym korrigiert den Fehler, indem es Adenin zu Inosin desaminiert, das vom Ribosom als Guanin (G) gelesen und translatiert wird.

Gootenbergs Mannschaft drehte den Spieß um und entwickelte daraus Reprogrammierbare ADAR-Sensoren (RADARS), die ein Signal übermitteln, sobald spezifische RNAs in dem überwachten Organismus auftauchen



Reprogrammierbare ADAR-Sensoren überwachen wie ein Radar die Expression angepeilter Transkripte.

Illustration: N. Hanacek/NIST

(*bioRxiv* doi: 10.1101/2022.01.26.477951v1). Als exogene guideRNA verwendete die Gruppe eine wenige dutzend Nukleotide lange Sequenz, die fast perfekt komplementär zum Zieltranskript ist. Im Abschnitt mit der Fehlpaarung sitzt in frame ein Stoppcodon, stromabwärts von diesem schließt sich die codierende Sequenz eines Reporter-Proteins an.

RADAR-Sensoren

Die RADAR-Sensoren schleust man direkt in die Zelle ein oder lässt sie ausgehend von einem entsprechenden DNA-Vektor von der zelleigenen RNA-Polymerase transkribieren. Als Transfektionskontrolle und zur Normalisierung dient ein separates Transkript beziehungsweise ein Konstrukt, das beispielsweise Luciferase codiert. Solange die Zelle das Zielgen nicht exprimiert, ist nur das Signal der Lu-

ciferase messbar. Sobald es aber auftaucht, hybridisiert die Ziel-mRNA mit der Guide-Sequenz des zugegebenen RADAR-Sensors. Anstelle des zum Cytosin der endogenen RNA passenden Guanins enthält die gRNA jedoch ein Adenin – und zwar direkt im Stoppcodon. Die endogene ADAR desaminiert Adenin zu Inosin, um die A-C-Fehlpaarung zu beheben. Hierdurch wandelt sie das Stoppcodon zu einem Codon um, das vom Ribosom translatiert wird, wodurch die Proteinsynthese des Reporter-Proteins bis zum Ende fortschreitet. Die Reporter-Signale tauchen also nur auf, wenn die exogene RNA mit einem Zieltranskript hybridisiert und die ADAR das Stoppcodon aufhebt.

Nachdem der grobe Rahmen für die Funktionsweise der RADAR-Sensoren stand, testete und optimierte das Team sie mithilfe von *Cypridina*- (CLuc) sowie *Gaussia*-Luciferase-Reportern (GLuc). Da die Reaktionsprodukte der bei-

den Luciferasen unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen, konnten die Forscher die Signale getrennt erfassen. Als Modellsystem nutzten sie HEK293FT-Zellen, die sie mit drei Konstrukten transfizierten: einer konstitutiv exprimierten CLuc zur Normalisierung, dem jeweiligen RADAR-Sensor sowie der Ziel-RNA. Letztere braucht man für tatsächliche Analysen natürlich nicht. Sie diente hier in Form eines absichtlich fehlerhaften Fluoreszenzprotein-Konstrukts (iGFP oder iRFP) nur dazu, zwischen Zellen mit oder ohne Ziel-RNA zu unterscheiden. In Zellen mit exprimierter Ziel-RNA waren die Reporter-Signale (GLuc) um das Fünffache höher als in Zellen ohne Ziel-RNA. RNA-Sequenzierungen bestätigten, dass in diesen Proben ein RNA-Editing der Stoppcodons stattgefunden hatte.

Die fünffache Signalsteigerung erschien der Gruppe aber etwas zu dürftig. Sie vermutete, dass die ADAR damit überfordert war, sämtliche eingeführte dsRNA-Mismatches korrigieren zu müssen. Das Team unterstützte das zelleigene Enzym deshalb mit einer exogenen, auf Hochleistung getrimmten ADAR. Tatsächlich erhöhte sich die Signalstärke mit dieser um das 51-Fache. Richtig happy waren die Forscher dennoch nicht. Das System schien ein Leck zu haben, denn selbst Zellen ohne Zieltranskript leuchteten. Offenbar war die getunte ADAR etwas zu übereifrig und editierte ziemlich unspezifisch drauflos. Die US-Amerikaner fanden aber schließlich eine ADAR-Variante, die für drei von vier getesteten Transkripten geeignet war, ausreichend starke Signale lieferte und ein akzeptables Hintergrundsignal aufwies.

Längere gRNA ist effektiver

Offen war auch noch die Frage der optimalen gRNA-Länge der RADAR-Sensoren. Nüchtern betrachtet und mit Enzymkinetik im Hinterkopf würde man vermuten: Lange dsRNAs sind stabiler und die Wahrscheinlichkeit, dass eine ADAR rechtzeitig auf sie stößt und den A-zu-I-Austausch ausführt, ist größer. Das Team testete verschieden lange gRNAs, bei denen das vorzeitige Stoppcodon jeweils in der Mitte platziert war. Mit der kürzesten gRNA mit 51 Nukleotiden funktionierten die RADAR-Sensoren gut, mit der längsten mit 351 Nukleotiden noch wesentlich besser.

Könnten die langen gRNAs aber nicht ungewollt das Enzym Dicer der RNA-Interferenz (RNAi) induzieren, das die Zieltranskripte zerkleinern würde? Diese Furcht entkräftete die Gruppe mit qPCR-Analysen, die zeigten, dass die Zellen ähnliche Mengen der Zieltranskripte aufwiesen, unabhängig davon, ob sie exogene gRNA enthielten oder nicht. RNAi funktioniert nur mit kurzen RNAs, die RADAR-Senso-

ren hingegen vorzugsweise mit langen gRNAs.

Gootenbergs Team fielen aber noch weitere Verbesserungen ein. Warum beispielsweise nicht zwei Stoppcodons in der exogenen RNA unterbringen? Das würde Stoppcodon-Readthroughs verhindern, bei denen das Ribosom den Translations-Stopp überliest, und würde hierdurch das Hintergrundsignal minimieren. Dieser Trick funktionierte tatsächlich. Noch bessere Signalstärken erhielt die Gruppe mit einer schlaufenförmigen gRNA, die deutlich länger ist als die Ziel-RNA und in den nichtpassenden Abschnitten insgesamt sieben Schlaufen ausbildet.

Hitzeschock-Reporter

Mit dem optimierten Design waren die RADAR-Sensoren bereit für einen lebensnahen Test in Zellen. Ihre Aufgabe bestand darin, hitzebedingte Änderungen der Genexpression in HeLa-Zellen nachzuweisen. Hierfür transfizierten die US-Forscher die Zellen mit zwei RADAR-Sensoren, die auf die Hitzeschockproteine Hsp40 sowie Hsp70 abzielten. Nach einem Hitzestress tauchten in den Zellen wie erwartet erhöhte Reporter-Protein-Signale auf. Die hitzebedingte Aktivierung von Hsp70 und Hsp40 sowie deren Verhältnis zueinander ähnelten den Ergebnissen, die die Gruppe mit parallel durchgeführten qPCR-Analysen erhielt.

