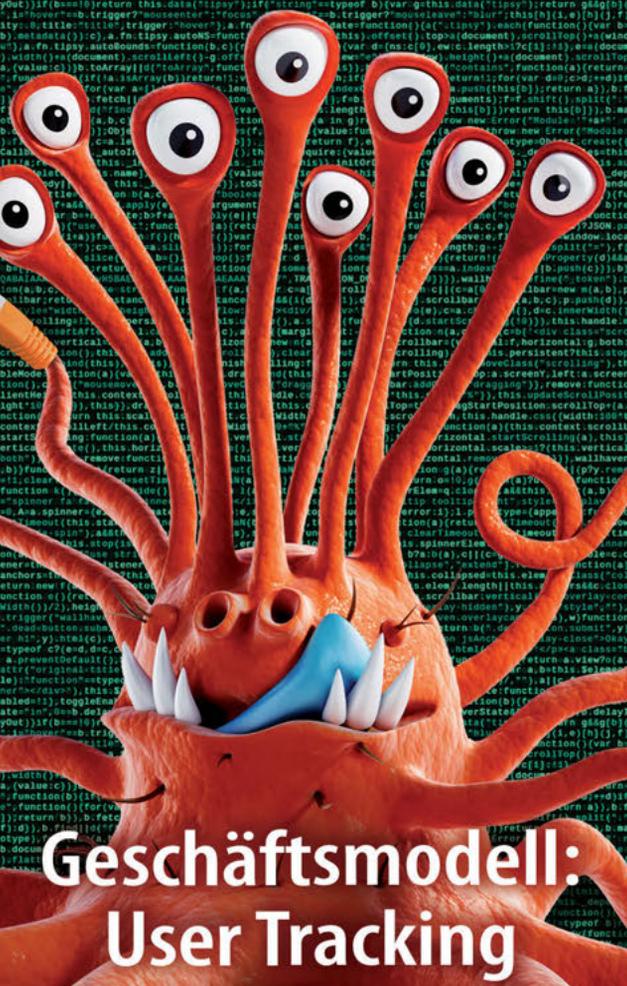




FORUM

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 5/2022

Im Corona-Gespräch
Eberhard
Bodenschatz



Geschäftsmodell: User Tracking

Verbreitete Datenkraken

MSCHÄRE RECH
Chromatogramme
Synonyme

ALLEN, ALLEN
Einzelmolekül-
Proteinsequenzierung

ES STICHT & SAUG
Tropfenzecken in
Deutschland

Gain a new perspective on tissue complexity

Explore complex tumor biology with Visium Spatial solutions

Envision cancer biology with multiple analytes

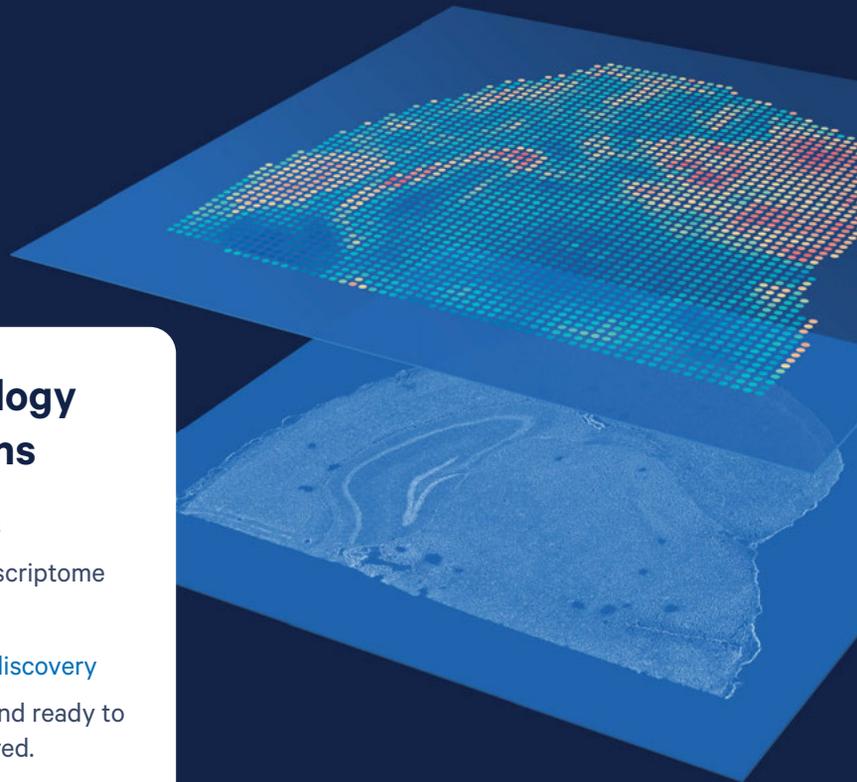
Simultaneously detect protein and whole transcriptome gene expression across entire tissue sections.

Accelerate biomarker and therapeutic target discovery

Efficient, streamlined workflow that is kitted and ready to use with no specialized instrumentation required.

Refine pathological annotations

Combine histological analysis and spatial gene expression data with easy-to-use software that can focus on any region of interest within a tissue section.



Contact us



10xgenomics.com/products/spatial-gene-expression

10x
GENOMICS



Foto: Ольга Щербакоса / AdobeStock; Montage: LJ



Liebe Leserinnen und Leser,

die meisten in unserer Redaktion betreiben Fitness und Sport nicht, um ihren Body zu „shapen“ oder zu „definieren“, sondern um ihren Körper in der bisher bekannten Form zu erhalten – wenigstens in grober Annäherung. Oder aber, um den in uns wohnenden und momentan nur ein wenig schlummern den Rückenschmerz daran zu hindern, wieder aufzuwachen und uns tagelang zu piesacken, bis der Physiotherapeut kommt.

Der Rückenschmerz ist der Fluch der sitzenden Bevölkerung. Und als wäre das alles nicht schon frustrierend genug, trifft man dann im Fitness-Studio auch noch auf junge Menschen, die Stunde um Stunde mit Selbstoptimierung beschäftigt sind – Hanteln stemmend, Bi- und Trizeps stählend, Bauch-Beine-Po, ... Eben alles, was der Körper – entschuldigend, der Body! – so hergibt. Zähneknirschend gestehen wir uns ein, dass sie doch ganz schön gut aussehen.

Im Gegensatz zu uns. Wir trösten uns dann mit: Wahre Schönheit kommt von innen. Oder: Wir haben lieber was im Kopf als auf den Armen. Aber das ist offensichtlich inzwischen kein Gegensatz mehr. Früher konnten die meisten Sportler und andere körperoptimierte Wesen keine zwei geraden Sätze in das Mikrofon stottern, das ihnen Sportreporter vor die Nase hielten. Heute ist das anders. Verdammst.

Und so bringt dann auch einer unserer Reporter folgenden Dialog, der eigentlich eher ein Monlog ist, aus dem „Fitness“ mit in die Redaktion. Ein junger, gutaussehender Mann, unter 30, kein Gramm Fett, freundliches

Gesicht trotz modischem Tali-Bart, wird von der jungen Fitnesstrainerin – gleiche Attribute wie der junge Mann da oben, bis auf den Bart – in den Gebrauch der Trainingsgeräte eingeführt.

Die Trainerin fragt den jungen Mann, was er denn bisher so gemacht habe, und hat dabei Trainingsmethoden im Sinn. Der junge Mann denkt aber wohl, er sei aufgefordert worden, sein Leben zu erzählen. Also legt er los:

„Nach dem Abitur bin ich erst mal ein Jahr in der Welt herumgereist. Zuerst Südostasien – so wie alle Abiturienten: Vietnam, Laos, Thailand und so. Dann Sri Lanka, später Indonesien. Dort bin ich etwas länger geblieben. Da hatte ich nämlich eine Freundin. Das ging etwa drei Monate. In Australien hab' ich dann ziemlich viel gejobbt, damit ich mir die Reise nach Neuseeland leisten kann. Ich hab' im Service, auf dem Bau und auf einer Farm

wenn es nur im Kopf ist. Aber bis zum Enkel sind's noch 30 Jahre.

Nebenbei sei erwähnt, dass der Junge aus dem „Fitness“ wahrscheinlich einen ökologischen Fußabdruck wie eine senegalesische Kleinstadt hat. Es sei denn, er wäre gelaufen und geschwommen – was bei aller Selbstoptimierung doch eher unwahrscheinlich ist.

Kann man die Welt nicht auch anders erleben? Ist es nicht eher seltsam, wenn man den Pancake-Trail in Vietnam besser kennt als die Eifel, den Darß oder den Spessart? Liegt es nur am besseren Wetter in Übersee? Das heiße Wetter soll ja jetzt auf uns zukommen, dann könnten wir ja eigentlich im Land bleiben.

Oder wenigstens in den Nachbarländern. Es gibt rings um uns herum traumhaft schöne Landschaften, und der Europäer soll ja gemeinhin auch ganz nett und oft sogar gastfreundlich sein.

Ein Tipp aus der Redaktion: Fahrradreisen. Sie buchen eine Radreise, die Reisegesellschaft organisiert für Sie die Hotels und sorgt dafür, dass Ihr Gepäck immer schon am nächsten Ziel ist,

wenn Sie dort ankommen. Die Routen sind meistens für das Fahrradfahren optimiert. Sie bekommen Kartenmaterial und fahren individuell von Ziel zu Ziel.

Von den meisten Menschen unbemerkt hat die EU in Fahrradwege investiert. Zum Beispiel in Radwege namens EuroVelo (*Karte unten links*). Davon gibt es 17 und die durchziehen inzwischen ganz Europa. Oder auch der Alpe-Adria-Radweg von Salzburg ans Mittelmeer. Der läuft über eine lange Strecke auf einer ehemaligen Bahntrasse und ist mit EU-Geldern zum reinen Fahrradweg ausgebaut. Keine Autos, keine Fußgänger, dafür spektakuläre Alpen, Viadukte, Tunnel und der Tagliamento, der letzte naturbelassene Alpenfluss. Nach sechs bis acht Tagen Alpenüberquerung lassen Sie Ihre Füße im Mittelmeer abkühlen und sich später zurück nach Salzburg bringen.

Wenn Sie also für den Urlaub noch keinen Flug gebucht haben, ...



gearbeitet. Das war zwar hart, aber es ist einfach toll, wenn Du ein Land wirklich von innen kennenlernst. Ach ja, dann noch Mittelamerika, und jetzt wieder hier. Vielleicht studiere ich ja irgendwas. Mal sehen. Und Du?“

„Vietnam,“ entgegnet die Trainerin etwas kleinlaut. „So wie alle.“

Wir in der Redaktion fragen uns seither, was solche Leute machen, wenn sie mal älter sind. Zum Mond fliegen? Alle Reisen gemacht, alle Abenteuer bestanden, alles gesehen, gegessen und gerochen. Was bleibt dann? Und wird das, was dann noch bleibt, nicht sehr teuer, so wie zum Mond fliegen?

Es ist schließlich anstrengend, von und in der Erinnerung zu leben – und oft auch unbefriedigend. Da bräuchte man schon Enkel, die einem auf dem Schoß sitzen und begeistert zuhören, wenn man ein selbst erlebtes Abenteuer nach dem anderen erzählt. So manches auch zweimal oder öfter. Dann reist man noch mal und ist wieder unterwegs, auch





NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Bacillus-Schädel“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Citation Delivery Vehicles
- 12 Frisch gepreist: Paul-Martini-Preis / Otto-Warburg-Medaille / Deutscher Krebspreis

HINTERGRUND



- 14 **Patienten und Forscher im Schattenreich: Das Chronische Müdigkeitssyndrom (ME/CFS)**
- 22 Geschäftsmodell „User Tracking“: Verlage als Datenkraken
- 26 Im Corona-Gespräch: Eberhard Bodenschatz (Göttingen) über Aerosole und den Schutz von FFP2-Masken

SERIEN

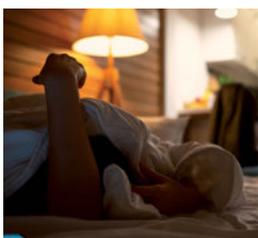


- 29 Erlebnisse einer TA (153): Das neongrüne Portal
- 30 Wissenschaftsnarr (47): Mehr Handy, mehr Dicke?
- 43 Wirkstoff des Monats (25): Olipudase alfa

JOURNAL-CLUB



- 33 Journal Club kompakt
- 34 **Citizen Science in Stuttgart: Es krabbelt, sticht und saugt – Tropenzecken in Deutschland**
- 36 Strukturbiologie in Villigen (Schweiz): Aufgeklärter Ionenkanal in Stäbchen der Wirbeltiernetzhaut
- 38 Chemische Ökologie in Regensburg: Sexappeal von Wespenmännchen
- 40 Stichwort des Monats: Cellulosom
- 41 Schöne Biologie: Unschärfe Bindeglieder



Das Chronische Müdigkeitssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) ist schon seit Jahren beschrieben, bekommt aber durch Long- und Post-COVID neue Aufmerksamkeit. Viele Betroffene sind von einem normalen Leben weit entfernt und erhalten nicht ausreichend Hilfe. Seite 14



Zecken breiten sich in Deutschland immer weiter aus. Neben der Auwaldzecke, die es bis in die nördlichen Bundesländer geschafft hat, krabbelt nun auch eine eingeschleppte Tropenzecke durch heimische Gefilde – und hat dabei ganz neue Pathogene im Gepäck. Mit der Hilfe der Bevölkerung bleiben Zecken-Forscher den Tieren auf den Fersen. Seite 34

Verlage als Datenkraken

Kommerzielle Wissenschaftsverlage stellen seit Jahren ihr Geschäftsmodell um: Sie handeln mit Nutzerdaten. Wissenschaftler sind sich dessen selten bewusst. Wer entscheidet in Zukunft über Richtung und Politik öffentlich finanzierter Forschung? Ist die Wissenschaftsfreiheit in Gefahr? **Ab Seite 22**

WIRTSCHAFT



- 42 Wirtschafts-News
- 44 Allergen-Immuntherapie: Viele Studien, wenige Zulassungen
- 48 Firmenporträt: Ribbon Biolabs (Wien)
- 50 Produktübersicht: Library-Präparations-Kits für das Next Generation Sequencing (NGS)
- 59 Neue Produkte

METHODEN



- 60 Tipps und Tricks: KanBan-System verhindert Material-Engpässe
- 61 Tipps und Tricks: Quantifizierung von Amplikons in Gelen
- 62 Neulich an der Bench: Künstliches Transkriptionssystem
- 64 **Methoden-Special: Next Generation Protein Sequencing**

BUCH ET AL.



- 68 Ein Stück Weltgeschichte *Projekt Lightspeed* von Joe Miller mit Özlem Türeci und Uğur Şahin
- 69 Vom Anfang bis zum Schluss *Abschied von Hermine* von Jasmin Schreiber

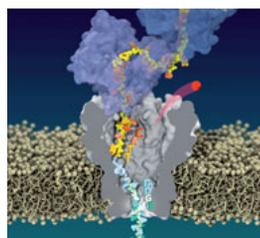
SONSTIGES



- 21 Preisrätsel: Die verkannte Breckleberin
- 41 Impressum
- 76 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 70 Kongresse
- 72 Fortbildungen
- 74 Stellenmarkt



Die Massenspektrometrie-basierte Proteinsequenzierung kommt ins Schleudern, wenn ein Protein nur in kleinen Mengen in der Zelle vorkommt. Dann schlägt die Stunde der Einzelmolekül-Proteinsequenzier-Techniken. Ihr aussichtsreichster Vertreter ist die Nanoporen-Sequenzierung. **Seite 64**

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Ch
romat
ogra
phie

Selektivität

Richtig trennen geht nur mit **ROTH.**

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

Jetzt bestellen:
carloth.de

Ihr Partner für die
Chromatographie.

ROTH[®]
CARL



©goetzinger+komplizen

Bacillus-Schädel

Man erwartet wohl kaum, einem Schädel in die leeren Augenhöhlen zu schauen, wenn man Bakterienproben ausplattiert. Denn wer kann schließlich damit rechnen, dass Bacillus zu einer Kolonie wächst wie diejenige rechts – statt wie diejenige unten.

(Gesehen und fotografiert von Abdelrazek Elgohary, Sun Pharma Kairo)



Forscher Ernst

von Rafael Florés

EINES TAGES HIELT ES ERNST FÜR EINE GUTE IDEE, DIE COACHING-METHODEN EINES FUßBALLTRAINERS BEI DER BETREUUNG SEINES STUDENTEN AUSZUPROBIEREN ...





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

Stellen Sie sich vor, durch unglückliche Umstände ist ein feines Manuskript aus Ihrer Gruppe in einem dieser unsäglichen Raubjournale gelandet. Klar, Sie werden sagen: „Nie! Niemals kann mir das passieren!“ Das hoffen wir natürlich für Sie. Aber bekanntlich ist der Teufel ein Eichhörnchen – und wer weiß schon, ob nicht während Ihres Sabbaticals ein ahnungsloser Mitarbeiter ... Oder so ähnlich ...

Lassen wir uns also einfach mal gedanklich auf dieses Szenario ein: Ungewollt ist Ihr Paper bei einem Raubjournal gelandet – das Kind liegt also im Brunnen. Wie kriegen Sie es da jetzt wieder heraus? Denn dass Sie es da wieder heraus haben wollen, ist klar. Zwar wirbt „Ihr“ Raubjournal damit, dass es in den einschlägigen Literaturdatenbanken wie Web of Science und Co. enthalten ist – aber das ist glatt gelogen. Und da „Ihr“ Raubverlag zudem auch keine müde Sekunde darauf verwendet, dass die veröffentlichten Artikel – beispielsweise via Suchmaschinenoptimierung (SEO) – möglichst leicht online auffindbar sind, stellen Sie mit Erschrecken fest: Ihr Paper ist so gut wie unsichtbar! Und wenn es kaum jemand registriert, wie soll es dann angemessen zitiert werden?

Klarer Fall, also: Sie wollen das Paper zurückziehen. Doch der Verlag steckt Ihren Anfragen und Bitten zum Trotz einfach den Kopf in den Sand. Null Reaktion!

Was könnten Sie jetzt tun? Das Manuskript einfach noch mal bei einem seriösen Journal einreichen? Immerhin schreiben die „Räuber“, dass alle Artikel unter Creative-Commons-Lizenz verfügbar sind – womit wenigstens kein Urheberrecht verletzt würde. Aber würden Sie unabhängig davon mit einer derartigen Doppelveröffentlichung nicht die gängige Publikationsethik verletzen? Wohl schon.

Vielleicht wäre dies allerdings nicht ganz so schlimm, wenn Sie das Paper zusätzlich auf einem Preprint-Server zur Verfügung stellen. Sicher, die akzeptieren Beiträge in aller Regel nur, bevor sie von einer Zeitschrift angenommen werden. Aber vielleicht, in solch einem Fall ...

Sie sehen, es gibt keinen Königsweg, auf dem Sie Ihre wertvolle Forschungsarbeit den Klauen eines Raubverlags wieder entreißen können. Momentan bleiben nur „kreative Lösungen“. Aber Glück im Unglück, gerade dafür ist die Forscherzunft ja bekannt. Oder?

Ralf Neumann

Fokussiert

Unlautere Artikel-Agenturen

Zitatesammeln per Vehikel

Raubverlage (Predatory Publishers), Entführte Journale (Hijacked Journals), Papiermühlen (Paper Mills), ... – die Artenvielfalt der betrügerischen „Unternehmungen“, um Profit aus dem wissenschaftlichen Publikationssystem zu ergaunern, nimmt zu. Die neueste „Geschäftsidee“: Zitate-Lieferfahrzeuge (Citation Delivery Vehicles).

Anfang des Jahres machte auf der Diskussionsplattform PubPeer ein User mit Pseudonym „Hoya camphorifolia“ anhand eines Papers chinesischer Autoren auf eine offenbar bereits verbreitete Strategie des unlauteren Zitatevermehrers aufmerksam (*J. Mater. Sci.: Mater. Electron.*, doi: 10.1007/s10854-021-05437-0). Konkret störte er sich an dem folgenden Schlusssatz des Artikels:

„Diese Arbeit erweitert den Anwendungsbereich der persistenten Materialien auf das Feld der Photokatalyse und bietet neue Einblicke in andere Bereiche, wie etwa die Abwasserbehandlung [46-48], die Elektrokatalyse [49-51] und die Photokatalyse [52-55].“

Die in den Referenzen 46 bis 55 aufgelisteten Veröffentlichungen stammen ebenfalls allesamt von chinesischen Gruppen – und haben mit dem Inhalt des Papers rein gar nichts zu tun. Laut „Hoya camphorifolia“ dient der nichtssagende Schlusssatz einzig als „Citation Delivery Vehicle“, um die Referenzen an das Paper kleben zu können – und damit die Zitatekonten von deren Autoren anzuheben.

Ein anderer PubPeer-User mit Pseudonym „Oriensubulitermes inanis“ erklärte darauf im Detail, wie solche „Vehikel-Geschäfte“ mit irrelevanten Referenzen funktionieren. Zunächst stellt er klar:

„In dem Land, aus dem das Paper und diejenigen in den Referenzlisten stammen, erhalten Autoren einen finanziellen Bonus von ihrer Universität, wenn sich eine ihrer Arbeiten zu einem sogenannten ‚ESI Highly Cited Paper‘ entwickelt.“ („ESI“ steht für Essential Science Indicators.) Und dann erklärt er im Detail, wie man sich ein „ESI Highly Cited Paper“ konkret „beschaffen“ kann:

Nach der Veröffentlichung eines Papers erscheint eine E-Mail mit dem Betreff „Wir können Ihnen helfen, Ihre Veröffentlichung zur vielzitierten Arbeit zu machen“ in Ihrem Postfach. Schlagen Sie ein, nimmt eine Vermittler-Agentur die Veröffentlichung in ihren umfangreichen Artikel-Pool auf – wofür Sie natürlich eine ordentliche Gebühr bezahlen.

Die Agentur gibt Ihnen dann vor, welche Paper aus deren Pool Sie im nächsten eigenen Artikel zitieren sollen. Diese haben kaum mit dem Thema Ihrer Veröffentlichung zu tun, allenfalls lassen sie sich unter breiten Feldern wie „Materialwissenschaft“ oder „Katalyse“ subsumieren. Verankert werden diese Referenzen völlig willkürlich in der Einleitung oder im Schlussteil – und zwar meist gebündelt, da so nur wenige Leser darauf achten.

Haben Sie das gemacht, werden die Vermittler künftig andere Gruppen aus dem Pool auffordern, Ihre Veröffentlichungen ebenso sinnfrei in deren Publikationen zu zitieren. Für diese garantiert die Agentur Ihnen jeweils eine gewisse Anzahl von Zitaten, die sie Ihnen innerhalb eines bestimmten Zeitraums auf diese Weise „besorgt“.

Auf diese Weise webt die Agentur mit der Zeit ein sorgfältig konzipiertes und kaum aufspürbares Netzwerk, das multiplen Benefit generiert: Die Agentur kassiert von den Wissenschaftlern die Eintrittsgebühr in den Paper-Pool; die Zitierzahlen der Autoren steigen, wofür diese wiederum Geld und Ruhm einstreichen; die Forschungseinrichtungen können mit stark zitierten Papern aufwarten; und die Zeitschriften profitieren von höheren Impact-Faktoren.

Allein auf der Strecke bleibt die Wissenschaft.

Die einzige Hoffnung ist, dass unlautere Praktiken wie diese das ganze Fass eines Tages endgültig zum Überlaufen bringen. Schließlich sorgen sie dafür, dass man bibliometrischen Daten immer weniger vertrauen kann – weshalb man sie irgendwann womöglich komplett über Bord kippt, wenn es um die Evaluation von Forschungsleistungen geht. Und das wiederum könnte der Wissenschaft guttun.

Ralf Neumann



Illustr.: siridhata



MESSE
MÜNCHEN

M₄

E

E

T

S₃

MA

R

T

I₅

DE

A

S₃

NEUES DENKEN FÜR DAS LABOR DER ZUKUNFT.

Was auch immer die Zukunft bringt, auf der analytica erfahren Sie es zuerst: die 28. Weltleitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica conference zeigt den Weg zum vernetzten Labor. Aussteller, Fachpublikum und Experten aus aller Welt präsentieren und diskutieren konkrete Lösungen, relevante Produktinnovationen und digitale Visionen. Kommen Sie in das größte Labor der Welt: [analytica.de](https://www.analytica.de)



analytica

we create lab

21.–24. Juni 2022 | *analytica*
21.–23. Juni 2022 | *analytica conference*

Frisch gepreist

Paul-Martini-Preis

Molekular gegen seltene Tumoren

Jedes Jahr spendiert die Paul-Martini-Stiftung mit ihrem gleichnamigen Preis 50.000 Euro für „herausragende Leistungen in der klinisch-therapeutischen Arzneimittelforschung“. In diesem Jahr überzeugten **Stefan Fröhling** und **Hanno Glimm** die Jury. Fröhling ist Direktor der Abteilung „Translationale Medizinische Onkologie“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) und fungiert dort als Geschäftsführer des Forschungsministeriums-geförderten Nationalen Centrus für Tumorerkrankungen (NCT). Glimm arbeitet ebenfalls im Rahmen des NCT als Professor für „Translationale Medizinische Onkologie“ am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.

Ausgezeichnet werden beide laut Stiftung für ihre Erkenntnisse zu neuen Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten bei Erkrankungen mit seltenen Krebsarten. Erst im November



Stefan Fröhling (li.), Hanno Glimm
Fotos: NCT Heidelberg, NCT Dresden (A. Wirsig)

veröffentlichten sie als Seniorautoren eine großangelegte Beobachtungsstudie, in der ein Konsortium mehrerer Gruppen die molekularen Profile von über 1.300 Patienten mit seltenen Krebsarten analysierte (*Cancer Discov.* 11(11): 2780-95). Aus den resultierenden

Biomarker-Profilen entwickelten sie für 88 Prozent der Fälle evidenzbasierte Empfehlungen für diagnostische Bewertung, genetische Beratung und experimentelle Behandlung. Bei 362 Patienten führten die Ärzteteams anschließend die empfohlenen Therapien durch – und erzielten damit im Mittel deutlich verbesserte Behandlungsergebnisse als mit herkömmlichen Therapien. Beispielsweise konnten sie bei über einem Drittel der Patienten die progressionsfreie Überlebensrate signifikant erhöhen.

Damit sehen Glimm, Fröhling und ihre Partner den „Proof of Concept“ erbracht, dass „eine Ganzgenom-, Exom- und RNA-Sequenzierung molekular orientierte Behandlungen ermöglicht, die bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit fortgeschrittenen seltenen Krebserkrankungen zu klinischem Nutzen führt.“ -RN-

Otto-Warburg-Medaille

Gefäßzellen und RNA

Die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) ehrt die Herz-Kreislauf-Forscherin **Stefanie Dimmeler** mit der Otto-Warburg-Medaille samt einem Preisgeld von 25.000 Euro.

Dimmeler ist Direktorin des Instituts für Kardiovaskuläre Regeneration im Zentrum für Molekulare Medizin der Universität Frankfurt am Main. Mit ihrer Gruppe arbeitet sie am grundlegenden Verständnis von Funktion und Fehlfunktion des Herz-Kreislauf-Systems – und nutzt dazu inzwischen auch die Einzelzell-RNA-Sequenzierung. Damit zeigten Dimmeler *et al.* etwa kürzlich, dass Endothelzellen nach einem Herzinfarkt zunächst einen vorübergehenden mesenchymalen Phänotyp aufweisen, in späteren Stadien jedoch kein langfristiges mesenchymales Schicksal annehmen (*Nat. Commun.* 12(1): 681). Dieser Prozess, den sie als „Endothelial to Mesenchymal Activation“ (EndMA) bezeichnen, scheint für die erfolgreiche Regeneration des geschädigten Gewebes notwendig zu sein. -RN-



Stefanie Dimmeler
Foto: Uwe Dettmar

Deutscher Krebspreis

Leber und Hirn

Gleich zwei Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg erhalten den diesjährigen Deutschen Krebspreis: **Mathias Heikenwälder** in der Kategorie „Experimentelle Forschung“, **Frank Winkler** in der Sparte „Translationale Forschung“.

Heikenwälder beschrieb erstmals Prozesse, mit denen Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren zunächst chronische Entzündungen und dann Leberkrebs verursachen. Ebenso konnte er mit seiner Gruppe molekulare Mechanismen identifizieren, durch die Darmkrebs in die Leber metastasiert – und weiterhin zeigen, wie der Übergang von einer Fettleber zu Leberkrebs durch Blutplättchen und T-Zellen mitgesteuert wird.

Winkler dagegen hat seinen Fokus auf Hirntumoren gerichtet – insbesondere auf das Problem, warum sie so schlecht auf gängige Therapieformen ansprechen. Mit seinem Team fand er heraus, dass Glioblastom-Zellen über lange Zellfortsätze miteinander kommunizieren und Stoffe austauschen – und sich darüber einer Strahlen- oder Chemotherapie entziehen können. Gleichzeitig empfangen sie direkte Signale von gesunden Nervenzellen, wodurch das Tumorstadium fatalerweise nochmals angefeuert wird. -RN-

Geld kompakt

» **Laura De Laporte** vom DWI – Leibniz-Institut für Interaktive Materialien in Aachen erhält von der **Werner-Siemens-Stiftung** rund 10 Millionen Euro für ihr Projekt „TriggerINK“. Mit ihrer Gruppe will sie **Bio-Tinte** für eine neue **4D-Druck-Technologie** entwickeln, um Ersatz für beschädigten **Knorpel** herzustellen. Im Unterschied zum 3D-Druck soll die Tinte Komponenten enthalten, die – als vierte Dimension – zu gewünschten Zeiten auf äußere Reize bioaktive Stoffe freisetzen können.

» Ab August fördert das **Land Nordrhein-Westfalen** fünf Forschungsnetzwerke über vier Jahre lang mit insgesamt 81,2 Millionen Euro. Zwei davon arbeiten „biomedizinisch“:

» „iBehave“ untersucht, welche Prozesse bei **Verhaltensentscheidungen** im Gehirn ablaufen (Federführung: **Ilona Grunwald Kadow**, Uni Bonn);

» „CANTAR“ will mit neuen Substanzen **Tumor-antriebende Signalwege** und **Immune-Escape-Mechanismen** unterbinden (Federführung: **Henning Walczak**, Uni Köln). -RN-



FLEXIBEL. KOMPAKT. UNKOMPLIZIERT.

VANTAstar™

Entwickelt, um Ihnen die Assay-Optimierung zu erleichtern: Unser neuester Microplate Reader liefert bestmögliche Datenqualität und Flexibilität - ganz ohne zusätzliche Anpassungen.

- Optimale Messeinstellungen durch die EDR-Technologie
- Maximale Leistung und Flexibilität dank LVF Monochromatoren™
- Automatische Crosstalk-Reduktion für beste Lumineszenz-Daten
- Blitzschnelle Absorptionsspektren
- Budgetfreundlicher und kompakter Allrounder
- Zuverlässigkeit - Made in Germany



Foto: Adobe Stock/Dragana Gordic (Ausschnitt)

DAS CHRONISCHE MÜDIGKEITSSYNDROM (ME/CFS)

Patienten und Forscher im Schattenreich

Long-Covid und Post-COVID lassen die Welt aufhorchen. Postvirale Erschöpfung bis hin zu schweren neurologischen Einschränkungen sind aber schon seit Jahrzehnten beschrieben – und waren auch vor der Pandemie nicht selten. Viele Betroffene sind von einem normalen Leben weit entfernt.

„Krebs scheint für viele das ultimativ Schlimmste zu sein, und man darf nichts damit vergleichen“, schreibt Vanessa im Messenger. Einige Zeilen später gibt sie zu bedenken: „Damit sollen Krebserkrankungen keinesfalls verharmlost werden, doch wenn man an Krebs stirbt, kann man vorher oft noch etwas Schönes machen; Musik hören und die Familie um sich haben. Mit schwerster ME liegen Betroffene im Dunkeln, ohne Geräusche, ohne Berührung, können keine Person im Raum ertragen. Es ist ein grausamer und einsamer, oft sehr langsamer Tod. Für einige ohne Palliativmedizin. Ohne Schmerzmittel.“ Ihr gehe es nicht um einen „Wettbewerb“ um das größere Leiden. Lediglich um ein Bewusstsein dafür, dass ME noch immer verharmlost und unterschätzt wird.

ME, das steht für Myalgische Enzephalomyelitis. Dem Namen nach also eine Entzündung des zentralen Nervensystems verbunden

mit Muskelschmerzen. Über eine passende Bezeichnung für diese Erkrankung wird seit Jahrzehnten diskutiert; besser bekannt sein dürfte sie als „chronisches Erschöpfungssyndrom“ oder Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Wer nach wissenschaftlichen Publikationen zum Thema sucht, fährt am besten mit der Abkürzung ME/CFS. Vanessa ist seit fünf Jahren selbst von dieser Erkrankung betroffen, doch es dauerte über zwei Jahre, bis die Diagnose gestellt wurde. Vergleichsweise schnell sei das, stellt sie fest. Telefonieren kostet sie zu viel Kraft, also kommunizieren wir über Textnachrichten.

Projektantrag mit Krebs & Co.

Vielleicht erscheint manch einer Leserin oder manch einem Leser der emotional gefärbte Einstieg mit den Worten einer Betroffenen unangebracht. Doch welche Stimmung

erzeugt denn ein durchschnittlicher Projektantrag bei den Gutachtern? Denken wir uns eine Molekularbiologin, die einen Rezeptor im Darm von *Caenorhabditis elegans* erforscht. Mit großer Wahrscheinlichkeit wird sie im Projektantrag erklären, dass ja auch bei irgendeiner Krebserkrankung genau dieses Protein überexprimiert oder mutiert ist. Es wird eine Statistik zitiert, wie viele Menschen jährlich daran versterben. Und: Jeder von uns kennt jemanden, der an Krebs erkrankt ist oder war. Das Forschungsvorhaben muss wichtig sein!

Ist das Projekt bewilligt und das Paper geschrieben, gibt es eine Pressemitteilung. „Meilenstein der Krebsforschung: Zellulärer Schalter entschlüsselt“ – oder so ähnlich. Der Verweis auf die klinische Relevanz in Sachen Krebsforschung, mag sie auch noch so weit hergeholt sein, bringt nicht nur mediale Aufmerksamkeit, sondern erhöht auch die

Zitierzahlen, wie wir regelmäßig in unseren Publikationsanalysen feststellen.

Dies soll keine Kritik an der Krebsforschung und der Entwicklung neuer Tumortherapien sein – denn die brauchen wir! Doch warum muss sich die Grundlagenforschung anscheinend immer über Krebs (oder alternativ auch Parkinson und Alzheimer) rechtfertigen? Andererseits hat jemand, der weniger populäre Erkrankungen klinisch erforschen will, kaum Chancen, in einer Förderung neben den schwergewichtigen Volkskrankheiten beim „Casting“ zu glänzen.

„Wir hätten gern die gleiche Versorgung wie Krebspatienten“

Dass wissenschaftliche Ressourcen begrenzt sind und seltene Erkrankungen schwerer zu erforschen, leuchtet ein. Die Prävalenz für ME/CFS aber liegt, je nach Schätzung, zwischen 0,2 und 0,9 Prozent. Es ist also, so sehen es die Betroffenen, keine seltene, sondern eine ignorierte Erkrankung. In Deutschland könnten etwa 300.000 Menschen unter ME/CFS leiden, viele davon ohne offizielle Diagnose und adäquate medizinische Begleitung.

Demnach wäre die Zahl etwa doppelt so hoch wie die der Multiple-Sklerose-Patienten im Land. Darunter Menschen mit Symptomen, die sie komplett von einem normalen Alltag oder auch nur der Begegnung mit Freunden abschneiden. In diesem Lichte ist es wohl verständlich, dass manch einer mit ME/CFS lieber eine gut erforschte Krebserkrankung hätte, mit der Hoffnung auf Heilung oder aber der Aussicht, noch eine gewisse Zeit am Leben teilhaben zu können. Und trotzdem, so berichtet Vanessa, gebe es in sozialen Medien auch schon mal einen Shitstorm gegen Betroffene, die solch einen Wunsch äußern. „Niemand will Krebs“, stellt Vanessa klar, „aber wir hätten gern die gleiche Versorgung wie Krebspatienten.“

Wer an ME/CFS erkrankt, hatte kurz zuvor meist eine Infektion. Besonders häufig taucht in den Berichten das Pfeiffersche Drüsenfieber auf, sodass das Epstein-Barr-Virus (EBV) als einer der Hauptverdächtigen gilt. Auch andere Herpesviren und Influenzaviren sind als Auslöser bekannt, vielleicht kann sogar eine beliebige Infektion zu ME/CFS führen.

Wer die Bezeichnung ME/CFS hört, denkt möglicherweise zunächst nur an „Erschöp-

fung“. Tatsächlich ist postvirale Erschöpfung nichts Ungewöhnliches. Wer nach einer Erkältung noch einige Wochen kurzatmig ist oder sich nach einer heftigen Grippe auch zwei Monate später noch schlapp fühlt, hat deswegen also noch kein ME/CFS. „Es gibt klare Ausschlusskriterien für ME/CFS, und zu den Einschlusskriterien gehört per Definition eine lang anhaltende Symptomatik über mindestens sechs Monate“, erklärt der Kinderarzt Herbert Renz-Polster. Er selbst erkrankte 2016 an ME/CFS, bei ihm war wohl eine Infektion mit einem Influenzavirus der Auslöser. Eigentlich beschäftigt er sich mit der kindlichen Entwicklung, unter anderem am Mannheimer Institut für Public Health (MIPH) der Universität Heidelberg, und ist Autor mehrerer Bücher hierzu. Seit der Erkrankung verfolgt er aber auch die Forschung an ME/CFS und wirkt auch zu diesem Thema an Artikeln und Lehrbüchern mit.

Zudem sitzt Renz-Polster im ärztlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS. Ein verbreitetes Missverständnis, das viele mit ME/CFS in Verbindung bringen, möchte Renz-Polster gern ausräumen – es geht um die „chronische Erschöpfung“: „Die Betroffenen erleben nicht diese wohlige Müdigkeit, sondern man

IHR PARTNER FÜR LABORCHEMIKALIEN

- Flüssigkeitschromatographie
- Ionenchromatographie
- Gaschromatographie
- Volumetrie
- Umweltschadstoffanalytik:
Spurenelemente
- Umweltschadstoffanalytik:
organische Gemische
- Probenvorbereitung
- pH-Metrie
- Indikatoren
- Karl Fischer

kann sich das eher wie eine permanente innere Anspannung vorstellen, gleichzeitig aber mit einer kompletten Unfähigkeit, Energien zu mobilisieren.“ Das sympathische Nervensystem sei trotz der Erschöpfung aktiviert, so Renz-Polster weiter. Diese Kombination aus

Gegenteil kann es zu einer noch größeren Erschöpfung kommen, einhergehend mit weiteren Symptomen wie bei einem Infekt. „Häufig tritt dann ein Grippegefühl auf mit geschwollenen Lymphknoten“, nennt Renz-Polster ein Beispiel. Man spricht von einem „Crash“, wenn

deren können mit Auf und Abs einen Teil der Alltagstätigkeiten verrichten“, so Renz-Polster. Immerhin 40 Prozent seien weiterhin erwerbstätig, „allerdings meist mit Einschränkungen“, ergänzt er.

Neben der postexertionellen Malaise ist eine allgemeine Belastungsintoleranz typisch. Tätigkeiten wie Spaziergehen oder, bei schwer Betroffenen, auch nur das aufrechte Sitzen funktionieren einfach nicht. Häufig geht dies einher mit einer orthostatischen Intoleranz: Beim Wechsel in eine aufrechte Position ist der Stress auf das autonome Nervensystem so groß, dass der Blutdruck nicht angepasst werden kann und der Blutfluss durch das Gehirn gestört ist. Man spricht auch vom Posturalen Tachykardie-Syndrom (POTS).

Sichere Diagnosekriterien vorhanden

„Es gibt also sichere Kriterien zur Diagnostik, aber man muss sie auch richtig anwenden“, resümiert der Kinderarzt und schaut selbstkritisch zurück: „Ich verstehe meine Kollegen. Ich hatte mich auch nicht mit der Erkrankung befasst und hatte Vorurteile.“ Denn die Kernsymptome sieht man den Patienten nicht ohne Weiteres an, sondern muss den Schilderungen als Arzt zunächst Glauben schenken. Für eine saubere Diagnostik gibt es dann Fragebögen, zum Beispiel den „DePaul Symptom Questionnaire“ (*Fatigue* 7(3): 166-79).

Nichtsdestotrotz stehen hinter den Berichten der Betroffenen auch physiologisch messbare Parameter.

Zum Beispiel gibt es Untersuchungsverfahren auf einem kippbaren Tisch, auf dem der Patient zunächst liegt. Blutdruck und Herzschlag werden erfasst, und per Ultraschall mit transkranialem Doppler misst man die Hirndurchblutung, während der Tisch sich allmählich neigt. „Während der zerebrale Blutfluss bei Gesunden um durchschnittlich 7 Prozent abnimmt, sind es bei ME/CFS-Patienten im Schnitt 26 Prozent“, gibt Renz-Polster an und verweist auf Ergebnisse einer niederländisch-US-amerikanischen Gruppe aus dem Jahr 2022 (*Clin. Neurophysiol. Pract.* 5: 50-8)

Eine andere Untersuchung nennt sich Two-Day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET). Hier misst man während einer definierten körperlichen Betätigung Herzschlag, Blutdruck und den Gasaustausch in der Lunge, und zwar an zwei Tagen hintereinander. Ein gesunder Mensch würde beim gleichen Trainingsprogramm am zweiten Tag die gleiche Leistung zeigen. Für ME/CFS typisch ist hingegen eine Verschlechterung der Bioparameter. Ein koreanisches Team um Eun-Jin Lim nahm eine Reihe von Studien zu CPET unter die Lupe und schlussfolgerte 2020, dass es sich um



Egal ob Herpes-, Influenza- oder Coronaviren: Wer an ME/CFS erkrankt, hatte kurz zuvor meist eine Infektion. Die Hintergründe verstehen Forscher erst allmählich.

Foto: Pixabay/geralt

Überreiztheit mit schnellem Puls und Schwitzen einerseits und der ausgeprägter Schwäche sowie Entkräftung wird anschaulich als *tired but wired* bezeichnet.

Crashes und fatale Fehldiagnosen

Wichtig sei, dass in der Diagnostik Erkrankungen ausgeschlossen werden, die ebenfalls zu lang andauernder Energielosigkeit führen. Auch bei einer schweren Depression zum Beispiel ist es vielen Betroffenen einfach nicht möglich, Dinge des Alltags zu bewältigen. Auch sie sind erschöpft und angespannt zugleich. Renz-Polster betont aber, dass ME/CFS mehr sei als eine Verlegenheitsdiagnose. Denn es gebe sehr wohl klare Kriterien, die bei den allermeisten Betroffenen erfüllt sind: „Die Fatigue überschneidet sich stark mit anderen Erkrankungen, aber es gibt ein Kernsymptom speziell für ME/CFS, und das ist die postexertionelle Malaise.“ Gemeint ist eine Verschlechterung der Symptomatik nach körperlicher Anstrengung.

Zum Vergleich: Wer unter einer Depression leidet und zu körperlicher Anstrengung motiviert werden kann, erlebt in der Regel eine Verbesserung seiner Stimmung, und auch körperliche Symptome lindern sich. Bei ME/CFS hingegen bleibt diese Verbesserung aus. Im

es nach einer Belastung zu solch einem Tief kommt. Für die Patienten ist das ziemlich unangenehm, es kann ihren Gesundheitszustand sogar nachhaltig verschlimmern. Das ist insbesondere bei einer Fehldiagnose ein ernstes Problem. Wer mit ME/CFS fälschlicherweise als Depressionspatient klassifiziert und zu sportlicher Betätigung überredet wird, den setzen die behandelnden Ärzte einem hohen gesundheitlichen Risiko aus.

„Die postexertionelle Malaise kann multimodal getriggert werden“, erklärt Renz-Polster weiter. „Sowohl durch körperliche Anstrengung als auch einfach durch kognitive oder emotionale Belastung. Ein Film mit schlechter Bildführung reicht bei manchen Betroffenen schon aus für einen Crash.“ Statt wiederholter Belastung ist es vielmehr wichtig, die eigenen Ressourcen zu schonen. Man spricht bei dieser nicht-pharmakologischen Intervention vom *Pacing*: Der Patient belastet sich nur innerhalb seines individuellen „Energiebudgets“. Dafür muss er natürlich seine Grenzen kennen, und in schweren Fällen kann schon Sprechen, das Radio oder Tageslicht zu anstrengend sein.