RADAR-Sensoren eignen sich aber nicht nur dazu, Änderungen der Genexpression zu verfolgen: Sie können auch verschiedene Zelltypen identifizieren. Dazu muss aber ein Zelltyp-spezifisches Transkript bekannt sein, etwa die mRNA des Serinprotease-Inhibitors SERPINA1, der nur in der Leberzelllinie HepG2 vorkommt. Tatsächlich detektierte ein entsprechender RADAR-Sensor das SERPINA1-Transkript nur in den HepG2-Zellen, nicht aber in HEK293- oder HeLa-Zellen.

Spätestens jetzt müssten Krebsforscher hellhörig werden. Die Crux bei der Therapie besteht ja meist darin, Krebszellen gezielt töten zu müssen und gleichzeitig den Rest am Leben zu erhalten. Wenn Zellen sich von anderen aufgrund einer RNA-Spezies unterscheiden lassen, und man diese aufspüren und zur Expression eines Reporter-Proteins veranlassen kann, dann müsste man doch nur... Genau, das Reporter-Protein gegen eines tauschen, dessen Aktivität die Zelle umbringt.

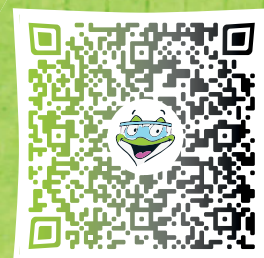
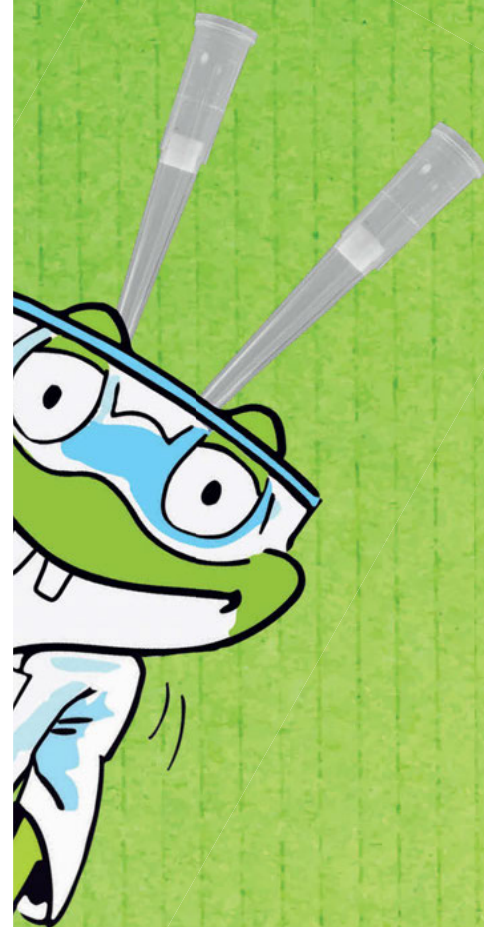
Therapeutisch relevant wäre dafür beispielsweise die induzierbare Caspase iCaspase-9. In Zellen, die das Interleukin IL6 exprimierten, hat es mit einem iCaspase-9-RADAR-Sensor gegen IL6-Transkripte jedenfalls schon funktioniert. Der durch iCaspase-9 ausgelöste Zelltod ereilte nur diese Zellen.

Andrea Pitzschke

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Spitz' mal die Ohren

Filterspitzen jetzt günstig bei neofroxx



www.neofroxx.com

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (3)

Ich möchte Laborleiter werden



Viele Absolventen der Naturwissenschaften geben als Wunschposition „Laborleiter in der Industrie“ an. Auf Nachfrage, welche Labore genau sie gerne leiten würden, folgt dann meist das Geständnis, dass sie das gar nicht so genau wüssten. Verständlich, denn sie kennen die Gegebenheiten in der Industrie meist noch gar nicht. Wir verraten heute, welche Labore in der Industrie überhaupt eine Leitung brauchen.

Wie ich in der ersten Folge dieser Kolumne schon berichtete, schwebte auch mir während meiner Postdoc-Zeit als Wunschposition in der Industrie eine Stelle als Laborleitung oder als Projektmanager vor, obwohl ich mir unter beiden Positionen nur verschwommen etwas vorstellen konnte. Erst recht stellte sich mir die Frage, wo genau der Unterschied zwischen den beiden Berufen sein sollte. Denn muss ein Laborleiter nicht auch Projekte – nämlich Forschungsprojekte – managen oder managt er doch eher das Labor? Welche Aufgaben zählen in der Industrie eigentlich zu Labormanagement? Im Zuge dieser Überlegungen hatte ich manchmal das Gefühl, dass die Worte „Projektmanager“ und „Laborleiter“ in meinem Kopf zu komplett inhaltslosen und sinnfreien Worthülsen verschwammen. Dennoch meinte ich „irgendwie“ zu wissen, was da auf mich zukommen könnte. Denn immerhin gab es doch auch an der Uni Labore zu leiten und Projekte zu managen. Das konnte doch alles gar nicht so unterschiedlich sein.

Trotz meiner scheinbaren Sicherheit zweifelte ich immer wieder an meinem Berufswunsch. Vielleicht kannte ich einfach keine Alternativen, die mich zudem sicherlich aus meiner Komfortzone katapultiert hätten. Aber richtig greifen konnte ich all diese Gedanken nicht – eben gerade aus Ermangelung an Wissen, welche Jobs in der Industrie denn sonst noch auf mich warteten.

Kommt Ihnen dieses Gedankenkarussell und Gefühlschaos so oder so ähnlich bekannt vor? Dann lassen Sie uns doch jetzt einfach gemeinsam ein wenig Licht ins Dunkel bringen.

Gleich vorweg: Es gibt keine einheitliche Definition beziehungsweise keine hundertprozentig eindeutige Stellenbeschreibung für die Position des Laborleiters. Das genaue Stel-

lenprofil unterscheidet sich von Unternehmen zu Unternehmen, kann sogar zwischen verschiedenen Abteilungen desselben Unternehmens variieren und hängt von inhaltlichen, strukturellen und organisatorischen Parametern ab. Schauen wir uns zunächst die inhaltlichen Parameter an.

Labore in Forschung und Entwicklung (Pharma)

In Forschungslaboren mit dem Ziel, ein neues Medikament zu entwickeln, muss zunächst ein biologisch relevantes Target, zum Beispiel ein Enzym oder Rezeptor, identifiziert und charakterisiert werden. Während der Lead Optimization werden Strukturen optimiert, die über das Potenzial verfügen, durch Wirkung am Target einen therapeutischen Nutzen zu haben. Die *rein inhaltliche* Arbeit und das angewandte Methodenspektrum in diesen Laboren für Forschung und Entwicklung (F&E-Labore) hat durchaus noch sehr große Ähnlichkeit mit der Arbeit an Forschungsprojekten an der Uni. Erst recht, wenn man schon an der Uni eher an translationalen Forschungsprojekten, zum Beispiel in Uniklinik assoziierten Laboren gearbeitet hat und es sich um non-GLP-Labore handelt. GLP steht für Good Laboratory Practice, aber dazu gleich mehr.

Labore in der Präklinik

Ist ein potenter Wirkstoff-Kandidat dann gefunden, muss dieser in präklinischen Studien weiter geprüft werden: *In-vitro*-Studien an Zellkulturen und *In-vivo*-Studien an Tiermodellen untersuchen die Wirksamkeit, die Sicherheit und die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoff-Kandidaten. Auch

in diesen Laboren entspricht die *inhaltliche Arbeit* in vielen Aspekten noch der Arbeit in Laboren an der Uni. Dies trifft insbesondere zu, wenn man an der Uni schon intensiv mit Zellkulturmodellen, Zell-Assays und im Kontext von Tierversuchen gearbeitet hat.