Renz-Polster erklärt, dass ungefähr 5 Prozent der ME/CFS-Patienten sehr schwer betroffen sind – sie werden als *bedbound* angeben. „25 Prozent sind *housebound*, und die an-

ein Tool mit viel Potenzial handele, um post-exertionelle Malaise objektiv zu messen (*J. Clin. Med.* 9(12): 4040). Allerdings brauche es weitere Studien, um die Methode im Vergleich mit anderen Erkrankungen zu validieren, die zu Erschöpfungszuständen führen.

Auch Renz-Polster hat Studien rund um ME/CFS durchforstet und gemeinsam mit drei weiteren Autoren ein Review verfasst, das speziell die Datenlage zu den reaktiven Gliazellen im zentralen Nervensystem analysiert. Das Paper ist bereits zur Veröffentlichung in *Frontiers in Cellular Neuroscience* akzeptiert ([bit.ly/3Kul4rF](https://doi.org/10.3389/fncl.2023.1144444)).

Renz-Polster und Co. gehen dabei auch auf bei ME/CFS messbare lokale Durchblutungsstörungen im Gehirn ein. „Die weisen auf eine aufgehobene Kopplung zwischen Sauerstoffbedarf und Perfusion hin“, erklärt er. Renz-Polster betont aber, dass man diese Veränderungen nicht in einem gewöhnlichen Magnetresonanztomographie(MRT)-Scan erkennt, sondern nur im funktionellen MRT mit BOLD-Kontrast (Blood Oxygenation Level Dependent); dabei erfasst man Unterschiede im Sauerstoffgehalt des gescannten Gewebes. „Auch dies ist typisch für ME/CFS: Die Routinetests erbringen Normalbefunde, schaut man dage-

gen mit neuen Techniken, so treten schwere Regulationsstörungen zutage.“

Neustart im Immunsystem

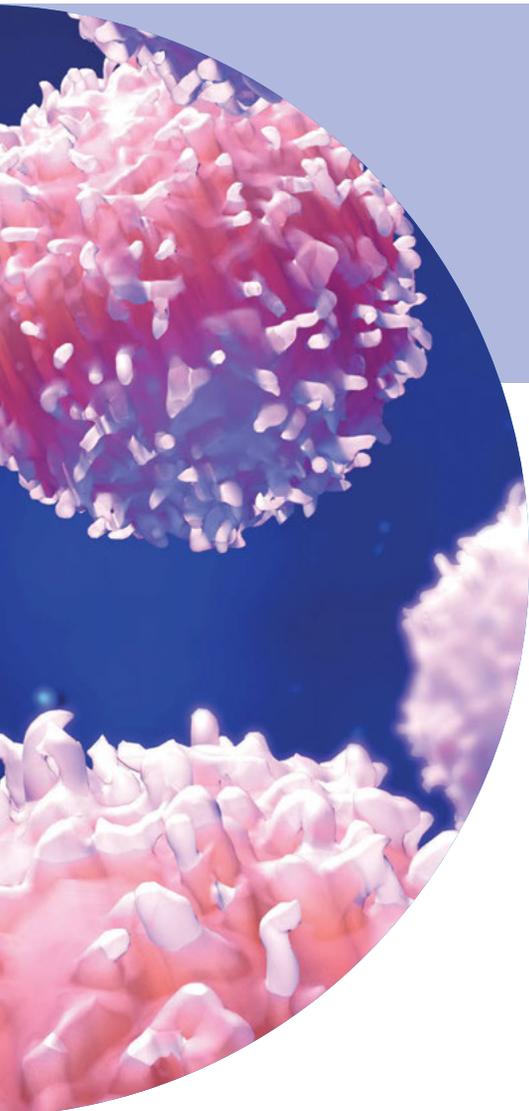
Warum es zur verringerten Hirndurchblutung kommt, ist nicht abschließend geklärt. Doch falls entzündliche Prozesse stattfinden und das Hirnvolumen durch Schwellung zunimmt, sei eine weniger effiziente Blutversorgung plausibel, schreiben die Autoren im Review. Aufnahmen im Positronen-Emissions-Tomographen (PET) stützen die Vermutung, dass im Gehirn Entzündungsprozesse ablaufen: Das für Mikroglia, Astrozyten und einige weitere Immunzellen charakteristische Translokator-Protein (TSPO) bindet in einigen Hirnregionen Betroffener ungewöhnlich stark an Zielzellen. Möglicherweise ist ein Grund für die postexertionelle Malaise, dass Gliazellen als Reaktion auf die körperliche Belastung von einer neuroprotektiven Funktion umschalten auf Alarmbereitschaft und Zytokine ausschütten. „Anscheinend legt das Immunsystem dann eine Art Neustart hin“, veranschaulicht Renz-Polster das Modell.

Wasserdichte Erkenntnisse zu den Mechanismen, die bei einem Crash ablaufen, gibt es

aber noch nicht. Vielmehr hangelt sich die Forscher-Community an vielen Indizien entlang, um Hypothesen aufzustellen, denen man aber erst noch in weiteren Studien auf den Zahn fühlen muss.

Als unstrittig aber dürfte inzwischen gelten, dass bei der Entstehung von ME/CFS Autoimmunität eine zentrale Rolle spielt. Auch im Zusammenhang mit SARS-CoV-2-Infektionen drängte sich schon kurz nach Beginn der Pandemie der Verdacht auf, dass das Immunsystem bei einigen Infizierten nachhaltig aus dem Gleichgewicht gerät; und dass Antikörper gegen einige Coronavirus-Epitope sich manchmal auch gegen körpereigene Strukturen richten.

Für Carmen Scheibenbogen keine Überraschung, denn sie untersuchte an der Berliner Charité schon lange vor Corona die immunologischen Auffälligkeiten bei ME/CFS-Patienten – auch hier gibt es ja im Vorfeld in der Regel eine virale Infektion. Im deutschen Sprachraum ist Scheibenbogen die Wissenschaftlerin mit den meisten Fachartikeln zu ME/CFS. Zusammen mit Klaus Wirth hat sie vor zwei Jahren ein Review zur Pathophysiologie veröffentlicht (*Autoimmun. Rev.* 19(6): 102527). Die beiden



Decipher your T-Cells

With BD Rhapsody™ Single-Cell Analysis System



Profile cell surface markers without panel optimization...

- BD® AbSeq antibodies
- BD® AbSeq Immune Discovery Panel



...study the expression level of thousands of mRNAs...

- BD Rhapsody™ WTA Kit
- BD Rhapsody™ Targeted Kit



...unravel the TCR repertoire, covering α -, β -, γ - and δ -chains.

- BD Rhapsody™ VDJ-protocols



Scan me

bd.com/biosciences



Autoren weisen auf die übereinstimmenden Befunde von Autoantikörpern gegen diverse G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) hin, insbesondere gegen β_2 -adrenerge Rezeptoren und den muskarinen M3-Acetylcholinrezeptor, die man in einer Subgruppe von ME/CFS-Patienten findet. Binden diese Autoantikörper an ihre Ziele, so kann das zu einem dauerhaft erhöhten Tonus im sympathischen Nervensystem führen. Damit ließe sich zum Beispiel Vasokonstriktion der Skelettmuskulatur erklären, die somit nicht mehr optimal mit Sauerstoff versorgt und weniger leistungsfähig wäre. Die Balance im vegetativen Nervensystem gerät also aus der Bahn.

Die Autoantikörper wiederum könnten zuvor durch virale oder andere Infektionen getriggert werden. Entweder direkt durch die Infektion oder indirekt, indem ein Infekt es einem latenten Virus wie zum Beispiel EBV ermöglicht, wieder aktiv zu werden. In letzterem Fall wären die Autoantikörper also eine Reaktion auf das reaktivierte Herpesvirus. Hier sind folglich verschiedene Szenarien denkbar. Auch bei Long-COVID ist nicht klar, ob wirklich immer SARS-CoV-2 der alleinige Übeltäter ist, oder in einigen Fällen vielleicht auch schlummernde Viren wieder aufgeweckt werden.

Durch Long- und Post-COVID gerät nun also auch ME/CFS in den Fokus der Öffentlichkeit. Bei Long-COVID haben Betroffene gesundheitliche Beschwerden, die nach der akuten Krankheitsphase einer SARS-CoV-2-Infektion wenigstens vier Wochen fortbestehen oder auch neu auftreten. Als Post-COVID-Syndrom werden hingegen Beschwerden bezeichnet, die noch mehr als zwölf Wochen nach Beginn der Coronavirus-Infektion vorhanden sind und nicht anderweitig erklärt werden können. Zehn Prozent der COVID-19-Genesenen könnten Long- oder Post-COVID-Symptome entwickeln. Die Impfungen verringern wahrscheinlich das Risiko für solche Langzeitverläufe, und auch Omikron, so die Hoffnung, könnte seltener zu Long- und Post-COVID führen. Trotzdem wird es wohl nicht bei den oben erwähnten rund 300.000 ME/CFS-Patienten in Deutschland bleiben, sondern die Zahl dürfte die Millionenmarke bald deutlich übertreffen.

007 mit der Lizenz gegen Autoantikörper

Hoffnung verspricht nun ein kurzes einzelsträngiges Stück DNA, ein Aptamer, das eigentlich zur Behandlung von chronischer Herzmuskelschwäche klinisch getestet wird: BC 007 heißt das Molekül. Das Unternehmen Berlin Cures, das den Wirkstoff in klinischen Studien einsetzt, haben wir bereits vor rund eineinhalb Jahren vorgestellt (LJ 10/2020: 50-1). „Einige Patienten mit chronischer Herzmuskelschwä-

che haben Autoantikörper gegen den β_1 -Rezeptor“, erklärt Peter Göttel, Prokurist bei Berlin Cures. Wie es aussieht, neutralisiert BC 007 aber alle möglichen Autoantikörper, die sich gegen GPCRs richten. „Diese Autoantikörper haben anscheinend einen konservierten Abschnitt, aber den suchen wir noch“, verrät Göttel. „Wir wissen ungefähr, in welcher Region er liegt und haben auch schon Hinweise auf die Aminosäurestruktur.“

Jetzt möchte Berlin Cures ihr Aptamer gern an Post-COVID-Patienten testen. Der Wirkstoff sei so gut wie nebenwirkungsfrei – anders als proteinbasierte Antikörper, die zwar spezifisch ein Ziel erkennen, aber ihrerseits wiederum eine ausgeprägte immunogene Wirkung haben können. Göttel würde gern so schnell wie möglich eine klinische Studie hierzu beginnen. „Das bereiten wir mit Hochdruck vor; denn in fast allen Blutproben, die wir von Long-COVID-Patienten untersuchen, finden wir auch Antikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.“

Einschlusskriterium für die Studie sei aber ausdrücklich eine vorangegangene Corona-Infektion. „Uns erreichen sehr viele Anfragen verzweifelter Menschen, die unter dem Chronic Fatigue Syndrome leiden und häufig gar nicht ernst genommen werden, und die haben zum Teil auch die gleichen Autoantikörper im Blut“, berichtet Göttel. Er bedauert, diese aktuell noch nicht einbeziehen zu können. „Die Studie ist auf Long-COVID ausgerichtet, und klinische Studien kann man eben nur indikationsweise entwickeln; würden wir pathophysiologisch denken, bekämen wir nie die Zulassung zur Durchführung.“

„Wir fallen wieder durch das Raster“

Auch Vanessa setzt große Hoffnungen in BC 007. Auf eine traurige Weise sei die Pandemie nun eine große Chance für all jene, die unter ME/CFS leiden. „Aber: Leider versuchen viele, ME nun wieder auszuschließen.“ Dass man für die aktuelle Studie mit BC 007 derzeit speziell Patienten mit Long-COVID auswählt, versteht sie. „Daher wurde ja eine parallele Studie organisiert.“ Der Uniklinik Erlangen nämlich stehen dank einer Spendenaktion des Vereins Brücke verbindet e. V. nun bereits mehr als 100.000 Euro zur Verfügung, um die Wirksamkeit von BC 007 auch gegen ME/CFS klinisch zu untersuchen.

Vanessa mahnt aber an, dass derzeit der Blick vor allem auf Corona liege und man damit vielleicht die eigentlich wichtigen Prinzipien übersehen könnte. Viele derer mit Langzeitsymptomatik nach Corona erfüllten schließlich genau die Kriterien von ME/CFS. „Vorher gab es auch kein Long-Influenza und Long-

EBV. Aber diesmal kennt man vermeintlich den Auslöser und tut so, als wäre das etwas Neues – und wir fallen wieder durch das Raster. Das darf nicht passieren!“

Ohnehin sei das Studiendesign mit ME/CFS herausfordernd, stellt Vanessa klar. Denn eigentlich braucht man sauber ausgewählte Kohorten, die das Krankheitsbild repräsentieren. „In der Geschichte von ME und CFS ist das ein enormes Problem. Wenn Leute mit Fatigue, aber ohne postexertionelle Symptomverschlechterung untersucht werden und dann von Verbesserung berichten, während jene mit ME von Verschlechterung berichten, dann ist das Ergebnis völlig verfälscht. Das hat zu so viel vermeidbarem Leid geführt!“

Ebenfalls sind schwer Betroffene in den Studien unterrepräsentiert, weiß Vanessa. „Die werden leider oft außen vor gelassen, weil sie nicht transportfähig sind. Dabei wäre es so wichtig, sie einzubeziehen. An wem zeigt sich die Krankheit deutlicher als an ihnen?“

Und ebenso dürfe man auch nicht alle Long- und Post-Corona-Patienten in denselben Topf werfen. „Wer Lungenschäden hat, ist jetzt auch unter dem Long-COVID-Umbrella. Das ist natürlich keine ME! Wie schon zuvor ist es essenziell, die Kohorten möglichst genau zu definieren und sauber zu trennen, um sinnvolle Forschung zu betreiben.“

Überleben im Standby-Modus

Wer Vanessas Worten folgen will, kann sie auf Instagram besuchen: „standby.m.e“ heißt ihr Account mit einem Standby-Icon als Logo. „One of the millions missing surviving in standby mode“, heißt es in der Beschreibung der Seite. Wenn sie die Kraft findet, teilt sie dort Informationen rund um ME/CFS. Damit die Krankheit auch jenseits von Corona Beachtung findet; und in der Hoffnung, dass die Betroffenen irgendwann therapiert und aus dem Schattenreich zurück ins Leben geholt werden können.

In einer ihrer Textnachrichten appelliert Vanessa schließlich an die Forscherneugier: „Für mich ist es auch oft ein Rätsel, wie mild und wie schwer Betroffene an der gleichen Krankheit leiden können. Wo ist der Unterschied? Warum erholen sich die einen von einem Crash und andere nie wieder? Warum liege ich permanent im Dunkeln, ein anderer trägt Licht, muss aber künstlich ernährt werden? Eigentlich ist es ein enorm spannendes Feld für Forscher. So viele Fragen und Rätsel. Man würde nicht nur über die Krankheitsmechanismen, sondern über den menschlichen Körper selbst so viel neues Wissen erlangen.“

Mario Rembold

Hi Yield® Plasmid Mini-Kit

Hohe Ausbeute – Ohne Phenol

Methode: Alkalische Lyse,
Spin Columns, ohne
Phenol-Extraction

Schnell: Reinste DNA
in weniger als 20 min

Hohe Ausbeute: Max. 30 µg 1-4 ml
Bakterienkultur ergibt 10-20 µg DNA aus high copy
Plasmid bzw. 0,5-5 µg aus low copy Plasmid



Hi Yield® PCR Clean-Up & Gel Extraction Kit

**Zwei Protokolle in einem Kit
sparen Zeit, Geld & Platz!**

Methode: Lyse mit dem chaotropen Salz
Guanidin-Thiocyanat, Spin Columns

Bindekapazität: 10 µg
Elutionsvolumen: 20-50 µg

PCR Clean-Up in < 15 min
Ausbeute max. 95%, 70bp-20kb

Gel-Extraction in < 20 min
Ausbeute max. 90%, 70bp-20kb

Art.-Nr.	Beschreibung	statt	Sparpreis
30 HYPD100	Plasmid Mini Kit, für 1-5 ml Bakterienkultur, 100 Proben	€ 84,-	€ 69,-
30 HYPD300	Plasmid Mini Kit, für 1-5 ml Bakterienkultur, 300 Proben	€ 214,-	€ 189,-
30 HYDF100	PCR-Gel Clean Up & Gel Extraction Kit, 100 Proben	€ 84,-	€ 69,-
30 HYDF300	PCR-Gel Clean Up & Gel Extraction Kit, 300 Proben	€ 214,-	€ 189,-

www.suedlabor.de/hiyield

SL-Pette® XE-2

Robust – Zuverlässig – 2 Jahre Garantie – 0,1 µl bis Macro 10 ml



- UV-resistent
- 2 Jahre Garantie
- Vom Anwender kalibrierbar
- Keramik-Kolben ab 200 µl bis 10 ml
- Komplett autoklavierbar
- Schutzfilter im Konus bei
1 ml, 5 ml & 10 ml

Art.-Nr.	Volume	Sparpreis
01 XE2-0002	0,2 - 2 µl	
01 XE2-0010	0,5 - 10 µl	
01 XE2-0020	2 - 20 µl	
01 XE2-0100	10 - 100 µl	statt € 219,-
01 XE2-0200	20 - 200 µl	€ 149,-
01 XE2-1000	100 - 1000 µl	
01 XE2-M05	1 - 5 ml	
01 XE2-M10	1 - 10 ml	

www.suedlabor.de/XE-2

Süd-Laborbedarf GmbH

Tel: 089 / 850 65 27 – Fax: 089 / 850 76 46 – info@suedlabor.de – www.suedlabor.de

NitriSense® & Gen-X® Laborhandschuhe

Gefühlvoll, reißfest & preisgünstig



Jetzt ab

€ 6,30 je 100

€ 126,- je Karton 10 x 200

Optimal für langes Arbeiten im Labor

- Besonders anschmiegsam, passen sich in kurzer Zeit an Ihre Hand an
- Durch seine geringe Dicke angenehm zu tragen
- Idealer Tragekomfort bei langem Arbeiten
- Strukturierte Finger für sicheren Nassgriff

NitriSense® schützt ihre Haut

- 3-fach gewaschen, Ihre Hände und Proben sind sicher vor Akzeleratoren & Hilfsstoffen
- Aktuell nur 1 undichter Handschuh aus 500 bzw. 2 aus 315 Proben = AQL 0.065 bzw. 0.25

Farbe Indigo, Länge 24 cm – Sofort lieferbar
Stärke Handschuh-Mitte 0,05-0,07 mm / Finger 0,13 mm

Größe	NitriSense®	10 x 200 = 2.000 Stk / Karton	
Small	51 NE020-S-K	Ab 1 Karton:	€ 180,- jetzt € 162,-
Medium	51 NE030-M-K	Ab 3 Karton:	€ 180,- jetzt € 144,-
Large	51 NE040-L-K	Ab 9 Karton:	€ 180,- jetzt € 126,-
X-Large	51 NE050-XL-K		
Größe	Gen-X®	10 x 100 = 1.000 Stk / Karton	
Small	51 NGX20-S-K	Ab 1 Karton:	€ 150,- jetzt € 135,-
Large	51 NGX40-L-K	Ab 3 Karton:	€ 150,- jetzt € 120,-
		Ab 9 Karton:	€ 150,- jetzt € 105,-



www.suedlabor.de/nitrisense

Süd-Laborbedarf GmbH

Tel: 089 / 850 65 27 – Fax: 089 / 850 76 46 – info@suedlabor.de – www.suedlabor.de



Kennen Sie sie?

Die verkannte Brechkleberin

Ohne sie wäre die Entwicklung der rekombinanten DNA-Technologie anders verlaufen. Gepreist und berühmt wurden jedoch andere dafür.

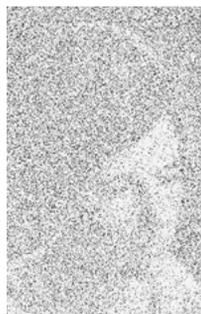
1998 erschien das letzte Paper mit unserer Gesuchten in der Autorenzeile. Als Wahl-Pariserin war sie nochmals an die zweite Stelle einer Arbeit gerutscht, die eigentlich an einer italienischen Universität durchgeführt worden war. Inhaltlich ging es darin um das Aufspüren von Mycoplasmen-DNA in Atemwegsproben von HIV-positiven Patienten mittels PCR. Elf Jahre zuvor hatte sie an einem Pariser Edel-Institut die Leitung des Mycoplasmen-Labors in der Abteilung eines Forschers übernommen, der später den Nobelpreis erhalten sollte. (Noch später sollte dieser allerdings mit eher „wilden Thesen“ auffallen.)

Zum Zeitpunkt ihrer letzten Veröffentlichung war die gesamte Abteilung bereits im Umbruch, da obiger „Chef“ kurz zuvor nach New York entschwinden war. Da unsere „Laborleiterin“ jedoch bereits seit zwei Jahren an Malaria litt, hing sie aufgrund der neurologischen Probleme ihre Forschungskarriere im Alter von 62 Jahren gleich mit an den Nagel.

Acht weitere Jahre blieb sie noch in Paris. Als dann ihr Mann starb, kehrte sie schließlich in ihre Schweizer Geburtsstadt zurück, wo ihr bis zu ihrem eigenen Tod nochmals acht weitere Jahre verblieben.

56 Jahre zuvor hatte sie sich an der dortigen Universität als Absolventin eines Chemie- und Biologie-Studiums nach einer Doktorarbeit umgeschaut. Schließlich schloss sie sich einem Team an, das ein junger Schweizer Mikrobiologe nach seiner Rückkehr von einem Postdoc-Aufenthalt in den USA gerade frisch gegründet hatte. Dessen Herzensthema rankte sich um die molekularen Mechanismen, mit denen die kleinsten Lebewesen unserer Erde die stetigen Attacken noch kleinerer, partikulärer Angreifer abwehren. Also stürzte sich auch unsere „Doktorandin“ in dieses Winzlings-Schlachtengetümmel.

Drei Jahre später verkündete sie zusammen mit ihrem Chef auf einem Biophysik-Kongress in Stockholm die Quintessenz ihrer Ergebnisse: Gleich nachdem die lästigen Partikel Teile ihrer selbst in die attackierte Zelle injiziert haben, stürzen sich gezielt Enzyme darauf und zerlegen sie in ungefährliche Bruchstücke. Für die einzelligen Winzlinge selbst geht das allerdings nur deswegen gut, da wiederum andere Enzyme ihren eigenen baugleichen Bestandteilen bestimmte Anhängsel hinzufügen – und diese damit vor dem Wüten der „Brecher-Enzyme“ schützen. Im Jahr darauf veröffentlichten beide diese Ergebnisse in zwei Artikeln „back to back“ – beim ersten stand er an erster Autorenstelle, beim zweiten sie.



Gut eineinhalb Jahrzehnte später vergab das Nobelpreis-Komitee den Preis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckung dieser „Brecher-Enzyme“. Geehrt wurden der Chef unserer Gesuchten sowie zwei US-Forscher, die Eigenschaften und Potenzial dieser Enzyme nachfolgend genauer unter die Lupe genommen hatten. Unsere Co-Erstverkünderin blieb außen vor.

In mehreren Briefen an ihren Bruder beschwerte sie sich damals bitterlich darüber – vor allem über ihren Ex-Chef. So schrieb sie: „Ich bin sehr wütend, weil er meinen Namen kaum erwähnt hat. Dabei habe ich die Hälfte der Arbeit geleistet, für die er den Nobelpreis erhalten hat. [...] Als ich mit ihm zusammen arbeitete, wurde ich plötzlich gezwungen, mein Dissertationsprojekt zu ändern, weil ich angeblich die Ergebnisse aus der Arbeit mit ihm nicht verwenden konnte. Die Wahrheit war aber, dass er nach seiner Rückkehr aus den USA ein anständiges Gehalt brauchte und deshalb die Strahlenforschung übernehmen musste, für die es damals mehr Geld gab. Da er aber nicht daran interessiert war, die Forschung zu betreiben, für die er bezahlt wurde, musste dies jemand anders tun – und dieser ‚jemand‘ war ich.“ Dennoch, so schrieb sie weiter, sei sie der festen Überzeugung, dass

der Nobelpreis für die beiden erwähnten Artikel verliehen wurde – und nicht für spätere Arbeiten ihres ehemaligen Dissertations-Betreibers, die ohne sie entstanden waren.

Unsere Gesuchte war zu diesem Zeitpunkt bereits seit über zehn Jahren an der US-Westküste aktiv, wo sie unter anderem direkt an der Identifikation eines wichtigen „Klebe-Enzyms“ beteiligt war. Dass sie mit ihren „Brech-und-Klebe“-Errungenschaften letztlich genau in der Gruppe derjenigen beiden Kalifornier landete, denen man gemeinhin den Startschuss zur rekombinanten DNA-Technologie zuschreibt, scheint im Rückblick irgendwie folgerichtig. Mit dem Jüngeren der beiden, der einige Jahre später die erste große Biotech-Firma gründen sollte, veröffentlichte sie als alleinige Co-Autorin hierzu einen Schlüssel-Artikel, der bis heute knapp 4.500-mal zitiert wurde.

Ihre letzte USA-Episode bestritt sie wiederum in der Gruppe zweier späterer Nobelpreisträger, die sich der Entschlüsselung bestimmter genetischer Voraussetzungen für die Tumorentstehung verschrieben hatten. Danach kehrte sie zurück nach Europa, um – wie bereits erwähnt – zum dritten und letzten Mal bei einem designierten Nobelpreisträger zu arbeiten. Sie selbst hingegen bekam zeit lebens nie einen Preis, nicht einmal die Leitung einer Abteilung wurde ihr übertragen.

-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 3/2022 suchten wir **Frauke Petry**.
Gewonnen haben **Iris Bartels** (Göttingen) und **Maria Asmus** (Greifswald).

Auflösung aus LJ 4/2022:

Der „Kopfarbeiter“ ist **Ulrich Laemmli**, der die Proteinzusammensetzung eines Phagenkopfes analysieren wollte und dabei die SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) entwickelte.

Verlage als Datenkraken

Während die Schattenbibliothek Sci-Hub das akademische Publikationswesen revolutioniert, stellen kommerzielle Wissenschaftsverlage seit Jahren ihr Geschäftsmodell um: Sie handeln mit Nutzerdaten. Wissenschaftler sind sich dessen selten bewusst. Wer entscheidet in Zukunft über Richtung und Politik öffentlich finanzierter Forschung? Ist die Wissenschaftsfreiheit in Gefahr?

Liegen Manuskripte auf Preprint-Servern und bei Wissenschaftsverlagen in unterschiedlichen Versionen vor, lassen sie sich anhand von Metadaten in ihren PDF-Dateien unterscheiden – also Informationsschnipseln zum Artikeltitel, zu seinen Autoren, zu Erstellungs- und Zugriffszeiten, zum Digital Object Identifier (DOI), zum Dokumentenstatus im Publikationsprozess und zu seiner urheberrechtlichen Lizenzierung. Den Publikationsprozess machen sie transparent und nachvollziehbar.

Doch Metadaten eignen sich für mehr. Beispielsweise begann der niederländische Wissenschaftsverlag Elsevier Ende vergangenen Jahres, jede Kopie einer PDF-Datei mit einer einmaligen Zeichenfolge zu versehen. Das Verlagshaus legte diese Praxis nicht offen. Sie fiel einem Twitter-Nutzer auf (siehe Screenshot auf Seite 22). Elseviers Erklärung: Mit diesem Fingerprint schützen man Kunden vor Ransomware – also Schadsoftware, mit der IT-Gauner fremde Computer über E-Mail-Anhänge, Sicherheitslücken in Webbrowsern oder Cloud-Dienste infizieren und alle Daten des

Rechners verschlüsseln, um Lösegeld für die Entschlüsselung zu fordern. Schutz davor bieten nur aktualisierte Betriebssysteme und Antivirusprogramme sowie E-Mail- und Websicherheits-Tools.

Hat ein Verlagshaus ein weiteres Werkzeug der Internetsicherheit erfunden? Laut dem Magazin *Vice* kann Elsevier nicht erklären, wie es Erpressungs-Software mit PDF-Fingerabdrücken unterbinden will („Academic Journal Claims it Fingerprints PDFs for ‚Ransomware,‘ Not Surveillance“, 31.1.2022). Im Übrigen sei dem Datenschutz aber Genüge getan, da keine persönlichen Nutzerdaten gespeichert würden. Das Thema sei keiner weiteren Korrespondenz würdig.

Im Würgegriff der Verlage

Eines ermöglicht der zusätzliche Meta-Tag allerdings: Kombiniert mit dem Zeitstempel eines Downloads kann Elsevier das Nutzerkonto identifizieren, über das die PDF-Datei heruntergeladen wurde. Überwacht der Verlag seine Nutzer? Für eine Antwort ist ein Blick auf seine Geschäftsgebaren notwendig: Ein Oligopol weniger Wissenschaftsverlage kontrolliert einen Weltmarkt von jährlich sechzig Milliarden Euro. Ihr Marktführer Elsevier erwirtschaftete 2019 bei einem Umsatz von drei Milliarden Euro einen Gewinn von einer Milliarde Euro. Drei Geschäftspraktiken machen seit Jahren derartige Umsatzrenditen von dreißig bis vierzig Prozent möglich. Erstens beschäftigen Wissenschaftsverlage Forschungstreibende als Autoren, Gutachter und Herausgeber, bezahlen sie für ihre Tätigkeit aber nicht. Zweitens verlangen sie von Autoren, die Urheberrechte an Artikeln an sie abzutreten. Drittens lassen sie Universitätsbibliotheken die mit Steuergeldern finanzierten Artikel zurückkaufen.

Warum kehren Forscher diesem Hamsterrad nicht den Rücken zu? Felix Schönbrodt, Open-Science-Befürworter und außerplanmäßiger Professor für psychologische Methodenlehre und Diagnostik an der Ludwig-Maximilians-Universität München, fasst das

Offensichtliche zusammen: „Weil Wissenschaftler aller Hierarchiestufen das System zu wenig hinterfragen. Sie bemessen ihre wissenschaftliche Karriere an ihrer Publikationsleistung in möglichst angesehenen Journalen. Sich Wissenschaftsverlagen verweigern, heißt für sie, die eigene Zukunft zu trüben.“ Als Resultat erhalten Verlagshäuser laut Bibliotheksstatistik allein von deutschen Standorten jährlich über einhundert Millionen Euro.

Rebellenallianzen

Zumindest bis deutschen akademischen Einrichtungen 2018 nach Jahrzehnten steter Preissteigerungen der sprichwörtliche Kragen platzte. Sie ließen ihre Subskriptionsverträge mit den drei größten Wissenschaftsverlagshäusern Elsevier, Springer Nature und Wiley auslaufen. In den darauffolgenden zwei Jahren verhandelte die Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen im Rahmen des Projekts DEAL mit Springer Nature und Wiley transformative Open-Access-Verträge aus: In 3.300 Subskriptionszeitschriften beider Verlage können Autoren nun gegen eine Publish-&-Read (PAR)-Gebühr von 2.750 Euro pro Artikel publizieren. Ihre 550 Golden-Open-Access-Journale verlangen bis zu 4.700 Euro pro Artikel. Mit Elsevier war eine Einigung wegen deren Preisvorstellungen bisher unmöglich.

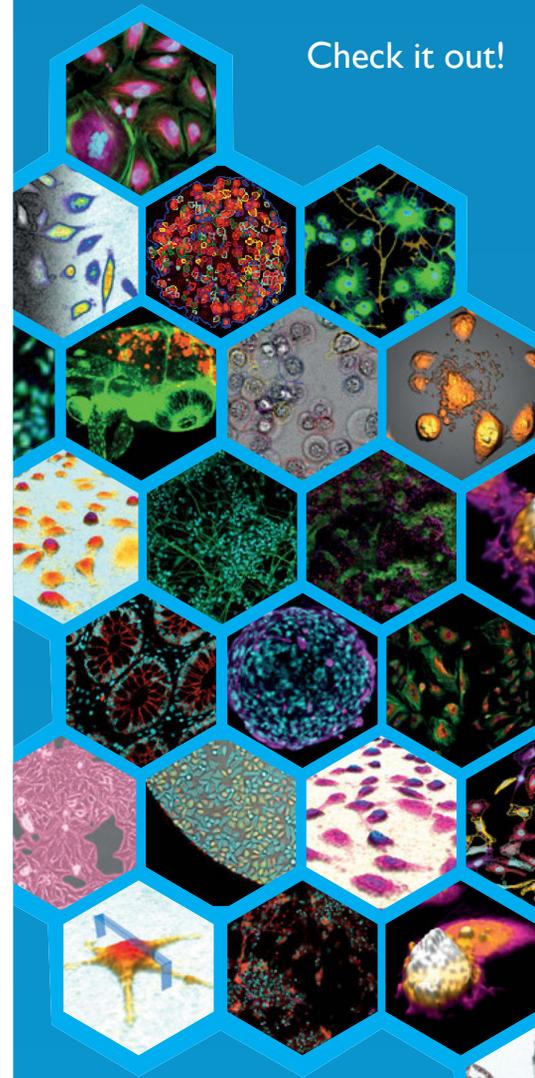
Da Leser dank DEAL nichts mehr für Wissen zahlen brauchen, hat die Open-Science-Bewegung also einen riesigen Schritt getan? Nicht unbedingt: Laut einer Vergleichsstudie kanadischer Informationswissenschaftler steigen die Publikationskosten durch Transformationsverträge kontinuierlich (Scholars Portal Dataverse, doi: 10.5683/SP2/84PNSG). Denn werden Zeitschriften nicht abonniert, sondern Publikationen pro Stück abgerechnet, lohnt sich der von Jahr zu Jahr steigende Forschungsoutput für Verlage. Open-Science-Advokat Schönbrodt bringt es auf den Punkt: „Publikationsstarke Universitäten werden unter den aktuellen Bedingungen ein riesiges Finanzierungsproblem kriegen.“

Visit us!
 Hall A1
 Booth 120

analytica
 JUNE 21–24 | 2022
 analytica.de/en

 Dedicated imaging cytometry
 solutions for a broad
 spectrum of applications.

Check it out!


 Come visit
 us at Analytica
 2022!

CENiBRA
 life science solutions

 Cenibra GmbH
 Münsterstraße 2
 D-49565 Bramsche

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

Früher füllte sich die linke Tasche von Verlagen, jetzt schwillt die rechte. Aus wissenschaftsmoralischen Gründen müssen wir vom aktuellen Oligopol der großen kommerziellen Verlage zu wissenschaftsgeleiteten Publikationsstrukturen kommen.“

Extremere Open-Science-Vertreter erschaffen deshalb kostenfreie Volltextdatenbanken – sogenannte Schattenbibliotheken – wie etwa das Projekt Sci-Hub. Es stellte im Januar 2022 mit 85,3 Millionen Publikationen 95 Prozent aller weltweiten Wissenschaftsartikel bereit. Um die Urheberrechtsbestimmungen kommerzieller Verlage schert es sich nicht.

Ein Dorn im Auge des Profits

Seine Popularität bedroht natürlich die Geschäftsmodelle von Wissenschaftsverlagen. Seit 2015 verklagten Elsevier, Springer Nature, Wiley, Cambridge University Press und die American Chemical Society (ACS) deshalb Sci-Hubs Betreiberin, die freiberufliche Web-Programmiererin Alexandra Elbakyan, vor internationalen Gerichten wegen Hackings, Diebstahls und unrechtmäßiger Verbreitung urheberrechtlich geschützten Materials. Meist bekamen sie Recht und Schadenersatz in Höhe mehrerer Millionen Euro zugesprochen. Außerdem ordneten Gerichte an, dass Internetprovider, Webhoster, Domain-Name-Registrierer und Suchmaschinen den Zugriff auf Sci-Hub sperren müssen.

Die aus Kasachstan stammende Internetaktivistin stört das wenig. Sie treibt das Katz-und-Maus-Spiel immer neuer Sci-Hub-Internetdomänen weiter (*sci-hub-links.com*). Warum Sci-Hub dennoch keine Alternative zum wissenschaftlichen Publikationswesen bietet, erörtert *Laborjournal* in Ausgabe 03/2021 ab Seite 14.

Die juristischen Möglichkeiten, Schattenbibliotheken aus- und ihre Betreiber einzusperren, sind somit ausgeschöpft. Solange Elbakyan Russland nicht verlässt, haben Verlagshäuser keine Handhabe. Zwar könnten sie Sci-Hub und Co. jegliche Daseinsberechtigung rauben, indem sie auf urheberrechtlich geschützte Zeitschrifteninhalte verzichten. Gleichzeitig müssten dann aber ihre Bezahlschranken fallen. Lieber ändern sie also ihre Strategie im Kampf gegen Schattenbibliotheken.

Zum einen handeln sie DEAL-Verträge aus. Denn wenn sie statt des Lesens das Publizieren besteuern, verlieren Sci-Hub und Co. an Bedeutung. Zum anderen pochen sie auf Internetsicherheit – was den Kreis zu Meta-Tags in PDF-Dateien schließt. Da sich Letztere nämlich ebenfalls in Artikeln von Schattenbibliotheken finden, können Verlage unrechtmä-

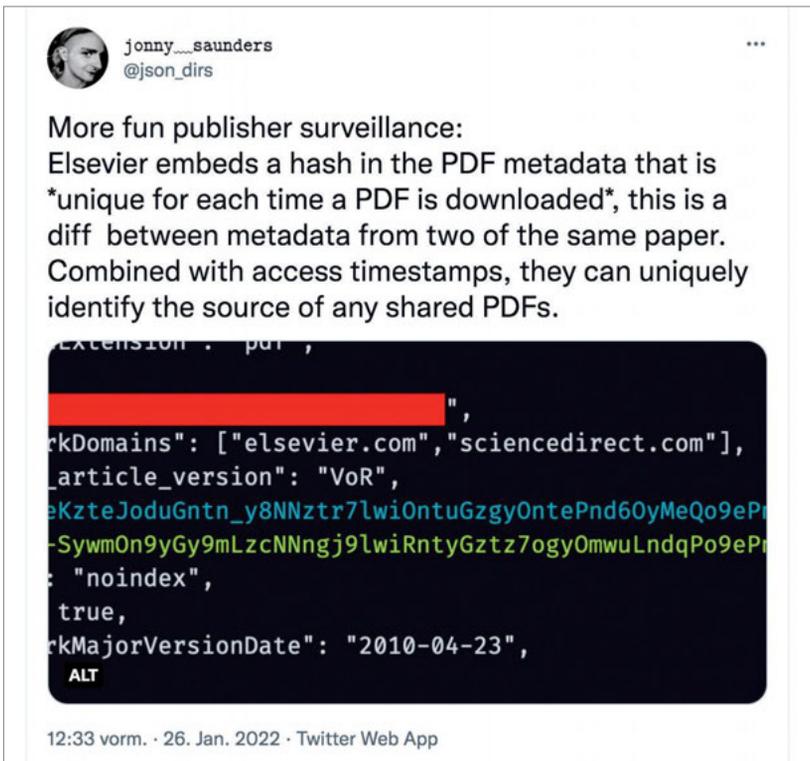
ßige Kopien nachvollziehen und diejenigen Nutzerkonten identifizieren, die Sci-Hub und Co. beliefern. Metadaten lassen sich übrigens aus PDF-Dateien auch wieder entfernen – mit ExifTool (exiftool.org), QPDF (qpdf.sourceforge.io), Dangerzone (dangerzone.rocks) und mat2 (0xacab.org/jvoisin/mat2).

Geschäftsmodell: User Tracking

Doch für Wissenschaftsverlage ist das nur der Anfang. Unter dem Namen Scholarly Networks Security Initiative (SNSI) werben Elsevier, Springer Nature, Taylor & Francis, Thieme, Wiley, Wolters Kluwer und andere seit Frühling 2020 dafür, Cyberkriminelle durch sicherheitstechnisch aufgerüstete Bibliotheken bekämpfen zu lassen. Schließlich würden Piraterie-Websites wie Sci-Hub nicht nur Profitmodelle untergraben, sondern stellten ein vom Kreml gesponsertes Sicherheitsrisiko und Hindernis für internationale Forschungseinrichtungen dar. Geht es nach der SNSI, sollen Tracking-Werkzeuge in Bibliothekssoftware in großem Umfang Nutzerdaten erheben: Zugriffszeiten, Verweildauern, Seitenansichten, Geräte- und Account-Informationen, IP-Adressen und Standortdaten.

Besonders wichtig sind Verlagen dabei biometrische Daten. Denn Nutzungsmuster, Tippgeschwindigkeiten und die Art der Mausführung oder Taststeuerung lassen sich zu individuellen Verhaltensdatenprofilen verdichten, anhand derer Einzelpersonen – trotz Proxy-Servern und VPN-Tunneln – identifiziert und von den Verlagshäusern zum „Schutz vor Internet-Piraterie“ kontaktiert werden könnten. Renke Siems, Abteilungsleiter an der Universitätsbibliothek Tübingen, machte in einem Vortrag auf dem Bibliothekartag 2021 klar, dass dies die Sicherheit von Hochschulnetzen gefährden und IT-Angriffe ermöglichen könne („Das Lesen der Anderen: User Tracking auf Verlags-Plattformen“, doi: 10.5446/55619). Auch für Schönbrodt klingt das absurd: „Die SNSI argumentiert mit dem Schutz persönlicher Daten der Forschenden, ihre Spyware greift aber selbst Nutzerdaten in großem Umfang ab.“

Inwieweit arbeiten derartige Tracker auf verlagseigenen Seiten bereits im Hintergrund? Im Juni 2021 warf *Laborjournal online* einen kurzen Blick auf Elsevier (laborjournal.de/editorials/2262.php) und fand auf Anhieb verschiedene Cookies „to store information regarding mouse position, clicks, scrolls, and highlighted elements and text“ und „to store a unique visitor identifier and organisation identifier [...] to track users across domains and services“. Die Stichprobe steht im Einklang mit Langzeitdaten der Münchner Ghostery GmbH ([arXiv: 1804.08959](https://arxiv.org/abs/1804.08959)): Wer die American Chemical Soci-



Der Twitter-User json_dirs hatte in den PDF-Metadaten von Publikationen aus dem Hause Elsevier eine unschöne Entdeckung gemacht: eine einmalige Zeichenabfolge. Diese eignet sich hervorragend, um Nutzer in Kombination mit anderen Informationen zu überwachen. Elsevier versichert, der Verlag wolle damit seine Kunden lediglich vor Ransomware schützen. Wie genau, kann er nicht erklären. Screenshot: Twitter

ety, Cambridge University Press, Elsevier, Springer Nature, Taylor & Francis oder Wiley besucht, wird von 31, 39, 36, 55, 28 beziehungsweise 45 Instrumenten nachverfolgt. Zum Vergleich: Facebook, Google, Twitter, Wikipedia und YouTube belästigen nur mit 11, 13, 9, 4 beziehungsweise 14 Trackingtools. Auch Sci-Hubs Informationsbedarf ist geringer: Acht Instrumente kommen dort zum Einsatz.

Verführerische Lebendfalle

Im Gegensatz zu Verlagsseiten setzt die eigene Wissenschaftseinrichtung natürlich keine Überwachungswerkzeuge ein – es sei denn, Verlage locken mit monetären Vergünstigungen. Im Mai 2020 unterzeichneten die Vereinigungen aller niederländischen Universitäten und Universitätskliniken einen Fünf-Jahres-Vertrag mit Elsevier. Dank ihm können niederländische Wissenschaftler ohne zusätzliche Kosten im Open Access publizieren, wenn die Universitäten im Gegenzug die Forschungsinformationssysteme von Elsevier einsetzen und sich zur Kooperation in „Metadaten-Projekten“ bereit erklären. Was mit den Metadaten geschieht, spezifiziert das Vertragswerk nicht. Im Interview mit der wissenschaftspolitischen Zeitschrift *Forschung & Lehre* bezeichnet Petra

Gehring, die Vorsitzende des deutschen Rates für Informationsinfrastrukturen, das im August 2021 als „Lebendfalle für Forschende“: „Große Player betrachten den gesamten intellektuellen Zyklus staatlich getragener und damit freier Forschung als ihr künftiges Produkt“ („Das Schicksal von Open Science steht auf dem Spiel“, 2.8.2021).