Allerdings haben wir hier den entscheidenden Unterschied, dass in der präklinischen Phase auf jeden Fall unter GLP-Bedingungen gearbeitet werden muss, wodurch sich die Abläufe im Labor doch deutlich von denen an der Uni unterscheiden. Das bedeutet, Sie und Ihre Kollegen müssen sich penibel an die SOPs (Standard Operating Procedures) halten, die Ansprüche an die Dokumentation sind enorm hoch und folgen einem genau vorgegebenen Modus operandi. Des Weiteren gilt das Vier-Augen-Prinzip und man unterliegt regelmäßigen Auditierungen – um nur einige Aspekte zu nennen.

Labore in der Qualitätskontrolle

Die im vorherigen Abschnitt beschriebenen strengen Regeln der GLP sind wichtig, um die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des späteren Medikaments sicherzustellen. Aus denselben Gründen gelten auch für die Produktion von Arzneimitteln strenge Qualitätsstandards. Die Anforderungen an die Qualitätssicherung in der Produktion von Medikamenten sind von der Europäischen Kommission in den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, kurz GMP) dargelegt. In Deutschland ist die konkrete Auslegung des GMP-Regelwerkes in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung geregelt.

Die Einhaltung der Qualitätsanforderungen muss durch die Pharma-Unternehmen si-

chergestellt und detailliert dokumentiert werden, die zuständigen Behörden überwachen dann alles. Eine besondere Bedeutung kommt in Pharma-Unternehmen deshalb den Laboren zu, die für die Qualitätskontrolle (QC) zuständig sind. Ihre Aufgabe ist es, die Qualität, Stabilität sowie Kontaminationsfreiheit der Rohstoffe, des Wirkstoffs, der Zwischenprodukte und vor allem des finalen Medikaments zu untersuchen und zu dokumentieren. Besonders wichtige Methoden sind hier nass-chemische Methoden, die instrumentelle Analytik (zum Beispiel Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder Gaschromatographie) und bei Biologika auch zellbasierte Assays. Man agiert in solchen Laboren also nicht als Entwickler für ein neues Medikament, sondern eher als Anwalt für dessen Qualität. Allerdings gibt es auch in der QC Entwicklungsprojekte in der Hinsicht, dass neue Methoden zur noch besseren Qualitätskontrolle entwickelt oder bestehende Methoden optimiert und angepasst werden müssen. Auch hier gelten wieder sehr strenge Regeln für die Einhaltung aller Abläufe und für die GMP-konforme Dokumentation.

Aber es gibt doch nicht nur Pharma, oder?

Richtig, es gibt nicht nur Pharma. Es gibt noch eine Vielzahl weiterer Felder, in denen Laborarbeit stattfindet. Zum Beispiel das Feld der medizinischen *In-vitro*-Diagnostik (IVD). Biologische Proben werden mithilfe von IVD-Tests (beispielsweise Lateral-Flow-Assays und ELISAs) untersucht und deren Ergebnisse zu Diagnostikzwecken verwendet. Die berühmtesten Beispiele sind Schwangerschaftstests, Blutzuckerteststreifen und mittlerweile die SARS-CoV-2-Schnelltests. Der IVD-Markt ist stark wachsend und es werden immer weitere Anwendungsgebiete erschlossen. Die Test-Kits müssen natürlich auch erst mal entwickelt und produziert werden, sie unterliegen ebenfalls einer Qualitätskontrolle – das alles bedeutet wiederum Jobmöglichkeiten im Laborumfeld.

Daneben gibt es viele Unternehmen, die Tools, Kits und Geräte entwickeln und diese an akademische oder industrielle Forschungseinrichtungen vertreiben. Ohne diese Unternehmen wäre Forschung, so wie wir sie aktuell betreiben, nicht möglich. Der neueste Apoptose-Kit, der nun wirklich perfekte ELISA-Kit zur Zytokinquantifizierung oder der Antikörper, der nun endlich zwischen Protein A und

B differenzieren kann – all diese Dinge müssen unter Einbeziehung des neuesten Stands der Forschung entwickelt und optimiert werden. Es ergeben sich in der Wissenschaft ständig neue Fragestellungen, die mit geeigneten Methoden erforscht werden sollen. Die Arbeit in der F&E-Abteilung eines solchen Unternehmens muss damit stets auf dem neuesten Stand der Forschung sein sowie zukünftige Entwicklungen antizipieren und selbst mit vorantreiben, um die richtigen Produkte zu aktuellen Fragestellungen zur Verfügung stellen zu können.

Was ist mit strukturellen und organisatorischen Parametern gemeint?

Nachdem wir uns nun die verschiedenen Labortypen und die inhaltlichen Fragestellungen angeschaut haben, mit denen Laborleiter sich zu beschäftigen haben, wollen wir nun betrachten, welche Aufgaben ein vollumfänglich verantwortlicher Laborleiter zu übernehmen hat. In einem größeren Unternehmen ist man selbst gar nicht mehr an der Bench. Der Fokus der Arbeit liegt auf der strategischen und betriebswirtschaftlichen Leitung der Abteilung und der Führung des Teams. Sie müssen Zeit-, Budget- sowie Ressourcenpläne erstellen. Aus diesen heraus definieren Sie Abteilungsziele, die dann wiederum auf Ziele für die einzelnen Mitarbeiter heruntergebrochen werden. Den Mitarbeitern müssen Sie die Aufgaben und Ziele in Mitarbeitergesprächen kommunizieren, häufig werden diese auch über sogenannte Zielvereinbarungen schriftlich fixiert. Das Erreichen der Ziele aus diesen Zielvereinbarungen ist auch die Grundlage für eventuelle Auszahlungen von Boni an die Mitarbeiter. Zudem müssen Sie sich über die weitere Personalplanung und die Weiterentwicklung der Mitarbeiter Gedanken machen.

Neben der Supervision des operativen Tagesgeschäfts müssen Sie stetig die Möglichkeiten zur Prozessoptimierung im Blick haben, um die betriebswirtschaftliche Effizienz und die Qualität der Arbeit sicherzustellen. Darüber hinaus entwickeln und kalkulieren Sie zukünftige Investitionsprojekte und besprechen alles mit der nächsthöheren Managementebene.

Selbstverständlich sind Sie auch verantwortlich für die Einhaltung von rechtlichen Vorgaben und müssen sich deshalb permanent über rechtliche Neuerungen auf dem Laufenden halten.

Da Sie dann auch betriebswirtschaftlich verantwortlich für Ihre Abteilung sind, sollten Sie immer das Budget im Blick haben und monatlich, quartalsweise und jährlich Reports für die Geschäftsführung erstellen.

Das wären also die Aufgaben einer vollumfänglich verantwortlichen Laborleitung. Nun gibt es aber auch Unternehmen, die unter der Position „Laborleitung“ Aufgaben verstehen, die eher denen eines wissenschaftlichen Projektmanagers entsprechen, der ein spezifisches Forschungsprojekt eventuell unter Einbeziehung eines kleinen Teams aus TAs leitet. Oder die Stelle ist von einem kleinen Unternehmen ausgeschrieben und Laborleitung bedeutet in diesem Fall vielleicht, dass man über Projektplanung, Budgetkontrolle und Durchführung der Forschungsarbeit alles alleine macht – und man dabei auch gleichzeitig selbst seine beste TA ist.

Es sind hier viele Variationen möglich. Da hilft es nur, die Stellenanzeigen genau zu lesen und im Vorstellungsgespräch detaillierte Fragen zum eigentlichen Umfang der Position zu stellen.

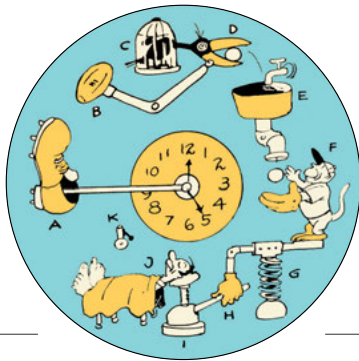
Take-Home-Messages

» Es muss nicht immer gleich die Laborleitung sein. Eine Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter, Research Associate, Lab Scientist, Scientific Project Manager, und wie sie alle heißen, ist ein super Einstieg, auch wenn sie nicht die fancy Worte „Head of“ oder „Leitung“ im Namen haben. Sie geben einem die Möglichkeit, sich erstmal in der Industrie zurechtzufinden und zu etablieren. An der Führungslaufbahn arbeitet man erst im nächsten Schritt, wenn man fachlich fest im Sattel sitzt.

» Stellenanzeigen genau lesen: Laborleiter ist nicht gleich Laborleiter. Wenn es bei der Position eher um die rein inhaltliche Betreuung eines Forschungsprojektes geht und vielleicht die Anleitung eines kleinen Teams von zwei bis drei Personen umfasst, dann ist die Stelle durchaus für Absolventen geeignet. Wenn es sich jedoch um eine vollumfängliche Laborleitung handelt, ist das für den Einstieg eine Nummer zu groß.

» Schließlich sollte man sich über all die anderen Jobmöglichkeiten informieren, die die Industrie noch zu bieten hat. Damit können Sie überprüfen, ob Sie wirklich Laborleiter werden wollen oder ob nicht eine andere Position doch besser zu Ihnen passt.

Morna Gruber



Neue Produkte

BILDGEBUNG

Microhub

Name und Hersteller:
Mica von Leica Microsystems

Technik: Das integrierte Bildgebungs-System ersetzt durch einen Knopfdruck das manuelle Einstellen der Imaging-Parameter. Es automatisiert das Auffinden von Proben, das Einstellen und Halten von Parametern und hält dabei den Fokus konstant. Das System eliminiert 85 Prozent der Einrichtungsschritte, die bei der Bildgebung mit konventionellen Mikroskopen nötig sind.



Vorteile: Im Weitfeldmodus ist bei Vierfachfärbungen im Vergleich zu herkömmlichen Fluoreszenz-Bildgebungsmethoden eine viermal höhere Datenmenge bei hundertprozentiger Korrelation möglich. Ohne die Probe zu bewegen, kann der Experimentator nahtlos zu konfokalen Aufnahmen wechseln, um die Strukturen mit höherer Auflösung zu untersuchen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6441 29 4099
www.leica-microsystems.com

OPTOGENETIK

Belichtungsgerät

Name und Hersteller:
optoWell von Opto biolabs

Technik: Das Belichtungsgerät für 24-Well-Zellkulturplatten erlaubt eine flexible Belichtung mit drei verschiedenen Wellenlängen pro Well. Die Illumination lässt sich mit einer Software einfach programmieren.

Vorteile: Reflektierende Light Guides und drei Kühler gewährleisten hohe Lichtintensitäten bei geringer Wärmeentwicklung.

Mehr Informationen:
Tel. +49 761 203 2856
www.optobiolabs.com



LIVE-CELL-IMAGING

Mikroskop-System

Name und Hersteller:
CellCity von Evorion biotechnologies
sowie IXplore-Mikroskop von Olympus

Technik: Die gemeinsame Workflow-Lösung verbindet ein 3D-Hydrogel- und Mikrofluidik-System für Zellkultur und Zellanalyse mit einem hochauflösenden Mikroskop. Das kombinierte System erleichtert insbesondere die Einzelzell-Analyse und erlaubt zum Beispiel die Korrelation zeitaufgelöster Phänotypen mit Immunostaining- oder RNA-Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierungs-Analysen.



Vorteile: Die Kombination aus Miniatur-Inkubator und Mikroskop ermöglicht Wissenschaftlern neue Einblicke in Tausende von dynamischen Zell-Zell-Interaktionen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 80020044242
www.olympus-lifescience.com

Tel. +49 251 287 693 39
www.evorion.de

IMMUNOLOGIE

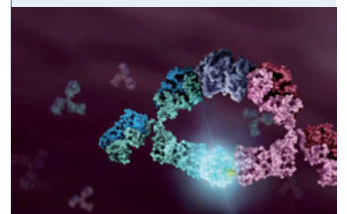
Lumineszenz-Assays

Name und Hersteller:
Lumit Cytokine Immunoassays von Promega

Technik: Die Assays basieren auf dem NanoBiT-Komplementärsystem. Die Antikörper sind mit den beiden Untereinheiten der NanoLuc-Luciferase SmBiT und LgBiT markiert. Binden sie an ihr Target, nähern sich SmBiT und LgBiT einander an und bilden eine aktive Luciferase, die in Gegenwart eines Substrats ein Biolumineszenzsignal erzeugt.

Vorteile: Die gebrauchsfertigen Assays sind für sechs gängige Targets erhältlich: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ und TNF- α . Sie können an das 384-Well-Format angepasst oder mit einem Liquid-Handler automatisiert werden. Die Immunoassays können freigesetzte Zytokine aus Zellkulturproben in weniger als 70 Minuten quantitativ nachweisen.

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



Kongresse, Tagungen, Symposia

2022

21.4.–22.4. Zürich
Life Science Switzerland Annual Meeting 2022 | Info: <https://annual-meeting.ls2.ch>

28.4. Heidelberg/Online
EIROforum Conference: Grand Challenges in AI and Data Science | Info: www.embo.org/conferences-training

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

4.5. Heidelberg
CONTACT 2022: 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. Ebsdorfergrund
12th Transport Colloquium – Biennial meeting of the GBM Study Group Biomembranes | Info: www.uni-giessen.de/TransportCol2020

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

5.5.–6.5. Berlin
Lysosomes and Autophagy – International FOR2625 Symposium | Info: <https://lysosomes2021.de>

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

9.5.–11.5. Leipzig
Biofilms10 Conference | Info: www.ufz.de/index.php?en=48243

9.5.–12.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Phase Separation | Info: www.embo.org/events

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

10.5.–12.5. Mainz
CIMT Annual Meeting 2022 (Association for Cancer Immunotherapy) – Celebrating 20 Years of Europe's Cancer Immunotherapy Meeting | Info: www.meeting.cimt.eu

11.5.–12.5. Berlin
Bionnale 2022 – Annual Life Sciences Event | Info: <https://bionnale2022.b2match.io>

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

15.5.–18.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Mechano-biology in Development and Disease | Info: www.embo.org/events