Tracking von Wissenschaftlern ist also kein Zukunftsthema mehr, sondern Teil einer größeren Geschäftsstrategie, wie Renke Siems in seinem Artikel „Das Lesen der Anderen“ erklärt (o-bib; doi: 10.5282/o-bib/5797). Bepreisen Verlage anstelle des Lesens das Publizieren, sichern sie trotz Sci-Hub nicht nur ihre Erlöse, sondern können Dokumente verlagsübergreifend auswerten und Nutzerverhalten nachzeichnen.

Tatsächlich ist Tracking in der Wissenschaft bereits so verbreitet, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Mai 2021 ein warnendes Informationspapier herausgab (doi: 10.5281/zenodo.5900759). Sie sieht nicht nur Persönlichkeits- und Wettbewerbsrechte, sondern auch die Freiheit von Lehre und Forschung bedroht. Elsevier widersprach am 18.6.2021 auf seiner Website: Die DFG-Stellungnahme enthalte nur Mutmaßungen und falsche Beschuldigungen („Elsevier-Antwort auf DFG-Papier Datenverfolgung

in der Forschung“). Zum einen genieße die Privatsphäre von Nutzern höchste Priorität bei Wissenschaftsverlagen, zum anderen würden sie Nutzungsdaten nicht an Dritte verkaufen.

Elsevier ist Teil des Medienkonzerns RELX, der laut einem Bericht des US-Committee on Commerce, Science and Transportation unter dem Namen Reed Elsevier über Jahre die Nutzerdaten von Millionen Kunden verkaufte („Review of the Data Broker Industry: Collection, Use, and Sale of Consumer Data for Marketing Purposes 2013“). Im Jahr 2018 erwarb RELX' Tochterunternehmen LexisNexis die digitale Identitätsplattform ThreatMetrix, die laut eigenen Angaben über die Adressdaten und Geräteinformationen mehrerer Milliarden Personen verfügt. ThreatMetrix' Tracking-Werkzeuge sind Elseviers Cookie-Richtlinien zufolge auf dessen Internetplattform implementiert. Vergangenes Jahr veräußerte LexisNexis laut der Whistleblower-Plattform „The Intercept“ Nutzerdaten für 16,8 Millionen US-Dollar an die US-Immigrationsbehörde. RELX investiert außerdem in Palantir, einem US-Anbieter zur Analyse großer Datenmengen und Dienstleister für Bundesbehörden und Nachrichtendienste.

Vom Verlag zum Datenmoloch

Sind Tracking-Werkzeuge zur Bekämpfung von Schattenbibliotheken also nur ein Vorwand? Elseviers Internetpräsenz belegt: Nicht länger sieht sich das Medienunternehmen als Verlagshaus, sondern laut eigener Website als „global leader in information and analytics“. Diesen Anspruch untermauerte Elsevier im vergangenen Jahrzehnt durch den Aufkauf verschiedener Datenanalyseprodukte: des Forschungsinformationssystems Pure (2012), des Referenz- und Kontaktmanagers Mendeley (2013), der Analysesoftware zur Medienüberwachung Newsflo (2015), des elektronischen Laborjournals Hivebench (2016), des Preprint-Servers SSRN (2016), des Open-Access-Repository Bepress (2017) und des Bibliometrie-Service Plum X (2017).

Im 2016 rief Elsevier außerdem Mendeley Data, eine Plattform zum Online-Sharing von Forschungsdaten, und den Online-Stellenmarkt Mendeley Careers ins Leben. Zusammen mit seiner interaktiven Lehrsoftware für Studenten Sherpath, Verlagsdatenbank ScienceDirect, Recherche- und Zitationsdatenbank Scopus und Benchmarking-Software für wissenschaftliche Produktivität SciVal bietet das ehemalige Verlagshaus damit ein Betriebssystem hoch-integrierter Dienste für den gesamten Forschungsprozess an – von der Ausbildung von Studenten bis zur Performance-Analyse ganzer Forschungseinrichtungen. Laut Siems' Vortrag auf dem Bibliothekartag 2021



bauen die Verlage „zusammenhängende Biotope“ auf, die Forscher nicht mehr verlassen müssen – und auch nicht sollen.

Auch Elseviers Konkurrenten wie etwa Springer Natures Verlagsgruppe Georg von Holtzbrinck oder das Analytikunternehmen Clarivate profilieren sich seit Jahren als Alleinanbieter proprietärer Produkte für alle Abschnitte des Wissenschaftsprozesses. Clarivate gibt Wissenschaftlern beispielsweise so verführerische Werkzeuge wie die Bibliografie-Software EndNote, das Peer-Review-Management-System ScholarOne und den Publikations-Tracker Publons an die Hand. Anhand der Daten seines Zitierungsnetzwerks Web of Science bestimmt Clarivate mit dem Impact-Faktor sogar über die zentrale Größe des Wissenschaftsbetriebs.

Kurzum: Niemand in der Wissenschaftsgemeinde kann Datenhandelsplattformen mehr entkommen. Elsevier und Co. haben die Umsatzrenditen ihrer Verlagsgeschäfte genutzt, um ihr Oligopol im Zugriff auf wissenschaftliche Information auf den gesamten Lebenszyklus öffentlich finanzierter Forschung auszubauen. Selbst wer Großverlage boykottiert, wird früher oder später von irgendeinem Tra-

cking-Werkzeug erfasst. Schleichend und kontinuierlich machen die ehemaligen Verlagshäuser ihre Online-Werkzeuge unverzichtbar für die Steuerung von Wissenschaftseinrichtungen.

Überwachungskapitalismus

Das ist keine Zufallsentwicklung. Monopolistische Privatunternehmen wie Elsevier wollen wissen, wer, wo, wie viel, mit wem und wovon forschet und welche gesellschaftlichen Trends das auslöst. Denn Letztere frühzeitig zu erkennen, ist bare Münze wert. Längst ist der Handel mit Wissen über Forschungsinhalte und ihre Akteure relevanter Aspekt von Elseviers „Verlagstätigkeit“ geworden. Laut Jahresbericht 2021 erwirtschafteten seine Datenbanken und IT-Werkzeuge über 35 Prozent der 3,2 Milliarden Euro Einkommen. Das Gleiche gilt für Elseviers Mutterkonzern RELX. Bestimmen im Jahr 2000 noch Printprodukte 64 Prozent von RELX' Einkommen, machen sie zwanzig Jahre später noch acht Prozent aus. Im Jahr 2021 erwirtschaftete RELX 86 Prozent seines Gesamteinkommens von 8,6 Milliarden Euro mit „elektronischen Produkten“. Sein jüngster Jahresbericht fasst zusammen: „We look at the

continued migration of the business towards electronic delivery, the increasing introduction of electronic decision tools, group level financial metrics, and corporate responsibility and sustainability metrics“.

Und die Betroffenen? Forscher scheint es wenig zu stören, dass eine privatisierte Wissensindustrie im Gegensatz zur Wissenschaftsfreiheit steht. So verzeichnet beispielsweise die Initiative „Stop tracking Science“ gegenwärtig 1.300 Unterzeichner – bei 480.000 deutschen Wissenschaftlern. „Dabei bräuhete sich die Wissenschaftsgemeinde die Publikationsregeln nicht von Verlagen diktieren lassen“, kommentiert Open-Science-Advokat Schönbrodt. „Ohne unsere Forschungsdaten, unsere Arbeitsleistung und unser stillschweigendes Einverständnis wären kommerzielle Akteure machtlos.“ Während Forscher das Hamsterrad des wissenschaftlichen Publikations- und Reputationssystems weiter in Schwung halten, agieren ehemalige Verlagshäuser schon mal als Auftragnehmer des Open Science Monitors der Europäischen Kommission. Dort überwachen sie den Übergang zum Open Access – also dem Zugriff auf Wissen ohne kommerzielle Interessen. *Henrik Müller*



SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER ...

BEFREIEN SIE SICH VOM ROUTINE-PIPETTIEREN

NEU: D-ONE EINKANAL-PIPETTIERMODUL

INTEGRA



ASSIST PLUS automatisiert Pipetten

Automatisch durchgeführte Verdünnungsreihen, Reagenzzugaben, Probenumformatierungen, Normalisierungen und Hit-Picking sind damit für jedes Labor erschwinglich.



D-ONE - Einkanal-Pipettiermodul

VIAFLO - Elektronische Pipetten

VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com

IM CORONA-GESPRÄCH: EBERHARD BODENSCHATZ, GÖTTINGEN

„Trage ich eine Maske, bin ich gut geschützt“

Auch wenn die Corona-Maßnahmen inzwischen fast alle gefallen sind: Jeder kann sich individuell ganz gut schützen, beruhigt der Physiker Eberhard Bodenschatz vom Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen. Vor allem die FFP2-Maske schützt sehr gut – sogar bei einem Abstand von weniger als eineinhalb Metern.

Laborjournal: Sie und Ihre Arbeitsgruppe haben auch vor der Pandemie Aerosole erforscht, allerdings ging es dabei ums Wetter und die Dynamik in Wolken. Eigentlich ja ein ganz anderes Thema.

Eberhard Bodenschatz » Als Corona ausbrach, waren wir gerade am Äquator und haben in den Passatwind-Regionen Wolken untersucht. Die Aerosole in den Wolken, an denen die Wolkentröpfchen nukleieren, haben ähnliche Größen wie die Aerosole, die der Mensch ausatmet. Uns wurde klar: Wir haben ja die Instrumente, um genau das zu untersuchen! Anschließend sind wir die Literatur durchgegangen und kamen zu dem Schluss, dass die Daten zu menschlichen Aerosolen und Ansteckungswegen bei Infektionen doch sehr löchrig waren. Beim Verständnis der Literaturdaten geht es ja in der Wissenschaft immer noch ziemlich durcheinander. Anfangs wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) – aber auch vom Robert-Koch-Institut (RKI) – aus mir völlig unerklärlichen Gründen ansteckende Aerosole ignoriert. Dabei war uns klar, dass sich Corona auch über Aerosole ausbreiten kann und das auch tun würde. Also begannen wir mit eigenen Messungen.

Zudem wurden Masken nicht ernst genommen. Bei uns am Institut war ich damals geschäftsführender Direktor, und wir tragen seit den ersten Fällen in Deutschland Masken. Bisher haben wir keine Anzeichen von auch nur einer Übertragung oder Ansteckung bei der Arbeit im Institut.

Wie sind Sie vorgegangen, als Sie mit den Untersuchungen von Aerosolen am Menschen begonnen haben?

Bodenschatz » Wir haben Tauchermasken verwendet, weil wir schnell feststellten, dass die für Messungen am Menschen sehr gut geeignet sind. Neuartige Schnorchelmasken trennen mit Einlass- und Auslassventilen die Einatem- von der Ausatemluft. Wir konnten also die ausgeatmete Luft isoliert messen, ohne uns um die eingeatmete Luft kümmern zu müssen. Wir haben gleich zu Beginn der Pandemie auch Vergleichsmessungen in Innenräumen und Außenbereichen durchgeführt. Wir wollten wissen: Wie schaut es aus mit dem Singen? Wie sinnvoll sind die geltenden Regeln in Theatern? In der Staatsoper in

Hannover haben wir Sänger untersucht und sogar eine Balletttänzerin.

Später haben wir auch Atmen, Reden, Schreien und Singen in unserem Reinraum untersucht – nicht nur mit Maske, sondern auch mit anderen Wolkennessinstrumenten, weil dort die Luft rein ist und im Wesentlichen nur die Atempartikel enthält. Das hat alles sehr gut geklappt. Wir haben dann daraus ein Forschungsprogramm gemacht und inzwischen über 200 Personen untersucht. Bei der Kombination unserer Messmethoden sind wir einzigartig – da behaupte ich, dass das sonst so niemand gemacht hat. Ganz wenige Forscherinnen und Forscher nutzen für größere Tröpfchen und Aerosole die Holografie, und wenn, dann nur in Wolken. Niemand außer uns kann Particle Tracking mit Größenbestimmung.

Sie haben mir Fotos gezeigt, auf denen Probanden direkt in eine Vorrichtung atmen (siehe Foto Seite 27), auf der mehrere Hochgeschwindigkeitskameras montiert sind, um die Aerosole zu messen.

Bodenschatz » Ja, da kommt ein 300-Watt-Laser zum Einsatz und Kameras, die 20.000 Bilder pro Sekunde aufzeichnen. Eine weitere Kamera nimmt 1.000 Bilder pro Sekunde auf. Einzelaufnahmen können wir dann überlagern und sehen so genau die Wege, die die Tröpfchen unterschiedlicher Größen nehmen. Die großen Tröpfchen folgen einer parabelförmigen ballistischen Bahn – also wie eine Kanonenkugel. Demnach fallen sie auch rasch zu Boden. Kleine Tröpfchen hingegen bewegen sich mehr wie Feinstaub und liegen in einer turbulenten Strömung in einem Jetkegel, der geradeaus nach vorn weg geht. Mit diesen Kameras können wir runtergehen auf Größen bis fünf Mikrometer. Die kleineren Partikel messen wir mit Aerosolspektrometern bis zu zwanzig Nanometer, was einem Fünftel der Größe eines einzelnen Coronavirus entspricht.



Foto: Bodenschatz & Latest Thinking (CC-BY 4.0)

Das ist ein anderer Versuchsaufbau als der mit der Tauchermaske (siehe Foto Seite 28).

Bodenschatz » Richtig. Mit der Maske stellen wir sicher, dass Einatem- und Ausatemluft getrennt sind. Für den Ausatemstrom haben wir dann noch einen Diffusionstrockner für die Aerosole vor die Messapparatur geschaltet. Mit diesem Aufbau können wir dann trockene Aerosole messen von zehn Mikrometern bis runter auf zwanzig Nanometer.

Was meinen Sie mit „trockenen“ und „nassem“ Aerosolen? Ich dachte bei Aerosolen im Zusammenhang mit Corona eigentlich immer nur an Tröpfchen und feuchte Aussprache!

Bodenschatz » Wir haben alle eine nasse Aussprache, das ist so! Ein humanes Aerosol ist ein getrocknetes Tröpfchen. Diese werden oft als Tropfenkerne bezeichnet – also eben das, was beim Trocknen übrigbleibt. In der Wolkenforschung ist es anders herum, da werden trockene kleine Aerosole aktiviert, wenn sich daran ein Tröpfchen bildet. Beim Menschen ist die Aussprache nass und alles liegt zunächst als Tröpfchen vor, denn in Mund, Nase und Lunge herrscht fast einhundertprozentige Luftfeuchtigkeit. In unseren Publikationen schreiben wir einfach ganz neutral von Teilchen oder Partikeln, da der Unterschied zwischen Aerosol und Tröpfchen sonst leicht zur Verwirrung führen kann. Die Ansteckungswahrscheinlichkeit hängt dabei ab vom Nassvolumen der Tröpf-

chen. Je größer ein Tröpfchen, desto mehr Viren können sich darin befinden. Und weil wir über ein Volumen sprechen, steigt diese Wahrscheinlichkeit mit der dritten Potenz des Durchmessers. Die Partikel trocknen aber an der Luft sehr schnell – besonders die kleinen Tröpfchen, die keine Zeit haben, vor dem Trocknen zu Boden zu fallen. Die Viren bleiben dabei zwischen dem Salz, Proteinen *et cetera* gefangen. Man muss sich ein Aerosol vorstellen wie einen LKW, der ein oder mehrere kleine Pakete, also die Viren, enthält.

Die Aerosole, die dann länger in der Luft schweben, bestehen also aus Proteinen und sonstigen Biomolekülen des Speichels, eventuell auch zusammen mit Viren. Doch beim Aufbau mit der Tauchermaske trocknen sie alles vor der Messung. Wie ist das dann mit den anderen Daten vergleichbar?

Bodenschatz » Wir haben in unseren Publikationen immer alles entweder auf trocken oder auf nass normiert. Dazu haben wir erstmal systematisch durchgemessen, wie sehr ein Partikel beim Trocknen in der Raumluft schrumpft. In der Literatur ging man zunächst von einem Faktor zwei aus und hat sich jetzt auf drei hochgearbeitet. Wir zeigen, aus meiner Sicht sehr überzeugend, dass wir aber einen Faktor 4,5 annehmen müssen. Das haben wir bei vielen Probanden und mithilfe verschiedener Messmethoden nachgewiesen.

Und weil das Nassvolumen der Tröpfchen eben mit der Viruslast korreliert, ist dieser Faktor sehr wichtig. Für die sehr nassen großen Teilchen gab es in der Literatur vorher keine quantitativen Daten zur Konzentration. Wenn wir getrocknete Aerosole untersuchen, rechnen wir also auf das Nassvolumen zurück, indem wir von einem Teilchen mit 4,5-fach größerem Durchmesser beim Ausatmen ausgehen.

Wir halten es für wichtig, die Aerosole trocken zu messen und nicht nass. Denn wenn die Aerosole nicht getrocknet wurden, dann gibt es bei der Messung einige, die schon getrocknet sind und andere, die noch nass sind. Damit ist die Größenverteilung nicht korrekt, die man bestimmt. Deshalb setzen wir diesen Diffusionstrockner ein, können später aber wieder auf das Nassvolumen zurückrechnen.

Wann setzen Menschen denn große Mengen an Aerosolen frei? Stimmt es, dass Singen besonders problematisch ist?

Bodenschatz » Ein Sänger produziert keine höheren Aerosolkonzentrationen als ein normaler Bürger beim Singen. Wir haben gesehen, dass die Konzentration etwa gleich ist. Natürlich spielt das Atemvolumen auch eine Rolle, und das kann beim professionellen Singen größer sein. Problematisch ist lautes Schreien, denn dabei nutzen Sie wirklich Ihr gesamtes Atemvolumen, und das dann auch noch mit

einer hohen Konzentration an Teilchen. Was aber ein echter Superspreader ist: Ein Musiker mit einem Blasinstrument wie zum Beispiel der Oboe. Das ist viel schlimmer als zu singen!

Kurz vor dem Jahreswechsel haben Sie Ansteckungswahrscheinlichkeiten berechnet und dazu Daten ausgewertet von Probanden mit und ohne Maske (PNAS 118(49): e2110117118). Und Sie zeigen hier erneut, dass Masken das Ansteckungsrisiko stark reduzieren können.

Bodenschatz » Genau. Dazu möchte ich kurz auf die FFP2-Masken eingehen: Das besondere ist das PET. Wenn Sie so wollen eine Zuckerwatte aus Plastik. Dieses Material ist elektrostatisch geladen, und das macht die Magie aus. Was uns nun interessiert hat, ist die Upper Bound, also eine oberste Grenze

»Die Maske schafft die 1,5-Meter-Regel ab, weil mich die großen Tröpfchen gar nicht mehr erreichen.«

der Ansteckungsgefahr: Was ist die höchste Ansteckungswahrscheinlichkeit, die man sich überhaupt vorstellen könnte? Und wenn es dann in diesem Modell sicher ist, ist es wahrscheinlich in der Realität noch viel sicherer.

Wenn die Person gegenüber keine Maske trägt, gehen wir davon aus, dass ich konstant in einem Atemjet von Aerosolen bin und ich mindestens anderthalb Meter weit weg bin – dann sind die ganz großen Tröpfchen schon aus dem Jet rausgefallen. Das ist natürlich eine pessimistische Annahme, weil dieser Jet sich ja verwirbelt und verdünnt. Was wir dabei sehen: Wenn beide Personen keine Maske tragen und die eine infektiös ist, dann habe ich mit Delta oder Omikron die infektiöse Dosis bereits nach wenigen Minuten erreicht, falls ich Pech habe. Ich kann diese paar Minuten auch über Stunden einsammeln, nämlich wenn ich in einem Abstand von vielleicht zwei Metern gemittelt über eine Stunde hinweg diese Atemluft abbekomme. Denn ich muss die infektiöse Virenanzahl ja nicht in einem Rutsch einatmen, sondern kann sie auch über mehrere kleine Pakete aufnehmen. Die Ansteckungswahrscheinlichkeit wird nach einer gewissen Zeit dann einfach sehr hoch.

Das bedeutet nicht, dass ich mich auch im realen Leben anstecken muss, denn es gibt ja auch noch viele andere Parameter wie das Immunsystem.

*Proband atmet in eine Vorrichtung mit mehreren Hochgeschwindigkeitskameras, die seine Aerosole messen.
Foto: Bodenschatz*

Aber durch das Tragen von Masken kann man dieses Infektionsrisiko laut Ihrer Daten gegen Null drücken.

Bodenschatz » Korrekt. Ohne Maske ist die Ansteckungswahrscheinlichkeit einfach hoch, da kann man machen, was man will. Wenn ich aber eine FFP2-Maske trage, dann kann ich mich statistisch gesehen schon hundertmal länger in der gleichen Situation aufhalten. Und dabei stellt sich die Frage: Wie wahrscheinlich ist es denn, dass ich hundert Minuten in diesem Atemkegel bleibe? Wenn also unser Modell für eine bestimmte Situation besagt, dass die Ansteckungswahrscheinlichkeit nach 20 Minuten bei 20 Prozent liegt, dann klingt das zwar viel, aber dieser Wert ist natürlich völlig überschätzt, weil die Luft der Person gegenüber auch mal nach links und rechts bläst. Und wann bin ich denn wirklich über zwanzig Minuten hinweg mit einer Person konstant auf einem engen Abstand von ein oder zwei Metern und dann noch in deren Atemluft?

Die Maske schafft die 1,5-Meter-Regel ab, weil mich die großen Tröpfchen gar nicht mehr erreichen und ich mich nur schlecht anstecken kann. Wenn zusätzlich die infizierte Person gegenüber noch eine Maske trägt, sinkt das Risiko noch mal um einen Faktor von etwa hundert. Dann lande ich plötzlich nur noch bei 0,1 Prozent Risiko über die gleiche Zeitdauer.

Ihre Daten stützen also die gängige Annahme, dass die FFP2-Maske nicht nur andere schützt, sondern auch einen wirkungsvollen Eigenschutz darstellt.

Bodenschatz » Wobei die Maske beim Ausatmen besser schützt. Und warum ist das so? Ganz einfach: Beim Ausatmen ist die Luft nass, also sind die Partikel noch groß; sie hatten ja keine Gelegenheit, zu trocknen. Große Teilchen werden effizienter gefiltert. Und die großen Teilchen enthalten, wie gesagt, auch mehr Viren. Wenn ich also schon beim Ausatmen vie-



le Viren abfangen, dann ist der Schutz für die anderen wirklich extrem gut. Daher: Wenn der Infizierte die FFP2-Maske trägt und der Gesunde die medizinische Maske, ist der Schutz sehr viel besser, als wenn es anders herum wäre.

Was bedeutet das in der Situation bei einem Konzert oder im Theater? Auf der Bühne wird gesungen und vielleicht sogar geschrien. Ohne Maske, eventuell mit einer großen Menge infektiöser Aerosole.

Bodenschatz » Bis die aber bei irgendeinem im Publikum ankommen, haben sie sich bereits verdünnt. Hier sehe ich vor allem das Risiko, dass die Musiker sich gegenseitig anstecken. Wenn die sich aber getestet haben und der Test ordnungsgemäß durchgeführt ist, dann ist die Wahrscheinlichkeit ohnehin schon mal um einen Faktor Tausend geringer. Wer nämlich infiziert und im Antigen-Schnelltest trotzdem negativ ist, hat eine durchschnittlich tausendfach geringere Viruslast im Vergleich zu einem positiv Getesteten. Für das Publikum ist das eigentlich relativ harmlos. Und wenn zusätzlich noch jeder im Publikum eine Maske tragen würde, könnte man auch wieder auf die volle Auslastung in den Veranstaltungsräumen gehen. Trotzdem wird es natürlich gelegentlich zu Ansteckungen kommen, wir sprechen hier ja von Wahrscheinlichkeiten!

Wenn ich aber lange genug mit einer infizierten Person im selben Raum sitze, wird das Risiko auch mit Maske früher oder später hoch werden.

Bodenschatz » Um dieses Risiko für verschiedene Situationen auszurechnen, haben wir die HEADS-App entwickelt und online gestellt (**H**uman **E**mission of **A**erosol and **D**roplet

Statistics). Prinzipiell stimmt es natürlich: Wer infiziert ist, hinterlässt in einem geschlossenen Raum eine Spur von Aerosolen. Egal ob diese Person später noch im Raum ist oder nicht. Sie können einfach überlegen: Was wäre, wenn vor mir ein Raucher an einem bestimmten Ort gewesen ist? Würde ich den Rauch noch bemerken? Das ist zum Beispiel in einem Aufzug der Fall. Wenn dort Zigarettenrauch länger in der Luft bleibt, wird das auch für Aerosole zutreffen. Also trage ich im Aufzug lieber eine Maske. Im Freien, wo der Wind bläst, spielt das natürlich keine große Rolle mehr.

»Eine schlecht sitzende Maske schützt immer noch besser als gar keine.«

Ihre Publikation in PNAS berücksichtigt ja noch nicht die Omikron-Varianten. Sie haben das aber anschließend noch mal in Ihr Modell einfließen lassen unter der Annahme, dass Omikron ansteckender ist und vor allem in den oberen Atemwegen repliziert. Mit Maske und dem Sicherheitsabstand sei das Ansteckungsrisiko bei Omikron nun sogar geringer, kommt dabei heraus. Das müssen Sie erklären.

Bodenschatz » Vielleicht ist das noch ein bisschen umstritten, dass sich die Replikation wirklich bei allen Patienten auf die oberen Atemwege beschränkt. Wir haben aber trotzdem mal unter dieser Annahme weitere Berechnungen durchgeführt und die Ergebnisse auch PNAS angeboten. Die waren leider nicht daran interessiert, diese Daten nachträglich zum Paper zu veröffentlichen. Also haben wir die Ergebnisse in einer Pressenachricht bekannt gegeben („Masken möglicherweise noch effizienter gegen Omikron“, 21.1.22).

Zur Erklärung: Es gibt eine Verteilungsfunktion für die Partikelgrößen. Aus der Lunge sind die Tröpfchen recht klein, und die können sich eben gut im Raum ausbreiten, und man steckt sich leicht an. Diese infektiösen kleinen Tropfen fehlen aber, wenn sich das Virus nur in den oberen Atemwegen vermehrt. Die großen Tropfen mit den vielen Viren bleiben wiederum in der Maske hängen, und deshalb schützt das Masken-

tragen bei Omikron wahrscheinlich besonders gut. In der HEADS-App ist das noch nicht berücksichtigt, wir sind gerade dabei, das zu implementieren.

Allerdings nur, wenn der Infizierte die Maske trägt. Nun ist die Maskenpflicht aber fast überall entfallen, und eine Supermarktbetreiberin kann das allenfalls noch im Rahmen ihres Hausrechts verlangen und wird damit Teile der Kundschaft vergraulen. Besonders Menschen, die durch chronische Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe haben, dürften diese Lockerungen verunsichern.

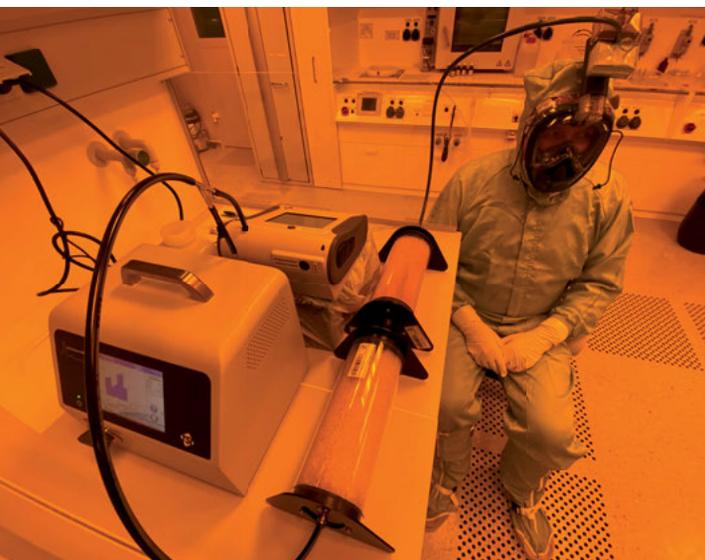
Bodenschatz » Ich kann mich im Supermarkt aber tatsächlich so verhalten, dass ich sehr gut geschützt bin, nämlich indem ich Abstand halte von sprechenden Personen! Es wäre natürlich schön, wenn die Bediensteten dort eine Maske tragen, wenn sie mit mir reden. Falls nicht, dann sollte ich auf den Sicherheitsabstand von anderthalb Metern achten. Und dabei selbst eine Maske tragen. Die meisten Leute verstehen ja, wenn man trotzdem weiterhin eine Maske trägt. Dort, wo laut gesprochen wird, steigt das Infektionsrisiko um einen Faktor von bis zu einhundert. Doch eine leise Umgebung ist eigentlich relativ sicher. Wenn ich durch den Supermarkt gehe, dürfte die Anreicherung von Aerosolen relativ gering sein. Trage ich dabei eine Maske, bin ich gut geschützt.

Wichtig dabei ist aber, dass die Maske dicht sitzt. Wir konnten zwar zeigen, dass eine schlecht sitzende Maske immer noch besser schützt als gar keine Maske, aber richtig gut wird der Schutz, wenn man die Maske auch korrekt trägt. Biegen Sie diesen Bügel für die Nase am besten schon vor dem Aufsetzen vor, zu einer „W“-Form. Dann schaffen Sie es nach dem Aufsetzen viel besser, an Nase, Wangen und Augenhöhlen dicht abzuschließen.

Und Sie empfehlen nach wie vor, Antigen-Schnelltests zu nutzen?

Bodenschatz » Wenn wir hier größere Veranstaltungen haben, nutzen wir nach wie vor die Schnelltests und verlangen diese auch von den Besucherinnen und Besuchern. Weil die virale Last damit eben um einen Faktor 1.000 geringer wird. Das empfehlen wir daher auch in unseren Maßnahmen für einen sicheren Schulunterricht („Aktuelle Empfehlungen für die lufthygienische Infektionsprophylaxe in Schulen während der COVID-19-Pandemie“, 14.12.21, Version 1.1). Dann kommen die Masken und erst ganz zum Schluss das Lüften. Lüften gibt Ihnen vielleicht einen Faktor von zwei bis drei mehr an Sicherheit und wirkt im Vergleich zu den anderen Maßnahmen weniger.

Interview: Mario Rembold



Eine Tauchermaske stellt sicher, dass Einatem- und Ausatemluft getrennt sind. Ein integrierter Diffusionstrockner entzieht den Aerosolen jegliche Flüssigkeit, wodurch sich die Ergebnisse besser miteinander vergleichen lassen. Foto: Bodenschatz



Erlebnisse einer TA

Das neongrüne Portal

Ein Großmeister der Spannungsliteratur soll einst gesagt haben: „Es gibt nichts Beängstigenderes als eine geschlossene Tür.“

Damit hatte er recht.

Im hinteren Bereich unserer Mensa gibt es eine solche Tür. Sie führt in die Küchenräume. Und wenn sie nicht gerade von den Mensa-Mitarbeitern passiert wird, ist sie geschlossen.

Seit ein paar Wochen fürchte ich mich vor dieser Tür, denn sie öffnet sich nicht zur Küche, sondern zur Mensa hin.

Jahrelang bin ich arglos daran vorbeigegangen, habe sie kaum zur Kenntnis genommen. Bis meine Kollegin bei einem gemeinsamen Mittagessen beiläufig bemerkte: „Ich gehe überhaupt nicht gern mit einem vollen Tablett in der Hand an dieser Tür vorbei. Man weiß nie, wann sie aufgeht!“

Ich aß meine Nudeln mit leisem Gruseln. Erst jetzt wurde mir klar, wie sehr ich diese Tür all die Jahre unterschätzt hatte. Da lag sie also auf der Lauer, gut getarnt, im selben Neongrün gestrichen wie die sie umgebende Wand. Praktisch unsichtbar. Wie ein lauernder Gepard, dessen Konturen sich im hohen Gras der Savanne auflösen.

Zum Sprung bereit

Nachdem ich ein paar Nudeln lang darüber nachgedacht hatte, stand für mich fest: Meine Kollegin hat recht. Die Tür harret ahnungsloser Gäste, denen sie beim Aufgehen das vollbeladene Tablett aus der Hand schlagen kann.

Hatte ich ein Glück, dass sie mich in all den Jahren meiner Ahnungslosigkeit nicht erwischte hatte. Jetzt war ich

jedenfalls gewarnt und ging möglichst rasch an der lauernden Tür vorbei. Mit angespannten Muskeln, wie eine zum Sprung bereite Gazelle.

Eine geschlossene Tür erzeugt also tatsächlich Spannung. Jedenfalls Körperspannung.

Ob der Großmeister das allerdings wirklich so gemeint hat? Er führte die spannungssteigernde Wirkung geschlossener Türen wohl eher auf die Ungewissheit zurück, die durch den verstellten Blick entsteht. Was wir fürchten ist ja eigentlich nicht die geschlossene Tür, sondern das Unbekannte dahinter.

In meinem Fall machte das die Sachlage aber nicht wirklich besser.

Gewiss, die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass hinter der neongrünen Tür alles mit rechten Dingen zugeht, aber davon lässt sich die menschliche Phantasie nicht aufhalten.

Befindet sich hinter der Tür vielleicht ein Dimensionsportal, die Pforte des Todes oder tatsächlich eine Küche? Und wenn ja, welcher Art ist diese? Möglicherweise kommt man durch die Tür ja geradewegs in Teufels Küche.

Andererseits ist das, was aus der Tür herauskommt, in diesem Fall völlig unwichtig.

Wer auch immer aus der Tür tritt, ob Außerirdischer, Sensenmann oder Mensa-Mitarbeiter, jeder von denen schlug mir ohne Unterschied mit dem Türblatt das Tablett aus der Hand. Denn mit einem voll beladenen Essenstablett in den Händen gestaltet sich ein Ausweichtsprung selbst für die gelenkigste Gazelle in der Savanne schwierig.

Maike Ruprecht



FERNSTUDIUM BIOLOGIE

für labortechnische
Fachkräfte in
biomolekularen Berufen

Passgenau auf Sie zugeschnitten

- Sie studieren nebenberuflich, Ihr Fernstudium hat nur wenige Präsenzphasen.
- Ihre Labor-Ausbildung und -Tätigkeit wird mit 40 ECTS-Punkten in hohem Umfang angerechnet.
- Sie werden bei Ihrem Fernstudium durch Tutoren und das Springer-Campusteam intensiv und persönlich betreut. Die Abbruchquote beim Fernstudium Biologie ist deshalb äußerst gering.

Eine Umfrage unter 167 Absolventen und derzeitigen Teilnehmern ergab, dass 97% (!) der Befragten das Fernstudium Biologie weiterempfehlen würden!

In 2022 starten noch drei weitere Online-Studiengruppen für das Fernstudium Biologie und zwar

im Juli, September und Dezember dieses Jahres. Sie können sich ab sofort für einen Platz in einer der Online-Studiengruppen bewerben!

Jetzt informieren!



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (47)

Mehr Handys, mehr Dicke?

Eine Studie über vermeintliche Gesundheitsfolgen von Mobiltelefonieren versammelt beispielhaft all die Probleme, die die biomedizinische Forschung seit Jahren plagen.

„Voll verstrahlt: Daddeln macht dick!“ – so titelte kürzlich die *BILD!* Der originellen Alliteration wegen ignorierte der Reporter sogar, dass es im Artikel um das Telefonieren und nicht um das Spielen mit Handys ging.

Im Bericht bezog die *BILD* sich auf eine Pressemitteilung der Uni Lübeck. Diese hatte die Studie eines Wissenschaftler-Teams aus der dortigen Psychoneurobiologie angepriesen, in der angeblich der „Einfluss von Handystrahlung auf die Nahrungsaufnahme nachgewiesen“ wurde. Demnach ging das so: In einem „durchdachten Versuchsdesign“ hatte man 15 junge Männer in einem Abstand von zwei Wochen insgesamt dreimal einbestellt. Im Experiment wurden die Probanden dann mit zwei verschiedenen Handys bestrahlt beziehungsweise einer Scheinbestrahlung als Kontrolle ausgesetzt. Und im Anschluss durften sie sich für eine definierte Zeit an einem Buffet bedienen. Gemessen wurde die spontane Nah-

»Mit 15 Studienteilnehmern kann man nur bestätigen, was man im Grunde eh schon weiß.«

rungsaufnahme, der Energiestoffwechsel des Gehirns via Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) sowie verschiedene Blutwerte vor und nach der Bestrahlung. Und siehe da: Nach 25 Minuten Handy am Ohr verzehrten die Probanden sage und schreibe rund ein Viertel mehr Kalorien zum Frühstück als die „Scheinbestrahlten“. Das entspricht kalorisch etwa einem halben Liter Bier oder einem Stück Apfeltorte!

Die Pressemitteilung fand dieses Ergebnis „erstaunlich“, und den Effekt „überraschend deutlich“. Dies kann man getrost als massi-

ves Understatement bezeichnen. Denn sollte dies stimmen, müssten wir uns wohl alle wundern, warum wir den etwa dreißig Minuten nach solchen Mobiltelefonaten einsetzenden Heißhunger bisher kaum an uns selbst bemerkt haben. Wichtiger aber noch: Der in *Nutrients* (14(2): 339) veröffentlichte Befund hätte nicht abzuschätzende Implikationen für die Menschheit. Dies blieb auch dem Autorenteam nicht verborgen, ja war sogar die Motivation für ihre Studie. Bereits im ersten Satz des Abstracts wird ein Zusammenhang zwischen gesteigener Mobilfunknutzung und der weltweiten Adipositas-Epidemie suggeriert.

Tatsächlich waren laut WHO im Jahr 2016 mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene ab 18 Jahren übergewichtig, 650 Millionen davon sogar fettleibig. Wie wir wissen, erhöht dies das Risiko für Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck und Schlaganfall sowie bestimmte Krebsarten deutlich.

Sollte also die Nutzung von Mobiltelefonen ein wichtiger Grund für eine der wichtigsten vermeidbaren Ursachen von weltweiter Morbidität und Mortalität sein, wäre das eine Entdeckung vom Format Penicillin, Polio-Impfung oder *Helicobacter* und Magengeschwür. Der Nobelpreis wäre für die Entdecker in greifbarer Nähe. Deshalb ist es umso erstaunlicher, dass, wie die Pressemitteilung stolz vermeldet, die Studie zwar von *RTL*, der Fachzeitschrift *Elektrosmog* und dem Portal *diagnose:funk* – Letzteres ein Organ für Elektrosmog-Obskuranten –, aber bisher von keinem der seriösen deutschen oder internationalen Medien beachtet wurde.

Hunderte von kleinen und methodisch problematischen Studien haben in den letzten Dekaden einen Zusammenhang von elektromagnetischer Handy-Strahlung und Krebs, Frühgeburten, Depressionen sowie jeder Menge anderer Gesundheitsschäden nahegelegt – und nach deren Interpretation natürlich sogar bewiesen. Große, gut gemachte Studien haben aber all dies widerlegt. Dass eine sehr kleine Studie nun einen akuten Effekt von Handy-Strahlung auf das Gehirn – konkret eine massive, einfach nachzuweisende Verände-

rung im Essverhalten – nachweisen kann, ist demnach bemerkenswert. Also hat der Wissenschaftsnarr sich den *Nutrients*-Artikel mal genauer angeschaut. Auch mit dem Hintergrund der Frage, was die DFG denn so alles fördert. Denn letztlich wurde diese Studie von uns Steuerzahlern finanziert, und zwar über den Transregio SFB 134.

Um es vorwegzunehmen: Diese Studie ist ein Lehrstück für all die Probleme, die die Biomedizin seit Jahren plagen – und dem Narren leider unerschöpflichen Stoff für diese Kolumne bieten. Nichts wurde hier ausgelassen. Die Probleme fangen beim Studiendesign an und hören erst beim Reporting, also der eigentlichen Veröffentlichung, auf. Aber immer der Reihe nach.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

ist experimenteller Neurologe an der Berliner Charité sowie 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

Zunächst einmal gilt in der Wissenschaft der Grundsatz: Außergewöhnliche Aussagen benötigen außergewöhnliche Evidenz. Und die ist mit 15 jungen Männern, auch in einem Cross-over-Design, einfach nicht zu haben. Das kann man ganz einfach statistisch begründen, das sagt einem aber auch der gesunde Menschenverstand. Ob nun ein paar Hundert oder ein paar Tausend Probanden nötig wären und wie oft das dann von anderer Stelle repliziert werden müsste, darüber lässt sich trefflich biometrisch fachsimpeln. Klar ist nur: 15 Probanden und ohne weitere Bestätigung – das geht gar nicht! Dies umso mehr, da hier eine heterodoxe, sehr unwahrscheinliche Hypothese untersucht wird.

Mit 15 Studienteilnehmern kann man nur bestätigen, was man im Grunde eh schon weiß. Zum Beispiel, dass ein neues Medikament aus einer umfassend untersuchten Substanzklasse, die nachgewiesenermaßen und zweifelsfrei den Blutdruck senkt (beispielsweise Sartane), dies eben auch macht. Statistisch ausgedrückt besteht das Problem unter anderem darin, dass mit abnehmender „Prior Probability“ der Hypothese („Vortestwahrscheinlichkeit“, „Base Rate“) die Zahl der falsch positiven Resultate zunimmt. Bei unwahrscheinlicher Hypothese, niedriger statistischer Power (15 Probanden!) und nicht sehr stringentem Typ-I-Fehler-Signifikanzniveau (hier 5 Prozent) werden falsch positive Ergebnisse immer wahrscheinlicher.

Nur wenn man den p-Wert mit dem positiven (beziehungsweise negativen) Vorhersagewert verwechselt – und viele Kollegen tun dies leider! –, kann man sich unter diesen Bedingungen mit einem „statistisch signifikanten Ergebnis“ wohlfühlen. Alle anderen werden unbeeindruckt stärkere Evidenz fordern – vor allem diejenigen, die sich noch die diesbezügliche Wissenschaftsnarretei „Brüder, zur Sonne, dem p-Wert ein Ende, Brüder,

zum Lichte empor!“ an dieser Stelle erinnern (LJ 10/2019: 24-5).

Ganz nebenbei sei erwähnt, dass in der Physik für eine „Entdeckung“ – und zu einer solchen sollte man das von den Lübeckern beschriebene Phänomen getrost zählen – eine statistische Signifikanz auf 5-Sigma-Niveau gefordert wird. Das bedeutet, einen Typ-I-Fehler mit einer Wahrscheinlichkeit von über 1 zu 3,3 Millionen zu akzeptieren, ein p-Wert mit

»Nicht nur wurde die Weltbevölkerung dicker, auch der Thunfisch im Mittelmeer hat abgenommen.«

mehr als 7 Nullen. Wer sich bereits mit dem 5-Prozent-Niveau begnügt, akzeptiert einen Fehler in zwanzig Fällen. Ronald Fisher, der „Erfinder“ des p-Werts, charakterisierte Befunde auf 5-Prozent-Niveau daher lapidar als höchstens „Worth a Look“.

Die statistischen Probleme der Handy-Studie gehen aber noch weiter. Zwar machen die Autoren eine Vielzahl von Vergleichen, definieren aber keinen davon als „primären Endpunkt“ – und kennzeichnen die anderen Vergleiche dann als explorativ. Deshalb hätten die Typ-I-Fehler-Niveaus auch entsprechend korrigiert werden müssen (für Fortgeschrittene: zum Beispiel mit einer Bonferroni-Korrektur).

Und natürlich muss auch die sich im Artikel andeutende – beziehungsweise sogar unmittelbar suggerierte – Verwechslung von Korrelation und Kausalität hinsichtlich „Mehr Handys, mehr Dicke!“ erwähnt werden. Schließlich sind zeitgleich mit der Zunahme der Handy-Nutzung viele Dinge passiert. Nicht nur wurde die Weltbevölkerung dicker, auch haben etwa Elektroautos zu- und der Thunfisch im Mittelmeer abgenommen. Auf der sehr unterhalt-

samen Website tylervigen.com/spurious-correlations ist eine Vielzahl solcher „Spurious Correlations“ gelistet. Mein Liebling darunter ist die nahezu perfekte Korrelation der US-Ausgaben für Wissenschaft, Raumfahrt und Technologie mit den Selbstmorden durch Erhängen, Strangulieren und Ersticken. Anyway ...