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

17.5.–19.5. Rüdeshelm
Beilstein Bozen Symposium 2022 – Simulation and AI for the Future of Science | Info: www.bozen.beilstein-symposia.org

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

23.5.–24.5. Frankfurt/M.
Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppen Extraktion, Phytoextrakte & Membrantechnik | Info: https://deche.ma.de/EXT_MEM_PHYTO_2022.html

23.5.–24.5. Stuttgart/Hohenheim
2nd German Phage Symposium | Info: <https://2nd-german-phage-symposium.uni-hohenheim.de>

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/Online
EMBL Conference: BioMalPar XVIII – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/bmp22-01

26.5.–27.5. Homburg/Saar
Transplantation: Ethics, Techniques, Immunology – Symposium des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2791

ONLINE

TÜBINGEN, Freitag, 22. April, 15:00 Uhr
Zoom-Vortrag: Max-Planck-Institut für Biologie, Patrick Cramer (Göttingen): How genes are switched on

Mit strukturellen Methoden und funktionaler Genomik versuchen Forscher mehr über die molekularen Mechanismen bei der Regulation der Transkription herauszufinden. Inzwischen kennen sie die Struktur verschiedener humaner Transkriptions-Komplexe, die die RNA-Polymerase II (Pol II) während verschiedener Phasen der Transkription mit anderen Proteinen einget. Zu diesen gehören zum Beispiel der Präinitiationskomplex mit dem Cofaktor-Mediator sowie Komplexe von Pol II mit Teilen des Spleißosoms oder der DNA-Reparatur-Maschinerie. Wie diese Komplexe bei der Transkription zusammenspielen, erklärt Patrick Cramer am 22. April am MPI in Tübingen in einem Zoom-Vortrag zum Gedenken an die 2018 verstorbene Tübinger Forscherin Elisa Izaurralde.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine



DEUTSCHER KONGRESS FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN 2022

»LABORATORIUMSMEDIZIN BEGLEITET LEBEN«

17. Jahrestagung der DGKL e.V. und 4. Fachtagung für Biomedizinische Analytiker/-innen des DVTA e.V.

13.–14. Oktober 2022

CC Rosengarten, Mannheim

Kongresspräsidium:
Prof. Dr. med. M. Nauck
Christiane Maschek M.A.

Abstract-
 einreichung
 bis 26.04.2022

DGKL
 Deutsche Gesellschaft für
 Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

DVTA
 Deutscher Verband für
 Technische Analytik e.V.

www.laboratoriumsmedizin-kongress.de

ONLINE

MARTINSRIED, Dienstag, 10. Mai, 19:00 Uhr
Zoom, Vortragsreihe „Was Wissen schafft“: Campus
Martinsried, Silke Robatzek (Biozentrum LMU):
Pflanzen werden krank, was nun?

Wie Menschen können auch Pflanzen durch eine Vielzahl von Bakterien, Pilzen und Viren krank werden. Einige Krankheitserreger werden von Insekten übertragen und infizieren die Blattstiele, andere landen mit dem Wind auf den Blättern oder dringen aus dem Boden in die Wurzeln ein. Pflanzen sind aber nicht wehrlos gegen die Eindringlinge: Neben mechanischen Barrieren und einer chemischen Abwehr besitzen sie ein ausgeklügeltes Immunsystem. In der Natur wehrt dieses die meisten Krankheitserreger erfolgreich ab. In der Landwirtschaft gehen jedoch weltweit bis zu 40 Prozent der Ernte durch sie verloren. Wie man diese Verluste durch ein besseres Verständnis des pflanzlichen Immunsystems minimieren kann, erläutert Silke Robatzek am 10. Mai in Martinsried.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine



29.5.–1.6. Gatersleben
6th International Conference on
Duckweed Research and Applications
(ICDRA) | Info: <https://icdra-2022.ipk-gatersleben.de>

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/conference

1.6.–5.6. Konstanz
Genomics of Convergent Evolution |
Info: www.convergencesymposium.com

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

11.6.–14.6. Wien (AT)/Online
The European Human Genetics
Conference 2022 |
Info: <https://2022.eshg.org>

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

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

13.6.–14.6. Halle (Saale)
Medizin im Nationalsozialismus:
Kulturen, Strukturen, Lebens-
geschichten | Info:
www.leopoldina.org/veranstaltungen

17.6. Online
Molecular Biophysics Online Sympo-
sium 2022 | Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2022.html

19.6.–22.6. Heidelberg/Online
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 Con-
ference by the Institute of Molecular
Biology (IMB) | Info: www.imb.de/seminars-meetings/meetings

29.6.–1.7. Heidelberg
EMBL Conference: Timing Mecha-
nisms in Linking Development and
Evolution | Info: www.embl.org/events

1.7.–2.7. Freiburg
Neuronal Representation: From Syn-
apses & Microcircuits to Behaviour
– International Symposium | Info:
<https://symposium-neurorep-2022.de>

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

11.7.–12.7. Frankfurt/M.
Bakteriophagen in Wissenschaft
und klinischer Anwendung |
Info: www.dzif.de/de/veranstaltungen

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

Workshops

2022

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

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

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

13.5.–14.5. Würzburg
15. Workshop „Klinisch-Virologische
Forschung“ der Gesellschaft für Viro-
logie | Info: <https://g-f-v.org/meetings>

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

1.6.–4.6. Berlin
EMBO Workshop: The ISG15
System in Molecular Function and
Disease Mechanisms |
Info: <https://meetings.embo.org/event/21-isg15-system>

12.6.–16.6. Ascona (CH)
EMBO Workshop: New Approaches to
Combat Antibiotic-Resistant Bacteria
| Info: www.biozentrum.unibas.ch/events/conferences-symposia

13.6.–17.6. Berlin
6th EcSeq Berlin Summer School
on NGS Data Analysis |
Info: www.ecseq.com

15.6.–16.6. Berlin/Online
BBB-Workshop „Einführung in die
Biostatistik – Planung und Auswer-
tung klinischer Studien“ – Workshop
des Biotechnologieverbunds Berlin-
Brandenburg | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

27.6.–29.6. Tübingen
Stem Cells for Disease Modeling
and Regeneration | Info:
<https://stemcellwinterschool.com>

29.6.–2.7. Davos
SIB Summer School on Genetic
Epidemiology (Swiss Institute of
Bioinformatics) | Info: www.sib.swiss/training/course/20220629_SSGEP

30.6. Berlin/Online
BBB-Workshop „Einführung in die
Pharmakokinetik“ – Workshop des
Biotechnologieverbunds Berlin-
Brandenburg | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

30.6.–2.7. Potsdam
Translational Immunology Schools
(TIS) | Info: <https://dgfi.org/termine>

4.7.–6.7. Heidelberg
Mechanobiology in Evolution –
Workshop of the Institute for Mole-
cular Systems Engineering (IMSE) |
Info: www.imse.uni-heidelberg.de

17.7.–20.7. Ascona (CH)
EMBO Workshop: The Yin and
Yang of Chromosomal and
Extra-chromosomal DNA |
Info: <https://meetings.embo.org>

1.8.–4.8. Frankfurt/M.
EMBO Workshop: Molecular Biology
of Archaea | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-archaea>

15.8.–18.8. Bad Herrenalb
Summer School Biotransformations
2022 | Info: <https://dechema-dfi.de/Biotransformations2022.html>

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

15.6. Online
Springer-Zertifikatskurs: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

IMMUNOLOGIE

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

4.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung |
 Info: www.lab-academy.de

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

IN SILICO

4.5.–5.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Effektive Datennutzung durch strukturierte Datenbanken | Info:
<https://buchung.klinkner.de>

9.5.–13.5. Online
EMBL-EBI Training: Microscopy Data Analysis – Machine Learning and the BiImage Archive | Info:
www.ebi.ac.uk/training/events

16.5.–18.5. Online
EcSeq-Kurs: A Practical Introduction to NGS Data Analysis – Quality Control, Read Mapping, Visualization and DNA Variant Analysis |
 Info: www.ecseq.com

16.5.–20.5. Online
EMBL-EBI Training: Exploring Human Genetic Variation |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events

16.5.–20.5. Online
EMBL-EBI Training: Microscopy Data Analysis – Machine Learning and the BiImage Archive |
 Info: www.ebi.ac.uk/training/events

IN SILICO

18.5.–19.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Datenformate und Schnittstellen im digitalisierten Labor |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

29.5.–3.6. Heidelberg
EMBO Practical Course: Whole Transcriptome Data Analysis |
 Info: www.embl.org/events

30.5.–31.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Data-Mining in Labordaten – Messergebnisse intelligent auswerten |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

1.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Chromatografie-Datensysteme im Einsatz |
 Info: <https://buchung.klinkner.de>

12.6.–17.6. Heidelberg
EMBO Practical Course: Humanized Mice, Personalized Therapies and Big Data | Info: www.embl.org/events

KARRIERE

20.4. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

3.5.–5.5. Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

9.5. Online
DHV-Online-Seminar: Planung und Gestaltung von virtuellen Lehrveranstaltungen (Teil 1) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

KARRIERE

12.5. Online
DHV-Online-Seminar: Karrierewege zur Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

17.5. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Karriereziele und Verhandlungserfolge | Info: www.dhvseminare.de

19.5. Online
DHV-Online-Seminar: Forschung visualisieren | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.5. Online
DHV-Online-Seminar: Planung und Gestaltung von virtuellen Lehrveranstaltungen (Teil 2) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

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

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

LABOR-MANAGEMENT

20.4.–24.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

26.4.–29.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Scientists in the Americas | Info: <https://lab-management.embo.org>

27.4.–29.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

28.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

3.5.–6.5. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info:
<https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-offline>

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

11.5.–13.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>



Termine 2022

20.04., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)
 27.04., 20:00 Uhr: Osnabrück (Lagerhalle e.V.)
 29.04., 20:00 Uhr: Aachen (Mörgens)
 08.05., 20:00 Uhr: Düsseldorf (zakk – Zentrum für Aktion, Kultur und Kommunikation)
 11.05., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)
 18.05., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)
 18.05., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)
 08.06., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

ONLINE

INNSBRUCK, Montag, 16. Mai, 17:00 Uhr
Zoom-Vortrag: Center for Chemistry and Biomedicine (CCB), Bernd Bodenmiller (Zürich):
Highly multiplexed imaging of tissues with subcellular resolution by imaging mass cytometry

In Krebsgeweben bilden Krebszellen zusammen mit Stroma- sowie Immunzellen ein dynamisches System, das die Expansion und Streuung der Krebszellen vorantreibt. Mit bildgebenden Verfahren versuchen Forscher die verschiedenen Zellen in den Tumoren aufzuspüren und ihre Funktion zu ergründen. Die bildgebende Massenspektroskopie nutzt hierzu Metall-Isotope mit definierter Masse. Gegenwärtig können Forscher mit der Technik mehr als 50 Antikörper und DNA-Proben gleichzeitig in Geweben visualisieren. In naher Zukunft sollen es schon mehr als 100 sein. Wie man aus der Datenflut biologisch relevante Aussagen extrahieren kann, erklärt **Bernd Bodenmiller** am 16. Mai in Innsbruck.



Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

LABOR-MANAGEMENT

11.5.–13.5. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

18.5.–19.5. Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining für Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

23.5.–25.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

1.6.–2.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org>

1.6.–3.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

7.6.–8.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

8.6.–10.6. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

14.6.–17.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

MIKROBIOLOGIE

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

MIKROSKOPIE

7.5.–8.5. Online (Münster)
Mikroskopierkurs der Klinik für Hautkrankheiten Münster – Entzündliche Dermatosen, kutane Neoplasien und mehr (mit virtueller Lehrplattform) | Info: www.ukm.de/index.php?id=hautklinik_veranstaltungen

15.5.–20.5. Heidelberg
EMBL Practical Course (Olympus): Advanced Fluorescence Imaging Techniques | Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

28.4.–29.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Genome Editing | Info: www.lab-academy.de

9.5.–13.5. Heidelberg
EMBL Course: Attacking Open Chromatin with ATAC Sequencing | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ata22-01

PCR

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

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

5.5.–6.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR Kurs | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr

ZELLEN UND GEWEBE

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

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

2.5.–6.5. Heidelberg
EMBL Course: Hands-on Flow Cytometry – Learning by Doing! | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/cyt22-01

1.6.–2.6. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

1.6. Online
Springer-Zertifikatskurs: Genetik und Zellkultur für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

SONSTIGES

4.5.–5.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Grundlagen und Wägetechnik | Info: <https://buchung.klinkner.de>

9.5.–10.5. Online
Lab-Academy-Kurs: Angewandte Biostatistik | Info: www.lab-academy.de

10.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Grundlagen und Wägetechnik | Info: <https://buchung.klinkner.de>

11.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Mess- und Prüfmittelüberwachung – Volumensmessmittel und Klimamonitoring | Info: <https://buchung.klinkner.de>

13.5. Frankfurt/M.
GDCh-Präsenzkurs: Design of Experiments (DoE) Workshop | Info: <https://gdch.academy/c/592/22>

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

10.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Laborumzüge effizient planen und durchführen | Info: <https://buchung.klinkner.de>

27.6.–28.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen, Vorträge, Seminare, Kolloquia 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,

Stellenanzeigen



Wir sind ein kleines Freiburger Unternehmen, das Testsysteme für die Autoimmundiagnostik und Infektionsserologie entwickelt, produziert und vertreibt.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum baldmöglichen Zeitpunkt

eine(n) Laborantin/en oder eine(n) MTA/BTA/CTA (m/w/d)

**für die Produktion und den Versand von Immunoassays
in Vollzeit (auch Teilzeit möglich)**

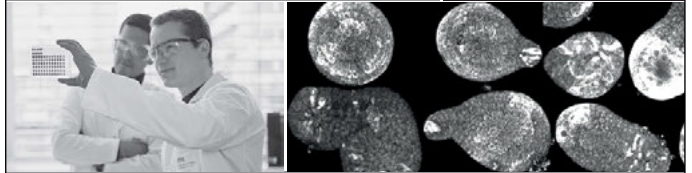
Die Tätigkeit umfasst die Produktion von Immunoassays und der dazugehörigen Reagenzien, das Abfüllen von Reagenzien, das Erstellen von Etiketten, die Etikettierung von Reagenzien, das Zusammenstellen (Konfektionieren) und die versandfertige Verpackung der Testkits.

Wünschenswert sind Erfahrungen bei der Durchführung von Immunoassays (z.B. ELISA, Line Immuno Assay etc.).