Die Lübecker Studie war übrigens *nicht* präregistriert. Wir wissen also nicht, was alles in deren Verlauf angepasst wurde, welche Analysen vorgesehen waren und welche dann tatsächlich gemacht wurden, welche Daten Verwendung finden sollten und welche es tatsächlich in die Auswertung geschafft haben und so weiter („Undisclosed Flexibility“). Ich will hier gar nichts unterstellen, aber es macht die Interpretation einer Studie so viel eindeutiger, wenn alles auf dem Tisch liegt, bevor es losgeht. Selbstverständlich hätten die Lübecker dies mit einer Sperrfrist bis zur Veröffentlichung der Resultate tun können. Das ist bei solchen Studien sogar die Regel. Damit niemand die tolle Idee klauen und vorher publizieren kann.

Laut den Autoren war das Studiendesign „single-blinded“. Man kann nur annehmen, dass die Verblindung sich hier auf die Studienteilnehmer bezog. Demnach wussten diese nicht, was die eigentliche Fragestellung der Studie war, noch welches Handy sendete oder nur „sham“ war. Das ist vorbildlich. Nur waren dann die Untersuchenden selbst, die die Daten auswerteten, offenbar nicht verblindet. Ich denke, es braucht keine weitere Erläuterung, welche Auswirkungen unbewusster Bias in solch einem Fall auf eine Studie haben kann.

Bleiben noch die Originaldaten, beziehungsweise deren (Nicht-)Verfügbarkeit. Im Artikel steht, dass diese auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden könnten. Das ist an sich schon eine Enttäuschung. Denn wer je versucht hat, „data on reasonable request“ von



MICRONIC DT510 SINGLE-TUBE-READER

Der neue DT510 liest schnell und zuverlässig den 1D-/2D-Barcode sowohl von Tubes, als auch von Racks. Es ist ein Plug & Play Lesegerät, das keine Softwareinstallation erfordert und überaus einfach zu bedienen ist. Das spezielle High-End-Dekodierungssystem sorgt für einen äußerst zuverlässigen Dekodierungsprozess. Testen Sie selbst!

Wir werden den DT510 LIVE auf der diesjährigen ANALYTICA in München vorführen. Besuchen Sie uns dort vom 21. bis 24. Juni 2022 an unserem Messestand 318A.



www.nbsscientific.de



+49 (0) 6201 398 7000



info@nbsscientific.de



Inhalte
verantworten

Fakten
erkennen

Propaganda
entlarven

Sprache
beherrschen

Freie Presse

Wissen, wen man liest.

Studienautoren zu bekommen, weiß, dass dies in den seltensten Fällen gelingt. Falls man überhaupt eine Antwort auf die Anfrage bekommt, spricht meist irgendetwas gegen eine Herausgabe. Manchmal ist sogar die Festplatte kaputtgegangen oder der Zuständige ist schlichtweg unbekannt verzogen.

Auch hier will ich nichts unterstellen. Fest steht aber, dass die Daten von öffentlich geförderten Studien auch der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden müssen. Sagt das nicht sogar der Fördergeber dieser Studie, die DFG? Warum können wir die Daten dieser Studie nicht einfach von ZENODO oder einem anderen Repositorium herunterladen?

Dabei hätte zumindest der Narr sich die Originaldaten sehr gerne angesehen, denn deren Repräsentation in der deskriptiven Statistik des Artikels lässt leider zu wünschen übrig. Dort finden wir statt Dot- und Box-Plots sowie vernünftigen Varianzmassen leider nur die allgegenwärtigen, aber die wahren Varianzen beschönigenden und echten Verteilungen verschleiernenden Bar-Graphen mit Standardabweichungen (SEM). Bei der Darstellung der neuroenergetischen Daten fehlen die SEM für die „Sham“-Ergebnisse gleich ganz. Der hier offenbar gezeigte Gruppen-Mittelwert führt denn auch zu einer starken Überbetonung der Effektstärke. MR-Spektroskopiker hätten sich außerdem auch sehr über ein paar Originalspektren zur Beurteilung der Messqualität gefreut. All dies sind Hinweise darauf, dass die Reviewer von *Nutrients* hier wohl nicht so genau hingeschaut haben.

Nun ist MR-Spektroskopie aufwendig und teuer. Allerdings hätte man das Experiment durchaus mit einer größeren Zahl von Probanden ganz ohne MR-Spektroskopie replizieren können – nur unter Messung der Kalorienaufnahme. Da wären dann nur noch die Kosten für das Frühstücksbuffet angefallen. Auch hätte man damit gleich ausschließen können, dass es zu einer wie auch immer gearteten Wechselwirkung des Leistungseintrags in das Gehirn beim Senden über die Mobilfunkantenne und dem Leistungseintrag durch die HF-Pulse während der Magnetresonanz-Spektroskopie gekommen ist. Vor allem wenn man von 15 Probanden auf die Weltbevölkerung schließen will, würde das viel Sinn machen, denn die wenigsten von uns liegen vor und nach einem Handy-Telefonat im Tomographen.

Manche Leserin oder Leser wird sich nun wohl fragen, warum ein derart sensationeller und potenziell weltbewegender Befund nicht in *Nature* oder *Science* veröffentlicht wurde, sondern stattdessen in *Nutrients* – einer Zeitschrift, die schon mehrfach durch Skandale aufgefallen war (für Interessierte: Googlen Sie zum Beispiel mal „Australian Paradox“). Ich halte diesen Aspekt allerdings für wenig

relevant. Eine Studie muss auf der Basis ihres Designs, ihrer Ergebnisse und deren Interpretation bewertet werden, nicht nach dem Journal, in dem sie publiziert wurde. Klar ist aber – und viele von uns kennen das aus eigener Erfahrung –, dass sich dieser Artikel in einer Kaskade von Journalen mit abnehmendem Journal-Impact-Faktor abwärts bewegt haben muss. Für den Narren ist das folglich wieder mal ein Hinweis darauf, dass letztlich alles irgendwo publiziert werden kann und wird – und dass der Review-Prozess nicht die derzeit viel beschworene Filterfunktion hat, unter anderem auch wegen der Zunahme von Preprints. Dass ein Artikel in einem Journal mit einem Impact-Faktor von über 5 und damit aus dem oberen Viertel der Kategorie „Nutrition & Dietetics“ veröffentlicht wird, ist für sich erst mal gar kein Ausweis für Qualität. Man muss sich immer noch die Mühe machen, den Artikel zu lesen und ihn inhaltlich und methodisch bewerten.

»Ist der Ansatz der
Autoren total esoterisch?
Natürlich nicht!«

Was also bleibt? Sollte man hochgradig unwahrscheinliche Hypothesen erst gar nicht untersuchen? Ist die Untersuchung einer möglichen Wirkung von elektromagnetischer Strahlung auf das Gehirn und unser Verhalten grundsätzlich abzulehnen? Ist der Ansatz der Autoren total esoterisch? Natürlich nicht! „To boldly go where no man has gone before“ ist eine der vornehmsten und spannendsten Aspekte der Wissenschaft. Nur müssen wir methodisch solide bleiben und unsere Ergebnisse nicht überinterpretieren. Eine Lübecker Handy-Studie, präregistriert, mit ein paar hundert Probanden (nur Frühstück!), doppelt verblindet, inklusive dem versuchten Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung (15 Minuten Handy-Telefonat vs. 30 Minuten), repliziert in einem anderen Labor, die Daten frei verfügbar bei ZENODO – das wäre einer Berichterstattung in *Nature*, *New York Times* und *Neue Zürcher Zeitung* würdig. Auch wenn herauskäme, dass man nach Handy-Bestrahlung gerade mal ein Löffelchen Müsli mehr essen würde.

Der Wissenschaftsnarr dankt Prof. Dr. Harald Möller vom Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig für seine sachdienlichen Hinweise zur MR-Spektroskopie in der Studie. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.

Wien

Königin Atossa und ihr Musketier

Wie können Immunzellen in neue Gewebe eindringen, um Infektionen aufzuspüren und zu bekämpfen? Eine Frage, die nicht erst seit COVID-19 drängt. Klar ist: Für die Invasion ins Zielgewebe brauchen vor allem **Makrophagen** zusätzliche Energieschübe. Doch wer tritt aufs Gaspedal, um deren zellulären Energiestoffwechsel zu beschleunigen?

Eine Gruppe um **Daria Siekhaus** vom Institute of Science and Technology Austria (ISTA) in Klosterneuburg bei Wien befand, dass dies ein gar „königlicher“ Job ist: Sie identifizierte in Makrophagen-artigen *Drosophila*-Zellen ein Kernprotein als Initiator der Energieschub-Signalkaskade – woraufhin Erstautorin **Shamsi Emtenani** dieses auf den Namen der altpersischen Königin Atossa taufte (*EMBO J.*: e109049).

Konkret regelt Atossa die Expression der beiden Enzyme Lysin- α -Ketoglutarat-Reduktase (LKR/SDH) und NADPH-Glyoxylat-Reduktase (GR/HPR) hoch – und verbessert damit die mitochondriale Bioenergetik. Zugleich treibt Atossa die Produktion einer RNA-Helikase namens Porthos an – benannt nach dem ext-

rovertiertesten der „Drei Musketiere“ von Alexandre Dumas. Porthos unterstützt den Ribosomen-Aufbau und erhöht dabei insbesondere die Translationseffizienz von mRNAs, deren Proteinäquivalente im mitochondrialen Stoffwechsel und der dortigen Elektronentransportkette agieren. Als Folge werden die oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) und die Energieproduktion angekurbelt – vor allem in Pionier-Makrophagen. Erst mit dieser stärkeren „Motorkraft“ können sie sich schließlich den anstrengenden Weg in das Zell-Dickicht des jeweiligen Gewebes bahnen.

Schalteten Emtenani *et al.* Atossa aus, gingen die betreffenden Zellen in *Drosophila*-Embryonen kaum noch auf solche „Dickicht-Wanderungen“. Mit der Expression zweier Säuger-Orthologe des Atossa-Gens konnten die Wiener dessen Funktion wiederherstellen. Woraus sie folgern, dass auch in unseren Makrophagen der Startschuss zum energischen Durchstarten ein „königlicher“ ist. Jedenfalls benannten sie die beiden Orthologe schon mal um in AtosA und AtosB.

-RN-

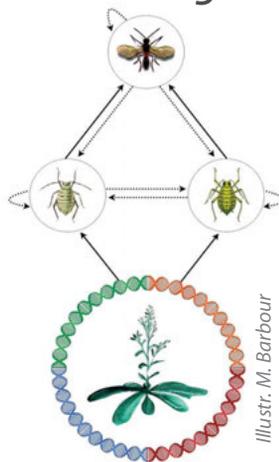
Zürich

Systemkritisches Schlüsselgen

Dass sich Struktur und Funktion eines Ökosystems dramatisch verändern können, wenn nur eine Art entfernt wird, weiß man seit fünfzig Jahren. Damals hatte der US-Ökologe Robert Paine Seesterne als Schlüsselart identifiziert, die die Koexistenz verschiedener Organismen in felsigen Gezeitenbecken im Gleichgewicht halten. Entfernte er diese, starben nach und nach von 15 Arten aus, während die übrigen sich teilweise stark ausbreiteten.

Ein Forscher-Trio um **Jordi Bascompte** vom Department für Evolutionsbiologie und Umweltwissenschaften der Universität Zürich ging jetzt einen Schritt weiter: von der Schlüsselart zum Schlüsselgen. Erstautor **Matthew Barbour** und sein US-Kollege **Daniel Kliebenstein** fanden, dass eine Mutation in einem einzigen Gen ähnlich dramatische Veränderungen in einem Ökosystem auslösen kann (*Science*, doi: 10.1126/science.abf2232).

Barbour & Co. etablierten ein experimentelles Labor-Ökosystem, in dem die beiden Blattlaus-Arten *Brevicoryne brassicae* und *L-*



Ökosystem mit Wespe, Pflanze und Blattläusen

paphis erysimi um *Arabidopsis thaliana* als Nahrungsressource konkurrieren. Als Räuber fungierte die Schlupfwespe *Diaeretiella rapae*, die beide Blattläuse zu Eiablage und Larvenentwicklung parasitiert.

In diesem System testeten die Zürcher die Auswirkungen der Veränderung von drei *Arabidopsis*-Abwehrgenen auf das Fortbestehen des Insekten-Nahrungsnetzes. Den stärksten Effekt sahen sie schließlich mit einem Allel des Gens AOP2. Die entsprechende Mutation beeinflusste nicht nur die Chemie der

Pflanze, sondern erhöhte auch deren Wachstumsrate. Das wiederum förderte das Gedeihen und die Koexistenz von Pflanzenfressern und Raubtier – und verhinderte so den Zusammenbruch des Ökosystems.

Folgendes generelles Fazit fällen die Autoren daher: Neben der eigentlichen Aufgabe im Organismus kann das Wirken eines einzelnen Gens weit über diesen hinaus das Fortbestehen ganzer Arten-Gemeinschaften in einem Ökosystem mitgestalten. Womit es diesbezüglich zum Schlüsselgen wird. -RN-

Corona-Club

» Ein akutes Lungenversagen gehört zu den schwerwiegendsten Komplikationen bei schwerem COVID-19-Verlauf. Ursache ist die Bildung überflüssigen Bindegewebes zwischen den Lungenbläschen sowie rund um die Blutgefäße, sodass Gasaustausch und Blutkreislauf in der Lunge gedrosselt werden. In der Computertomographie erscheint diese **Lungenfibrose** als glasige, wabenartige Verschattungen in den Lungen. Schreitet sie fort, sind die Folgen vielfach fatal. Im Gegensatz dazu beschreibt eine Gruppe von Pneumologen und Chirurgen des **Universitätsspitals Zürich** unter Leitung von **René Hage** jetzt eine neue Form der SARS-CoV-2-induzierten Lungenfibrose, die sie insbesondere bei hospitalisierten Patienten beobachteten, die weder beatmet wurden noch unter Lungenversagen litten. Dennoch war deren Atemleistung geringer als bei schwerstkranken Patienten, ebenso waren die Entzündungswerte höher. Die CT-Bilder offenbarten Veränderungen des Lungengewebes, die allerdings kaum noch Wabenstrukturen zwischen den Verschattungen aufwiesen – ein Zeichen für bereits irreversible Lungenschäden. Besonders heikel: Sie traten erst vier bis zwölf Wochen nach der SARS-CoV-2-Infektion auf. (*Ann. Med.* 54(1): 588-90)

» Auch in der SARS-CoV-2-ausgelösten **Pathologie der Leber** sieht man inzwischen klarer. Eine Frage war etwa, ob das Organ nur indirekt in Mitleidenschaft gezogen wird oder ob das Virus die Leber direkt befällt. Nach der Untersuchung von 1.200 COVID-19-Patienten stellt eine internationale Gruppe unter Leitung des Nephrologen **Tobias Huber** vom **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf** dazu fest: Abnorme Leberfunktionen infolge von Gewebeschädigungen bilden bei sechzig Prozent der Patienten ein klares klinisches Merkmal von COVID-19. Die Aktivitätsprofile des Organs werden dabei in ähnlicher Weise verändert wie nach Infektionen mit Hepatitis-Viren. Überdies konnten die Autoren in 31 Leber-Autopsieproben von 45 verstorbenen COVID-19-Patienten virale RNA direkt nachweisen. Und sogar die Isolierung von infektiösem SARS-CoV-2 aus Lebergewebe post mortem gelang ihnen. (*Nat. Metab.* 4: 310-9)

-RN-



Es krabbelt, sticht und saugt

STUTTGART: Zecken breiten sich in Deutschland immer weiter aus. Woran das liegt und welche Arten wo vorkommen, untersucht ein Forschungsteam der Uni Hohenheim und wirft dabei einen besonderen Blick auf die in den Zecken verborgenen Krankheitserreger. Warum die Mithilfe der Bevölkerung dafür unverzichtbar ist, verrät die Stuttgarter Parasitologin Ute Mackenstedt.

Foto: Pexels/Erik Karits

Der Sommer steht vor der Tür und mit ihm krabbeln jetzt auch wieder vermehrt kleine Störenfriede durch Wiesen, Wald und Sträucher, die bei uns Menschen ziemlich unbeliebt sind: Zecken. Kein Wunder: Denn als wäre das Blutsaugen nicht schon schlimm genug, übertragen sie dabei gelegentlich auch die unterschiedlichsten Pathogene, wie Ute Mackenstedt von der Universität Hohenheim in Stuttgart weiß: „Jede Zecke beziehungsweise Zecken-Art hat quasi ihr ganz eigenes Krankheitserreger-Portfolio, das sie übertragen kann.“ Die Parasitologin erforscht mit ihren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie in Kooperation mit anderen Forschungsteams die Verbreitung von Zecken deutschlandweit sowie ihrer Pathogene. Vor kurzem beendete die Gruppe federführend ein Citizen-Science-Projekt mit dem Titel „Tropenzecke“, bei dem sie die Bevölkerung bat, ungewöhnlich aussehende Zecken zu sammeln und an den Fachbereich Parasitologie der Uni Hohenheim zu schicken.

Angefangen hatte alles mit einem ungewöhnlichen Zecken-Fund aus Nordrhein-Westfalen. „Ein Tierarzt hatte 2018 auf einem Pferd Zecken entdeckt, die er nicht bestimmen konnte“, erzählt die Stuttgarter Parasitologin. Der Veterinärmediziner wandte sich Rat suchend an Lidia Chitimia-Dobler vom Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr in München, die schon seit Jahren eng mit der Universität Hohenheim kooperiert. Als Zecken-Expertin konnte sie das Tier schnell bestimmen – und enthüllte dabei eine böse Überraschung.

Denn die gefundenen Zecken gehörten zur Gattung *Hyalomma*, die auch Tropenzecke genannt wird und eigentlich in Trocken- und Halbtrockengebieten in Afrika, Asien und Südeuropa vorkommt. „Wir gehen davon aus, dass die Zecken über Zugvögel nach Deutschland gelangen“, beschreibt Mackenstedt die Einreisroute der Krabbeltiere.

Blinde, ungebetene Passagiere

Ein Blick auf den Lebenszyklus dieser sogenannten zweiwirtigen Zecke verdeutlicht, warum der Fund aus Nordrhein-Westfalen die Forscherinnen verblüffte. Denn die gefundenen Tiere waren bereits ausgewachsen. Mackenstedt: „*Hyalomma* geht als Larve auf den Körper von Vögeln, saugt Blut und häutet sich dort zur Nymphe.“ Dass *Hyalomma*-Zecken als blinde Passagiere auf Zugvögeln nach Deutschland einreisen, ist also nicht ungewöhnlich. Mackenstedt fährt fort: „Die Nymphe nimmt dann noch einmal eine Blutmahlzeit, lässt sich vom Vogel fallen und wächst bei geeigneten Bedingungen zur adulten Zecke heran. Diese Erwachsenenstadien suchen sich dann einen neuen größeren Wirt wie beispielsweise Pferde, Rinder oder auch den Menschen.“ Damit sich die Nymphen zu adulten Zecken entwickeln können, brauchen die Tiere sehr warme Temperaturen mit langen Trockenperioden – Bedingungen, die das Wetter in Deutschland bislang aber nicht bieten konnte. „Doch gerade die Sommer 2018, aber auch 2019 und 2020

waren so heiß und trocken, dass die *Hyalomma*-Nymphen es tatsächlich schaffen konnten, sich in Deutschland zu adulten Zecken zu entwickeln“, kommentiert Mackenstedt.

Der Fund aus Nordrhein-Westfalen besiegelte schließlich das Citizen-Science-Projekt, das Mackenstedt zusammen mit ihrer Arbeitsgruppe sowie Kolleginnen und Kollegen des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr in München und dem Institut für Parasitologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchführte. „Wir wollten die Information, dass es diese Zecken in Deutschland gibt, an die Bevölkerung rausgeben und sie gleichzeitig fragen: Habt ihr sie schon mal gesehen?“, beschreibt Mackenstedt den Gedanken hinter dem Projekt.

Nach drei Jahren hatte die Forschungsgruppe schließlich über 8.000 Zecken im Briefkasten, davon auch zweihundert *Hyalomma*-Zecken aus Bayern, Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen.

Die *Hyalomma*-Zecken sind deshalb mit Vorsicht zu „genießen“, weil sie neue bedenkliche Krankheitserreger in sich tragen können. In Deutschland am häufigsten verbreitet ist jedoch der Gemeine Holzbock (*Ixodes ricinus*). In ihm können Lyme-Borreliose auslösende Bakterien hausen sowie Viren, die die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) auslösen. In *Hyalomma* kommen die beiden Erreger glücklicherweise nicht vor. Dafür haben die Tropenzecken *Rickettsia*-Bakterien im An-



Zecken fest im Blick: Ute Mackenstedt möchte verstehen, wie sich die Tiere in unseren Gefilden ausbreiten und welche Krankheits-erreger in ihnen schlummern. Foto: Privat

dabei: Wie bekommt man Pilz und Zecke zusammen? „Bei Stechmücken beispielsweise hat man den Vorteil, dass eine Generation kein Blut saugt, nämlich die Wasser-filtrierenden Larven. Hier kann man Substanzen ins Wasser geben, die dann in die Larve gelangen und diese töten. Zecken hingegen ernähren sich ihr Leben lang ausschließlich von Blut – eine Vergiftung über ihre Nahrung lässt sich also kaum umsetzen. Der Pilz ist deshalb ein guter Ansatz, allerdings besteht immer noch die Frage, wie man die Zecke effektiv mit den Sporen infiziert. Man könnte die Pilzsporen zwar auf die Zecke sprühen, doch dafür bräuchte man erstens große Mengen und zweitens leben die Tiere teils versteckt.“ An einer Lösung tüfteln Mackenstedt *et al.* also noch.

Und weil es derzeit schwierig ist, Zecken in Schach zu halten, möchte die Stuttgarter Parasitologin noch zwei Ratschläge loswerden: „Wenn Sie draußen in der Natur waren – und damit meine ich nicht nur Wiese und Wald, sondern auch beispielsweise Ihren Garten – nehmen Sie sich hinterher ein paar Minuten Zeit und suchen Sie Ihren Körper nach Zecken ab. Häufig haben diese dann noch nicht zugestochen und können einfach entfernt werden. Und denken Sie an eine FSME-Impfung, egal ob Sie in Deutschland, Österreich oder der Schweiz leben.“

Juliet Merz

gebot, die das Zeckenfleckfieber auslösen, und Viren, die das Krim-Kongo-Hämorrhagische Fieber verursachen.

Das Team um Mackenstedt kann hier aber vorerst Entwarnung geben: In keiner der eingesendeten Zecken fand es Krim-Kongo-Fieber-Viren (*Parasit. Vectors* 12(1): 134). Dafür enthielten dreißig bis vierzig Prozent der eingesendeten *Hyalomma*-Zecken Rickettsien. Diese seien aber gut mit Antibiotika behandelbar, beschwichtigt die Stuttgarter Parasitologin.

Mit Babywindeln aufgesammelt

Besonders erfreut waren Mackenstedt und Co. über die fleißige Mithilfe der Bevölkerung, denn die Verbreitung von Zecken zu rekonstruieren, ist je nach Gattung gar nicht so einfach. „Der Gemeine Holzbock ist eine sogenannte Lauerzecke“, holt Mackenstedt aus. „Weil er blind ist, sitzt er auf Gräsern oder Ähnlichem und wartet darauf, dass ein passender Wirt vorbeikommt und ihn abstreift.“

Das bedeutet: Forscherinnen und Forscher können mit geeigneten Hilfsmitteln die lauernden Zecken vergleichsweise einfach von ihren Aussichtsplätzen einsammeln. Am besten eignet sich dafür eine sogenannte Zecken-Fahne. „Im Grunde ist das ein Besenstiel, an dessen Ende ein kleines Holzstück angebracht wird, sodass sich eine T-Form bildet“, erklärt sie. „Daran tackern wir in der Regel eine Molton-Babywindel, die wir dann über Wegränder, Laubstreu oder Wiesen ziehen. Dank der faserigen Oberfläche der Windel bleiben die Zecken darin hängen. Nach einer Streiftour drehen wir die Windel auf links und können die Zecken einfach absammeln.“

Bei *Hyalomma* funktioniert das nicht: „*Hyalomma* ist ein Jäger, der sich in Spalten oder unter Steinen versteckt und erst dann herauskommt, wenn ein Wirt sich nähert. Zudem sieht er recht gut und kann mit einem Tempo auf sein Opfer zulaufen, das dem einer Spinne ähnelt – weshalb *Hyalomma* auch häufig mit einer solchen verwechselt wird.“ Eine Zecken-Fahne ist deshalb kein geeignetes Fangutensil. „Daher waren wir sehr froh, dass die Bevölkerung uns ihre Funde zugeschickt hat, die sie auf ihren Pferden, Rindern, Hunden und sogar auf sich selbst entdeckt hatten“, so Mackenstedt.

Obwohl das Team 200 *Hyalomma*-Zecken erhalten hat, sieht es bislang nicht danach aus, dass sich die Gattung in Deutschland bereits etabliert hat, mutmaßt Mackenstedt. Vielmehr würden die Zecken immer wieder durch Zugvögel eingeschleppt. Sollten uns Petrus oder der Klimawandel aber mehr heiße Trockenphasen bescheren, könnte sich das vielleicht ändern.

Die eingesendeten Zecken sorgten noch für eine weitere unangenehme Überraschung. In Kombination mit den Fundorten stellte sich heraus, dass die Auwaldzecke (*Dermacentor reticulatus*) mittlerweile über ganz Deutschland verbreitet ist (*Front. Vet. Sci.* 7: 578220). Bislang hatte man die Art nur im Süden und den östlichen Bundesländern auf dem Schirm. Zwar trägt sie auch FSME-Viren in sich, unserergleichen verschmäht sie als Wirt jedoch meist. „Der Mensch passt nicht wirklich in ihr Beuteschema, sie sticht vor allem Wild- oder domestizierte Tiere“, sagt Mackenstedt. Pferde- oder Hundebesitzer müssen also aufpassen. Denn FSME wurde bereits in den beiden Tier-Gruppen nachgewiesen, außerdem überträgt die Auwaldzecke Erreger der Hunde-Malaria.

Die gesammelten 8.000 Zecken sind noch nicht vollends ausgewertet. Während Mackenstedt und Co. bereits in den *Hyalomma*-Arten nach Krankheitserregern gesucht haben, wollen sie das jetzt auch in den anderen Exemplaren tun. Doch weil die fleißige Bevölkerung den Forscherinnen und Forschern dermaßen viele Krabbeltiere auf den Tisch gelegt hat, kann das noch ein wenig dauern.

Pilziger Widersacher

Eine Möglichkeit, den lästigen, sich immer weiter ausbreitenden Zecken Herr zu werden, wäre ihre Ausrottung. Mackenstedt hält das aber nicht für den richtigen Weg: „Es wäre viel sinnvoller, regional die Zecken-Population zu dezimieren, wo es nötig ist.“ Als Beispiel nennt sie Gebiete um Wald-Kinder-gärten. Ein geeignetes Mittel steht theoretisch schon parat: der Pilz *Metarhizium*. Landen seine Sporen auf einer Zecke, bilden diese Schläuche aus, dringen durch die Cuticula in das Tier ein und befallen es von innen. Die Zecke stirbt, der Pilz bricht wieder nach außen und bildet neue Sporen. Das Problem



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



✓ Große Auswahl ✓ Kundenspezifische Designs

www.ahf.de

Schalterprotein im Rampenlicht

VILLIGEN (SCHWEIZ): In den extrem lichtempfindlichen Stäbchen der Wirbeltiernetzhaut wandelt ein Ionenkanal Lichtsignale in elektrische Signale um. Seine neu aufgeklärte Struktur könnte helfen, Wirkstoffe zu finden, die defekte Kanalvarianten verschließen können.

Das Wirbeltierauge gehört zu den kompliziertesten Organen überhaupt. Dass wir damit Bilder sehen können, verdanken wir zwei lichtempfindlichen Sinneszelltypen in der Netzhaut: den Stäbchen und Zapfen. Während Erstere für das Sehen im Dämmerlicht verantwortlich sind, dienen die kegelförmigen Zapfen der Wahrnehmung von Farben. Wirbeltiere besitzen zwischen ein und vier Zapfentypen, die jeweils für unterschiedliche Spektralbereiche spezifisch sind. Die Stäbchen sind dagegen besonders lichtempfindlich und können sogar nur ein einzelnes Photon wahrnehmen. Daran beteiligt ist ein Ionenkanal aus der Familie der Cyclic-Nucleotide-Gated (CNG)-Kanäle, der als elektrischer Schalter das Lichtsignal in eine Änderung des Zellmembranpotenzials umwandelt.

Für derartige Schalterproteine interessiert sich Jacopo Marino vom Paul-Scherrer-Institut im schweizerischen Villigen. „Die CNG-Kanäle gehören zu einer Großgruppe von spannungs-

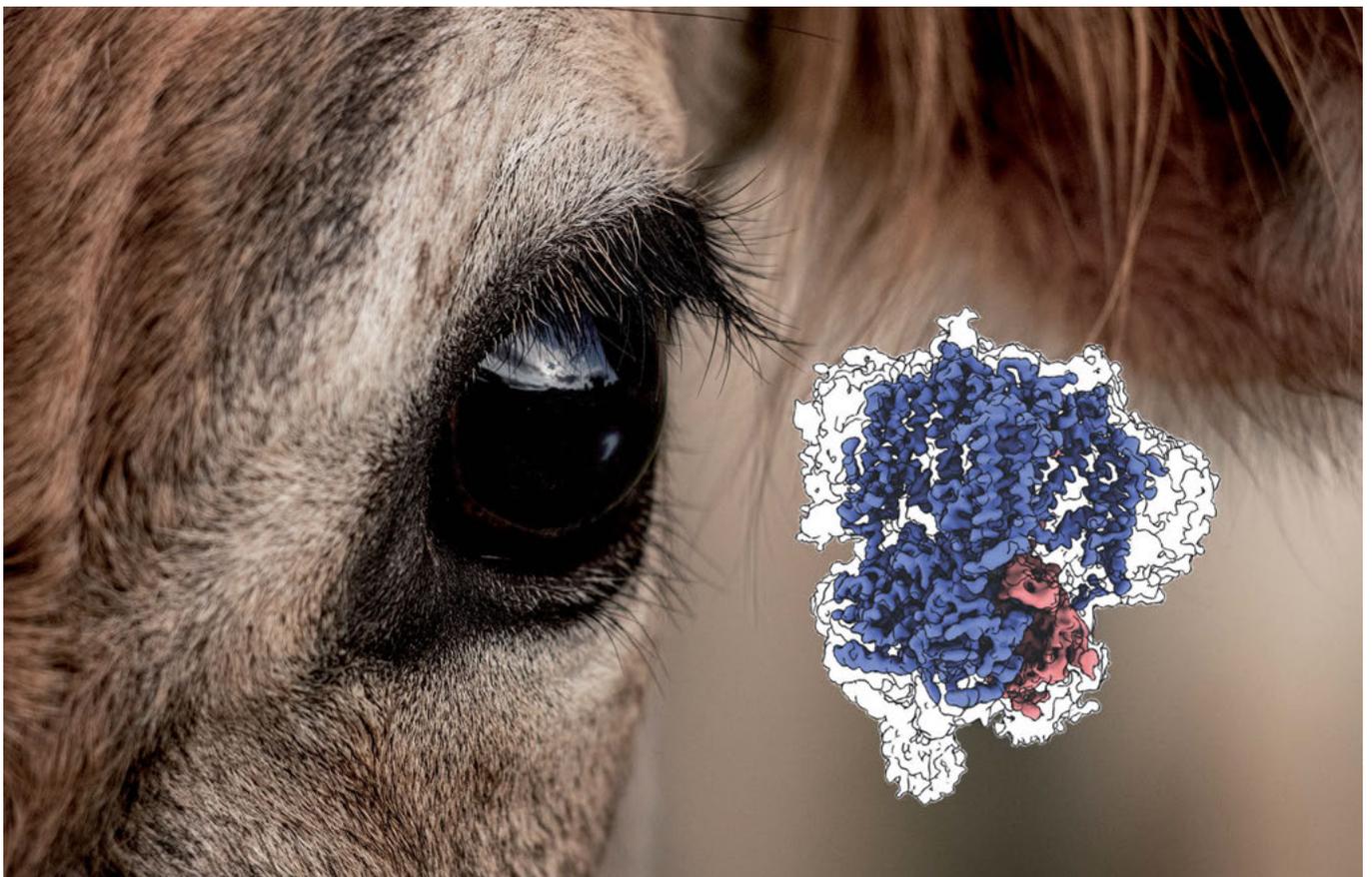
abhängigen Kanälen“, erklärt der Strukturbiologe. „Das Besondere an ihnen ist, dass sie am cytoplasmatischen C-Terminus eine Bindestelle für 3'-5'-zyklische Nucleosidmonophosphate besitzen.“ Im Dunkeln ist die Konzentration des zyklischen Nucleosidmonophosphats GMP (cGMP) in den Sehsinneszellen hoch, die CNG-Kanäle binden cGMP und stehen offen. Ein Lichtsignal aktiviert Rhodopsin, woraufhin cGMP durch die Aktivität der Phosphodiesterase abgebaut wird. Ohne gebundenes cGMP schließen sich die Ionenkanäle. Dadurch verändert sich das Membranpotenzial; es entsteht ein Aktionspotenzial und damit ein elektrisches Signal, das wir letztlich als Lichtblitz sehen.

Neuer Blick auf alten Bekannten

Die tetrameren CNG-Kanäle kommen in verschiedenen Sinneszellen vor. Marino, der seine Doktorarbeit an der Universität Zürich

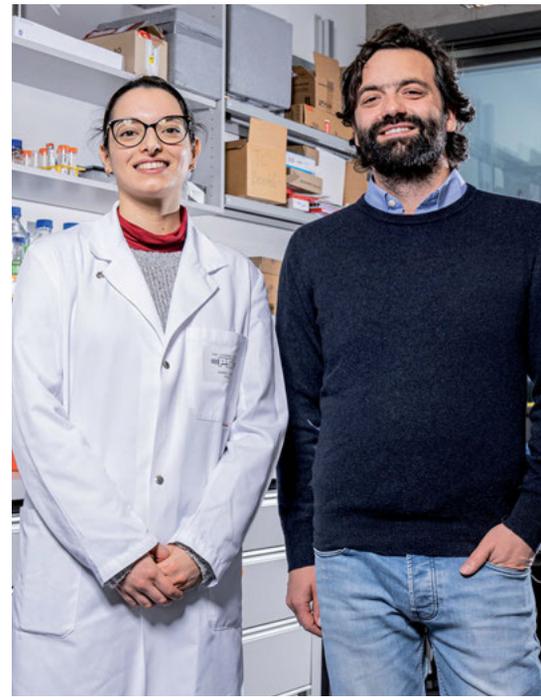
gemacht hat und anschließend als Postdoktorand am Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München beschäftigt war, konzentriert sich mit seiner Forschung auf den Stäbchen-Kanal CNGA1/CNGB1. Dieser besteht aus drei A1-Untereinheiten, die über eine Leucin-Zipper-Region am C-Terminus miteinander verbunden sind, sowie einer strukturell ähnlichen B1-Untereinheit. Letztere bringt ein paar Besonderheiten mit, etwa eine lange, ungeordnete und Glutaminsäure-reiche Region mit noch unbekannter Funktion sowie zwei Bindestellen für das Calciumbindeprotein Calmodulin. Dessen Bindung setzt die Affinität von CNGB1 für cGMP herab und erschwert damit die Öffnung des Kanals.

Biochemisch und elektrophysiologisch ist der schon seit rund 40 Jahren bekannte Kanal sehr gut erforscht. Was bisher aber noch fehlte, war die Struktur. Diese ist auch medizinisch von Bedeutung, weil Defekte im Kanal schwere Augenkrankheiten verursachen können, die



Ein Ionenkanal sorgt in Stäbchen der Wirbeltiernetzhaut dafür, dass Lichtsignale wahrgenommen werden können. Seine Struktur haben ...

Foto: Pixabay/Storme22k; Protein: Marino; Collage: LJ



... die beiden Schweizer Strukturbioologen Diane Barret (li.) und Jacopo Marino aufgeklärt. Foto: Markus Fischer

ginin, beim vermutlich tetrachromaten neuseeländischen Okarito-Kiwi ein Glutamin.

In ihrem Artikel diskutieren Marino und Barret in diesem Zusammenhang eine interessante Hypothese: Ein codiertes Glutamin lässt sich durch eine Adenosin-Deaminierung auf RNA-Ebene in ein Arginin umwandeln und dieser RNA-Editierungsmechanismus wird in manchen Ionenkanälen im Säugetier-Gehirn tatsächlich genutzt, um die entsprechenden Kanäle weniger durchlässig für Calciumionen zu machen. Könnte so ein Mechanismus auch bei CNGA1/CNGB1 eine Rolle spielen? „Wir finden die Idee ansprechend“, gibt Marino zu, „aber Beweise haben wir noch nicht. Wir müssten dafür die mRNA in der Retina untersuchen und schauen, ob eine bestimmte Base als Mix vorliegt. Das steht auf jeden Fall auf unserer Agenda.“

Ansonsten wollen Marino und Barret als Nächstes unbedingt die Struktur des offenen Kanals analysieren, um beispielsweise herauszufinden, was beim Öffnen mit dem Arginin in der Pore geschieht. Zwar wurde kürzlich bereits die Struktur des offenen CNGA1/CNGB1-Kanals veröffentlicht, aber aufgrund unterschiedlicher Präparationsbedingungen ist der direkte Vergleich schwierig.

Am Ende bleibt zu hoffen, dass die Struktur tatsächlich hilft, Wirkstoffe gegen Augenkrankheiten wie die Retinitis pigmentosa zu finden. „Das ist das ultimative Ziel der Strukturbioologie“, sagt Marino. „Allerdings müssen wir dazu vermutlich industrielle Partner finden, denn die Wirkstoffsuche ist teuer und sehr zeitaufwendig.“

Larissa Tetsch

noch nicht pharmakologisch behandelt werden können. Als Spezialist für die Strukturaufklärung von Membranproteinen wollte Marino diese Wissenslücke schließen. Gemeinsam mit seiner Doktorandin Diane Barret hat er CNGA1/CNGB1 deshalb über Cryo-Elektronenmikroskopie untersucht (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 29(1): 32-9). „Unsere Ergebnisse bestätigen einerseits, was wir aus biochemischen Studien bereits zu wissen glaubten, und liefern andererseits aber auch überraschende Ergebnisse“, freut sich der Strukturbioologe. „Sie bieten jetzt die Grundlage für eine neue Ära der Erforschung der Kanäle.“

Fleißarbeit im Vorfeld

Die größte Hürde für die Strukturaufklärung war, genug Material für die Cryo-Elektronenmikroskopie zu sammeln. Große Proteinmengen gewänne man am einfachsten durch eine heterologe Expression, erklärt Barret. „Bei einem heteromeren Proteinkomplex wie CNGA1/CNGB1 ist das aber schwierig. Man müsste zwei Proteine heterolog exprimieren und diese wieder im richtigen stöchiometrischen Verhältnis zusammenbringen. Das ist zwar machbar, fügt dem Ganzen aber eine weitere Komplexitätsebene hinzu.“

Stattdessen reinigte Barret den Kanal direkt aus der Netzhaut von Rinderaugen – was ziemlich mühsam war. „Der Kanal ist dann schon richtig zusammengebaut, aber man bekommt natürlich nur sehr wenig Material“, so die Erstautorin der Studie. Ein weiterer Nachteil war, dass an die Kanalproteine kein Tag für die Reinigung angebracht werden konnte. Doch auch dafür fand das Forschungsteam eine Lösung, wie Barret berichtet. „Wir haben ausgenutzt, dass die B1-Untereinheit Calmodulin bindet. Damit konnten wir den Kanal aus der Probe fischen.“

Am Ende reichten 80 Mikrogramm reines Kanalprotein aus, um die Struktur mit einer Auflösung von 3,4 Ångström darzustellen. Diese bestätigte, dass der Kanal aus drei A1- und einer B1-Untereinheit aufgebaut ist und dass die drei A1-Untereinheiten am C-Terminus interagieren. Während CNGA1 fast vollständig darstellbar war, fehlten bei der B1-Untereinheit ein paar Regionen vor allem am N-Terminus. „Wir haben die unstrukturierten Abschnitte des Proteins nicht abbilden können, denn diese sind in der Elektronenmikroskopie unsichtbar“, bedauert Barret. Dennoch lieferte die Aufnahme erstmals detaillierte Einblicke in die Struktur eines heteromeren CNG-Kanals und förderte verschiedene Unterschiede zu den strukturell besser erforschten homomeren CNGA1-Kanälen zutage.

Besonders interessant waren die Details der Pore, durch die die Ionen diffundieren.

Gleich am Eingang liegt der Selektivitätsfilter, der aus einem Segment der Transmembrandomäne und mehreren Schleifen gebildet wird. Drei Glutamatreste, die von den drei A1-Untereinheiten beigesteuert werden, sorgen mit ihrer negativen Ladung dafür, dass nur positive Ionen wie Calcium, Natrium und Kalium passieren können. „Auf Seiten der B1-Untereinheit liegt anstelle des Glutamats jedoch ein Glycin“, wirft Marino ein. „Dieses ist ungeladen und sehr klein. Deshalb vermuten wir, dass der Durchtritt von Kationen durch die B1-Untereinheit wohl erleichtert wird.“ Unterhalb des Selektivitätsfilters liegt eine Art Tor, das die Pore durch die hydrophoben Aminosäuren Phenylalanin und Valin verschließt. Öffnet sich der Kanal nach der Bindung von cGMP, verschieben sich diese Aminosäuren durch eine große Konformationsänderung, sodass Kationen durchtreten können.

Die größte Überraschung für die Wissenschaftler war aber, dass unterhalb der hydrophoben Engstelle noch ein weiteres Tor liegt. Hier ragt die positiv geladene Seitenkette eines einzigen Argininrests der Untereinheit B1 in die Pore hinein. „Vermutlich behindert sie den Durchtritt der Ionen nicht nur sterisch, sondern auch durch elektrische Abstoßung“, vermutet Marino und fährt fort. „Die Bedeutung des Arginins ist bisher völlig übersehen worden. Die Aminosäure ist zwar auf Proteinebene konserviert, aber ohne Struktur kann man halt nie sagen, wohin die Seitenkette genau zeigt.“ Ob das Arginin komplett weggedreht wird, wenn sich die Pore öffnet, möchten Marino und Barret gerne zukünftig untersuchen.

Variation im Zapfen

Während das Arginin bei CNGB1-Untereinheiten anderer Arten vollständig konserviert ist, fanden die Membranprotein-Forscher bei der CNGB3-Untereinheit des analogen Kanals in Zapfen-Sinneszellen eine interessante Abweichung. Zwar besitzen Arten mit drei oder vier Zapfentypen – Trichromaten wie Primaten und Tetrachromaten wie die meisten Vögel, Fische, Reptilien und einige Säugetiere – in CNGB3 genau wie in CNGB1 ein Arginin an der entsprechenden Stelle. Bei mono- und dichromaten Arten wie Robben und Wale befindet sich an der entsprechenden Stelle jedoch ein Glutamin. „Darüber welchen Unterschied das macht, lässt sich bisher nur spekulieren“, sagt Marino. „Wahrscheinlich wird der Durchtritt aber für die Ionen einfacher, weil die Seitenkette kürzer ist und die Ladung wegfällt.“ Weitere Untersuchungen könnten Klarheit bringen.

Aber wie so oft gilt auch hier: Keine Regel ohne Ausnahme! Bei dichromaten Pferden und Nashörnern findet sich trotzdem ein Ar-

Eine Frage des Geruchs

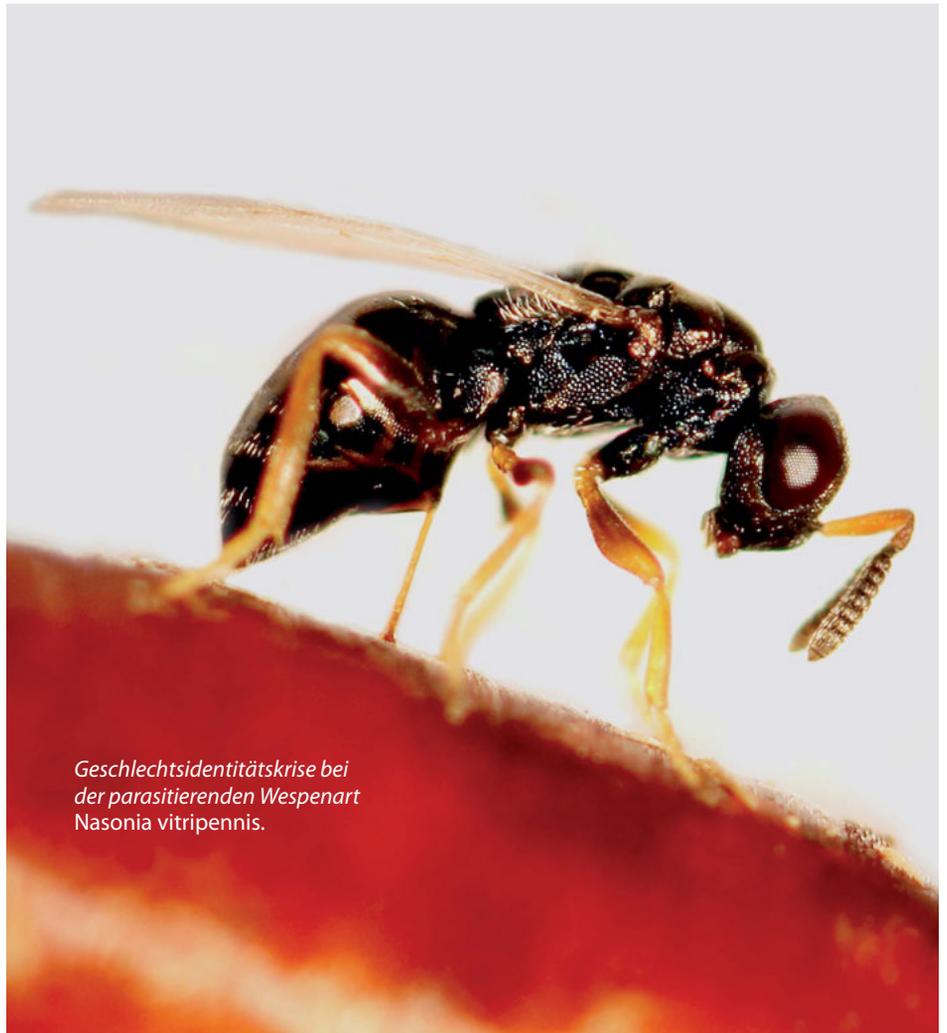
REGENSBURG: Der Transkriptionsfaktor *Doublesex* reguliert die geschlechtsspezifische Entwicklung in Insekten. Neue Versuche in parasitischen Wespen zeigen: Reduziert man ihn, wirbelt das die Pheromone durcheinander – und lässt Männchen zu Weibchen werden.

Das Sexualverhalten von Tieren treibt sonderbare Blüten. Man stelle sich zum Beispiel vor, ein lediger, heterosexueller Mann im besten Reproduktionsalter betritt am Samstagabend ein angesagtes Etablissement. Der kontaktfreudige Single verliert keine Zeit und fahndet augenblicklich nach attraktiven Gesprächspartnerinnen. Dafür durchquert er den ganzen Raum, doch anstatt sich auf seine Augen zu verlassen, nimmt er zuerst den Duft aller Anwesenden auf. Sobald es nach Vanille riecht, ist für ihn klar: Hier muss eine Frau stehen. Schnell folgt die Ernüchterung: Stimme und Bartwuchs sind wenig weiblich – offensichtlich ein Irrtum. Trotz Vanille-Duft. Für den irritierten Mann kommt es noch dicker: Viele der Anwesenden, die nach Moschus riechen, also nach Mann, scheinen in Wahrheit Frauen zu sein. Von der Geruchslage völlig überfordert, wird die Frauensuche zur Lotterie und der Abend für den erwartungsfrohen Mann zum Desaster.

Die Geschichte klingt völlig absurd. Und sie ist es auch, zumindest nach menschlichen Maßstäben. Betrachtet man aber Insekten, sieht die Sache ganz anders aus. Dort hängen Erfolg und Misserfolg der Paarung oft allein davon ab, welchen Duft die Artgenossen verströmen. Und noch mehr: Der Entomologe und Biochemiker Joachim Ruther von der Universität Regensburg hat mit Kollegen untersucht, wie fundamental Gerüche für die Wahrnehmung von potenziellen Sexualpartnern bei parasitischen Wespen sind (*Proc. R. Soc. B*, doi: 10.1098/rspb.2021.2002). Das Ergebnis: Ein bestimmtes Duftmolekül kann dafür sorgen, dass ein Wespenmännchen plötzlich für alle anderen zum Weibchen wird – und umgekehrt. Da staunt selbst Co-Autor Ruther: „Man muss sich das klarmachen: Mit nur einer chemischen Substanz können wir die sexuelle Identität der Wespen komplett umdrehen. Das ist einfach nur verblüffend.“ Doch wie ist das möglich? Ist das Geschlecht bei den Wespen also nur eine Frage des Geruchs?

Erfolgreicher Tapetenwechsel

Als promovierter Lebensmittelchemiker standen für den Regensburger Forscher lange Zeit Aromastoffe in Nahrungsmitteln im



Geschlechtsidentitätskrise bei der parasitierenden Wespenart Nasonia vitripennis.

Fokus. Das änderte sich, als Ruther 1995 als Postdoc ans Institut für Zoologie der Freien Universität Berlin wechselte. Seitdem nimmt er die Kommunikation von Insekten unter die Lupe. Ein wagemutiger Sprung ins kalte Wasser, der auch hätte schiefgehen können. Ruther wiegelt ab: „Die Umstellung war gar nicht so groß. In meinem neuen Labor stand damals die chemische Analysemethode der gekoppelten Gaschromatographie/Massenspektrometrie, kurz GC/MS, hoch im Kurs, auf die ich mich in der Promotion schon spezialisiert hatte. Außerdem sind Aromastoffe von Lebensmitteln und chemische Botenstoffe von Insekten strukturell ähnlich. Ich habe im Grunde nur das Empfängerorgan gewechselt: von der menschlichen Nase zur Insektenantenne.“

Ruther, inzwischen Professor in Regensburg, erforscht, wie Insekten dank chemischer

Lockstoffe mit Artgenossen kommunizieren und welche Rolle diese Pheromone beim Paarungsverhalten parasitischer Wespen spielen. Laut Ruther eine echte Marktlücke. Während man das Sexualverhalten der Insekten bereits eingehend studiert hatte, kümmerten sich wenige Gruppen um die Biochemie im Hintergrund. „Geruch ist für Insekten ein Schlüsselsinn, gerade bei der Fortpflanzung. Pheromone sind überall beteiligt, von der Partnerfindung bis zur eigentlichen Kopulation“, sagt Ruther.

Mit der bereits erwähnten GC/MS-Technik begann der Quereinsteiger erfolgreich Licht ins Dunkel zu bringen. Die Methode erlaubt es, komplexe Duftstoffgemische mit oft hunderten Einzelkomponenten präzise in ihre Bestandteile zu zerlegen. Als Modellorganismus wählte Ruther schon früh die para-

sitische Wespenart *Nasonia vitripennis*. Der Forscher erklärt, warum: „Es gibt eine Reihe von Vorzügen. *Nasonia vitripennis* ist anspruchslos in der Zucht und hat eine kurze Generationszeit. Das Genom ist sequenziert, man kann sie daher molekulargenetisch mit CRISPR-Cas9 oder RNA-Interferenz gut manipulieren. Wichtig für uns: Das Sexualverhalten ist sehr charakteristisch und eignet sich super für vergleichende Analysen.“ Bis heute ist Ruther der Spezies treu geblieben.

Männchen ohne Anziehungskraft

In der aktuellen Studie nutzte Ruthers Team genetisch veränderte *Nasonia*-Wespen, die aus einer Gruppe von der Universität Wageningen in den Niederlanden stammten. In den Tieren war das Gen *Doublesex* mittels RNA-Interferenz stillgelegt. Das dazugehörige Protein *Doublesex* stellt als Transkriptionsfaktor sicher, dass sich geschlechtsspezifische Merkmale im Tier ausprägen. Das betrifft etwa die Morphologie des zentralen Nervensystems, aber auch das Sexualverhalten. Auf welchen Signalwegen *Doublesex* die Paarung der Wespen beeinflusst und ob bestimmte Pheromone von *Doublesex* abhängen, ist bislang unerforscht.

Ruthers Team untersuchte zunächst in den Wespenmännchen, ob der Verlust von *Doublesex* das sogenannte Long-Range Sex Pheromone beeinflusste, ein zentraler Lockstoff für Weibchen, der aus lediglich drei Komponenten besteht. Das Ergebnis der GC/MS-Analyse war überraschend deutlich: Alle drei Komponenten waren fast komplett verschwunden, das Pheromon praktisch nicht mehr vorhanden. Die Folgen für die *Doublesex*-armen Männchen sind fatal, wie Verhaltensexperimente der niederländischen Kollegen mit einem Olfaktometer zeigten. Hierbei wurden den *Nasonia*-Weibchen Pheromone verschiedener Artgenossen angeboten. Das Ergebnis: Die *Doublesex*-armen Männchen waren viel weniger attraktiv als Wildtyp-Männchen und nicht einmal anziehender als andere Weibchen. „Wenn wir *Doublesex* ausschalten, sind die Wespen also nicht mehr fähig Weibchen anzulocken. Das erschwert die Fortpflanzung natürlich massiv“, resümiert Ruther.

Neben der Partnersuche hängt auch die Partnererkennung von Pheromonen ab. Die aus gut hundert Molekülen bestehenden cuticulären Kohlenwasserstoffe (CHCs) befinden sich, wie der Name sagt, auf der Cuticula der Wespen beider Geschlechter und wirken nur auf kurze Distanz. Frühere Studien von Ruthers

Gruppe zeigten, dass die CHCs je nach Geschlecht anders zusammengesetzt sind. Insbesondere ist der Anteil bestimmter Alkene in den CHCs von Männchen höher als in denen von Weibchen.

Verweiblichte Wespen

Die chemische Analyse der *Doublesex*-armen Männchen enthüllte nun, dass vier CHC-Alkene herunterreguliert waren und den Werten von weiblichen CHCs ähnelten. Ein Verhaltenstest sollte klären, ob die CHC-Alkene das Sexualverhalten der Tiere beeinflussen. Die Forscher platzierten Wespenleichen von *Doublesex*-armen oder Wildtyp-Männchen in einer Kammer und beobachteten, ob ein anwesendes Männchen versuchen würde die Kadaver zu begatten. Ruther erläutert: „*Nasonia*-Männchen zeigen auch bei toten Weibchen ihr normales Paarungsverhalten und versuchen sogar, die Kopulation einzuleiten. Klingt makaber, aber so können wir direkt sehen, welchen Effekt die CHCs auf den Paarungswillen der Männchen haben.“

Gut die Hälfte der Testtiere versuchten die toten *Doublesex*-armen Männchen zu begatten. Offenbar gaukelte das CHC-Profil der Kadaver ihnen vor, es handele sich um paarungswillige Weibchen. Sobald die Forscher nun aber eines der fehlenden Alkene, (Z)-9-Hentriaconten (Z9C31), auf die Cuticula der *Doublesex*-armen Männchen auftrugen, gab es keine Kopulationsversuche mehr. Es musste eine direkte Verbindung zwischen *Doublesex*-Knockdown, reduziertem Alken und der „Verweiblichung“ der Wespen geben.

Das Ganze klappte auch umgekehrt. Behandelte das Team tote Wespenweibchen mit Z9C31, startete nur noch die Hälfte der Testmännchen Begattungsversuche, bei den un-

behandelten Weibchen waren es fast alle. Für Ruther eine der Stärken des Papers, wie er betont: „CHC-Pheromone bestehen aus vielen Komponenten, die zusammenspielen. Das macht es wahnsinnig schwer zu bestimmen, welche Moleküle entscheidend sind. Hier ist uns genau das gelungen. Um ehrlich zu sein, war ich selbst überrascht, dass ein Molekül aus hunderten allein darüber entscheiden kann, welches Geschlecht von Artgenossen wahrgenommen wird.“ Wie beim eingangs erwähnten Single mit den Vanille- und Moschusdüften verlassen sich die Wespenmännchen bei der Partnerwahl voll und ganz auf ihren Geruchssinn.

Neue Spur für ein altes Rätsel

Zu guter Letzt untersuchten die Wissenschaftler, wie sich die *Doublesex*-armen Männchen selbst bei der Partnersuche schlugen. Dafür platzierten Ruthers Kollegen sie mit je einem *Nasonia*-Weibchen in einem Glasrohr und warteten ab. Das Resultat: Die *Doublesex*-armen Tiere halten sich für richtige Männchen und zeigen die ganze Palette des eigentümlichen *Nasonia*-Balzverhaltens. Sie springen auf den Rücken der Weibchen, klammern sich dort fest, nicken anschließend mit ihrem Kopf und berühren mit ihrer Mundöffnung die Antennen der Weibchen. Im Normalfall sollte das Weibchen nun die Antennen senken, was die Kopulationsbereitschaft signalisiert. Doch genau darauf warteten *Doublesex*-arme Männchen vergeblich. Das Weibchen blockt im letzten Moment ab und die Kopulation fällt aus.

Das Phänomen ist von früheren Versuchen bekannt, in denen Männchen die Mundöffnung verklebt wurde. Seitdem ist klar, dass ein orales Pheromon der Männchen mit darüber entscheidet, ob die Paarung stattfindet. Trotz vieler Anstrengungen ist es bislang jedoch nicht gelungen, das *Nasonia*-Aphrodisiakum zu identifizieren. Die Erkenntnisse der *Doublesex*-armen Männchen können eine Suche vorantreiben, die Ruther wie folgt beschreibt: „Ich hatte eigentlich gedacht, dass ich die Entschlüsselung nicht mehr erlebe. Es ist einfach experimentell unglaublich schwierig, dieses Pheromon dingfest zu machen. Viele haben es schon versucht, inklusive mir. Doch jetzt haben wir einen neuen Ansatzpunkt.“ Vergleichende Untersuchungen von *Doublesex*-armen und Wildtyp-Männchen könnten letztlich zum Erfolg führen. Doch das ist noch Zukunftsmusik.

Bis dahin lässt sich festhalten, dass *Doublesex* mindestens drei Pheromone in *Nasonia* entscheidend mitreguliert und so die sexuelle Kommunikation der Wespen prägt. Getreu dem Motto: Die Chemie muss stimmen.

Michael Bell



Da hat selbst Joachim Ruther gestaunt: Ein bestimmtes Duftmolekül allein sorgt dafür, dass parasitierende Wespenmännchen für ihre Artgenossen zu Weibchen werden.

Fotos (2): Ruther



Stichwort des Monats

Cellulosom

Pflanzliche Zellwände sind widerspenstig. Um die grünen Zuckerbomben dennoch verwerten zu können, hat die Natur einige Mikroorganismen mit entsprechendem Werkzeug ausgestattet: dem Cellulosom.

Ein israelisches Forschungsteam war 1983 auf einen Cellulose-bindenden Komplex im Bakterium *Clostridium thermocellum* gestoßen (*J. Bacteriol.* 156(2): 828-36). Auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen sah es so aus, als bestünde das Gebilde, das kurze Zeit später den Namen Cellulosom erhielt, aus mehreren Untereinheiten mit einer komplizierten Quartärstruktur.

Die Gruppe behielt recht: Cellulosome sind Multienzymkomplexe, mit denen Mikroorganismen lignocellulotische Biomasse abbauen können. Kurz zur Erinnerung: Die Zellwand von Pflanzen ist ein robustes Netzwerk aus Polysacchariden. Ihr Hauptbestandteil, die Cellulose, besteht aus bis zu 15.000 verknüpften Glucose-Einheiten. Weitere Bestandteile sind die Hemicellulose, in der andere Zucker-Monomere wie beispielsweise Xylose und Arabinose verbaut sind, andere Polysaccharide wie Pektin sowie Proteine und das organische Polymer Lignin. Letzteres besteht aus verschiedenen vernetzten aromatischen Alkoholen und kann kovalent an Hemicellulose knüpfen. Wie Beton wird das feste Lignin quasi zwischen die Cellulose-Fasern „gegossen“ und sorgt als Stützmaterial für noch mehr Stabilität der Pflanzenzellwand. Kein Wunder, dass es Enzyme hier schwer haben.

Die bakteriellen Cellulosome schaffen es dennoch und setzen sich aus zwei grundlegenden Protein-Bausteinen zusammen: Dockerin, das Enzyme oder Hilfsproteine trägt, und Cohesin, das mit Strukturproteinen verbunden ist. Dockerin und Cohesin greifen perfekt ineinander und verknüpfen sich fest. Diese nicht-kovalente Wechselwirkung ist eine der stärksten der Natur. Mit ihrer Hilfe können Bakterien im Darm den Scherkräften trotzen und fest mit den Cellulose-Fasern verbunden bleiben – wie ein Team um Michael Nash von der Universität Basel kürzlich herausgefunden hat (*Nat. Commun.* 11: 4321). Nash *et al.* konnten außerdem zeigen, dass die Cellulosomen mit

einem sogenannten Catch-Bond-Mechanismus funktionieren, heißt: Die Bindung wird stärker, je schneller an den Proteinen gezogen wird. Die Autoren vermuten, dass diese Dynamik den Bakterien hilft, einerseits stabil an Cellulose zu haften und andererseits den Komplex bei Bedarf mühelos wieder zu lösen.

Die Cohesin-Dockerin-Grundbausteine ermöglichen den cellulolytischen Bakterien, ihre Cellulosomen individuell zusammenzustellen. Der Multienzymkomplex ist dabei wie ein Gerüst aufgebaut, das quasi aus drei Etagen besteht – wobei nicht jedes Cellulosom alle Stockwerke beherbergen muss. Als anschauliches Beispiel eignet sich ein Cellulosom des Darmbewohners *Ruminococcus flavefaciens*. An seiner bakteriellen Zellwand sitzt der erste Teil des Cellulosoms: das Anker-Gerüst, das nur aus einem Cohesin besteht, das das Cellulosom mit der bakteriellen Zellwand verknüpft. In das Cohesin ist ein Dockerin geklinkt, an dessen Ende weitere sieben Cohesine geknüpft sind. Diesen zweiten Part nennt man das Adapter-Gerüst, quasi die zweite Etage.

Enzyme gehen Hand in Hand

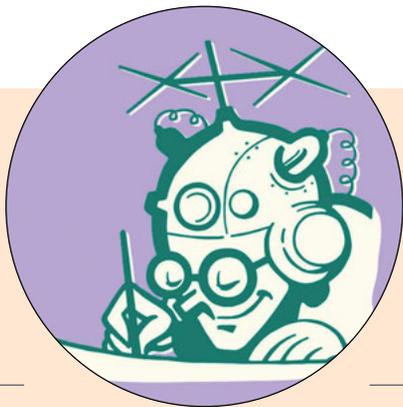
An die insgesamt sieben Cohesine können wiederum Dockerine binden, die weitere Cohesine als Schwanz mit sich tragen, das sogenannte Primär-Gerüst. An die Cohesine können nun Dockerin-gekoppelte Enzyme binden. Der Sinn hinter den zahlreichen Verzweigungen: Durch die aufgereihten Cohesine kann ein Cellulosom viele Enzyme gleichzeitig und in räumlicher Nähe tragen, die sich nicht nur die Arbeit teilen können. Denn die Anzahl an Enzymen hat noch einen weiteren Vorteil: Da die pflanzliche Zellwand äußerst komplex ist und sich nicht durch eine einzige Enzym-Sorte knacken lässt, müssen unterschiedliche Enzyme miteinander kooperieren. Zum Beispiel kann eine Exoglucanase nur Kettenenden spalten, die eine Endoglucanase durch Hydrolyse vorher freigelegt hat. Neben diesen beiden Cellulasen gibt es noch weitere Cellulasen sowie andere Enzyme wie beispielsweise Xylanase, Pektinase, Mannanase und Xyloglucanase – eben ein passendes Enzym für jeden Zellwand-Bestandteil.

Die meisten bislang beschriebenen Cellulosome sind an der bakteriellen Zellwand verankert. Allerdings gibt es auch sekretierte Cellulosome, zum Beispiel in *C. thermocellum*. Diesen Cellulosome sind bis dato übrigens die am besten untersuchten. Doch die Pflanzenzellwand-Knacker sind auch in anderen Mikroben zu finden, die an den unterschiedlichsten Orten leben. Während sich *C. thermocellum* beispielsweise in Pferdemist, heißen Quellen sowie im Abwasser und Erdreich suhlt, leben andere Cellulosom-produzierende Bakterien im menschlichen Darm oder Klärschlamm.

Obwohl ihre Wohnorte verschieden sind, haben die genannten Prokaryoten zwei grundlegende Dinge gemeinsam: Sie sind anaerob und mesophil, teilweise sogar thermophil, mögen also keine frische Luft, dafür aber warme bis heiße Temperaturen. Und sie müssen aufgrund des fehlenden Sauerstoffs ihren Energiehaushalt genauestens kalkulieren. Die Cellulosomen sind deshalb nicht nur hochorganisiert und hocheffizient, sie ermöglichen sogar das Recyclen von Enzymen und die direkte Assimilation von Hydrolyseprodukten.

Proteomik-Studien haben außerdem gezeigt, dass Bakterien ihre Cellulosome anpassen können. Je nachdem, auf welchem Medium sie wachsen, können sie unterschiedliche Enzyme in das Gerüst integrieren. Die Zahl der Gene, die für Dockerin-gekoppelte Enzyme codieren, ist weitaus größer als die Zahl der Cohesine, die auf dem Primär-Gerüst verfügbar sind. So liegen für nahezu jedes Nahrungsangebot die passenden Enzym-Gene im Erbgut bereit. Wie die Bakterien das Substrat wahrnehmen und anschließend die Gen-Expression beeinflussen, ist bislang noch wenig erforscht.

Ebenfalls viel Forschungsarbeit haben Biotechnologen vor sich, denn Cellulosomen bergen immenses Anwendungspotenzial beim Abbau von Biomasse. Ihr Ziel: Einen idealen Mikroorganismus zu erschaffen, der Lignocellulose in wertvolle Produkte wie Biokraftstoff umwandelt. Allerdings ist dies leichter gesagt als getan. Denn der Zusammenbau der Cellulosomen ist knifflig, besonders wenn sie äußerst komplex, also „mehrstöckig“ sind und viele Bindungsstellen sowie Enzyme tragen. *Juliet Merz*



Schöne Biologie

Unschärfe Bindeglieder

Vor knapp einem Jahr schrieben wir an dieser Stelle (LJ 6/2021: 25):

„Survival of the Fittest, Hopeful Monsters, Frozen Accidents,... Gerade die Evolutionsbiologie hat eine Reihe kraftvoll-blumiger Begriffe hervorgebracht, die – nebenbei bemerkt – meist in deutscher Übersetzung deutlich verlieren. Das Dilemma mit solchen Begriffen ist jedoch, dass sie sich zwar besonders gut einprägen, zugunsten der ‚Blumigkeit‘ aber oftmals an Trennschärfe verlieren. Die Folge ist, dass man immer wieder die eine oder andere falsche Bedeutung mit hineinlegt. Und dieses ‚Missverständnis‘ wird man oftmals umso schwerer wieder los.“

Damals ging es mit „Lebenden Fossilien“ (Living Fossils) weiter, heute sollen die Missing Links dran sein. „Fehlende Bindeglieder“ also. Womit vor allem bei evolutionären Übergängen von einem Organismenprinzip zum nächsten diejenigen Zwischenformen gemeint sind, die man (noch) nicht kennt.

Nehmen wir als Beispiel einen der ganz großen Übergänge (Major Transitions) in der Evolutionsgeschichte: die Entwicklung der eukaryotischen Zelle. Die Frage lautet also: Wie entstand aus einer prokaryotischen Bakterien- oder Archaeenzelle, die ja im Großen und Ganzen wenig gegliederte Molekülsäcke darstellen, die komplexe Zelle der Eukaryoten mit ihrer klar strukturierten Kompartimentierung in verschiedene Organellen?

Erst kürzlich betrat eine ziemlich „heiße“ Zwischenform die Bühne: das Riesebakterium *Thiomargarita magnifica*. Ein US-Team spürte es in karibischen Mangroven auf – und verkündete bald darauf durchaus Erstaunliches (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2022.02.16.480423): Bei einer Länge von bis zu zwei Zentimetern ist das Schwefelbakterium mit bloßem Auge sichtbar und übertrifft damit sogar *Drosophila* und *Caenorhabditis* um ein Vielfaches. Zudem tummeln sich in dessen Genom von insgesamt elf Millionen Basenpaaren Länge um die 11.000 Gene – ebenfalls weit mehr als in allen anderen bislang bekannten Prokaryotengenomenen.

Der Clou jedoch ist, dass die DNA-Fäden nicht einfach frei in *T. magnificas* Riesenzelle herumschwimmen, sondern komplett in einen eigenen Membransack verpackt sind. Überdies füllt ein weiterer Membransack, der fast ausschließlich Wasser enthält, knapp drei Viertel des Zellvolumens aus.

Sind das bereits Organellen? Bildet *T. magnifica* gar eine Art primitiven Zellkern? Womit immerhin *das* zentrale und namensgebende Unterscheidungsmerkmal von eukaryotischer und prokaryotischer Zelle wackeln würde: griechisch „karyon“ = Kern, „eu“ = richtig, „pro“ = vor.

Klar, dass viele daher in *T. magnifica* reflexartig ein *Missing Link* im Übergang von der „vorkernigen“ in die „richtigkernige“ Zellform sehen. *Science* schrieb gar: „Eine Riesen-Mikrobe aus den Mangroven könnte ein *Missing Link* zwischen einzelligen Organismen und denjenigen Zellen sein, die uns Menschen ausmachen“ (*Science*, doi: 10.1126/science.ada1620).

Nein, kann es nicht! Zumindest nicht im strengen Sinne. Seit dem letzten gemeinsamen Vorfahren von prokaryotischer und eukaryotischer Zelle hat die Linie von *T. magnifica* genau so viele Jahrmillionen Evolution hinter sich gebracht wie der Riesenbusch aller eukaryotischen Linien, der von dort aus seinen Ursprung nahm. Entsprechend sitzt *T. magnifica* ebenfalls auf der Spitze eines Zweiges, der allerdings zu dem ganz anderen Riesenbusch der Prokaryoten gehört, der sich damals von dem Eukaryotenbusch abspaltete. *T. magnifica* dürfte daher heute ganz anders aussehen als ein echtes *Missing Link* von damals.

Klar, so streng ist es nicht gemeint. Vielmehr geht es darum, dass uns *T. magnifica* womöglich heute noch Hinweise auf die Mechanismen gibt, über welche Zwischenstufen der Übergang von der prokaryotischen zur komplexen Eukaryotenzelle vor sich gegangen sein könnte. Das jedoch auch als *Missing Link* zu bezeichnen, macht den Begriff letztlich unschärfer. *Ralf Neumann*

IMPRESSUM

Laborjournal 28. Jahrgang | Heft 5/2022

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:

„mehaniq41“ und „peterschreiber.media“
(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

Tolerogenix, Heidelberg

Voll tolerant

Tolerogenix' Technologie lehrt Empfängern von transplantierten Organen Immuntoleranz. Noch dieses Jahr startet das Heidelberger Unternehmen in eine klinische Studie der Phase 2.

Wird ein Organ transplantiert, muss das Immunsystem des Empfängers unterdrückt werden, damit es den eigentlichen Fremdkörper nicht direkt wieder abstößt. Immunsuppressiva kommen allerdings mit allerlei weniger schönen Nebenwirkungen daher, wie erhöhtem Risiko für Infektionen, Krebs und Organschäden.

Das 2016 gegründete Unternehmen Tolerogenix überlistet das Immunsystem des Organempfängers. Die MIC-Lx-Zelltherapie getaufte Technologie gaukelt den Immunzellen vor, dass das neue Organ überhaupt nicht fremd ist, sondern als Teil des eigenen Körpers toleriert werden darf. Dafür wird der Organismus des Empfängers vor der Transplantation trainiert.

Basis sind Immunzellen des Spenders, die mithilfe des Zytostatikums Mitomycin C zu sogenannten Modified Immune Cells (MICs) verändert werden. Die individuellen Erkennungssequenzen der Immunzellen, die Humanen Leukozytenantigene (HLA), bleiben unangetastet, während immunstimulierende Oberflächenantigene herunterreguliert werden. Die Organempfänger in spe erhalten diese MICs, die wiederum T- und B-Zellen des Immunsystems langsam aber sicher an die neuen HLA-Typen gewöhnen, ohne dabei Abstoßungsreaktionen zu induzieren.

Erhält der Empfänger nun das Spenderorgan, bleiben die Immunzellen im Empfänger-Organismus ruhig und tolerieren die eigentlichen Fremdantigene als körpereigen und harmlos. Auf diese Weise kann die Gabe von Immunsuppressiva reduziert werden.

Sowohl im Tierexperiment als auch in einer klinischen Phase-1-Studie überzeugte der therapeutische Ansatz. Jetzt haben die regulatorischen Behörden ihr „Go“ für die Phase 2b gegeben.

Sigrd März

CureVac, Tübingen

Neuer Anlauf

Nachdem CureVac in letzter Zeit eher mit Hiobsbotschaften von sich reden machte, gibt es nun wieder Gutes vom Neckar zu verkünden.

2021 war nicht CureVacs Jahr: Erst zeigte sich, dass der COVID-19-Impfstoff des Biopharma-Unternehmens nicht wirksam genug war, um mit denen der Konkurrenz mithalten zu können; dann kündigte auch noch der langjährige Partner Boehringer Ingelheim die Kooperation mit den Tübingern auf.

Jetzt hat CureVac aber einen neuen finanzstarken Gefährten an seiner Seite. Gemeinsam mit dem britischen Pharmariesen Glaxo-SmithKline (GSK) entwickelt das Unternehmen COVID-19-mRNA-Impfstoffkandidaten der zweiten Generation. CV2CoV zeigt bereits in einer klinischen Phase-1-Studie, was es kann.

Schützenhilfe erhält das Duo auch von der deutschen Bundesregierung, die sich im Som-

mer 2020 mit 300 Millionen Euro am Unternehmen beteiligte. Bis zu achtzig Millionen Dosen mRNA-basierter Impfstoffe sollen CureVac und GSK innerhalb kürzester Zeit produzieren und liefern, um während der aktuellen Corona-Pandemie oder aber künftigen Infektionsausbrüchen schnell reagieren zu können. Maximal zwei Jahre haben sie nun Zeit zu beweisen, dass sie diese Produktionskapazitäten bereitstellen können.

Der Bundesregierung ist diese Impfstoffreserve drei Milliarden Euro wert. Die bekommen allerdings nicht CureVac und GSK allein. Auch weitere Firmen wie BioNTech (Mainz) oder die Auftragshersteller IDT (Dessau-Roßlau) und Celonic (Heidelberg/Basel) sind Teil der Initiative. Das Programm ist aktuell bis 2029 ausgelegt.

Sigrd März

Arkeon Biotechnologies, Wien (Österreich)

Gar nicht archaisch

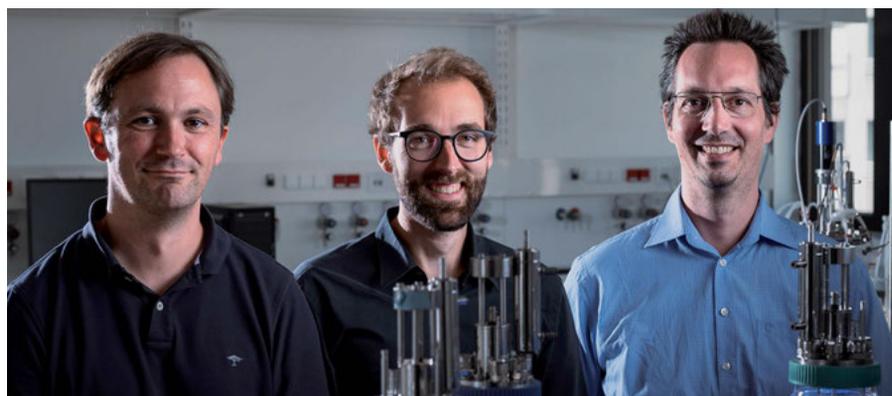
In einer Seed-Finanzierung hat das Wiener Start-up Arkeon Biotechnologies 7 Millionen US-Dollar (etwa 6,5 Millionen Euro) eingesammelt. Kerntechnologie ist die Gasfermentation mithilfe von Archaeen.

Als Grundstoff greift das Wiener Jungunternehmen auf Kohlenstoffdioxid zurück, etwa aus der Industrie. Damit füttert es bestimmte Archaeen. Diese „urtümlichen“ einzelligen Mikroorganismen teilen sich mit den Bakterien die Domäne der Prokaryoten und sind bekannt für ihre Vorliebe für extreme Habitate. So gibt es hitze- oder säureliebende Archaeen ebenso wie solche, die einen hohen Salzgehalt tolerieren. Das Besondere an vielen Archaeen: Sie sind autotroph, bauen also alles, was sie zum Leben benötigen, aus anorganischen Stoffen zusammen.

Der Archaea-Stamm von Arkeon Biotechnologies verwandelt in einem einzigen Produktionsschritt im Fermenter anorganisches CO₂ als Kohlenstoffquelle sowie Wasserstoff als Energiequelle in alle zwanzig proteinogenen Aminosäuren. Heraus kommt ein Eiweißprodukt, welches nun in verschiedene Lebensmittel weiterverarbeitet werden kann. Und das alles vegan und frei von gentechnisch veränderten Organismen (GVO), wie Arkeon Biotechnologies betont.

Investiert in das österreichische Start-up haben Synthesis Capital, ReGen Ventures und Square One Foods. Arkeon Biotechnologies wurde im Sommer 2021 von Simon Rittmann, Gregor Tegl und Günther Bochmann gegründet.

Sigrd März



Die Idee von Günther Bochmann, Gregor Tegl und Simon Rittmann (v.l.n.r.): Vegane Aminosäure-Produktion mittels Gasfermentation von Archaeen. Foto: Arkeon Biotechnologies

Cimeio Therapeutics, Basel (Schweiz)

Immunzellen mit Schutzschild

Gerade erst gegründet, überzeugt das Basler Start-up Cimeio Therapeutics mit einer Serie-A-Finanzierungsrunde von etwa 44,5 Millionen Euro. Damit soll die Technologie – Cell Shielding genannt – im kommenden Jahr in die klinischen Studien starten.

Transplantationen mit hämatopoetischen Stammzellen gesunder Spender sind oftmals die letzte Hoffnung für Patienten mit Leukämie oder Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose. Krankmachende oder außer Kontrolle geratene Immunzellen werden quasi gegen gesunde ausgetauscht. Bei Erfolg lebt der Patient fortan mit einer Art neuem Immunsystem.

Vor Beginn einer Stammzelltransplantation müssen allerdings erst einmal die Patienteneigenen Stammzellen eliminiert werden. Das geschieht in der Regel mittels Bestrah-

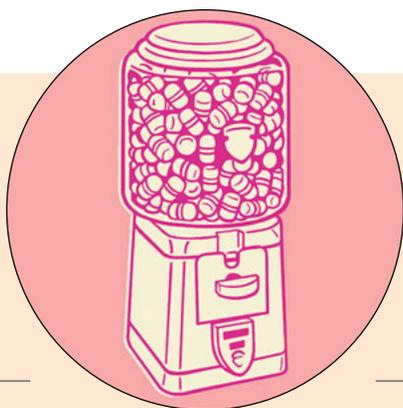
lung oder Chemotherapie, beides Behandlungen, die den Organismus stark belasten. Hinzu kommt: Nach der Transplantation können weder Bestrahlung noch Chemotherapien eingesetzt werden, um zum Beispiel im Körper verbliebene Tumorzellen zu zerstören. Denn die Behandlungen würden auch die neuen, gesunden Stammzellen angreifen.

Forscherinnen und Forscher der Universität und Uniklinik Basel haben einen Ansatz entwickelt, um Spender- von Empfängerzellen unterscheidbar zu machen. Dafür modifizieren sie das Erbgut der Blutstammzellen des Spenders mithilfe von CRISPR-Cas, sodass diese ausgewählte Oberflächenproteine minimal verändert exprimieren. Die Funktion der Immunzelle bleibt davon unberührt. Spezifische Antikörper können nun gezielt Patienteneigene Immunzellen erkennen und bei-

spielsweise blockieren, während sie die „abgeschirmten“ Spenderzellen nicht beeinflussen. Eine solche Strategie könnte die Vor- und Nachbehandlung bei Stammzelltransplantation oder auch adoptiven Zelltherapien deutlich sanfter und spezifischer machen.

Um die Entwicklung zu kommerzialisieren, hat Immunologe Lukas Jeker vom Department Biomedizin der Universität Basel und der Transplantationsimmunologie und Nephrologie des Universitätsspitals Basel gemeinsam mit seinen Kolleginnen, Bioinformatikerin Rosalba Lepore und Zellbiologin Romina Matter-Marone, Cimeio Therapeutics gegründet. Das Start-up startet direkt mit einer Anschubfinanzierung von 46 Millionen Franken (etwa 44,5 Millionen Euro), Hauptinvestor ist Versant Ventures.

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

Olipudase alfa

Unter der Niemann-Pick-Krankheit werden drei Formen zusammengefasst, wobei nur die Formen A und B durch den – zumindest weitgehenden – Ausfall eines Enzyms ausgelöst werden, das saure Sphingomyelinase (ASM) heißt. Schuld daran ist eine Mutation im codierenden Gen SMPD1. Mit einer Prävalenz von eins bis zehn unter einer Million Personen in der EU gilt die SMPD1-basierte Niemann-Pick-Krankheit als sehr selten. Sie zählt zu den Speicherkrankheiten: Durch einen teilweise gänzlichen Mangel an ASM sammelt sich das Lipid Sphingomyelin in Lysosomen an. Die Form C kommt häufiger vor, basiert jedoch auf Problemen mit den Genen NPC1 und NPC2.

Die schwerere, neurodegenerative Form A verläuft meist schon innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren nach der Geburt tödlich. Betroffene mit der Form B haben dagegen oft eine fast normale Lebenserwartung. Bei diesen Personen ist noch etwas Enzymaktivität vorhanden, wodurch das zentrale Nervensystem vermutlich weniger starken Schaden nimmt. Dennoch entstehen Probleme in vielen anderen Organen, vor allem in Leber, Lunge und Milz. Außerdem entwickelt sich wegen des gestörten Fettsäurestoffwechsels schon früh eine koronare Herzkrankung. Die Erkrankten haben erhöhte Mengen an Cholesterin und Triglyceriden, und auch ihre Transportvesikel sind im Ungleichgewicht: Während das umgangs-

sprachlich „schlechte“ LDL-Cholesterin vermehrt vorkommt, ist das umgangssprachlich „gute“ HDL-Cholesterin erniedrigt. Bisher gibt es keine Therapie für die Typen A und B oder die Mischform A/B.

Erfreulicherweise lässt sich das Enzym ASM gentechnisch herstellen – was zunächst Genzyme und nach der Firmenübernahme nun Sanofi geglückt ist. Der Wirkstoff hört auf den Namen Olipudase alfa und ermöglicht bei intravenöser Gabe – wie das natürlich vorkommende Enzym – den Abbau von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphocholin. Das kann die Symptome lindern. Einen Haken gibt es dennoch: Das Enzym kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden; Betroffene mit reiner Form A profitieren daher nicht davon.

In den klinischen Prüfungen mit Erwachsenen, Jugendlichen und kleinen Kindern, die keine neurologischen Krankheitssymptome hatten, bewirkte Olipudase alfa eine Schrumpfung der durch die Erkrankung stark vergrößerten Leber. Außerdem verbesserte sich die Lungenfunktion und der Fettmetabolismus normalisierte sich (Genetics in Medicine 23: 1543-50 sowie Firmenangaben). Olipudase alfa befindet sich aktuell im Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA.

Karin Hollricher



Foto: Adobe Stock/Pixel-Shot

ALLERGEN-IMMUNTHERAPIE – VIELE STUDIEN, WENIGE ZULASSUNGEN

„Biotechnologie ist ein möglicher Lösungsansatz“

Allergen-Immuntherapeutika, kurz AIT, sind für viele Allergiker ein wahrer Segen, denn sie haben das Potenzial, ein überschäumendes Immunsystem zu zähmen. Die Zulassung neuer AIT in Deutschland stockt jedoch, es mangelt an qualitativ guten klinischen Studien. Über die Gründe und mögliche Auswege hat sich Laborjournal mit Stefan Vieths unterhalten, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts und Allergieexperte.

Hatschi! In den vergangenen zwei Jahren hat der Satz „Nein, ich habe wirklich kein Corona, ich bin Allergiker“ eine beachtliche Karriere hingelegt. Besonders in den Frühlings- und Sommermonaten, wenn die Bäume und Gräser blühen, schnieft, röchelt und kratzt es wieder an allen Ecken. Schuld sind sogenannte Typ-I-Allergien, auch als Soforttyp-Allergien bekannt. Sie sind mit rund neunzig Prozent die häufigste Allergieform.

Dabei sind die Allergene, die Typ-I-Allergien auslösen, eigentlich völlig ungefährlich. Birkenpollen, Insektengifte oder Erdnüsse – mehr oder weniger regelmäßig kommen wir im Alltag mit ihnen in Kontakt, ohne Schaden zu nehmen. Bei einigen Menschen ist der Erstkontakt jedoch der Beginn der Sensibilisierung und damit einer chronischen allergischen Erkrankung.

Was genau im Körper geschieht, ist mittlerweile gut bekannt: Dendritische Zellen nehmen

sich der Allergene an, zerlegen sie in handliche Häppchen und präsentieren sie auf ihrer Zelloberfläche. Das aktiviert T-Zellen, von denen sich ein Teil zu T-Helferzellen weiterentwickelt, im Fall der Typ-I-Allergien relevant sind T_H2 -Zellen. Gleichzeitig bindet das Allergen an Rezeptoren auf B-Zellen, die daraufhin ebenfalls Allergen-Häppchen auf ihrer Oberfläche vorzeigen. Die aktivierten T_H2 -Zellen erkennen diese Häppchen und schütten als Folge Zytokine wie Interleukin-4 aus. Das wiederum stimuliert die B-Zellen, Allergen-spezifische Antikörper zu produzieren. Solche, die für eine allergische Reaktion zuständig sind, gehören zu den Immunglobulinen E. Diese IgE binden an die Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen und harren der Dinge, die da kommen. Der Mensch ist nun auf dieses Allergen sensibilisiert.

Kommt der Träger solcher Mastzellen erneut mit dem Allergen in Kontakt, startet die

allergische Kaskade. Die IgE binden das Allergen und aktivieren die Mastzellen, die wiederum einen Schwall von Entzündungsmediatoren ins Blut entlassen, zum Beispiel Histamin. Als Symptome einer solchen Reaktion kennen wir Rötungen und Schwellungen, etwa der Schleimhäute, aber auch Quaddeln, Juckreiz, Atemnot oder Verdauungsbeschwerden.

Etwa dreißig Millionen Menschen in Deutschland sind von Allergien betroffen, allein drei Millionen von Asthmaerkrankungen. Auch wenn Allergien nur in seltenen Fällen lebensbedrohlich sind, schränken sie mitunter massiv ein. Mit dem DALY (Disease-Adjusted Life Years) gibt es ein Konzept, welches den Einfluss verschiedener Krankheiten auf die Gesellschaft misst. Asthmatische Erkrankungen rangieren dort unter den Top 30 in prominenter Nachbarschaft von Alzheimer-Demenz und Lungenkrebs.

Bei mildem Heuschnupfen oder nur zeitweise auftretenden allergischen Reaktionen, etwa beim Kontakt mit Hausstaubmilbenkot oder Katzenhaaren, greifen viele Betroffene auf Medikamente zurück, die lediglich akute Symptome lindern. Bekannte Antiallergika sind zum Beispiel Antihistaminika, Adrenalin oder Kortikosteroide.

Ist der Leidensdruck zu hoch, gibt es für Allergiker zudem die Möglichkeit der Hypo-sensibilisierung. Derzeit sind in Deutschland 62 solcher Allergen-Immuntherapeutika zugelassen, und zwar gegen die Frühblüher Birke, Erle und Hasel, diverse Gräser und Getreide, Beifuß, Wegerich, Ambrosia, verschiedene Milben sowie Bienen- und Wespengift. Weitere 61 befinden sich im Entwicklungsprogramm der Therapieallergene-Verordnung (TAV). Denn wie auch andere Arzneimittel müssen Allergen-Immuntherapeutika einen komplexen Zulassungsprozess durchlaufen, bevor Hersteller neue Produkte auf den Markt bringen dürfen. In Deutschland ist für die Prüfung der regulatorischen Voraussetzungen sowie die Zulassung das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen zuständig.