Wir bieten einen vielseitigen und interessanten Arbeitsplatz im kleinen, sympathischen Team. Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung an:

Frau Dr. Christiane Rasiah, **ravo Diagnostika GmbH**,
Oltmannsstr. 5, 79100 Freiburg, E-Mail: ch.rasiah@ravo.de
Internet: www.ravo.de

FMI

 Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research


INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease. Our research focuses on:

- > NEUROBIOLOGY
- > GENOME REGULATION
- > MULTICELLULAR SYSTEMS

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
May 1, 2022

Next deadline:
November 2022

www.fmi.ch

Affiliated Institute of the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

Einstiegchance für Absolventen der Biologie/Biotechnologie mit GMP-Fortbildung

M/W/D

Du suchst den Einstieg in die Biotechnologische Industrie im Bereich der Qualitätskontrolle? Perfekt! Denn für einen Impfstoffhersteller mit Standort zwischen Magdeburg und Leipzig suchen wir Mitarbeiter für die Qualitätskontrolle. Das Gute daran: Masterabsolventen sind ausdrücklich erwünscht.

Die Hauptaufgaben sind:

- Sicherung der gleichbleibenden Qualität bei der biotechnologischen Produktion von Arzneimitteln
- Batch Record Review der Herstellungs- und Prüfprotokolle
- Überwachung der GMP-gerechten Dokumentation und Dokumentationssysteme



✉ Hayat.Tajouait@hox.de

☎ +49 698700664 13





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 Nukleinsäuren 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

eurofins | Food Testing **Technische Assistenten (BTA/CTA/MTA) m/w/d**
Freiburg im Breisgau, unbefristet, in Vollzeit

Du möchtest dazu beitragen, die Welt jeden Tag ein bisschen besser und sicherer zu machen? Vielleicht sagt dir Eurofins noch nichts, doch wir sind jeden Tag an deiner Seite - von den Lebensmitteln, die wir essen, bis hin zu den Medikamenten, auf die wir uns verlassen. Eurofins steht für Wissenschaft mit Wirkung. Wir sind das führende Labor.


Deine Aufgabe ist die Analyse auf genetisch veränderte Organismen und Tierarten-differenzierungen und du stellst eine sorgfältige und schnelle Bearbeitung der eingehenden Proben sicher.

Wir bieten

- Kollegiale Arbeitsatmosphäre in einem Team aus jungen und erfahrenen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern
- Flache Hierarchien, kurze Entscheidungswege und schnelle Übernahme von Verantwortung durch vielfältige Aufgaben
- Wahlweise vermögenswirksame Leistungen (VL) oder einen Zuschuss zur RegioKarte (Netzkarte für den Regio- Verkehrsverbund Freiburg)
- Job Rad

Wenn wir dein Interesse geweckt haben, dann bewirb dich bitte unter Angabe deiner Gehaltsvorstellung und des frühestmöglichen Eintrittstermins mit unserem Online-Formular.

Weitere Infos & unser Online-Formular findest du hier:
<https://careers.eurofins.com/de>
Wir freuen uns auf deine Bewerbung!



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

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 Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE SERVICE TEIL (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

	Anzeigenschluss
Ausgabe 5-2022 (erscheint am 13.5.2022)	29.04.2022
Ausgabe 6-2022 (erscheint am 13.6.2022)	30.05.2022
Ausgabe 7/8-2022 (erscheint am 15.7.2022)	01.07.2022
Ausgabe 9-2022 (erscheint am 6.9.2022)	22.08.2022
Ausgabe 10-2022 (erscheint am 7.10.2022)	22.09.2022
Ausgabe 11-2022 (erscheint am 9.11.2022)	24.10.2022
Ausgabe 12-2022 (erscheint am 12.12.2022)	28.11.2022

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

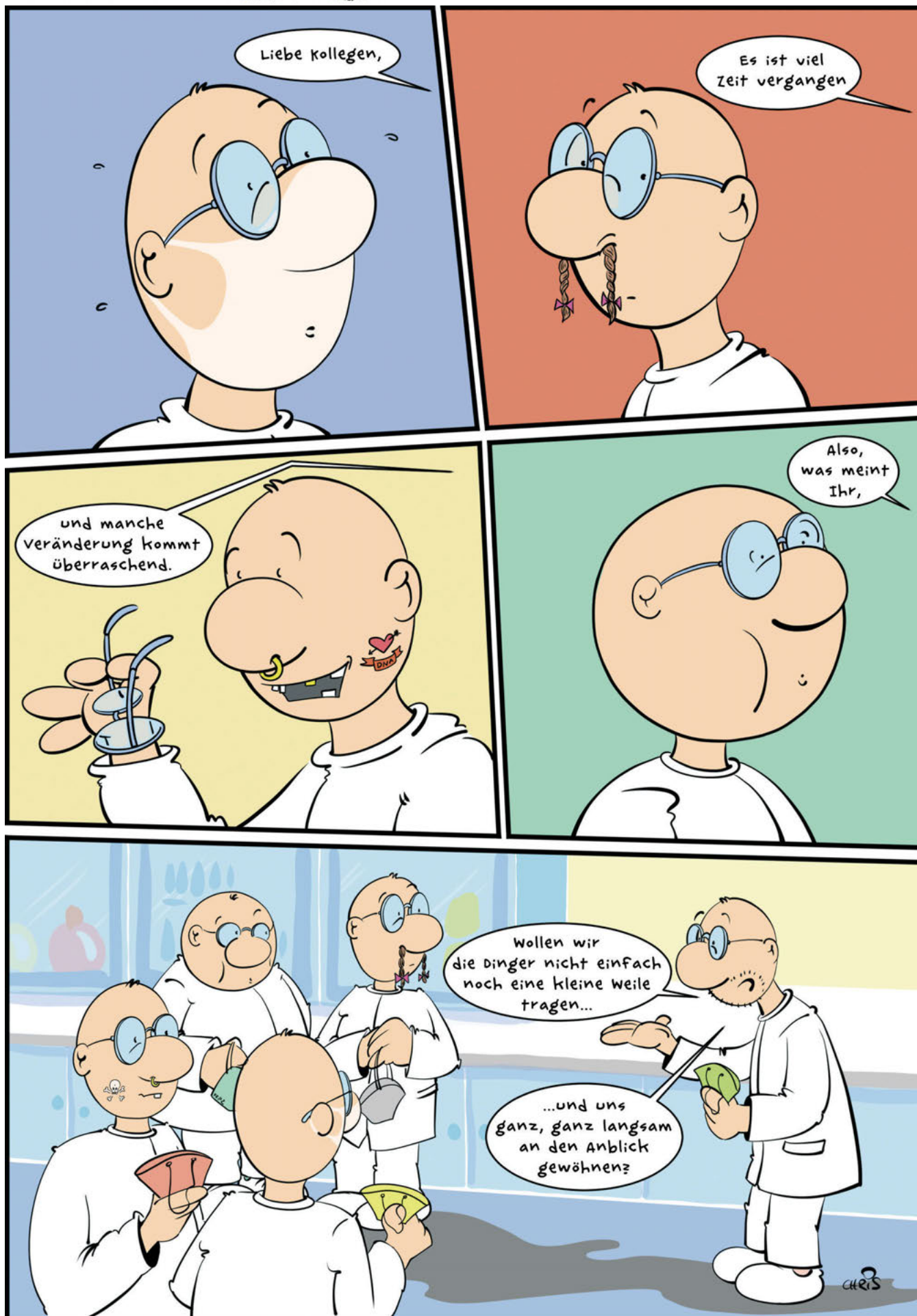
Online-Stellenmarkt

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 460,-

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 660,-
(Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 4 Premium-Anzeigen pro 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 Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zusenden. Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.
Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885, E-Mail: stellen@laborjournal.de





Extreme Fidelity in PCR.