Biologische Arzneimittel wie Allergen-Therapeutika stellen Hersteller und Zulassungsbehörden jedoch vor das eine oder andere Problem, wie ein Review im Journal *Frontiers in Immunology* aus dem Jahr 2021 beschreibt (doi: 10.3389/fimmu.2021.725831). Schwierig sind zum Beispiel notwendige Standardisierungen, unter anderem weil im Gegensatz zu synthetisch hergestellten Arzneimitteln viele Allergen-Produkte nach wie vor Extrakte aus etwa Pflanzen oder Tieren enthalten, somit natürlichen Ursprungs und oftmals heterogen sind.

Darüber hat sich *Laborjournal* mit Stefan Vieths unterhalten. Der Lebensmittelchemiker konzentrierte sich während seiner Habilitation auf pflanzliche Lebensmittelallergene. Seit 1995 arbeitet er am PEI, leitete zunächst das Fachgebiet „Entwicklung und Standardisierung von Allergenextrakten“, zwischen 2002 und 2017 dann die Abteilung „Allergologie“. Seit April 2010 ist Vieths Vizepräsident des PEI.

Laborjournal: Herr Vieths, das Paul-Ehrlich-Institut ist Deutschlands Prüf- und Zulassungsstelle für biomedizinische Arzneistoffe. Unter diese fallen monoklonale Antikörper und Genterapeutika ebenso wie Impfstoffe und sogenannte Allergen-Immuntherapeutika, kurz AIT. Die meisten Menschen kennen im Zusammenhang mit Allergien vermutlich eher den Begriff „Hypo-sensibilisierung“. Was genau geschieht bei einer Allergen-Immuntherapie?

Stefan Vieths » Im Prinzip ist das eine traditionelle Behandlungsmethode, die bereits

vor mehr als 100 Jahren erfunden wurde. Damals stellte man fest, dass wenn man Allergikern eine größere Menge des Allergens gibt, sie eine klinische Toleranz gegen eben jenes Allergen entwickeln. Das können zum Beispiel Extrakte aus Pollen oder Milben sein. Sie aktivieren regulatorische Mechanismen des Immunsystems, indem sie die T_H2 -Antwort dämpfen. Außerdem entstehen zusätzlich zu den IgE-Antikörpern, die allergische Reaktionen auslösen, IgG-Antikörper. Die wiederum fangen das Allergen ab, bevor es mit IgE-sensibilisierten Mastzellen und Basophilen in Berührung kommt und die allergischen Effektormechanismen auslösen kann. IgG wirken also in diesem Fall als Blocking Antibodies. Aber ich muss dazu sagen: Hundertprozentig verstanden ist der gesamte Mechanismus bislang nicht.

Die Forschung schläft aber nicht. Welche alternativen Ansätze zur klassischen AIT gibt es?

Vieths » Bei neuen Behandlungsansätzen werden Allergen-spezifische monoklonale Antikörper eingesetzt, zum Beispiel gegen die Hauptallergene bei Katzenhaar- oder Birkenallergie. Forscher können in Studien zeigen, dass präventiv verabreichte Antikörper die Allergene komplexieren und dadurch die allergische Symptomatik abmildern können. Außerdem gibt es Ansätze, spezifische Antikörper gegen IgE einzusetzen.

»Das Feld der Allergien ist vielfältig, weshalb wir viele unterschiedliche Allergen-Produkte brauchen – die wiederum aufwendige und teure Studien voraussetzen.«

Sind solche Antikörper bereits zugelassen?

Vieths » Nein, monoklonale Antikörper gegen Allergene sind von der Zulassung noch ein Stück weit entfernt. Einige davon befinden sich aber in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung.

Ebenso wie zahlreiche klassische Allergen-Immuntherapeutika. Trotzdem stockt die Zulassung neuer AIT. Diese Diskrepanz beklagen Sie in einer Übersichtsarbeit, die das PEI Anfang 2022 gemeinsam mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA verfasst hat (doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.004). Woran hapert es?

Vieths » Viele Studien, die die Pharmafirmen als erfolgreich bewerten, reichen aus

Sicht der regulatorischen Behörden nicht aus, um eine Zulassung zu unterstützen. Das ist erst einmal nicht grundsätzlich ein Allergen-Problem, wir beobachten das bei anderen Arzneimitteln ebenso. Problematisch bei Allergenen ist aber, dass das in der Regel kleine oder mittelgroße Firmen sind, die die Entwicklung betreiben, kein Big Pharma.

Inwiefern ist das problematisch?

Vieths » Das Feld der Allergien ist vielfältig. Dementsprechend brauchen wir auch relativ viele unterschiedliche Allergen-Produkte am Markt. Die wichtigsten sind verschiedene Pollen, aber auch Milbenkot, Bienen- und Wespengift. Für jedes dieser Produkte muss ich Studien durchführen. Und da wird es schwierig: Wenn ich einen monoklonalen Antikörper einsetze, sehe ich bei einer Beobachtungsphase von drei oder vier Wochen schon: Passiert etwas oder nicht? Bei Allergen-Immuntherapeutika hingegen zieht sich eine Therapie über drei bis fünf Jahre. Diese Behandlungszeit muss sich auch in den Studien widerspiegeln. Das heißt, dass ich bei einer Pollensaison auswerten muss. Auch wenn die eigentliche Behandlungsperiode vielleicht kürzer ist, bin ich dann schnell bei einer Studiedauer von mehr als einem Jahr. Wenn ich als Firma dann noch einen dauerhaften Effekt auf die Allergie nachweisen möchte, benötige ich Langzeitdaten.

Am Ende muss ich also Probanden über mehrere Saisons behandeln, was Studien wiederum aufwendig und teuer macht. Kleinere Firmen können das kaum leisten, weder finanziell noch vom Studienaufwand her. Weiterhin können Studien auch negativ beeinträchtigt werden, wenn in einem Sommer geringer Pollenflug herrscht. Das ist zwar gut für die Allergiker, aber schlecht für den Unterschied zwischen Behandlungs- und Placebogruppe. Die Folge können Studien sein, die qualitativ nicht ausreichen, damit ein Produkt die Marktzulassung erhält.

Erschwerend kommt hinzu, dass sich Anfang der 2000er-Jahre mit der Einführung der Good Clinical Practice die Anforderungen an klinische Studien generell weiter erhöht haben. Das betrifft natürlich erneut alle Arzneimittel, auch Allergen-Produkte.

Ein Dilemma der Allergene ist möglicherweise das Herstellungsprozedere. In einem ebenfalls vom PEI veröffentlichten Leitthema (doi: 10.1007/s00103-020-03224-6) schreiben Sie: „Wenn ein AIT-Produkt nachweislich wirksam ist, kann sich dies bei einem anderen AIT-Produkt, das gegen dieselbe Allergenquelle gerichtet ist, aber einem anderen Herstellungsgang unterzo-



*Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts, fordert mehr finanzielle Unterstützung für die Allergie-Forschung.
Foto: T. Jansen/PEI*

gen wurde, völlig anders verhalten.“ Woher stammt diese Heterogenität, und verschärft sie eventuell sogar die Problematik der Zulassung neuer Therapeutika?

Vieths » Ausgangsmaterialien sind natürliche Extrakte aus Pollen, Milben oder Giftdrüsen von Insekten. Firmenintern sind die Prozesse natürlich schon standardisiert. Aber jede Firma entwickelt eigene Extraktionsprozesse. Das verändert das Antigenprofil der Extrakte. Einige Hersteller modifizieren die Extrakte chemisch, auch hier gibt es mehrere Möglichkeiten. Zudem gibt es unterschiedliche Dosierungen oder Wirkverstärker. Im Endeffekt können Sie also die Allergen-Produkte verschiedener Firmen nicht direkt miteinander vergleichen. Die wiederum müssen für jedes eigene klinische Studien machen.

Könnte es helfen, Allergene beispielsweise biotechnologisch und damit standardisiert und reproduzierbar herzustellen?

Vieths » Ende der 1990er-Jahre gab es Bemühungen, Allergene rekombinant herzustellen und in die klinische Praxis zu bringen. Das waren hauptsächlich die Firmen Allergopharma hier aus Deutschland und die französische Sparte von Stallergenes. Sie haben das Hauptallergen von Birkenpollen, Bet v 1, biotechnologisch hergestellt und in klinischen Tests bis hoch zur Phase 3 eingesetzt. Allergopharma hat außerdem einen Cocktail aus den fünf wichtigsten gentechnisch hergestellten Gräserpollen-Allergenen entwickelt. Solche Allergene funktionierten in der AIT, allerdings nicht besser und teilweise sogar et-

was schlechter als die konventionell hergestellten Allergen-Extrakte. Damit waren sie für die Firmen nicht weiter interessant. Aktuell laufen – zumindest bei finanzkräftigen Herstellern – keine Entwicklungsprogramme in dieser Richtung.

Was bedauerlich ist. Wenn wir in die Onkologie schauen, finden wir dort immer mehr personalisierte Therapieansätze. Mit standardisiert hergestellten Einzelkomponenten könnte man auf einen Patienten individuell eingestellte Allergen-Immuntherapien anbieten, oder?

Vieths » Absolut. Bei den Gräserpollen sind etwa 15 Allergene bekannt. Wenn ich die einzeln gentechnisch herstellen würde, könnte ich eine Mischung mit der jeweils optimalen Dosierung jedes Allergens zusammenstellen und den Patienten nur mit denjenigen Antigenen behandeln, auf die er auch allergisch ist. So etwas geht mit einem Allergen-Extrakt nicht. Dort habe ich ein Allergen in großen Mengen vorliegen, ein anderes vielleicht um den Faktor 50 weniger. Für einen optimalen Therapieeffekt bräuchte ich aber möglicherweise beide in gleicher Dosis. Aber einen solchen personalisierten Ansatz verfolgt meines Wissens aktuell kein Hersteller, obwohl wir uns das durchaus wünschen würden. Denn ein solcher plausibler Ansatz wäre es wert, überprüft zu werden.

Zumal allein in Deutschland mehr als 30 Millionen Menschen unter Allergien leiden. Das ist ein Markt, den sich so man-

cher Arzneimittel-Hersteller wünschen würde.

Vieths » Wobei nicht alle 30 Millionen die Indikationen für eine Immuntherapie erfüllen. Wegen ein bisschen Heuschnupfen lasse ich mir nicht über mehrere Jahre ein Allergen spritzen oder nehme ein sublinguales Präparat. Es gibt ja durchaus Nebenwirkungen bei der AIT und für weniger schwere Allergien etablierte Medikamente.

Brauchen wir also gar keine weiteren Produkte? Immerhin 62 sind ja bereits in Deutschland zugelassen.

Vieths » Es gibt durchaus Verbesserungspotenzial, eines haben wir ja mit dem personalisierten Ansatz bereits angesprochen. Um die Lebensqualität vieler Patienten zu verbessern, sind neue, bessere Präparate berechtigt. Deutlich wird das bei Lebensmittelallergien, denken Sie zum Beispiel an Erd- oder Haselnüsse, Fisch, Krustentiere. Im schlimmsten Fall reagieren Patienten mit lebensbedrohlichen Symptomen schon auf Spuren der Allergene aus diesen Lebensmittelkategorien. Hochgerechnet auf die Gesamtheit aller Allergien sind das nicht sehr viele Betroffene, aber hier besteht ein großer medizinischer Bedarf.

Im vergangenen Jahr hat ein erstes Erdnussallergen-Präparat für die Hyposensibilisierung die Zulassung in der EU erhalten, Palfortia. Andere Produkte – etwa für andere Nüsse oder Fischallergene – werden in klinischen Studien getestet. Es tut sich also etwas.

Sie haben die Übersichtsarbeit gemeinsam mit der FDA erstellt. Inwiefern unterscheidet sich das Zulassungsverfahren in Deutschland beziehungsweise der EU und den USA und wie wirkt sich das auf die Zulassung von Allergen-Immuntherapeutika aus?

Vieths » Für diese Fragestellung hole ich ein wenig aus. Für eine Studie definiere ich verschiedene Parameter, zum Beispiel: Welchen Endpunkt wähle ich für eine klinische Studie? Bei Allergen-Immuntherapien fehlt bis heute ein guter Surrogatmarker, also ein definierter Messwert oder Biomarker, an dem ich den Erfolg der Therapie festmachen kann. Dementsprechend sind die Endpunkte bei Allergietherapien subjektiv. Ich befrage also Patienten: Welche Symptome hast du?

Oder: Wenden die Patienten in den Studien sogenannte Rescue Medication an, zum Beispiel Antihistaminika oder Kortikosteroide, wenn die Allergiebeschwerden zu stark werden? Dieser Medikamentenverbrauch wird in den Immuntherapie-Studien ebenfalls gemessen. Eine Reduktion der Medikamenteneinnahme ist ein Hinweis auf einen Therapieeffekt. Aber auch die Schwelle hierzu ist wiederum subjektiv.

Aus den Ergebnissen berechne ich den sogenannten Combined Symptom and Medication Score, kurz CSMS, den ich mit dem einer Placebo-Gruppe vergleichen kann. Im optimalen Fall sehe ich eine signifikante Verbesserung der Symptome. Das allein reicht aber nicht. Wir schauen auch, ob diese Verbesserung tatsächlich klinisch relevant ist. Nehmen wir als Beispiel eine Studie mit 2.000 Patienten. Nach zwei Jahren zeigt sich, dass sich der CSMS statistisch hoch-signifikant um acht Prozent verbessert hat. Für den Patienten macht das – überspitzt gesagt – eine Antihistaminikum-Tablette im Monat weniger und wäre damit klinisch nicht relevant. Zumindest würde ein solcher Effekt keine Immuntherapie mit dem Allergen rechtfertigen, die ja immerhin mit dem Risiko allergischer Nebenwirkungen einhergeht.

Was diesen klinischen Effekt angeht, zum Beispiel, da sind wir uns mit der FDA nicht einig. Die US-Kollegen folgen einer statistisch abgeleiteten Definition. In Deutschland schauen wir eher: Kann etwa ein neues Produkt einen Patienten bereits nach einer Saison von schweren zu moderaten Symptomen verhelfen. Solche Unterschiede führen dazu, dass Studienresultate in den USA anders bewer-

tet werden können als in Deutschland beziehungsweise der EU. Mit entsprechenden Folgen für die Zulassung.

»Was nun notwendig wäre, sind Firmen, die sich dieser Projekte annehmen.«

Trotz der Unterschiede – die Lücke zwischen Allergen-Immuntherapeutika in klinischen Studien und solchen, die es bis zur Zulassung schaffen, klafft hier ebenso wie wie in den USA. Wie lässt sich dieses Dilemma lösen?

Vieths » Ich denke, Biotechnologie ist sicherlich ein möglicher Lösungsansatz. Wie bereits gesagt, haben biotechnologisch hergestellte Moleküle ein Potenzial, das über Allergen-Extrakte hinausgeht, da man maßgeschneiderte Immuntherapeutika herstellen kann. Was nun notwendig wäre, sind Firmen, die sich dieser Projekte annehmen.

Auch die Allergen-Extrakte werden sich weiterentwickeln. Die Präparate, die wir jetzt

haben, sind besser als das, was vor 40 Jahren verwendet wurde.

Was aber am wichtigsten wäre, glaube ich, dass sich die Gesellschaft des Problems annimmt. Allergien fordern weniger Menschenleben als Krebserkrankungen, das wird sicherlich kaum jemand infrage stellen. Das spiegelt sich auch in der entsprechenden Forschungsförderung wider. Dabei vergessen wir aber Faktoren wie den Verlust an Lebensqualität, der mit allergischen Erkrankungen einhergeht. Relevant sind ebenso erhebliche sozioökonomische Kosten. Den Menschen geht es nicht gut, wenn sie durch allergische Reaktionen beeinträchtigt sind. Selbst wenn sie keine schweren Symptome haben, fühlen sie sich erkältet und erschöpft. Das beeinflusst natürlich ihre Arbeitseffizienz und führt zu Arbeitsausfällen. Die Perspektive, die ich mir wünsche, wäre daher, in einem konzertierten Ansatz aus gesellschaftlichem Bewusstsein und finanzieller Förderung die Allergie-Forschung voranzubringen.

Text und Interview: Sigrid März

Code

15,-



Dress



laborjournal.de/shop

FIRMENPORTRÄT RIBBON BIOLABS, WIEN (ÖSTERREICH)

DNA-Bänder aus der Garage

Das Wiener Start-up Ribbon Biolabs assembliert kurze Oligonukleotide zu mehr als 10.000 Basenpaaren langen DNA-Fäden mit Wunschsequenz – zuverlässig, flott und kostengünstig.

Wir Laborjünger kennen es: Eigentlich wollten wir nur kurz das finale Experiment der Studienreihe machen. Dafür benötigen wir dieses eine Konstrukt, ein mehrere Tausend Basenpaare langes Stück doppelsträngiger DNA, mit einem bestimmten Fluoreszenzmarker und natürlich der Punktmutation im Zielgen. Die Chefin sagt: „Das ist ganz einfach, du musst nur Sequenz Y in Vektor X klonieren, und schon hast du dein Konstrukt.“ Dann ab damit in die Zellen, exprimieren lassen, experimentieren. Easy.

Einige Wochen, vielleicht sogar Monate später. Nach unendlich vielen PCRs, Assemblierungen, Kontroll-Restriktionsverdaus und -Sequenzierungen, Bakterientransformationen und – nennen wir es beim Namen – Fehlversuchen ist klar: Nix mit Easy. Das Konstrukt weigert sich standhaft. Und jetzt? Wieder eine Master-Studentin verheizen und dazu verdonnern, bis ans Ende ihrer Master-Tage an dem Konstrukt rumzufuckeln? Oder den Doktoranden ermutigen, nicht aufzugeben? Und dann kurz vor knapp doch noch auf den sicheren „Plan B“ umsteigen?

Wie wäre es, wenn wir einfach die gesamte DNA-Sequenz des Wunsch-Konstrukts in ein Bestellfeld eingeben könnten. Das kennen wir ja schon von Primerbestellungen. Oligo-Sequenz eintragen, klick – bestellen, und zwei Tage später liegt das gute Stück synthetischer DNA im Postkasten, bereit, in einer PCR ver-

wurstet zu werden. Warum funktioniert das nicht mit längeren DNA-Stücken? Klick – bestellen, Postkasten. Ab damit in die Zellen, exprimieren lassen, experimentieren. Easy.

Je länger, umso mehr Fehler

Bislang ist das nicht möglich. Kommerzielle Anbieter von Oligo- oder Polynukleotiden nutzen in der Regel die chemische Synthese. Bei dieser wird Nukleotidbaustein für Nukleotidbaustein aneinander geheftet, sodass die DNA-Kette langsam wächst. Die Kosten für diese Art der sequenziellen Synthese sind in den vergangenen 15 Jahren stark gesunken, die Technologie funktioniert zügig und zuverlässig für Oligonukleotide bis 100 Basenpaare. Wenn die Sequenz gnädig ist, klappen auch 200 oder sogar 300 Basenpaare problemlos. Ab da wird's allerdings brenzlig: unerwünschte Sekundärstrukturen, Strangbrüche, chemische Modifikationen an reaktiven Gruppen – je länger die synthetisierten DNA-Stücke, umso höher die Fehlerquote. Mit 300 oder 400 Basenpaaren kommen Forscherinnen und Forscher aber nicht allzu weit, wenn sie Expressionsvektoren oder DNA-Konstrukte für biotechnologische Anwendungen benötigen.

Alternativ begeben sich Experimentatorinnen und Experimentatoren auf die Suche nach fertigen Vektoren von 5.000 oder 10.000 Basenpaaren Länge, die ja durchaus angeboten werden. Wie auch fertige Konstrukte mit Markern, mutierten Genen und sonstigen Spezialitäten. Aber die muss vorher bereits jemand zusammengebaut haben. Was es nicht von der Stange gibt, müssen weiterhin Heerscharen von Masteranden, TA und Doktorandinnen basteln.

Dazu nutzen sie beispielsweise Assemblierungsmethoden wie Gibson- oder Golden-Gate-Assemblys. Letztere erlaubt die simultane Assemblierung mehrerer Inserts in einen DNA-Vektor mithilfe von Restriktionsenzymen und Ligasen. Der Gibson-Assembly arbeitet ebenfalls mit Enzymen. Nach einem partiellen Exonuklease-Verdau der DNA-Fragmente nutzen Polymerasen und Ligasen Sequenzhomologien und entstandene Überhänge, um die Fragmente miteinander zu verbinden. Die

Methoden haben jedoch – wie auch etliche weitere verfügbare Optionen – Nachteile: Polymerasen machen Fehler; Restriktionsenzyme benötigen Schnittstellen, um Überhänge zu erzeugen, und vor allem Inserts ohne eben diese, da die DNA-Scheren sonst alles kurz und klein schnippeln; je länger die zu konstruierenden Moleküle, umso wahrscheinlicher tauchen Fehler beim Assemblieren auf. Vor allem aber: Die Assemblierungsmethoden sind teuer, nur begrenzt automatisierbar und damit kaum für einen hohen Durchsatz einsetzbar.

Während die meisten Forscherinnen und Forscher ein Projekt irgendwann *ad acta* legen, wenn es nicht klappt, gibt es Menschen, die erst warmlaufen, wenn die Lage aussichtslos scheint. Menschen wie Harold Paul de Vladar. „Als Wissenschaftler löst man Probleme, das ist, was wir machen“, erzählt er voller Überzeugung. Und wenn er erst einmal angefangen habe, sich einem Problem zu widmen, könne er nicht mehr aufhören.

De Vladar wuchs in Ungarn und Südamerika auf, studierte in Venezuela und den Niederlanden Mathematik, theoretische Physik und Molekularbiologie. Im Jahr 2009 kam er als Postdoc nach Wien. „Auch wenn ich mich in meinen Projekten meist mit theoretischer Biologie beschäftigt habe, war ich zwischendurch immer wieder im Labor“, sagt er. Dort stieß er auf das gleiche Dilemma wie Tausende Postdocs, TA und Doktoranden vor ihm. Für eines der Projekte benötigte er 256 etwa 4.000 Basenpaare lange Stücke doppelsträngiger DNA. Und musste feststellen, dass er die nicht einfach bestellen konnte.

Das überraschte ihn. Denn synthetische DNA verschiedenster Längen dient schon lange als Matrize für Genprodukte, etwa in der biopharmazeutischen oder Lebensmittelindustrie. Aber offenbar wurschtelten auch die Labore abseits von Academia weiterhin mit den bereits bekannten Methoden herum, um ihre Konstrukte zu erzeugen. De Vladar war entsetzt: „Mich hat frustriert, dass die Industrie die Möglichkeiten synthetischer DNA nicht im Ansatz nutzt.“ Diese Frustration sei dann seine Motivation für das geworden, was er heute macht.

Von da an denkt de Vladar größer, das Thema lässt ihn nicht mehr los. Schon lange war das ursprüngliche Projekt, das er eigentlich bearbeiten wollte, Schnee von gestern. Irgendwann habe sich alles verselbstständigt, über das Lesen von Publikationen und Nachden-



Harold Paul de Vladar löst gerne Probleme. Eines ist die noch sehr spärliche vorhandene Bestellmöglichkeit von langen synthetischen DNA-Sequenzen. Foto: Alexander Kramel

ken hinaus. Wie machen das andere Forscher? Wie lassen sich die Einschränkungen bisheriger Synthesemethoden umgehen? Welche Patente gibt es bereits? „Irgendwann war klar: Ja, so kann es funktionieren“, sagt der Wissenschaftler. Im Jahr 2014 war es Zeit, mit dem Biochemiker Wladimir Labeikovskiy einen weiteren Mitstreiter ins Boot zu holen.

Mit vereinten Kräften wird aus der Idee das neue Projekt „Firmengründung“. Die beiden mieten Räume an. „Garagen-Labor“ nennt Harold de Vladar das Provisorium. Ein Jahr später sprechen sie das erste Mal mit der Austria

die Wirtschaftsagentur Wien ein. Mit EU-Mitteln und privaten Investitionen kommen die Firmengründer so auf knapp zwei Millionen Euro für die ersten vier Jahre als Unternehmen. Wahrlich kein bequemes Finanzpolster. De Vladar erinnert sich: „Ich selbst habe kein Gehalt bekommen, andere nur ein halbes. Alles war sehr minimalistisch, eben ein Garagen-Start-up.“

Mit ihrem Ansatz möchte Ribbon Biolabs nicht mit bereits etablierten Firmen konkurrieren. Im Großen und Ganzen könne man als DNA-Anbieter nur an einzelnen Stellschrau-

DNA als langfristiges Speichermedium. Dafür benötigen sie – genau: lange DNA-Moleküle.

Der Plan funktioniert. Schon vor einiger Zeit ist die junge Firma aus dem „Garagen-Labor“ ausgezogen und hat eine neue Heimat im IST-Park in Klosterneuburg gefunden, nordwestlich von Wien. Mittlerweile arbeiten dort 17 Menschen in größeren Labors mit besserer Ausstattung. Im Sommer 2022 wird Ribbon Biolabs seine 2.000 Quadratmeter große Zentrale in Wien eröffnen. Das Start-up wächst – und expandiert. Wladimir Labeikovskiy baut von der Ostküste der USA das US-Geschäft auf, ein ers-



Wirtschaftsservice Gesellschaft (AWS), der Österreichischen Förder- und Finanzierungsbank. Die winkt ab: zu unausgereift. Sie tüfteln weiter, erstellen Marktanalysen und Businesspläne, alles aus eigener Tasche und neben ihren eigentlichen Jobs in der akademischen Forschung. Es gilt, Förderorganisationen und optimalerweise auch Investoren von der Idee zu überzeugen.

Die lautet: Lange DNA-Stücke in großen Mengen schnell und kosteneffizient herstellen. „Wir nehmen kleine Oligonukleotide, acht bis maximal zwanzig Basenpaare lang, und fügen sie zu langen Molekülen zusammen“, erklärt de Vladar. Technisch gesehen handele es sich also nicht um eine DNA-Synthese, sondern um eine hierarchische Assemblierung. Dies wiederum geschieht vielfach parallel. Zwei Oligonukleotide werden sequenzabhängig ligiert, aus 10 werden 20 Basenpaare, dann 40, 80, 160 und so weiter. Welche Enzyme die Wiener Forscher dafür nutzen, ist geheim.

Die Oligonukleotide kauft Ribbon Biolabs bei kommerziellen Anbietern ein, denn eine eigene Synthese lohne sich laut de Vladar nicht. Aus einer Art Oligo-Bibliothek bedient sich die Assemblierungsmaschinerie und setzt nach und nach das gewünschte DNA-Konstrukt zusammen. Um zu überprüfen, ob alles geklappt hat, sequenzieren die Wiener Wissenschaftler alle Konstrukte, bevor sie das Haus verlassen.

Erst Jahre nach dem ersten Vorsprechen bei der AWS können de Vladar und Labeikovskiy Geldgeber von ihrer Idee überzeugen. 2018 gründen sie Ribbon Biolabs. Nach der AWS steigen dann auch die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) und

ben drehen: GC-Gehalt, Komplexität, doppelter oder einzelsträngig, mögliche Sekundärstrukturen oder Modifizierungen. Und eben – nun ja – die Länge. „Wir bieten etwas an, was andere nicht haben“, sagt CEO de Vladar und sieht sein Unternehmen deshalb als Ergänzung dessen, was es schon gibt. Kurzum: Ribbon Biolabs fängt mit ihren synthetischen DNAs an, wo andere Firmen aufhören, und füllt damit eine Lücke, die es laut de Vladar so schon lange nicht mehr hätte geben dürfen.

Programmierbare Biologie

Abnehmer für ihre langen DNA-Moleküle findet das Start-up in zahlreichen Branchen. De Vladar nennt Beispiele: „Pharmaunternehmen etwa entwickeln Biologika, also biotechnologisch erzeugte, potenzielle Therapeutika. Um deren Funktionalität zu testen und zu optimieren, müssen sie Hunderte Moleküle screenen.“ Moleküle, die auf Basis einer DNA-Matrize erstellt werden. Biotech-Firmen benötigen ebenso maßgeschneiderte Expressionsvektoren wie Hersteller von Kosmetika oder innovativen Lebensmittelalternativen. Ob therapeutische Antikörper, Impfstoffe oder Milchprotein, das niemals eine Kuh von innen gesehen hat – der richtige Bauplan wird zum Werkzeug für die Gestaltung von Bioprozessen. „Das ist nichts anderes als programmierbare Biologie“, sagt de Vladar.

Und noch ein Feld möchte das Start-up aufrollen, das der DNA-Informationsspeicherung. Unternehmen wie Illumina oder Microsoft haben sich zur DNA Data Storage Alliance zusammengeschlossen und erforschen das Potenzial von

tes Büro gibt es in Boston. Anfang 2022 überraschte Ribbon Biolabs mit einer abgeschlossenen Finanzierungsrunde von 18 Millionen Euro.

De Vladar sieht die Entwicklung pragmatisch: „Na ja, wir müssen wachsen, um weiterzukommen. Dafür mussten wir Gelder einwerben. Und die Investoren sagten dann: Ihr müsst wachsen.“ Er lacht. Dass es am Ende 18 Millionen würden, damit hatte er nicht gerechnet. Aber die Investoren – eine Gruppe aus europäischen und US-amerikanischen privaten Geldgebern und Venture Capital – ließen sich nicht lumpen. Kaum ist diese Serie-A-Finanzierungsrunde unter Dach und Fach, trommelt de Vladar schon für Runde B.

Ob er es jemals bereut habe, nicht doch in der Academia geblieben zu sein? De Vladar verneint: „Obwohl ich eigentlich eine recht erfolgreiche Karriere hatte, rissen mich die weiteren Aussichten nicht vom Hocker.“ Auch eine Anstellung in der Pharmabranche hätte er sich nicht vorstellen können. „Diese Start-up-Sache, das schien spannend. Also habe ich Ribbon Biolabs gegründet.“

Ziele für die Zukunft gibt es einige. Bislang dauert es zwei bis drei Wochen, ein etwa 15.000 Basenpaare langes DNA-Molekül zu assemblieren und zu charakterisieren. Daraus sollen wenige Tage werden. Drei, um genau zu sein. Das ist de Vladars Anspruch. Zudem soll es demnächst Moleküle aus 20.000 Nukleotiden und mehr geben. Außerdem soll die Herstellung weiter automatisiert werden. Ambitioniert? Sicherlich. Unmöglich? Nicht, wenn man de Vladars Worten glaubt: „Als Wissenschaftler löst man Probleme, das ist, was wir machen.“

Sigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: NGS-LIBRARY-PRÄPARATIONS-KITS

Ausgeschlachtete Kits und Hausmacher-Transposase

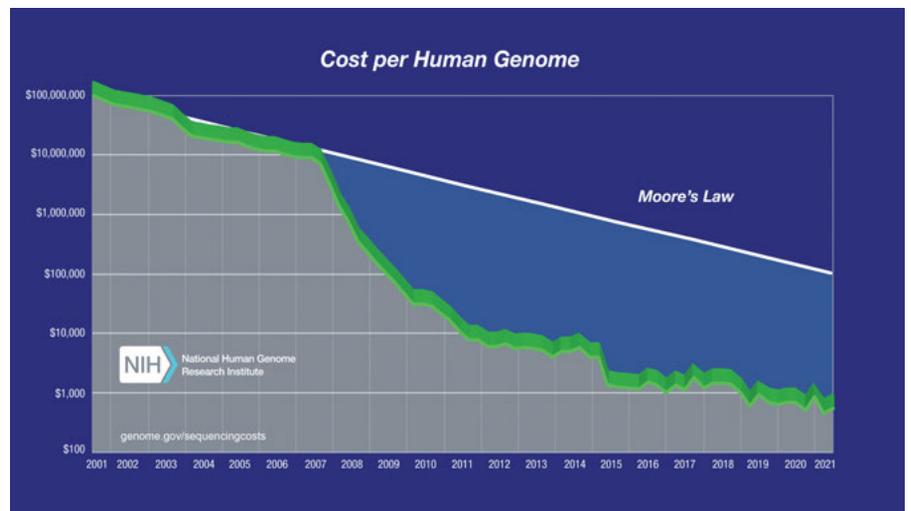
Die Herstellung von NGS-Bibliotheken ist einer der größten Kostenfaktoren bei der Sequenzierung von DNA oder RNA. Mit modifizierten Kits und eigenen Protokollen lässt sich einiges einsparen.

Das National Human Genome Research Institute der National Institutes of Health in Bethesda, USA, schätzt, dass die im Rahmen des Humangenomprojekts 1999 begonnene und etwa 15 Monate dauernde Sequenzierung des Humangenoms mit Sanger-Sequenzierern weltweit etwa 300 Millionen Dollar verschlang. Nach dem Siegeszug des Next Generation Sequencing (NGS) vor etwa fünfzehn Jahren sanken die Kosten jedoch dramatisch und durchbrachen 2016 schließlich die Marke von 1.000 Dollar für das Sequenzieren eines menschlichen Genoms. Danach bewegten sie sich aber trotz neuer und immer effizienterer Sequenzierer nur noch langsam nach unten. Das Sequenzier-Zentrum der Universität Bonn verlangt aktuell zum Beispiel 834 Euro für die Ganzgenom-Sequenzierung (Whole Genome Sequencing, WGS) eines humanen Genoms.

Für die verlangsamte Kostenreduktion sind vor allem NGS-Library-Präparations-Kits verantwortlich, die für die Herstellung der obligatorischen Sequenzier-Bibliotheken nötig sind. Die Preise für die Kits sind längst nicht in dem Maß gesunken wie die restlichen Sequenzier-Kosten und fallen bei der Sequenzierung immer stärker ins Gewicht. Davon können insbesondere Forscher und Forscherinnen ein Lied singen, die nicht nur die DNA oder RNA in einer einzigen Probe sequenzieren wollen, sondern in hunderten oder tausenden Proben – etwa für die Analyse von Bakteriengenomen oder bei klinischen Anwendungen. Überträgt man die Herstellung der NGS-Bibliotheken einer NGS-Core-Facility, wird die Sache richtig teuer – obwohl diese meist Freundschaftspreise für Institutsangehörige machen und mehr oder weniger zu Selbstkostenpreisen arbeiten. Aber selbst dann sind je nach verwendeter Technik schnell mal zwischen fünfzig und hundert Euro pro Probe fällig.

Verwirrende Vielfalt

Selber machen ist natürlich günstiger, aber auch zeitaufwendiger – und das passende NGS-Library-Prep-Kit beziehungsweise das beste Protokoll aus den zahllosen Vari-



Die Sequenzier-Kosten sinken längst nicht mehr so schnell wie während des Durchbruchs des Next Generation Sequencings zwischen 2006 und 2010. Ein wesentlicher Grund dafür sind teure Kits für die Konstruktion der Sequenzier-Bibliotheken.

Illustration: NHGRI

anten auszuwählen, ist eine Wissenschaft für sich. Dabei sind die grundlegenden Schritte der Library-Konstruktion immer gleich und zumindest auf dem Papier auch nicht allzu kompliziert. Ist das Ausgangsmaterial genomische DNA, wird diese zunächst mit physikalischen oder enzymatischen Methoden fragmentiert. Startet der Experimentator für eine RNA-Sequenzierung mit RNA, wird die mRNA aus der Gesamt-RNA extrahiert, chemisch fragmentiert und danach revers transkribiert. Anschließend werden die Enden der DNA- oder cDNA-Fragmente mit passenden Adapters für die jeweilige NGS-Plattform versehen. Adapter für die Short-Read-Sequenzierung mit Illumina-Geräten enthalten einen Linker, der mit den Oligos auf den Illumina-Flusszellen hybridisiert. Für die Long-Read-Sequenzierung mit PacBio-Sequenzierern werden spezielle SMRT-Bell-Adapter an die Enden angehängt; Adapter für die Nanoporen-Sequenzierung sind mit einem Helikase-Protein verbunden, das die Translokations-Geschwindigkeit der DNA durch die Nanopore steuert.

Die konkrete Ausgestaltung der Library-Prep-Kits variiert aber von Hersteller zu Her-

steller und wird von diesen fortlaufend optimiert, was zu einer wahren Flut immer neuer Kits führt, die zu den bereits etablierten hinzukommen. Dass manche Hersteller ihre aktualisierten Kits auch noch umbenennen, macht die Sache nicht gerade übersichtlicher.

Adapter-Einbau

Besonders groß ist die Vielfalt der Library-Prep-Kits für die Illumina-Sequenzierung, die das Next Generation Sequencing nach wie vor dominiert. Bei Illuminas traditionellen TrueSeq-Kits werden die von der Fragmentierung etwas zerzausten Enden der DNA-Stücke zunächst repariert und geglättet. Um die Ligation mit den Adapters zu erleichtern, hängt man danach ein Adenin (A) an die 3'-Enden der Fragmente, das komplementär ist zu einem Thymin (T) am 5'-Ende der Adapter. Letztere enthalten alles, was für die Sequenzierung auf Illumina-Maschinen nötig ist: P7- und P5-Sequenzen, die an die entsprechenden Plätze auf der Flusszelle des Sequenzierers binden, Rd1-SP- und Rd2-SP-Motive für die Sequenzier-Primer sowie Index-Sequen-

zen zur Identifizierung der Proben. Das originale TrueSeq-Protokoll, das auch andere Kit-Hersteller übernahmen, funktionierte tadellos, benötigte jedoch ein bis zwei Mikrogramm DNA als Ausgangsmaterial und war durch die vielen Reinigungsschritte ziemlich zeitaufwendig. Illumina stampfte die weitverbreiteten TrueSeq-DNA-Kits deshalb 2014 ein und brachte als Nachfolger den TrueSeq-Nano-Kit heraus. Am Prinzip der Adapter-Ligation hat sich bei diesem nichts geändert, die Längenselektion der DNA-Fragmente sowie die nötigen Reinigungsschritte erfolgen jedoch mithilfe von Beads. Das verkürzt das ein bis zwei Tage dauernde Protokoll des ursprünglichen TrueSeq-Verfahrens auf wenige Stunden und als Ausgangsmaterial genügen schon 100 Nanogramm DNA.

Noch einfacher und schneller funktioniert die Herstellung von NGS-Bibliotheken mithilfe der Transposase Tn5, welche die DNA fragmentiert und zugleich die Sequenzier-Primer (Rd1-SP, Rd2-SP) an die Enden hängt. Die Tn5-Transposase stammt ursprünglich aus dem Tn5-Transposon von *E. coli*, das aus zwei invertierten DNA-Sequenzen besteht, die drei Antibiotika-Resistenzgene einrahmen. In *E. coli* bindet die Transposase an ein Sequenzmotiv an den äußeren Enden (OE) der invertierten Sequenzen und bildet hierdurch einen homodimeren Komplex, der die Transposon-DNA ausschneidet und in eine Ziel-Sequenz integriert.

Hyperaktive Transposase

Diesen Prozess nutzt man bei der sogenannten Tagmentation für die Herstellung von NGS-Bibliotheken aus. Dazu wird die OE-Sequenz mit den Sequenzier-Primern verknüpft und als Donor-DNA für eine mutierte Tn5-Transposase verwendet, die erheblich aktiver ist als der Wildtyp. Setzt man anschließend eine genomische DNA zu, schneidet die hyperaktive Tn5-Transposase diese entzwei und integriert die Fragmente jeweils zwischen zwei Donor-DNAs, die an den Enden mit den Sequenzier-Primern versehen sind. Die fehlenden P5- und P7- sowie Index-Sequenzen ergänzt man anschließend mit einer PCR.

Eigentlich ein perfektes System für die schnelle und einfache Herstellung von NGS-Bibliotheken, wäre nicht der hohe Preis für die Kits, der im Wesentlichen auf die Tn5-Transposase zurückgeht. Insbesondere bei der Sequenzierung vieler Proben hilft da nur eines: Die Transposase selbst reinigen und ein eigenes Protokoll für die Tagmentation auf die Beine stellen. Eine Vorlage hierfür liefert zum Beispiel die Gruppe von Lars Steinmetz am European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg. Das Team ergänzte die hyperak-

tive Tn5-Transposase dazu mit einem His-Sumo-Tag, der die Reinigung erheblich erleichtert (*G3* 8 (1): 79-89). Nach der Expression in *E. coli* wird das His-Sumo-Tn5-Fusionsprotein auf eine Nickel-Säule aufgetragen und nach der Elution von der Säule mit einer His-getaggten Protease inkubiert, die das Sumo-Anhängsel abknabbert. Die Protease lässt sich danach ebenfalls mithilfe einer Nickel-Säule entfernen.

Um die Hausmacher-Tn5 unabhängig von den üblichen Tagmentations-Kits verwenden zu können, ersetzte das Team die Reagenzien und Puffer der Kits durch günstigere Produkte von Drittherstellern oder stellte sie selbst her. Die Heidelberger nutzten zum Beispiel einen üblichen TRIS-Puffer mit 25 Prozent Dimethylformamid für die Tagmentation mit der gereinigten Tn5-Transposase sowie eine High-Fidelity-Polymerase für die PCR. Auch das Tagmentations-Protokoll des Teams ist einfach durchzuführen: Die Transposase wird zunächst mit den entsprechenden Sequenzier-Adaptoren beladen und dann mit der cDNA inkubiert. Die nach der Tagmentation erhaltenen DNA-Fragmente werden schließlich mithilfe einer PCR mit den restlichen für die Sequenzierung benötigten Adaptoren versehen.

Bleibt aber immer noch die DNA-Extraktion, wenn genomische DNA als Ausgangsmaterial für die Konstruktion der NGS-Bibliothek dient, etwa für eine Ganzgenom-Sequenzierung. Auch dieser Schritt lässt sich mithilfe der selbst gereinigten Tn5-Transposase umgehen. Steinmetz und Co. dachten sich ein Library-Prep-Protokoll für Hefezellen aus, mit dem man sich die Reinigung der DNA sparen kann und stattdessen direkt mit der Herstellung der Bibliothek startet (*G3* 11(1): jkaa009).

Die Zellwand der Hefen wird dazu zunächst mit Zymolyase verdaut. Anschließend erhitzt man die entstandenen Sphäroplasten ein paar Minuten auf 95 Grad Celsius, um sie aufzulösen und gleichzeitig die Zymolyase zu inaktivieren. Ein Aliquot des erhaltenen Extrakts wird danach direkt in die Tagmentations-Reaktion mit der Tn5-Transposase eingesetzt. Das Protokoll der Heidelberger dauert nicht einmal drei Stunden und liefert nach Angaben der Gruppe genauso hochwertige NGS-Bibliotheken wie kommerzielle Tagmentations-Kits – und das zu einem unschlagbar günstigen Preis von 34 Cent je Probe.

Reagenzien-Tausch

Wer nicht vollständig auf den üblichen Ablauf der Tagmentations-Kits verzichten will, kann die Bestandteile des Kits auch einfach nur modifizieren, um Geld zu sparen. Die simpelste Maßnahme ist die Verdünnung der teuren Tn5-Transposase. Die Einsparung, die sich

mit einer fünfzigfach verdünnten Tn5-Transposase erzielen lässt, genügte Aaron Darlings Team an der University of Technology Sydney in Australien jedoch nicht. Um den Preis weiter zu drücken, schmiss die Gruppe sämtliche Original-Reagenzien aus einem kommerziellen Tagmentations-Kit heraus und ersetzte sie in ihrem sogenannten Hackflex-Protokoll durch günstigere Produkte anderer Hersteller (*bioRxiv*, doi: org/10.1101/779215). Die Inkubations-Temperaturen und -Zeiten des ursprünglichen Kits übernahmen die Australier jedoch eins zu eins, lediglich die PCR-Parameter passten sie an die neu hinzugekommene Polymerase an. Das Hackflex-Protokoll ist etwa vierzehnmal günstiger als das kommerzielle Kit und liefert NGS-Bibliotheken mit vergleichbarer Qualität. Man muss jedoch etwas Zeit für die Herstellung der Puffer und Reagenzien einplanen, die man aber auch in größeren Mengen auf Vorrat produzieren kann.

Illumina mit Nanoporen

Zwei Fliegen mit einer Klappe schlägt die Rolling-Circle-to-Concatemeric-Consensus (R2C2)-Methode von Christopher Vollmers Gruppe an der University of California Santa Cruz. Das raffinierte R2C2-Protokoll wandelt die kurzen DNA-Stücke beliebiger Illumina-Bibliotheken in längere DNA um, die für die Nanoporen-Sequenzierung geeignet ist (*bioRxiv*, doi: org/10.1101/2021.10.30.466545).

Im ersten Schritt wird die DNA der Bibliothek mit einem sogenannten DNA-Splint zirkularisiert, dessen Enden mit den P5- und P7-Adaptoren kompatibel sind. Anschließend vervielfältigt man die ringförmige DNA mit einer Rolling-Circle-Amplifikation. Die dazu eingesetzte Phi29-Polymerase synthetisiert ein langes lineares DNA-Molekül, auf dem die ursprüngliche Sequenz in Tandem-Repeats angeordnet ist, die sich beständig wiederholen. Für die Nanoporen-Sequenzierung muss man danach nur noch die entsprechenden Sequenzier-Adapter an die Enden der linearisierten DNA hängen. Durch die R2C2-Technik erreicht die Nanoporen-Sequenzierung eine ähnlich hohe Genauigkeit wie die Illumina-Sequenzierung. Die Kalifornier setzten die Methode insbesondere für die schnelle und kostengünstige Überprüfung von Illumina-Bibliotheken ein, bevor sie diese für zeitaufwendige und teure Sequenzier-Projekte verwenden.

Der Kreativität sind bei der Anpassung von NGS-Library-Präparations-Kits an die eigene Forschung oder finanzielle Situation also fast keine Grenzen gesetzt. Auch bei den Kits auf den nächsten Seiten dürften einige dabei sein, die nur darauf warten, modifiziert zu werden.

Harald Zähringer

NGS-Library-Präparations-Kits

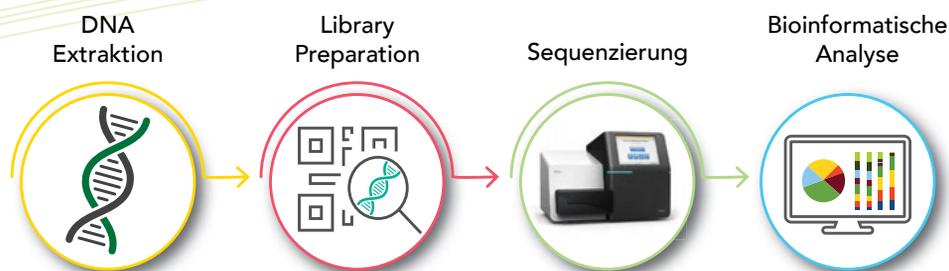
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	NGS- PLATTFORM	PRÄPARA- TIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Active Motif Waterloo (Belgien) www.activemotif.com Kontakt: Stefan Dillinger Tel. +49 941 99251135 eurotech@activemotif.com	Next Gen DNA Library Kit / Next Gen Indexing Kit	Illumina (MiSeq, HiSeq 2500, NextSeq 500)	60 min (plus Zeit für optionale PCR-Amplifikation)	Ab 10 pg DNA Ausgangsmaterial (500-mal weniger als vergleichbare Kits) Herstellung von PCR-freien Bibliotheken mit 100 ng DNA	550,- (plus 280,- für Indexing-Kit)
	YourSeq (FT & 3'DGE) Strand-Specific mRNA Library Prep Kit 24 CDI / 96 CDI	Illumina	4 h	Option für Full-Transcript (FT) oder 3'-Digital-Gene-Expression (DGE)-Sequenzierung Erhöhte Strang-Spezifität Erhältlich mit Combinatorial Dual Indexing (CDI) oder Unique Dual Indexing (UDI)	505,- 2.020,-
	YourSeq (FT & 3'DGE) Strand-Specific mRNA Library Prep Kit 24 UDI / 96 UDI	Illumina	4 h	Option für Full-Transcript (FT) oder 3'-Digital-Gene-Expression (DGE)-Sequenzierung Erhöhte Strang-Spezifität Erhältlich mit Combinatorial Dual Indexing (CDI) oder Unique Dual Indexing (UDI)	600,- 2.400,-
Baseclick Neuried www.baseclick.eu Kontakt: E. Schönegger Tel. +49 89 9699 3401 Orders@baseclick.eu	ClickTech Library Kit full-length mRNA_Seq	Oxford Nanopore, Pacific Biosciences, Illumina, BGI und andere	ca. 5 bis 6 h	Vollständige Transkriptom-Analyse von Krebs- und anderen Proben in voller Sequenzlänge von 5'-Ende bis zum 3'-Ende Generierte cDNA-Bibliotheken können mehrfach per PCR amplifiziert werden Bestimmung alternativer Spleiß-Varianten sowie der Exon-Intron-Organisation von Genen	720,-
BioCat Heidelberg www.biocat.com/ngs Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 6221 7141516 info@biocat.com	NGS-Library-Präparations-Kits für viele verschiedene Anwendungen	Illumina und weitere	Abhängig vom NGS-Library-Präparations-Kit und von der verwendeten Technologie	RNA-seq (miRNA/small RNA) Target Capture Methyl-seq, ChIP-seq, Hi-C, CUTandRUN, CUTandTag Mikrobiom-Sequenzierung	Abhängig vom Kit
Biomol Hamburg www.biomol.de Kontakt: Edgar Lipsius Tel. +49 40-853260-37 e_lipsius@biomol.de	Mercurius BRB-seq Library Preparation Kit	Illumina	Gesamtzeit: ca. 7,5 h Hands-on-Time: 2 h 45 min	Für aufgereinigte RNA-Proben oder RNA aus Zellysaten Proben-spezifische Barcode-Sequenzen ermöglichen gleichzeitige Library-Präparationen von 96 RNA-Proben in einem Gefäß Eliminierung von PCR-Duplikaten mittels UMI (Unique Molecular Identifier)	2.035,-
	Mercurius Blood BRB-seq Library Preparation Kit	Illumina	Gesamtzeit: ca. 7,5 h Hands-on-Time: 2 h 45 min	s.o.	4.070,-
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: siTOOLS Biotech	RiboPOOLS-rRNA Depletion Kits	Plattform-unabhängig	ca. 70 min	Basierend auf Hybridisierung rRNA-Depletion für unterschiedlichste Spezies (Säuger, Bakterien, Pflanzen, auch verschiedene Spezies in einer Probe) Kits für degradierte RNA (FFPE)	Ab 204,-
Devyser Butzbach www.devyser.com Kontakt: Tel. +49 6631 793 8803 knut.hamann@devyser.com	Devyser Lynch FAP NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	Gesamtzeit: < 5 h, Hands-on-Time: 45 min, Laden des Sequenzierers an Tag 1	Single-Tube-Assay mit den folgenden Genen: <i>APC, CTNNB1, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE</i> Kombinierbar mit anderen Amplikon-basierten Panels Kit-Größen: 8, 24, 96	Abhängig von Kit- und Gesamtpanel-Größe
	Devyser BRCA NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	s.o.	Single-Tube-Assay Volle und gleichmäßige Abdeckung aller Exone und Exon/Intron-Übergänge von <i>BRCA1</i> und <i>BRCA2</i> ; CE-IVD Kombinierbar mit anderen Amplikon-basierten Panels Kit-Größen: 8, 24, 96	s.o.
	Devyser HBOC NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	s.o.	Single-Tube-Assay Gezielte Sequenzierung von 12 Genen: <i>ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53</i> (kann mit <i>BRCA1/2</i> kombiniert werden) Kombinierbar mit anderen Amplikon-basierten Panels CE-IVD Kit-Größen: 24, 48	s.o.
	Devyser CFTR NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	Gesamtzeit: < 5 h, Hands-on-Time: 45 min, Laden des Sequenzierers an Tag 1	Single-Tube-Assay Sequenzierung des gesamten <i>CFTR</i> -Gens inklusive aller Exons und Exon/Intron-Übergänge, der Promoter-Region und klinisch relevanter intronischer Mutationen Kombinierbar mit Amplikon-basierten Panels CE-IVD Kit-Größen: 8, 24, 96	Abhängig von Kit- und Gesamtpanel-Größe

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	NGS-PLATTFORM	PRÄPARATIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Devyser (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 52	Devyser FH NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	s.o.	Single-Tube-Assay Umfassendes Gen-Panel für die Familiäre Hypercholesterinämie: <i>LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE, STAP1</i> Kombinierbar mit anderen Amplikon-basierten Panels Kit-Größen: 24, 48	Abhängig von Kit- und Gesamt-panel-Größe
	Devyser Thalassemia NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	s.o.	Single-Tube-Assay Amplikons über die alpha- und beta-Globin-Gencluster Kombinierbar mit anderen Amplikon-basierten Panels, CE-IVD Kit-Größen: 24, 48, 96	s.o.
	Devyser Chimerism NGS	Illumina MiniSeq, MiSeq und iSeq 100	s.o.	Single-Tube-Assay Detektiert Chimärismus mit einer Sensitivität bis zu 0,05 Prozent Kombinierbar mit anderen Amplikon-basierten Panels, CE-IVD Kit-Größen: 24, 48	s.o.
HISS Diagnostics Freiburg www.hiss-dx.de Kontakt: Tel. +49 761 389 49 0 hiss@hiss-dx.de <i>Hersteller: PerkinElmer</i>	Nextflex Rapid DNA-seq Kit 2.0	Illumina	3 h 25 min	Multiplexing von bis zu 1.536 Proben Geringer Input, bis zu 1 ng PCR-freier Workflow möglich	292,- (8 Rkt.) 1.451,- (48) 2.670,- (96)
	Nextflex Rapid XP DNA-seq Kit	Illumina	3 h 25 min	One-Step-Protokoll für die Fragmentierung, Endreparatur und Adenylierung Kit enthält Fragmentierungs-Enzym und Cleanup/Size Selection Beads Multiplexing von bis zu 1.536 Proben	292,- (8 Rkt.) 1.451,- (48) 2.670,- (96)
	Nextflex Cell Free DNA-seq Kit 2.0	Illumina	2 h	Nur 1 ng DNA Input erforderlich Beschleunigter Workflow Multiplexing von bis zu 1.536 Proben	341,- (8 Rkt.) 1.547,- (48)
	Nextflex Bisulfite-seq Kit	Illumina	6 h 15 min	Einzel-Nukleotid-Auflösung von Methylierungs-Stellen Uracil-unempfindliche Polymerase Verbesserte Ligation	432,- (8 Rkt.) 1.997,- (48)
	Nextflex Rapid Directional RNA Kit 2.0	Illumina	6 h	Hohe Coverage-Uniformität mit geringer Duplikationsrate Optimiert für reverse Transkriptase und Cleanup /Size Selection Beads Multiplexing von bis zu 384 Proben	395,- (8 Rkt.) 2.120,- (48) 3.995,- (96)

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

Ihr Service-Partner vor Ort!

NGS-Library-Präparations-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	NGS- PLATTFORM	PRÄPARA- TIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
HiSS Diagnostics (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 53	Nextflex Small RNA-SEQ KIT V3	Illumina	1,5 bis 2 Tage	Automatisierte Gel-freie oder Low Input Small RNA Library Prep Ausgangsmaterial ≥ 200 ng Gesamt-RNA Deutlich reduzierter Ligation-Bias Multiplexing bis zu 48 Proben	618,- (8 Rkt.) 3.150,- (48) 7.710,- (96)
	Nextflex Combo-Seq mRNA/miRNA Kit	Illumina	7 h	Sequenzierung von Small RNA und mRNA Gel-freies Protokoll ab einer Menge von 5 ng Kompatibel mit Gesamt-RNA-Inputs, keine Poly(A)-Selektion oder rRNA-Abbau erforderlich	195,- (8 Rkt.) 915,- (48)
	Nextflex DNA-Seq Kit	Ion PGM & Ion Proton	3 h 45 min	Kits enthalten 8, 16, 32 oder 64 Unique Barcodes Vereinfachter Arbeitsablauf mit 96-Well-Platten Erstellung von ChIP-seq- und DNA-seq-Bibliotheken für Ion-Torrent-Sequenzierer	195,- (8 Rkt.) 915,- (48)
	Nextflex Cell-Free DNA-Seq Kit	Ion PGM & Ion Proton	1 h 45 min	1 bis 5 ng Zell-freie DNA als Input erforderlich Kits enthalten 8, 16, 32 oder 64 Unique Barcodes	915,- (48 Rkt.)
Macherey-Nagel Düren www.mn-net.com Kontakt: Tel. +49 2421 969 0 sales@mn-net.com	NucleoMag NGS Clean-up and Size Select	Kompatibel mit allen herkömmlichen NGS-Library-Prep-Workflows	40 bis 120 min	Effiziente Reinigung von NGS-Library-Präparationen Einstellbare Größenselektion Skalierbare Technik mit magnetischen Beads	560,- (50 ml)
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de Kontakt: Tel. +49 69 305 23140 0800 BIOLABS (246 5227) info.de@neb.com	NEBNext Ultra II FS DNA Library Prep Kit	Illumina	2,5 h gesamt, 15 min Hands-on-Time	DNA-Library-Prep mit integrierter Fragmentierung, zuverlässig und variabel Ab 100 pg Input-gDNA, cDNA, Amplicons etc. Kit mit oder ohne NEBNext Purification Beads, oder einzelne Module Adapter und Indexprimer separat erhältlich	665,- (24 Rkt.) 2.526,- (96)
	NEBNext Ultra II DNA Library Prep Kit	Illumina	2,5 h gesamt, 15 min Hands-on-Time	Der Maßstab für die NGS-DNA-Library-Prep bezüglich Ausbeute, Qualität und Protokollzeit Ab 500 pg Input vorfragmentierter gDNA, cfDNA, ChIP-Seq, kurze Amplicons, AT/GC-reich oder FFPE-DNA Kompatibel mit Target-Enrichment, automationsfreundlich	545,- (24 Rkt.) 2.085,- (96)
	NEBNext Ultra II DNA PCR-free Library Prep Kit	Illumina	2 h gesamt, 12 min Hands-on-Time	DNA-Library-Prep ohne PCR-Amplifikation mit konsistenter Abdeckung Ab 250 ng Input, für vorfragmentierte gDNA, cfDNA, ChIP-Seq, AT/GC-reich oder FFPE-DNA Unique-Dual-Index-UMI-Adaptoren separat erhältlich, s.u.	518,- (24 Rkt.) 1.980,- (96)
	NEBNext Ultra II FS DNA PCR-free Library Prep Kit	Illumina	2 h gesamt, 12 min Hands-on-Time	PCR-freie DNA-Library-Prep mit integrierter Fragmentierung Bereits ab 50 ng Input unfragmentierter DNA Gleichförmige enzymatische Fragmentierung unabhängig von GC-Gehalt, mindestens gleichwertig zu physikalischer Scherung	632,- (24 Rkt.) 2.399,- (96)
	NEBNext Multiplex Oligos for Illumina (Unique Dual Index UMI Adaptors DNA Set 1)	Illumina	Entsprechend NEBNext-Workflow	NEBNext-Adapter mit Unique Dual Index (UDI) sowie Unique Molecular Identifier (UMI) Geeignet für PCR-freie Library Prep und Pooling von bis zu 96 Proben UMI-Adapter für exakte Quantifizierung von Kopienzahlen in der Probe, Elimination von PCR-Duplikaten	682,- (96 Rkt.) 2.591,- (384)
	NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit	Illumina	5,5 h gesamt, 30 min Hands-on-Time	Strang-spezifische RNA-Library-Prep dank dUTP-Methode, kombiniert mit NEBNext Ultra II DNA Library Prep Ab 10 ng Input Gesamt-RNA, kompatibel mit vorgeschalteter rRNA-Depletion oder mRNA-Isolierung Schlanke Arbeitsabläufe und automatisierte Protokolle	1.028,- (24 Rkt.) 3.495,- (96)
	NEBNext Ultra II RNA Library Prep Kit	Illumina	5,5 h gesamt, 30 min Hands-on-Time	Hohe Ausbeuten hochqualitativer Libraries auch bei geringer Probenqualität Wahlweise mit Beads oder in einzelnen Modulen Index-Adapter und -Primer f. diverse Multiplexing-Formate	980,- (24 Rkt.) 3.325,- (96)
	NEBNext rRNA Depletion Kits (Human/Mouse/Rat, Globin, Bacterial, Custom)	Plattform-unabhängig	2 h gesamt, 10 min Hands-on-Time	Mehr relevante Reads durch effiziente enzymatische Abreicherung der rRNA (>98%) Vollständiges Transkriptom inklusive nicht-codierender und fragmentierter RNA unabhängig von der Input-Qualität (RIN>1) Kompatibel mit jedem nachfolgenden cDNA-Synthese-Protokoll	297,- (6 Rkt.) 1.080,- (24) 3.885,- (96)
	NEBNext Poly(A) mRNA Magnetic Isolation Module	Plattform-unabhängig	45 min gesamt, 15 min Hands-on-Time	Anreicherung von Poly(A)-haltiger mRNA mit Oligo(dT)-gekoppelten magnetischen Beads mRNA-Anreicherung aus eukaryotischer Gesamt-RNA vor NGS-Library-Prep Einfacher Workflow, für manuelle oder automatische Prozessierung	71,- (24 Rkt.) 254,- (96)
	NEBNext Single Cell / Low Input RNA Library Prep Kit	Illumina	6 h gesamt, 30 min Hands-on-Time	Hochwertige Full-Length-RNA-Sequenzdaten direkt aus Einzelzellen Ab 2 pg bis 200 ng Gesamt-RNA Input oder sortierte Primär-/Kulturzellen Repräsentative Verteilung auch seltener Transkripte sowie uniforme Abdeckung	1.213,- (24 Rkt.) 4.024,- (96)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	NGS-PLATTFORM	PRÄPARATIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
New England Biolabs (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 54	NEBNext Small RNA Library Prep Set	Illumina	5,5 h gesamt, 30 min Hands-on-Time	Small-RNA-Library-Prep direkt aus Gesamt-RNA ohne Anreicherung oder rRNA-Depletion Minimale Adapter-Dimer-Kontamination Hohe Ausbeuten methylierter und unmethylierter kleiner RNA	1.212,- (24 Rkt.) 4.121,- (96)
	NEBNext Enzymatic Methyl-Seq (EM-Seq) Kit	Illumina	6 h gesamt, 1 h Hands-on-Time	Bisulfit-freie Methode zur Methylom-Analyse liefert mehr CpGs mit weniger Reads Schonende enzymatische Konversion sorgt für längere Inserts, gleichmäßige GC-Abdeckung und Dinukleotid-Verteilung sowie bessere Mapping-Effizienz Inklusive EM-Seq-Adapter und Index-Primer sowie Sample Purification Beads, Module auch separat erhältlich	895,- (24 Rkt.) 3.360,- (96)
	NEBNext Immune Sequencing Kit (Human/Mouse)	Illumina	3 h gesamt, 15 min Hands-on-Time	Sequenzierung des Full-Length-Immun-Repertoires von B- und T-Zellen Genaue Quantifizierung der mRNA dank UMI-Markierung in der cDNA-Synthese Datenanalyse mittels Open-Source-pRESTO-Toolkit (Galaxy-Plattform)	1.680,- (24 Rkt.) 5.760,- (96)
	NEBNext ARTIC SARS-CoV-2 FS Library Prep Kit	Illumina	7 h gesamt, 25 min Hands-on-Time	Für Whole-Viral-Genome-Sequenzierung auf Multiplex-Amplicon-basiertem ARTIC-Ansatz Input 10 bis 10.000 Kopien, dennoch RT-Protokoll ohne Normalisierung Verbesserte und gleichmäßige Genom-Abdeckung auch bei neuen Virus-Varianten	408,- (24 Rkt.) 1.632,- (96)
	NEBNext ARTIC SARS-CoV-2 Companion Kit	Oxford Nanopore Technologies	7 h gesamt, 25 min Hands-on-Time	SARS-CoV-2-Sequenzierung auf ONT-Plattform Whole-Viral-Genome-Amplicon-Libraries in Kombination mit ONT-Produkten Auch im Bulk-Maßstab mit 2.304 Reaktionen erhältlich	192,- (24 Rkt.) 768,- (96)
	NEBNext Companion Module	Oxford Nanopore Technologies	Entsprechend ONT-Protokoll	Bundle-Produkt für Oxford-Nanopore-Technologies-Ligation-Sequencing-Protokolle SQK-LSK109/110 Vereinfachte Bestellung und Lagerführung Komponenten und Volumen auf ONT-Protokolle angepasst, dadurch keine überflüssigen Reagenzien, weniger Abfall	920,- (24 Rkt.)
	NEBNext Direct Genotyping Solution	Illumina	7 h gesamt, 30 min Hands-on-Time	SNP-Genotyping-by-Sequencing im Hochdurchsatz: Bestimmt 100–5.000 Marker in bis zu 9.160 Proben pro Sequenzier-Lauf Hybridisierungs-basiertes Target-Enrichment mit kundenspezifischem Bait-Pool-Design Hohe Spezifität und gleichmäßige Abdeckung	Projekt-abhängig
	NEBNext Multiplex Oligo Primer Sets	Illumina	Entsprechend NEBNext-Workflow	Multiplex-Adapter und Index-Primer für jede Projektgröße Höchste Ligationseffizienz durch NEBNext-Hairpin-Adapter Flexibles Multiplexing von 2 bis 480 Proben mit Unique-Dual-Index-Paaren	107,- (24 Rkt.)



You'll be thrilled to pieces.



Weitere Informationen finden Sie unter:

www.neb.com/E7435



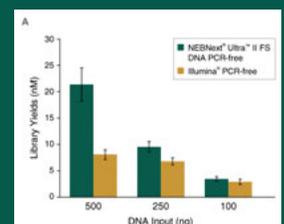
be INSPIRED
drive DISCOVERY
stay GENUINE

NEBNext® Ultra™ II (FS) DNA Library Prep Kits

Jetzt auch mit **PCR-freien** Workflows!

Mit dem neuen NEBNext Ultra II FS DNA PCR-free Library Prep Kit nutzen Sie die Vorteile der NEBNext Ultra II Technologie ohne PCR-basierten Amplifikationsschritt. Das Kit wird für intakte DNA mit flexiblen Input-Mengen von 50 ng bis 500 ng eingesetzt.

Für bereits fragmentierte DNA nutzen Sie das entsprechende NEBNext Ultra II DNA PCR-free Library Prep Kit ohne Fragmentierungssystem.



Erzielen Sie höchste Ausbeuten mit dem NEBNext Ultra II FS DNA PCR-free Library Preparation Kit.

NGS-Library-Präparations-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	NGS- PLATTFORM	PRÄPARA- TIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Nucleus Biotech Heidelberg www.nucleusbiotech.com Kontakt: Tel. +49 6221-426-3470 elke.gamer@nucleusbiotech.com	CleanPlex SARS-CoV-2 FLEX Panel	Illumina und Ion Torrent	5,5 h gesamt 60 min Hands-on-Time	Amplikon-Panel für SARS-CoV-2-Genomsequenzierung Erfassung aller SARS-CoV-2-Varianten inkl. Omicron Spezielle degenerierte Primer, optimiert für die Sequenzierung von bekannten und neuen Virusmutationen	746,- (8 Rkt.) 5.138,- (96) 19.542,- (384 Rkt.)
	CleanPlex OncoZoom Cancer Hotspot NGS Panel	Illumina und Ion Torrent	3 h gesamt 75 min Hands-on-Time	Multiplex-basierter Targeted-Library-Prep-Kit Profiling von mehr als 2.900 Hotspots in 65 Krebs-assoziierten Genen Hohe Performance auch bei geringer Probenmenge (100 pg DNA; ctDNA-, cfDNA- und FFPE-Proben)	1.096,- (8 Rkt.) 7.932,- (96)
	CleanPlex UMI Lung Cancer NGS Panel	Illumina	3,5 h gesamt 85 min Hands-on-Time	Multiplex-basierter Targeted-Library-Prep-Kit Profiling von Hotspots in 23 Lungenkrebs-assoziierten Genen Detektion seltener Sequenzvarianten Geeignet für Flüssigbiopsie	1.960,- (8 Rkt.) 6.720,- (32)
	TELL-Seq WGS Library Prep Kit	Illumina	Einfaches Single-Tube-Protokoll: 3 Stunden	Barcoded-Linked-Reads Mehr als 100 kb Long-Read-Sequenzinformationen, generiert mit Short-Read-Sequenzier-Plattformen Anwendung: Haplotype Phasing und Genome Assembly 0,1–5 ng gDNA Ausgangsmaterial	1.240,- (4 bis 12 Rkt.) 4.775,- (24 bis 72 Rkt.)
	Proximo Hi-C Kits	Illumina	1 bis 2 Tage	Erfassung der Chromosomenkonformation durch Hi-C-Sequenzierung Haplotype Phasing, Genome Assembly sowie Genom- und Chromatin-3D-Analyse FALCON-Phase Open-Source-Software Kits für humane & tierische Proben, Pflanzen und Pilze	1.250,- (2 Rkt.) 2.100,- (4)
	ProxiMeta Hi-C Kit	Illumina	1 bis 2 Tage	Herstellung von Proximity-Ligation-Bibliotheken aus Mikrobiom-Proben Assemblierung hunderter hochqualitativer Metagenome aus komplexen Mikrobiomen Inkl. Datenanalyse-Paket	4.350,- (8 Rkt.)
	NGS Prep Kit for sgRNA Libraries	Illumina	1 Tag gesamt 2 bis 3 h Hands-on-Time	Gezielte Amplikon-basierte Sequenzierung der Effektor-sgRNA nach einem CRISPR-Screen Verfügbar für alle Collecta-sgRNA-Bibliotheken sowie für GeCKO- und Brunello-sgRNA-Bibliotheken Alignment-Software enthalten	1.150,- (48 Rkt.)
	RBP-eCLIP Library Prep Kit	Illumina	4 bis 6 Tage	IP von RBP-RNA-Komplexen mit anschließender Sequenzierung RBP-Bindungsstellen werden präzise bis auf ein Nukleotid genau identifiziert 1.000-fach höhere Effizienz im Vergleich zu Standard-iCLIP-seq Datenanalyse optional	2.143,- (8 Rkt.) 2.845,- (mit Datenanalys.)
	m6A-eCLIP Kit	Illumina	4 bis 6 Tage	IP von m6A-Antikörper-mRNA-Komplexen mit anschließender Sequenzierung Effiziente Bestimmung von m6A-RNA-Modifizierungen 40-mal sensitiver als meRIP-seq Genau und reproduzierbar auf Einzelnukleotid-Ebene	2.345,- (8 Rkt.) 3.045,- (mit Datenanalys.)
	5' and 3' UTR-Seq Kits	Illumina	3 Tage	Genomweite Kartierung der 5'- und 3'-Transkriptions-Enden und Identifizierung neuer Isoformen Genau und reproduzierbar auf Einzelnukleotid-Ebene Einfach, 3 µg Gesamt-RNA als Ausgangsmaterial	1.630,- (8 Rkt.) 2.630,- (mit Datenanalys.)
DriverMap Targeted Expression Profiling Kit (Human)	Illumina	1 Tag gesamt 2 bis 3 h Hands-on-Time	Genomweite Expressionsanalyse mittels Multiplex-RT-PCR-Amplifikation und anschließender Sequenzierung Einfache Single-Tube-Anwendung Höhere Sensitivität als RNA-Seq 10 pg Gesamt-RNA als Ausgangsmaterial	1.582,- (24 Rkt.) 5.995,- (96)	
Quantabio Beverly (USA) www.quantabio.com Kontakt: Daniel.dehm@quantabio.com Vertrieb: VWR International Darmstadt Kontakt: Thomas Feulner Thomas.Feulner@avantorsciences.com	sparQ RNA-Seq HMR Kit	Illumina	5 h	Drei Tubes, neun Schritte und neun Komponenten für den gesamten Workflow Integrierte rRNA- und Globin-mRNA-Depletion für vielfältige Proben aus Mensch, Maus und Ratte Hohe Ausbeute und beste Qualität auch bei niedrigem RIN (3,5)-Wert und geringem Input (10 ng FFPE, 1 ng Sonstige)	1.876,- (24 Rkt.) 6.800,- (96)
	sparQ DNA Frag & Library Prep Kit	Illumina	2,5 h	Zwei Schritte und hohe Ausbeute bei minimaler Hands-on-Time 1 ng bis 1 µg DNA-Input Präzise und reproduzierbare enzymatische Fragmentierung auch für automatisierte Workflows	593,- (24 Rkt.) 2.280,- (96)
	sparQ DNA Library Prep Kit	Illumina	2,5 h	PCR-freier Workflow ab 100 ng DNA und Input von 250 pg bis 1 µg 1-Tube-Ansatz mit 30 min Hands-on-Time Optimierte Chemie für maximale Ligations-Effizienz und hohe Ausbeute	509,- (24 Rkt.) 1.898,- (96)
	repliQa HiFi ToughMix	ONT, PacBio	1 sec für 1 kb	Long-Range-Amplifikation, über 24 kb gDNA, über 40 kb λDNA Proof-Reading über 90-mal besser als bei Wildtyp-Taq Tough-Puffer für hohe Inhibitor-Resistenz	43,- (25 Rkt.) 177,- (100) 881,- (500)
	qScript Ultra Flex Kit	ONT, PacBio	10 min	Bis 20 kb lange Transkripte Erhöhte Thermostabilität bis 65°C Hohe Inhibitor-Resistenz (Salze, Heparin, Hämatin etc.) und maximale Ausbeute auch bei qualitativ schlechten Proben	161,- (25 Rkt.) 506,- (100)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	NGS- PLATTFORM	PRÄPARA- TIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
seqWell Inc. Beverly (USA) www.seqwell.com Kontakt: Vanessa Di Pasca Tel. +49 173 4264996 vanessa.dipasca@seqwell.com	plexWell 96 plexWell 384 plexWell Plus 24	Illumina	190 min für 96 Proben (55 min Hands-on-Time)	Combinatorial Indexing mittels Transposase Autonormalisierung inklusive Kleinere Genome, Amplicons und Plasmide	Ab 13,- je Probe
	plexWell Rapid Single Cell	Illumina	1 Tag für 96 Proben	Einzelzell-Transkriptom-Sequenzierung Basierend auf SMART-seq2 Für Einzelzellen und isolierte RNA	Ab 20,- je Probe
	plexWell LP 384	Illumina	190 min für 96 Proben (55 min Hands-on-Time)	Low-Pass-WGS für große Genome (zum Beispiel Human 2-3X)	Ab 13,- je Probe
	plexWell WGS 24	Illumina	185 min für 24 Proben (50 min Hands-on-Time)	200 ng Input für humane gDNA Duplication-Rate unter sechs Prozent für humane gDNA bei 30X Tiefe	Ab 30,- je Probe
	purePlex DNA Library Prep Kit	Illumina	150 min für 96 Proben (45 min Hands-on-Time)	Unique Dual Indexing Autonormalisierung inklusive Verringerter GC-Bias	Ab 20,- je Probe
Sigma-Aldrich Chemie Taufkirchen www.SigmaAldrich.com Kontakt: Tel. +49 800 6271150 technischer.service@merckgroup.com	SeqPlex Enhanced DNA Amplification Kit	Illumina	--	Random-Priming amplifiziert fragmentierte DNA von CHIP- oder FFPE-Proben, ab 100 pg CHIP-DNA Verbesserte Primer, vollständige Abdeckung des Genoms, minimaler Sequenzier-Bias Entfernung der Primer, ideale Amplicon-Größe für NGS	301,- (10 Rkt.) 1.220,- (50) 9.240,- (500)
	SeqPlex RNA Amplification Kit	Alle NGS-Platt- formen außer Pacific Bioscience	Amplifiziert ds-cDNA in weni- ger als 8 h	Kleine Ausgangsmengen an Gesamt-RNA; Random-Priming amplifiziert fragmentierte oder intakte RNA aus allen Quellen Semi-degeneriertes Library-Primer-Design verbessert Transkriptom-Coverage und Priming Keine Fragmentierung der DNA nötig	824,- (10 Rkt.) 3.650,- (50) 19.140,- (500)
	RealSeq-AC RNA Library Prepara- tion Kit	Illumina	--	Signifikante Reduktion des Sequenzier-Bias bei der Sequenzierung kleiner RNAs Genaue Quantifizierung biologisch relevanter kleiner RNAs Effizienter Nachweis neuer kleiner RNAs	988,- (12 Libraries)
Tecan Deutschland Crailsheim www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 79 51 94 17 0 info-de@tecan.com	Revelo RNA-Seq High Sensitivity	Illumina	~ 6,5 h	DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere SPIABoost-Technologie Geringe Ausgangsmengen, auch für degradierte Proben	Auf Anfrage
	Universal Plus Total RNA-Seq with NuQuant	Illumina	~ 8,15 h	DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere Targeted-Depletion An Kundenbedürfnisse anpassbar	Auf Anfrage
	Universal Plus mRNA-Seq with NuQuant	Illumina	~ 7,10 h	DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere Targeted-Depletion An Kundenbedürfnisse anpassbar	Auf Anfrage

Make a Great Library.

DNA size selection is a key aspect of many NGS workflows. The PippinHT not only automates this step, but improves the quality of results. For short-read sequencing or long-range genomics, make your library great.

PippinHT DNA Size Selection System

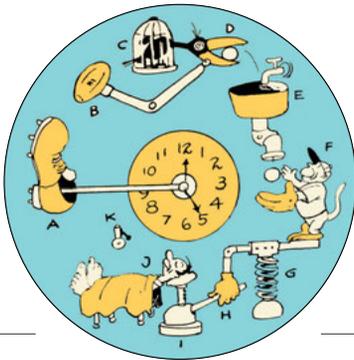
- Precise and Reproducible
- Up to 24 Samples per Run

Biozym
SCIENCE IS OUR BUSINESS
www.biozym.com

NGS-Library-Präparations-Kits

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	NGS- PLATTFORM	PRÄPARA- TIONSZEIT	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Tecan (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 57	Universal Prokaryotic RNA-Seq	Illumina	~ 7 h	DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere Targeted-Depletion An Kundenbedürfnisse anpassbar	Auf Anfrage
	Solo RNA-Seq System	Illumina	~ 5,5 h Hands-on-Time	Sehr niedrige Ausgangsmengen Auch für degradierte Proben DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
	RNA-Seq System V2	Illumina	~ 4,5 h	Sehr niedrige Ausgangsmengen Auch für degradierte Proben DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
	Celero DNA-Seq	Illumina	~ 3,5 h	Mechanische Fragmentierung Hochdurchsatz-Multiplexing Modular	Auf Anfrage
	Celero EZ DNA-Seq	Illumina	~ 3,5 h	Enzymatische Fragmentierung Hochdurchsatz-Multiplexing Modular	Auf Anfrage
	Rapid EZ DNA-Seq	Illumina	~ 2,5 h	PCR-frei	Auf Anfrage
	Ultralow DNA-Seq V2	Illumina	~ 4 h	Äußerst geringe Ausgangsmengen Auch für degradierte Proben DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
	Allegra Targeted Genotyping V2	Illumina	~ 1,5 Tage	An Kundenbedürfnisse anpassbar Hochdurchsatz-Multiplexing DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
	Ultralow Methyl-Seq with TrueMethyl oxBS	Illumina	~ 9,25 h	Oxidative-Bisulfit-Sequenzierung Auch für degradierte Proben DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
	RRBS Methyl-Seq with TrueMethyl oxBS	Illumina	~ 9 h	Oxidative-Bisulfit-Sequenzierung DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
	Truemethyl oxBS	Illumina	~ 2,25 h	Oxidative-Bisulfit-Sequenzierung DimerFree-Technik eliminiert Primer-Dimere	Auf Anfrage
Zymo Research Europe Freiburg im Breisgau www.zymoresearch.de Kontakt: Tel. +49 761 60068710 sales@zymoresearch.de	Quick-16S NGS Library Prep Kit	Illumina MiSeq	1,5 h Hands-on-Time	Tapestation-Analyse oder AMPure-Bereinigungen unnötig Verringerung von PCR-Chimären durch RT-PCR Erhöhung der phylogenetischen Abdeckung von Bakterien und Archaeen durch Primer-Sets	995,- (96 Rkt.)
	Quick-16S Plus NGS Library Prep Kit (V3-V4)	Illumina MiSeq	30 min Hands-on-Time	NGS-Library-Prep für die V3-V4-Region des 16S-rRNA-Gens Hochdurchsatz-Sequenzierung Automatisierungsfreundliches Protokoll Kombinierte gezielte Amplifikation und Barcode-Addition AMPure-Bead-basierte Clean-ups nicht nötig	1.200,- (96 Rkt.)
	Quick-ITS Plus NGS Library Prep Kit	Illumina MiSeq	30 min Hands-on-Time	Einfachste und schnellste Library-Prep-Methode Untersuchung der Zusammensetzung des Mykobioms (Pilze) ITS-rRNA-Sequenzierung im Hochdurchsatz	1.200,- (96 Rkt.)
	Zymo-Seq WGBS Library Kit	Illumina	Ca. 4 h	Whole-Genome-Bisulfite (WGBS)-Library-Prep Vermeidung systematischer Fehler Einfaches Protokoll, präzise Erfassung der Methylierungen Reproduzierbare Genom-Abdeckung (über 90 Prozent der CpG-Stellen in Säugetierproben)	889,- (96 Rkt.)
	Pico Methyl-Seq Library Prep Kit	Illumina	Wenige Stunden	All-inclusive-Kit für die Bisulfit-Konvertierung und anschließende Whole-Genome-Bisulfit-Sequenzierung (WGBS) Niedriger DNA-Input, kompatibel mit FFPE-Proben Ligations- und Gel-freies Protokoll	680,- (10 Rkt.) 1.360,- (25)
	RRHP 5-hmC Library Prep Kit	Illumina	Abhängig vom MspI-Verdau	Komplettlösung Genomweite Analyse von 5-Hydroxymethylcytosin (5-hmC)-Positionen Einzelbasen-Auflösung Geringer DNA-Input möglich (unter 100 ng)	990,- (12 Rkt.) 1.680,- (25)
	Zymo-Seq RRBS Library Kit	Illumina (außer HiSeq-X-Serie)	Ca. 90 min Hands-on-Time	Etwa 10 Prozent Reads nötig im Vergleich zu WGBS Abdeckung über 70 Prozent der Promotoren, CpG-Inseln und Genkörper, etwa 35 Prozent der Enhancer DNA-Methylierungs-Screening mit hohem Durchsatz, Einzel-Nukleotid-Auflösung	1.200,- (24 Rkt.) 2.250,- (48)
	Zymo-Seq RiboFree Total RNA Library Kit	Illumina	Ca. 3,5 h	Stranded-RiboFree-Libraries Probe-free-Technologie	990,- (12 Rkt.) 6.950,- (96)
	Zymo-Seq RiboFree Universal cDNA Kit	Input für diverse Library-Prep-Kits	Ca. 1,5 h (von RNA zu Einzelstrang-cDNA)	First-Strand-cDNA rRNA- und Globin-Depletion RNA aus allen biologischen Probenotypen und Geweben (einschließlich Vollblut) Keine Organismus-spezifischen Sonden zur Entfernung von rRNA und Globin nötig	495,- (12 Rkt.)



Neue Produkte

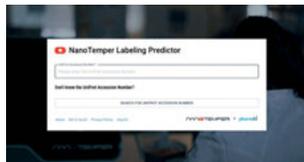
PROTEIN-LABELING

Web-Applikation

Name und Hersteller:

Proto von NanoTemper Technologies und PharAI

Technik: Um den geeignetsten Farbstoff für das Protein-Labeling vorherzusagen, nutzt die Software die 3D-Struktur des Proteins. Diese stammt aus der RCSB-Protein-Datenbank oder aus der Struktur-Datenbank von AlphaFold. Insgesamt kann Proto auf über 700.000 Proteinstrukturen zugreifen.



Vorteile: Nach der Auswahl des Proteins wählen Proto-Nutzer zusätzlich die Bindungsstelle oder das Molekül aus, das an das Zielprotein binden soll. Anhand dieser Eingaben vergleicht die Software mögliche Markierungsoptionen, leitet die am wenigsten störende Variante ab und liefert Empfehlungen für die anstehende Messung.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 4522895 0

www.nanotempertech.com

Mehr Informationen:

Tel. +49 351 4188 1626

www.phar.ai

ZELLKULTUR

CO₂-Inkubatoren

Name und Hersteller:

NB203 und NB203T von N-Biotek

Vertrieb:

Dunn Labortechnik

Technik: Die Familie umfasst fünf Modelle mit 15, 42, 180, 280 und 880 Litern. Der MiniCell ist das kleinste und mit 6,8 kg auch das leichteste Mitglied. NB203 und NB203XL sind stapelbar und bieten viel Platz auf kleinem Raum. NBT203XXL hat ein Fassungsvermögen von 880 Litern. Die CO₂-Inkubatoren werden mit einer Wasserwanne geliefert.

Vorteile: Alle Modelle zeichnen sich durch eine hohe Konstanz von Temperatur, CO₂-Gehalt und Luftfeuchtigkeit aus. Dies wird gewährleistet durch natürliche Luftzirkulation und Umluft, direktes Heizen an sechs Seiten sowie durch drei Temperatursensoren.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2683 4 30 94

www.dunnlab.de



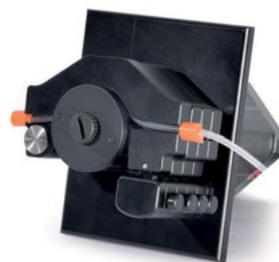
FLÜSSIGKEITEN

Peristaltikpumpe

Name und Hersteller:

EasyClick von Spetec

Technik: Pulsationen, die bei konventionellen Peristaltikpumpen auftreten, lassen sich meist durch Justierung des Anpressdrucks mithilfe einer Stellschraube kompensieren. Diese manuelle Justierung entfällt bei den EasyClick-Pumpen. Der Anpressdruck wird über eine Feder voreingestellt und automatisch angepasst. Nach jedem Schlauchwechsel kann ohne Justierung mit der Förderung der Flüssigkeit begonnen werden. In der Grundversion kann man insgesamt vier Schläuche in den Pumpenkopf einspannen.



Vorteile: Durch die Wahl des Innendurchmessers der Pumpenschläuche lassen sich Flussraten von wenigen Mikrolitern bis zu einigen Millilitern pro Minute realisieren. Die Förderrate wird über die Rotationsgeschwindigkeit des Pumpenkopfes feinjustiert.

Mehr Informationen:

Tel. +49 8122 95909 540

www.spetec.de

Einfach mal testen!



LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



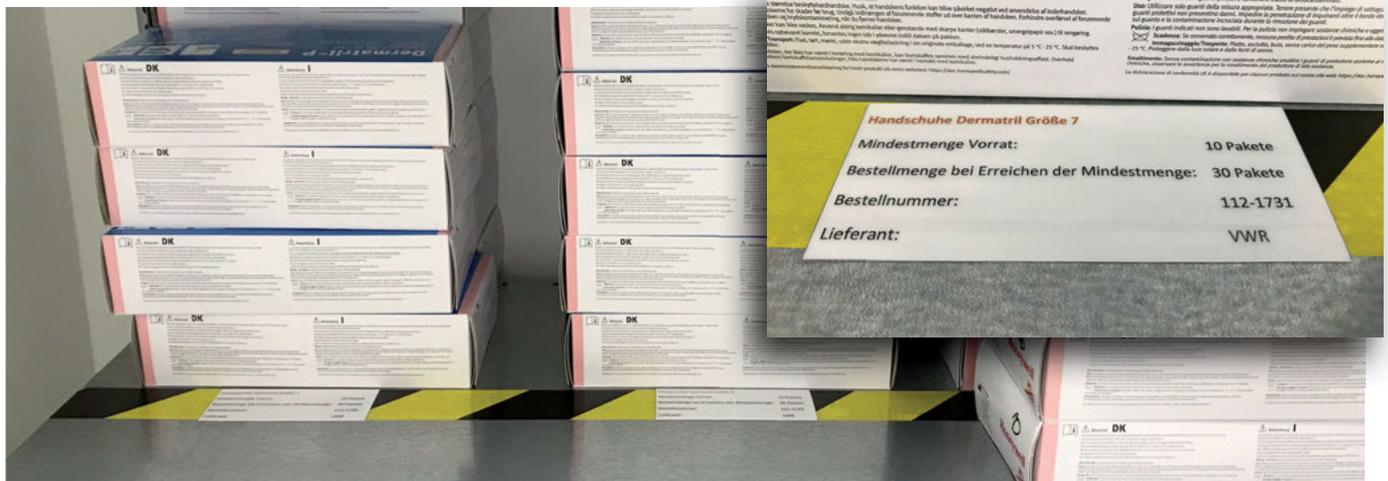
<https://www.laborjournal.de/aktuell>



Ich kenne da einen Trick...