Q5[®] High-Fidelity DNA Polymerase

NEBs Q5 High-Fidelity DNA Polymerase setzt den Industriestandard in der PCR und verbindet extreme Genauigkeit (>280× genauer als *Taq*) mit höchster Zuverlässigkeit! Im einzigartigen Reaktionspuffer zeigt Q5 eine exzellente Performance unabhängig vom GC-Gehalt des Templates sowie auf Amplikons bis 20 kb Länge. Dank besonders kurzer Elongationszeiten und PCR-Protokolle sparen Sie mit der Q5 Polymerase wertvolle Laborzeit. Auch erhältlich als praktische Master Mix- und Hot Start-Formulierung bietet Ihnen die Q5 DNA Polymerase „fidelity at its finest“!

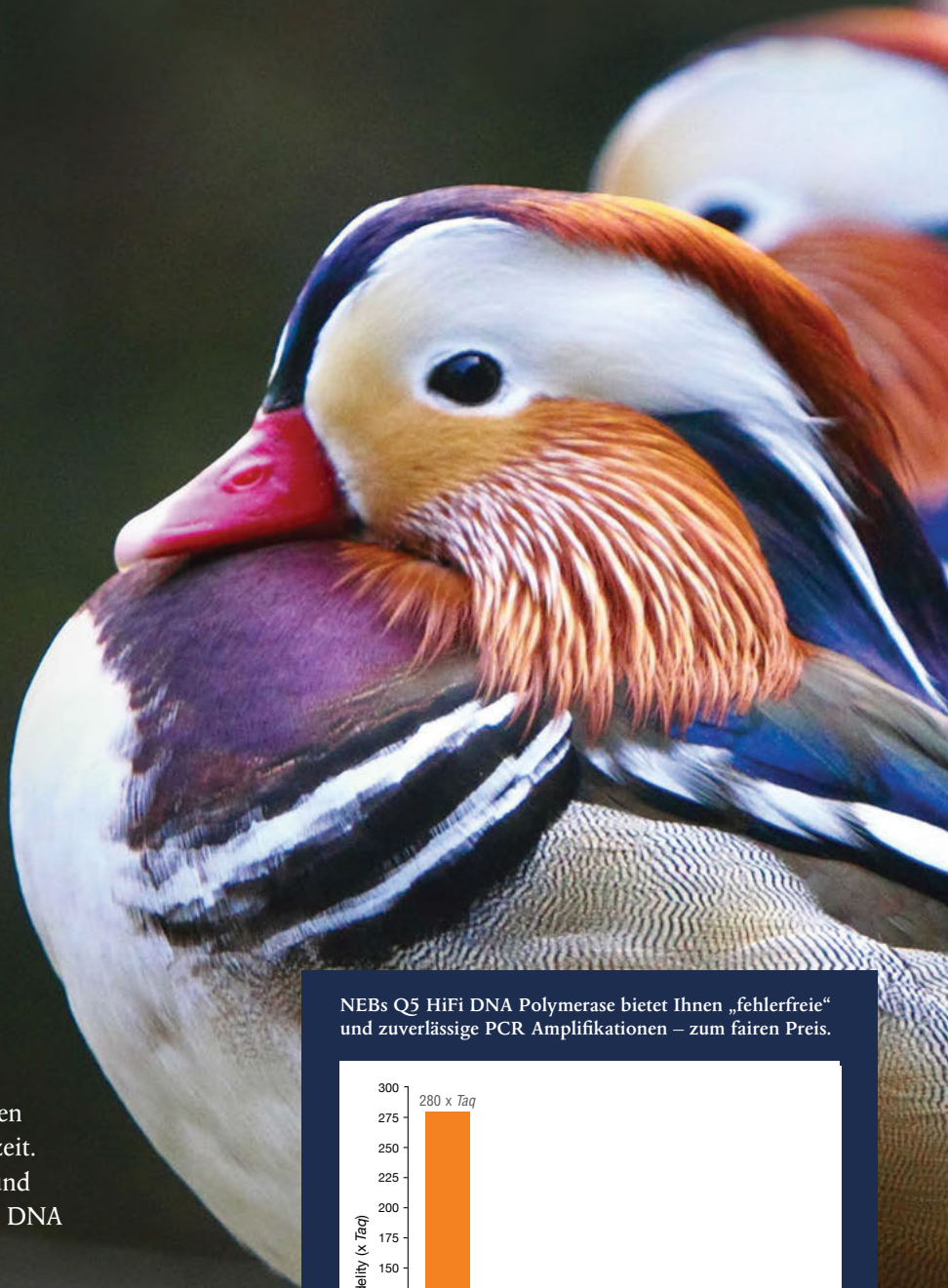


Alle Produktdetails, die Vorteile für Ihre Forschung sowie ein kostenfreies Testmuster* erhalten Sie unter:

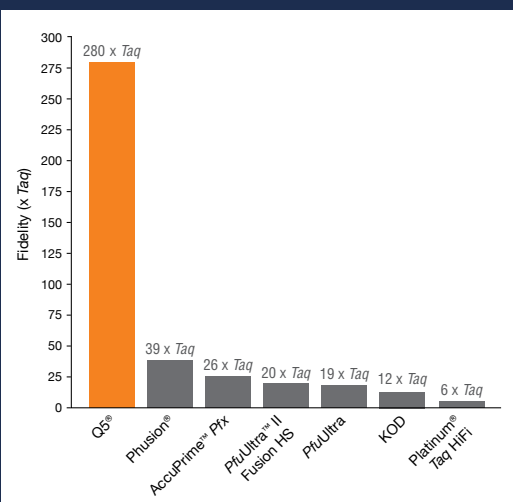
www.neb-online.de/Q5

* So lange der Vorrat reicht. Angebot ist begrenzt.

NEW ENGLAND BIOLABS[®], NEB[®] and Q5[®] are registered trademarks of New England Biolabs, Inc. PHUSION[®] is a registered trademark and property of Thermo Fisher Scientific. Phusion[®] DNA Polymerase was developed by Finnzymes Oy, now a part of Thermo Fisher Scientific. PFUULTRA[™] is a trademark of Agilent Technologies, Inc. PLATINUM[®] is a registered trademark of Life Technologies, Inc. ACCUPRIME[™] is a trademark of Life Technologies, Inc.



NEBs Q5 HiFi DNA Polymerase bietet Ihnen „fehlerfreie“ und zuverlässige PCR Amplifikationen – zum fairen Preis.



Q5 Polymerase ist >280 mal genauer als Taq DNA Polymerase. Warum sollten Sie sich mit weniger zufriedenen geben?

Die Mandarinente (*Aix galericulata*) ist in der chinesischen Kunst ein gebräuchliches Symbol für Treue und Genauigkeit (engl. „fidelity“).