KanBan-System verhindert Material-Engpässe

In Laborjournal 3/22 beschrieb Wolf-Christian Gerstner, wie man mit Lean-Management-Strategien Laborabläufe straffen kann. Frank Junkermann nahm die Lektüre des Artikels zum Anlass, auf ein simples, aber effektives KanBan-System hinzuweisen, das in seinem Labor die Verwaltung der Verbrauchsmaterialien erleichtert.



Klebestreifen und laminierte Bestellscheine – fertig ist ein KanBan-System für die effektivere Verwaltung von Verbrauchsmaterial.

Foto: Frank Junkermann

Vor der Einführung des KanBan-Systems (KanBan: Japanisch für Karte oder Beleg) war der Materialraum für jeden Labormitarbeiter zugänglich. Das Verbrauchsmaterial wurde von den Mitarbeitern entnommen, sie wussten aber nicht, wann es nachbestellt werden muss. Die Bestellung konnte teilweise nicht durchgeführt werden, weil Lieferant und Artikelnummer nur einzelnen Personen bekannt waren. Diese Situation spitzte sich während der Corona-Pandemie nochmals zu, da Büromitarbeiter im Homeoffice oder in Quarantäne waren. Hierdurch kam es gelegentlich dazu, dass einige Verbrauchsmaterialien nicht verfügbar waren. Zudem wurde das Material teilweise mehrfach oder in unterschiedlichen Mengen bestellt, da es keine Absprache zwischen den Bestellern gab. Dies führte dazu, dass der Lagerraum nicht optimal genutzt wurde und in einigen Fällen zu viel Material als „totes Kapital“ vorrätig war.

Um diese Probleme zu beseitigen, führten wir für die Lagerhaltung der Verbrauchsmaterialien ein KanBan-System ein. Bei diesem wird ein bestimmter Abschnitt des Lagerregals ge-

kennzeichnet. Sinkt der Lagerbestand so weit, dass die Kennzeichnung sichtbar wird, ist eine Nachbestellung erforderlich. Die Markierung kann zum Beispiel durch einen Regal-Trenner oder durch ein Klebeband erfolgen. Ist der kritische Lagerbestand erreicht, kann die bereitliegende laminierte KanBan-Karte verwendet werden, um eine zuvor festgelegte Menge nachzubestellen. Da die Karte in dieser Zeit nicht mehr im Regal liegt, wissen die nachfolgenden Mitarbeiter, dass bereits eine Bestellung ausgelöst wurde – doppelte Bestellungen werden hierdurch vermieden.

Abgeben oder selbst bestellen

Es bestehen zwei Möglichkeiten die Bestellung auszulösen. Zum einen kann die KanBan-Karte an einem zentralen Ort abgelegt werden, an dem die Bestellung von einem dafür verantwortlichen Mitarbeiter durchgeführt wird. Während der Pandemie war dieser Platz allerdings nicht immer besetzt, weshalb jeder Mitarbeiter die Möglichkeit erhielt, die Bestellung auch selbst durchzuführen. Damit die Be-

stellung korrekt ausgeführt werden kann, sind die zu bestellende Menge, die Bestellnummer und der Lieferant auf der Bestellkarte aufgeführt. Zudem erhielten die Mitarbeiter eine Schulung zum Ablauf der Bestellung. Nach Erhalt der Ware, platziert der Warenempfänger das Verbrauchsmaterial wieder im Lagerraum und legt die KanBan-Karte zurück.

Da keine speziellen Hilfsmittel oder externe Dienstleister für die Einrichtung des KanBan-Systems nötig sind, kann es in vielen Laboren ohne großen Aufwand eingeführt werden. Alternativ kann man auch beschreibbare Karten inklusive Einsteckhüllen verwenden. Das KanBan-System hat sich in unserem Labor schnell positiv bemerkbar gemacht: Seit der Umstellung auf das System haben wir keine Engpässe mehr bei den Verbrauchsmaterialien.

Frank Junkermann

Frank Junkermann ist Laborleiter-Assistent in der Pharmaindustrie.

Ich kenne da einen Trick...

Quantifizierung von Amplikons in Gelen

PCR-Produkte werden meist mit Spektrophotometern oder qPCR-Geräten quantifiziert, um sie in weiteren Analysen in optimalen Mengen einsetzen zu können. In vielen Fällen reicht hierfür jedoch die relative Quantifizierung anhand der Banden-Helligkeit auf einem Agarose-Gel völlig aus.

Bei der Arbeit mit DNA müssen oft PCR-Produkte quantifiziert werden, um sie zum Beispiel in anschließenden Analyseschritten in definierten Konzentrationen einsetzen zu können. Für die Quantifizierung von Nukleinsäuren stehen verschiedene Methoden zur Verfügung wie beispielsweise Spektrophotometrie, Fluorometrie oder die quantitative Real-Time PCR (qPCR). Aber sind diese aufwendigen Quantifizierungs-Techniken immer nötig, um die erforderlichen DNA-Mengen für weitere Untersuchungen zu bestimmen?

Unsere Arbeitsgruppe am Johann-Friedrich-Blumenbach-Institut für Zoologie und Anthropologie der Universität Göttingen beschäftigt sich mit der Analyse degradierter DNA aus historischem Knochenmaterial. Für unsere Experimente stehen meist nur sehr begrenzte Mengen an Probenmaterial zur Verfügung. Wir versuchen daher grundsätzlich, sehr wenig Material zu verwenden, um mit diesem möglichst viele Analysen durchführen zu können.

Nach einer PCR überprüfen wir den Erfolg der Amplifikation, der bei degradierter DNA nicht immer gegeben ist, mit einer Agarose-Gelelektrophorese. Mit dieser beurteilen wir auch die Spezifität und Effizienz der Reaktion. Wir nutzen dazu 2,5-prozentige Agarose-Gele, die wir nach dem langsamen Lösen und Aufkochen der Agarose in TBE-Puffer mit Ethidiumbromid versetzen. Sowohl die Agarose als auch das Ethidiumbromid sollten gleichmäßig im blasenfreien Gel verteilt sein.

Nach erfolgreicher Amplifikation geht es in der Regel mit einer Kapillarelektrophorese zur Fragmentlängen-Analyse oder einer Sequenzierung weiter. Die hierfür benötigten Mengen schätzen wir einfach anhand der Bandenintensität auf dem Agarose-Gel ab. Die Helligkeit der Banden kann man mit



Mit zehn DNA-Proben wurden jeweils zwei PCRs mit unterschiedlichen DNA-Mengen durchgeführt. Die PCR-Produkte wurden jeweils als Duplikate auf ein Agarose-Gel aufgetragen. Das Bild zeigt die virtuellen Banden nach der Analyse mit ImageJ geordnet nach zunehmender Helligkeit.

Foto: Patrick Wittmeier

dem frei zugänglichen Bildbearbeitungs- und Analyseprogramm ImageJ quantifizieren (*Nat. Methods* 9: 671-5). Dazu muss eine geeignete Bilddatei des Agarose-Gels (beispielsweise .tif oder .jpg) mit dem Programm geöffnet werden. Die Funktion „Subtract background...“ unter „Process“ entfernt den Hintergrund des Bildes, sodass nur die Banden auf einem einheitlichen Hintergrund auf dem Bild verbleiben. Mit dem rechteckigen Auswahl-Tool (roter Kreis) kann die erste Bahn auf dem Agarose-Gel umrandet und über „Analyze“ → „Gels“ → „Select First Lane“ oder die Tastenkombination STRG+1 ausgewählt werden. Das rechteckige Auswahl-Tool kann man anschließend mit der Maus oder den Pfeiltasten zur nächsten Lane navigieren. Weitere Bahnen können über „Analyze“ → „Gels“ → „Select Next Lane“ oder über die Tastenkombination STRG+2 ausgewählt werden. Wenn alle Bahnen auf dem Gel ausgewählt sind und deren Helligkeit quantifiziert werden soll, kann ein Lane Profile Plot über die Funktion „Analyze“ → „Gels“ → „Plot Lanes“ oder die Tastenkombination STRG+3 erstellt werden.

Die Peaks auf dem Lane Profile Plot entsprechen den Banden auf dem Agarose-Gel – hellere Banden werden als größere Peaks dargestellt. Die Helligkeit der verschiedenen Banden lässt sich also anhand des Flächeninhalts der entsprechenden Peaks vergleichen. Um den Flächeninhalt der Peaks zu bestimmen, müssen diese erst mit dem Linien-Tool (blauer Kreis) abgegrenzt werden. Anschließend reicht ein einfacher Mausklick mit aktivem Wand-Tool (grüner Kreis) in den Peak, um den Flächeninhalt zu berechnen. Die er-

mittelten Werte können im Anschluss durch Copy und Paste in ein Tabellenkalkulations- oder ähnliches Programm eingefügt werden.

Um zu prüfen, ob sich mithilfe der Banden-Helligkeit die Menge des PCR-Produkts genau genug bestimmen lässt, haben wir die Methode mit anderen Quantifizierungs-Techniken verglichen (*Biotechniques* 72 (4), doi: org/10.2144/btn-2021-0094). Die anhand der Banden-Helligkeiten bestimmten Mengen der PCR-Produkte stimmten in unseren Experimenten sehr gut mit den Werten überein, die wir mit spektrophotometrischen und fluorometrischen Methoden sowie der qPCR erhalten hatten. Anhand der Banden-Helligkeiten beziehungsweise Peak-Flächen kann man auch sehr geringe Mengen-Unterschiede erkennen. Die Methode eignet sich daher dazu, die relative Menge von Amplikons zu ermitteln, die für weitere Versuche mit den PCR-Produkten meist ausreichend genau ist. Dabei muss man jedoch beachten, dass nur Banden auf demselben Gel verglichen werden können.

Durch die Analyse der Banden-Helligkeit können wir häufig auf zusätzliche Quantifizierungsmethoden verzichten und sparen hierdurch zusätzliche Analyseschritte sowie Probenmaterial ein.

Patrick Wittmeier

Patrick Wittmeier hat 2022 in Susanne Hummels Arbeitsgruppe seine Masterarbeit zum Thema „Primer-Design für die PCR-basierte Analyse alter DNA“ abgeschlossen.

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



NEULICH AN DER BENCH (212): KÜNSTLICHES TRANSKRIPTIONSSYSTEM

Programmierbare Genexpression

Für konventionelle Genexpressions-Systeme verwenden Biowissenschaftler meist starke konstitutive oder induzierbare Promotoren sowie die dazu passenden Transkriptionsfaktoren aus der Natur. Weitaus effektiver und sicherer sind Transkriptions-Plattformen, die auf synthetischen Promotoren und Transkriptionsfaktoren basieren.

Promotoren sind die wichtigsten Werkzeuge von Biowissenschaftlern, wenn sie die Genexpression in einer Zelle kontrollieren wollen. In der Regel verwenden sie dazu einen induzierbaren Promotor, der die Expression des von ihm gesteuerten Gens nach einem Stimulus antreibt. Soll die Genexpression nur örtlich begrenzt oder in einem definierten Entwicklungszustand angekurbelt werden, nutzt man Zelltyp- oder Gewebe-spezifische Promotoren. Bei den Promotoren ist meist das eine oder andere Sequenz-Motiv modifiziert, etwa um höhere Expressionslevel zu erhalten oder die Hintergrundaktivität im nichtinduzierten Zustand zu drosseln. Endogene oder von außen zugegebene transgene Transkriptionsfaktoren binden an spezifische Sequenzen des Promotors und aktivieren oder reprimieren hierdurch die Genexpression.

Natürliche oder Natur-basierte Promotoren und Transkriptionsfaktoren zur gezielten Genexpression zu verwenden, hat jedoch einige Tücken. Die Promotoren enthalten zum Beispiel oft Motive, die von verschiedenen Transkriptionsfaktoren erkannt werden. Die Genexpression kann hierdurch an Orten und zu Zeiten anspringen, an denen dies gar nicht erwünscht ist. Oder der gewählte Transkriptionsfaktor wird von einem modifizierten Promotor so stark in Beschlag genommen, dass er seinen eigentlichen Pflichten nicht mehr nachkommen kann und die Expression der von ihm abhängigen Gene stärker oder schwächer wird – je nachdem, ob er als Aktivator oder Repressor wirkt.

Vermeiden lassen sich diese unkontrollierbaren Interaktionen zelleigener Promotoren und Transkriptionsfaktoren durch synthetische Transkriptionssysteme. Ein fremder Transkriptionsfaktor erkennt die zelleigenen Promotoren genauso wenig wie ein synthetischer Promotor einen natürlichen Transkriptionsfaktor. Geschickt gewählt und kombiniert ermöglichen diese sogenannten orthogonalen



Künstliche Transkriptionssysteme schieben die Genexpression effizienter an als natürliche.

Fotomontage: RallyBRC

genetischen Schaltkreise Ort, Zeitpunkt und Intensität der Genexpression akribisch genau zu steuern. Sie bilden ein synthetisches Transkriptionssystem, das im Idealfall präziser, effizienter und kontrollierbarer arbeitet als ein zelleigenes.

Vorlage aus der Natur

Einen perfekten Promotor zu gestalten, der von einem dazu passenden Transkriptionsfaktor effektiv und spezifisch erkannt wird, ist aber nicht ganz einfach. Eine gute Vorlage dafür liefert die Natur, etwa in Form des CRISPR-Cas9-Systems, bei dem eine guideRNA (gRNA) die Nuklease Cas9 zu einer Zielsequenz führt. Inaktiviert man die Nukleaseaktivität von Cas9 und fusioniert das tote Enzym (dCas9) mit einem Transkriptions-Aktivator wie zum Beispiel VP16, VP64 oder VPR, so transportiert dCas9 diesen huckepack zu einer von der gRNA anvisierten Zielsequenz.

Auf diesem Prinzip beruhen viele orthogonale genetische Schaltkreise für pflanzliche, tierische und mikrobiologische Systeme. Die Bauweise der synthetischen Promotoren ist

immer dieselbe: Vor einen minimalen Promotor werden Kontrollelemente (Operatoren) geschaltet, die als Bindestellen für Transkriptionsfaktoren dienen.

Die Ausgestaltung synthetischer Transkriptionssysteme ist aber noch längst nicht ausgereizt. Timothy K. Lus Team am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA, hat sich die einzelnen Komponenten näher angeschaut und an verschiedenen Stellschrauben gedreht, um sie zu optimieren (*bioRxiv* doi: [org/10.1101/2020.12.11.420000](https://doi.org/10.1101/2020.12.11.420000)). Erklärtes Ziel der Gruppe ist es, eine Plattform für vorhersagbare und feinabgestimmte genetische Schaltkreise zu schaffen, die eine konsistente Genexpression in unterschiedlichen Zelltypen und für unterschiedliche Zielgene ermöglicht.

Die US-Amerikaner konzentrierten sich für die Optimierung auf vier entscheidende Faktoren des künstlichen Transkriptionssystems: gRNA-Sequenz, Anzahl der gRNA-Bindestellen des synthetischen Operators, den Einbau zusätzlicher Elemente in Operator oder Transkriptionsfaktor sowie die Kombination mehrerer Schaltkreise in derselben Zelle.

Los ging die Optimierung mit dCas9-VPR als synthetischem Transkriptionsfaktor, CHO-Zellen als Wirtszellen und dem von dem System gesteuerten Fluoreszenzprotein mKate. Als gRNA kamen synthetische Sequenzen infrage, die im Genom des Hamsters nicht vorkommen und keine Überkreuz-Reaktionen verursachen können. Das Team konstruierte eine entsprechende gRNA-Bibliothek und konzentrierte sich schließlich auf acht darin enthaltene gRNA. Diese gRNA-Motive platzierte es jeweils in acht Kopien vor einen minimalen Promotor und erhielt hierdurch acht verschiedene Operatoren.

Transfizierte die Gruppe CHO-Zellen mit dCas9-VPR sowie den Operatoren, war die mKate-Fluoreszenz je nach gewählter gRNA unterschiedlich stark. Tauschte sie VPR gegen VP16 oder VP64 aus, verstärkte sich das Reportersignal nicht. Die Forscher führten die weiteren Experimente deshalb mit dCas9-VPR durch. Dabei fanden sie eine einfache Gesetzmäßigkeit für die Operatoren: Je mehr gRNA-Bindestellen diese enthalten, desto stärker ist die Expression. Diese Regel gilt nicht nur für Hamsterzellen, sondern auch für Zellen aus Ratte, Maus oder Mensch.

Variiert man die Zahl der Bindestellen sowie die gRNA-Sequenzen, kann man schwache, mittlere oder starke Operatoren konstruieren. Der stärkste Operator, den die Gruppe herstellte, hatte 16 Bindestellen. Er verstärkte die Genexpression etwa 74-mal mehr als der schwächste Operator mit nur zwei Bindestellen.

Doch selbst aus einem Operator mit 16 gRNA-Bindestellen lässt sich noch mehr herauskitzeln. Dazu müssen sich die einzelnen Spieler des synthetischen Transkriptionssystems aber möglichst zahlreich am richtigen Ort versammeln. Um dies zu gewährleisten, statteten Lus Mitarbeiter dCas9-VPR mit einem Kernlokalisations-Signal (2xNLS) aus. Eine noch größere Wirkung erzielten sie mit einem synthetischen, 5' vor dem Zielgen integrierten Intron, das die Expression verdreifachte.

Ausgestattet mit dem zusätzlichen Intron, einer passenden gRNA sowie einem Operator mit 16 gRNA-Bindestellen schwoll die Expression in CHO-Zellen sogar um das 167-fache gegenüber einem System mit schwachem Operator an. Leider ging den Zellen dabei nach wenigen Wochen die Luft aus. Trotz Integration des genetischen Schaltkreises in das Chromosom der CHO-Zellen schwand die Expression des Reportergens. Dies änderte sich erst, als die Gruppe den Selektionsmarker Blastizidin mithilfe eines 2A-Self-Cleavage-Peptid-Linkers in der 3'-Position an dCas9-VPR hängte, um die Expression des Zielgens in Langzeit-Kulturen zu stabilisieren.

CHO-Zellen mit diesen enorm gesteigerten Expressionsraten schreien förmlich danach,

anstelle von Fluoreszenzproteinen therapeutisch relevante Proteine zu produzieren. Lus Team nutzte das System zum Beispiel für die Herstellung der humanen monoklonalen Antikörper JUG444 sowie anti-hPD1. Um biologisch aktive Antikörper zu erhalten, exprimierten die Gruppe die leichten und schweren Ketten der Antikörper mithilfe unabhängiger transkriptioneller Einheiten, die vom selben Operator gesteuert wurden. Einziger Wermutstropfen: Die CHO-Zellen wachsen offensichtlich langsamer, wenn sie die Antikörper mit voller Leistung produzieren – die Verdopplungszeit verlängerte sich in diesem Fall von 22 auf 34 Stunden. Dieses kleine Manko lässt sich aber gut verschmerzen, denn als Ausgleich dafür funktioniert das synthetische Transkriptionssystem auch in humanen HEK293-Zellen. Je nach Konstellation von gRNA und Operator sind die Expressionsraten in diesen 17 bis 400 Prozent höher als mit dem häufig eingesetzten konstitutiven Promotor EF1a.

Verschiedene Ebenen

Für die Konstruktion des synthetischen Transkriptionssystems erstellte Lus Mannschaft eine Klonier-Plattform, mit der sich das System einfach „programmieren“ lässt. Die Plattform ist modular aufgebaut und in drei Ebenen eingeteilt, in denen Bibliotheken mit den benötigten Gen-Konstrukten hergestellt werden. Die Bibliothek auf der ersten Ebene enthält Eintrittsvektoren für die Gateway-Klonierung, die für verschiedene Kontrollelemente der Transkription codieren – etwa einzelne gRNA, synthetische Operatoren mit stromaufwärts gelegenen gRNA-Bindestellen, Effektorgene, induzierbare und konstitutive Promotoren sowie dCas9-VPR.

Mittels Gateway-Klonierung werden die Komponenten aus der ersten Ebene mit Expressionsvektoren auf der zweiten Ebene kombiniert. Auf der dritten Ebene werden die Module der zweiten Ebenen schließlich zu kompletten genetischen Schaltkreisen zusammengefügt, indem transkriptionelle Einheiten aneinandergelängt und Selektionsmarker ergänzt werden.

Damit die generierten genetischen Schaltkreise dauerhaft in die transfizierten Zellen integriert werden, enthalten sie zusätzliche strukturelle Komponenten, wie zum Beispiel Positional Codes, welche die ortsspezifische chromosomale Integration im Genom mithilfe einer Rekombinase ermöglichen. Die Gruppe nutzte dafür die von ihr entwickelte Multi-Landing-Pad-Technik (*Nucleic Acids Res.* 46(8): 4072-86). Diese Strategie umgeht unkontrollierbare Gen-Disruptionen und stellt sicher, dass die Gene auf dem gewünschten Locus landen.

Andrea Pitzschke

neofroxx
Für ein grüneres Labor



klimaneutral

~~2015~~

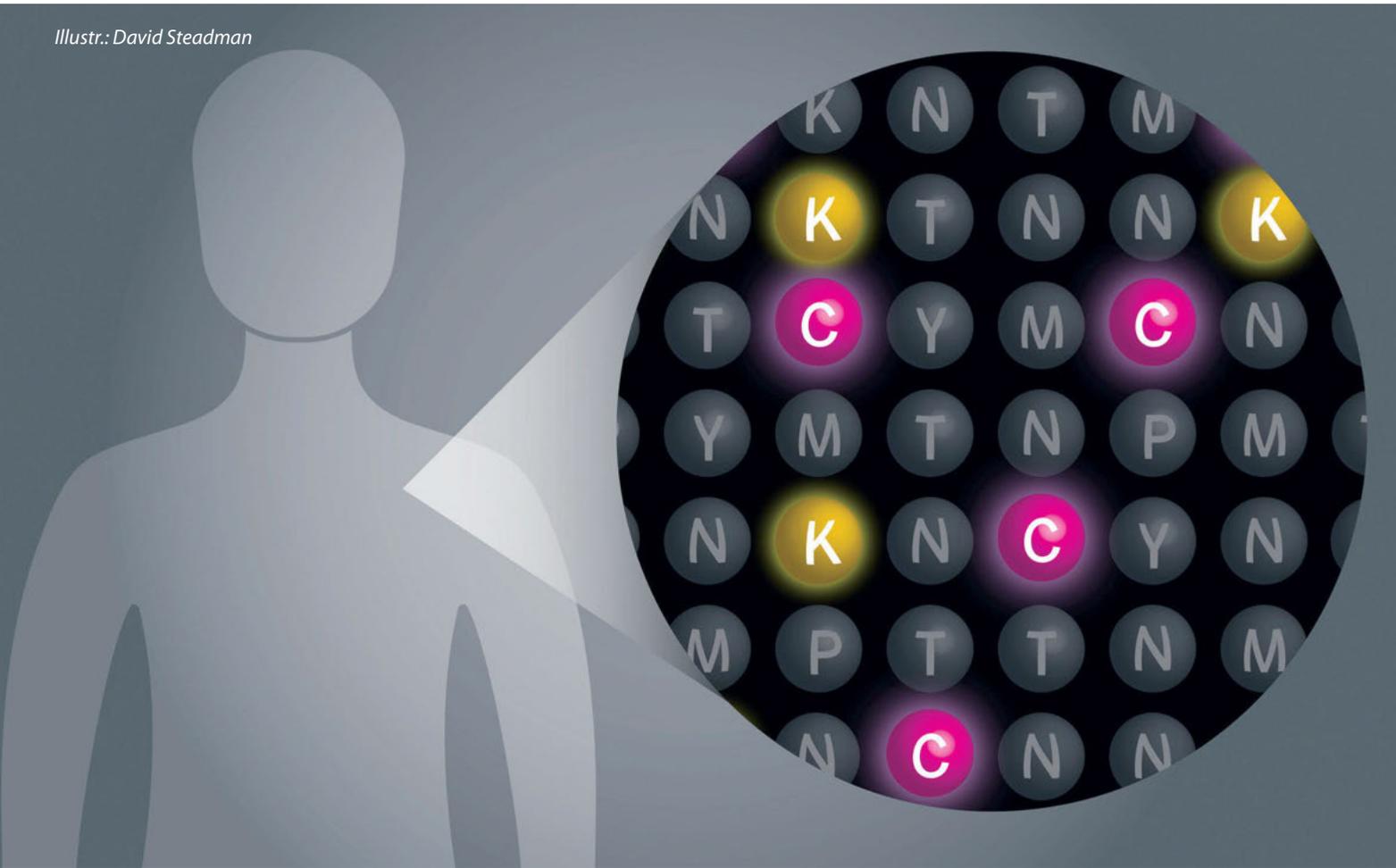
~~2030~~

HEUTE!



www.neofroxx.com

Illustr.: David Steadman



Methoden-Special: Next Generation Protein Sequencing

Welche Technologie macht das Rennen?

Noch dominieren Massenspektrometrie-gestützte Proteom-Verfahren die Protein-Sequenzierung. Die Zukunft könnte jedoch der Sequenzierung auf Einzelmolekül-Ebene gehören. Ein heißer Kandidat hierfür ist die Protein-Sequenzierung mit Nanoporen.

Ein unscharfes schwarzes X auf weißem Grund – die Röntgenaufnahme Rosalind Franklins, mit deren Hilfe James Watson und Francis Crick 1953 die DNA-Doppelhelix entschlüsselten, kennt fast jeder. Damit war die räumliche Struktur der Erbsubstanz vollständig aufgeklärt, die vier Basen als Grundbausteine waren schon länger bekannt. In den Siebzigerjahren entwickelte der Biochemiker Frederick Sanger erstmals eine Methode, um die Basenabfolge in einem DNA-Strang exakt zu bestimmen. Die Sanger-Sequenzierung war für Jahrzehnte der Goldstandard und brachte dem Erfinder 1980 den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie ein.

Knapp zwei Dekaden später eroberten Next-Generation-Sequencing (NGS)-Methoden den Markt. Sie ermöglichten Genetikern, Milli-

onen von Basen in nie dagewesener Geschwindigkeit zu sequenzieren. Inzwischen werden ganze Genome in 24 Stunden ausgelesen.

Frühe Anfänge

Und wie sieht es mit der Sequenzierung von Proteinen aus? Tatsächlich reichen die Anfänge der Proteinforschung deutlich weiter zurück als die der DNA-Forschung. Schon Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts kam die Theorie auf, dass Proteine aus langen Aminosäureketten bestehen. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 17 der 20 Protein-bildenden Aminosäuren bekannt. Die Proteine standen im Mittelpunkt des Interesses, weil man sie für die Träger der Erbinformation hielt – und nicht die kaum erforschte DNA. Es herrschte jedoch

lange Zeit kein Konsens darüber, ob Aminosäuren allein für den Aufbau der komplexen Biomoleküle verantwortlich sind. Das änderte sich, als der Biochemiker Albert Chibnall von der Cambridge University einen ambitionierten Nachwuchsforscher anheuerte, um die Sequenz des Enzyms Insulin zu knacken. Sein Name: Frederick Sanger. Im Jahr 1955 sequenzierte Sanger mit Insulin erstmals ein Protein vollständig. Fast zwei Jahrzehnte vor den wegweisenden Arbeiten an DNA erhielt er 1958 seinen ersten Nobelpreis, was ihn zu einem von nur vier Doppel-Preisträgern in der Geschichte macht.

Sangers Methode basierte auf einem Mix an Insulin-Bruchstücken, den er mit diversen Säuren und Enzymen erzeugte. Sanger zerschnitt die teilweise überlappenden Poly-

peptide erneut und trennte die Aminosäuren mittels Papier-Chromatographie auf. Dabei markierte er die N-terminalen Aminosäuren mit dem Farbstoff 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol (FDNB, Sangers Reagenz). Hierdurch konnte er sehen, welche Aminosäure wie oft in den Fragmenten markiert war.

Einige Jahre später verbesserte der schwedische Biochemiker Pehr Edman Sangers Technik, indem er FDNB durch Phenylisothiocyanat (PITC) ersetzte. Der Vorteil: PITC markiert nicht nur die N-terminale Aminosäure, sondern induziert beim richtigen pH-Wert auch deren Abspaltung. Das wiederholte Edman so lange, bis alle Aminosäuren nacheinander abgespalten waren. Der Edman-Abbau wurde schnell die vorherrschende Methode zur Protein-Sequenzierung.

Inzwischen hat die moderne Massenspektrometrie (MS) dem Edman-Abbau den Rang abgelaufen. MS-gestützte Analysen ermöglichen es, statt einzelnen Proteinen gleich das ganze Proteom zu identifizieren und zu quantifizieren. Ein typisches MS-Experiment läuft wie folgt ab: Die Proteine werden zunächst enzymatisch zerkleinert. Die resultierenden Peptide werden anschließend ionisiert, in die Gasphase überführt und in einem elektrischen Feld entsprechend ihrem Verhältnis von Masse (Anzahl und Art der Aminosäuren) zu Ladung (Anzahl der geladenen Aminosäurereste) aufgetrennt. Dieses Verhältnis ist für jedes Peptid anders. So verrät die Art der Auftrennung indirekt die Peptidsequenz. Aus den einzelnen Protein-Fragmenten lässt sich dann zurückrechnen, welche Proteine wie häufig in der Probe vorkamen.

Proteom-Analysen sind aus der modernen Biologie nicht mehr wegzudenken. Doch die MS-gestützte Massenabfertigung stößt an ihre Grenzen, wenn Proteine sehr selten vorkommen. „Heutige MS-Technologien erfassen Proteine über vier bis fünf Zehnerpotenzen hinweg. Die Häufigkeit von Proteinen in menschlichen Proben kann aber um ganze zehn Zehnerpotenzen abweichen. Von manchen gibt es weniger als 1.000 Kopien pro Zelle“, illustriert Anne S. Meyer von der University Rochester, UK, das Problem. Die studierte Biologin erforscht Strategien zur sensitiven Protein-Sequenzierung. Um die seltenen Proteine zu erfassen, müssten Forscher sie anreichern. Da man Proteine aber nicht einfach amplifizieren kann, brauche es deutlich mehr Ausgangsmaterial, was laut Meyer oft nicht vorhanden sei.

Hier soll eine neue Technologie Abhilfe schaffen: Die Protein-Sequenzierung auf der Einzelmolekül-Ebene, auch Single Molecule Protein Sequencing (SMPS) genannt. Meyer: „Effiziente SMPS-Methoden könnten die Proteinforschung revolutionieren, wie die NGS-Technologien es mit der Genetik getan haben.“



Anne S. Meyers Team, damals noch an der Delft University of Technology in den Niederlanden, entwickelte die ClpXP-FRET-Technik für das Fingerprinting von Proteinen.

Foto: Universität Rochester

Starke Worte, doch die Forscherin ist mit ihrer Meinung beileibe nicht allein. Der Wettstreit um die ideale SMPS-Technologie ist längst entbrannt und hat ein ganzes Füllhorn an Methoden hervorgebracht. Mit manchen sequenziert man nur kurze Peptide, mit anderen Proteine oder ganze Proteinkomplexe. Aber nicht nur die Ziele unterscheiden sich, sondern auch die Herangehensweisen.

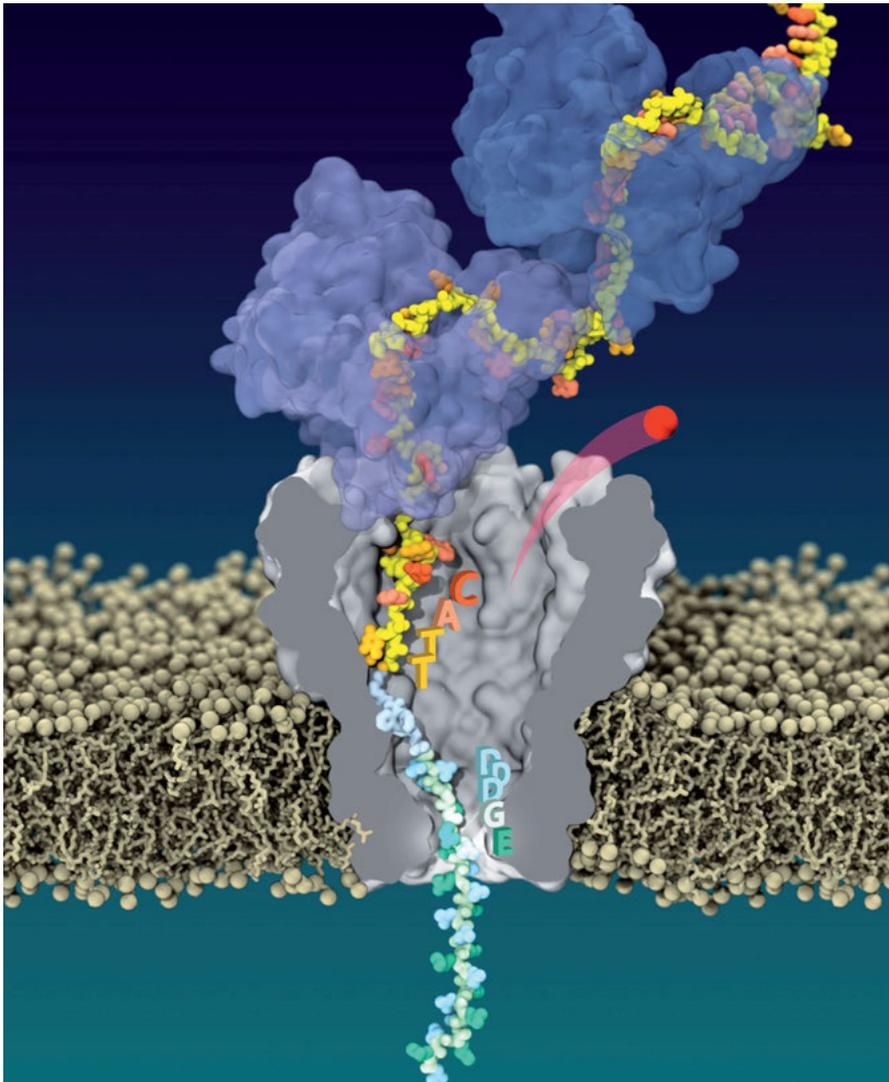
Protein-Fingerabdruck

Zur Gruppe der Fluoreszenz-basierten Methoden gehört der sogenannte ClpXP-FRET-Ansatz, den Meyers Team mitentwickelt hat (PNAS 115(13): 3338-43). Im Zentrum steht die bakterielle ClpXP-Protease. Zunächst markieren die Wissenschaftler die Proteasen-Oberfläche mit einem Fluorophor und geben dann die Zielproteine hinzu. ClpXP entfaltet und verdaut die Proteine, die ebenfalls an bestimmten Aminosäuren mit Fluorophoren markiert sind. Sobald sich beim Verdau die Fluorophore von Protease und Protein nahekommen, findet ein sogenannter Förster-Resonanz-Energietransfer (FRET) statt. Die FRET-Signale verraten die Reihenfolge der markierten Aminosäuren. „Die ClpXP-FRET-Methode ist ausreichend sensitiv, um auch die Proteine zu de-

tektieren, die bei MS-Analysen durchs Raster fallen. Da ClpXP die Proteine sehr schnell abbaut, bleichen wir die FRET-Fluorophore auch nicht aus“, beschreibt Meyer die Vorzüge. Es gibt jedoch einen Nachteil: Jedes Zielprotein benötigt eine bakterielle Erkennungssequenz, um zur Protease zu gelangen.

Im Reigen der Fluoreszenz-Ansätze erlebt der Edman-Abbau unter dem Schlagwort Fluorosequencing eine ungeahnte Renaissance. Das Grundprinzip ist gleich geblieben, doch statt einem werden bis zu Millionen von Peptiden parallel mittels PITC-Zugabe abgebaut – jeweils immobilisiert und mit Fluorophoren markiert. Die Analyse übernimmt ein Totalreflexions-Fluoreszenz(TIRF)-Mikroskop statt der herkömmlichen Papier-Chromatographie.

Die meisten Fluoreszenz-basierten Methoden haben allerdings ein gemeinsames Manko: Sie liefern ein unvollständiges Bild des Proteins, da nur wenige Aminosäuren markiert werden. Das Ergebnis sind viele kleine Proteinschnipsel, die erst mithilfe von Protein-Datenbanken einen Sinn ergeben. Wer ein Protein von Grund auf, also *de novo* sequenzieren möchte, braucht andere Lösungen. Schon seit einiger Zeit nutzen Wissenschaftler Nanoporen, um DNA zu sequenzieren. Dank technischer Verbesserungen haben die Nanoporen



Die DNA-Helikase Hel308 zieht ein kurzes DNA-Fragment, das mit dem zu sequenzierenden Peptid verknüpft ist, durch die Nanopore.

Illustr.: Jingqian Liu

aber erst vor wenigen Jahren die DNA-Sequenzierung ordentlich durcheinandergewirbelt. Anders als die üblichen Short-Read-NGS-Technologien lesen moderne Nanoporen-Sequenzierer DNA-Stücke von bis zu einer Million Basen. Nicht die einzige Stärke einer Technik, die in den Augen mancher Experten die Post-NGS-Ära einläuten könnte. Von Third Generation Sequencing ist die Rede.

Nur Löcher in der Membran

Inzwischen haben auch etliche Proteinforscher die Nanoporen für sich entdeckt. Doch was sind Nanoporen eigentlich und warum sind sie so nützlich? Der Biophysiker Henry Brinkerhoff von der University of Washington, USA, erforscht, wie man Nanoporen für die Protein-Sequenzierung nutzen kann. Er erklärt: „Nanoporen sind nichts anderes als Löcher mit ein paar Nanometern Durchmesser in einer Membran. Für die Sequenzierung platziert man diese Membran zwischen zwei Flüssigkeiten mit einem elektrischen Potenzial. Es entsteht Spannung, die zu einem Stromfluss über die Nanoporen, den einzigen leitfähigen Elementen der Membran, führt.“

Die Sequenzierung läuft dann folgendermaßen ab: DNA-Strang oder Protein werden zuerst linearisiert und durch die Nanopore geführt. Die geringe Größe der Pore verhindert, dass gefaltete Moleküle eindringen können. Beim Durchtritt blockiert jede einzelne Base oder Aminosäure die Pore für einen kurzen Moment und unterbricht den Stromfluss messbar. Dieser elektrische „Abdruck“ ist für jedes Molekül einzigartig. Sobald man alle Signaturen kennt, kann man die Sequenz einfach aus der Stromspur ablesen.

„Nanoporen sind bahnbrechend einfach“, betont Brinkerhoff die Stärken der Technik. „Man braucht keine chemischen Reaktionen, man muss die Moleküle nicht markieren oder immobilisieren. Wir isolieren, stabilisieren und messen das Protein in einem Schritt, alles passiert in der Pore.“ Doch während die

Nanoporen-Technik bei DNA längst kommerziell erfolgreich und etabliert ist, hinken die Proteinforscher hinterher. Woran liegt das?

Schon das Entfalten der Peptidketten ist eine Herausforderung. Was bei der DNA eine Helikase erledigt, sollen bei Proteinen Chemikalien richten. Doch Harnstoff und Co. denaturieren häufig nicht nur die Zielproteine, sondern auch die Nanoporen selbst, die oft aus porenbildenden Proteinen bestehen. Abhilfe schaffen synthetische Membranen, die keine Proteine enthalten und unempfindlich gegenüber Chemikalien sind. Doch der Nanoporen-Experte schränkt ein: „Synthetische Membranen werden mit winzigen Partikeln beschossen und so durchlöchert. Der Durchmesser der Poren ist aber für jedes Loch ein bisschen anders. Biologische Poren sind dagegen bis aufs letzte Atom identisch, was die Signale viel reproduzierbarer macht. Für mich sind biologische Membranen daher das Mittel der Wahl.“

Doch wie linearisiert man die Proteine zuverlässig, ohne die Biomembranen zu zerstören? Eine Lösung lieferte das Team des US-amerikanischen Biotechnologen Mark Akeson (*Nat. Biotechnol.* 31(3): 247-50). Es koppelt das Porenprotein α -Hämolyisin mit der Unfoldase ClpX. Letztere ist eine Domäne des weiter oben erwähnten ClpXP-Proteasoms. Sie entfaltet die ankommenden Proteine und schleust sie ins Innere des Proteasoms. Die Forscher platzieren die Unfoldase auf der trans-Seite der Nanopore, während die Proteine auf der cis-Seite warten – markiert mit der bakteriellen Erkennungssequenz und einer negativ geladenen Peptidkette. Durch die negative Ladung bewegen sich die Proteine im elektrischen Feld selbständig zur Pore hin, wo sie von der Unfoldase ClpX erkannt und gebunden werden. ClpX entfaltet das Protein und zieht es anschließend durch die Nanopore auf die trans-Seite.

Zwei Funktionen

Die doppelte Funktion der Unfoldase ist ihre große Stärke. Denn Proteine sind, anders als DNA, je nach Sequenz ganz verschieden geladen und bewegen sich im elektrischen Feld nicht automatisch zur Pore hin. Doch Brinkerhoff sieht auch einen Schwachpunkt: „Die Unfoldase zieht das Protein leider nicht gleichmäßig durch die Pore, sondern mit unvorhersehbaren Sprüngen. Das erschwert die Interpretation des gemessenen Signals.“

Der Biophysiker hält eine Strategie für erfolgversprechender, die er als Postdoc im Labor des Nanoporen-Spezialisten Cees Dekkers an der Technischen Universität Delft, Niederlande, mitentwickelte (*Science* 374 (6574): 1509-13). Brinkerhoff und seine Kollegen nah-

men sich die DNA-Sequenzierung zum Vorbild. Das Herzstück ihres Aufbaus ist die DNA-Helikase Hel308. Sie ist an ein kurzes DNA-Stück, den Extender, gekoppelt, der wiederum mit einem DNA-Peptid-Konjugat verbunden ist, das einige DNA-Basen und das Zielpeptid enthält. Im Ausgangszustand wird Hel308 von einem weiteren DNA-Strang blockiert, der in der Membran verankert ist. Sobald die negative DNA-Ladung das DNA-Peptid-Konjugat durch die Nanopore drückt, wird Hel308 aktiviert und beginnt damit, den DNA-Teil des Konjugats zu entwinden. Dabei zieht Hel308 den ganzen DNA-Peptid-Strang gleichmäßig wieder „zurück“ auf die cis-Seite der Pore. Hierbei findet die eigentliche Sequenzierung statt.

Das Prozedere klingt einigermaßen kompliziert. Brinkerhoff beschreibt die Idee dahinter: „Wir haben uns gefragt: Warum nutzen wir nicht einfach ein Enzym, das man seit Langem erfolgreich für die Sequenzierung von DNA nutzt? Hel308 prozessiert den Strang so gleichmäßig, dass wir die Aminosäuren im Signal viel besser erkennen. Da DNA-Helikasen nicht an Proteine binden, benötigen wir die DNA als Ankerpunkt.“

Mit Helikase-Team genauer

Nicht nur die akkurate Helikase sorgt dafür, dass Brinkerhoffs Sequenzierungen zuverlässig sind. Dem Team gelang es, mehrere Helikasen hintereinander an den DNA-Extender zu binden. Die Folge: Sobald ein Sequenzier-Durchgang beendet ist, dissoziiert das erste Hel308-Enzym vom DNA-Strang. Nun wird der Strang wieder in die Pore gezogen und die zweite Helikase am DNA-Extender wird aktiviert, sodass das Ganze von vorne beginnen kann. Auf diese Weise konnten die Forscher Peptide dutzende Male ablesen und die Genauigkeit immer weiter verbessern. „Die Ergebnisse machen mich sehr froh“, ist der Biophysiker erkennbar stolz. „Das könnte ein Meilenstein in der SMPS-Technologie sein. Denn das Hauptproblem bei allen Nanoporen-Techniken ist, die Aminosäuren im elektrischen Signal zweifelsfrei zu identifizieren.“

Das sieht auch die SMPS-Expertin Meyer so: „Wenn es nur vier mögliche Moleküle gibt, A, C, G und T, dann werden Sie die im Signal relativ leicht auseinanderhalten können. Selbst wenn das System nicht perfekt kalibriert ist. Aber zwanzig Aminosäuren sind eine andere Hausnummer. Und diese Moleküle sind hoch divers, teils positiv oder negativ geladen, teils hydrophob und teils verzweigt. Hinzu kommen Phosphorylierungen und andere Modifikationen.“ Um in diesem Chaos den Überblick zu behalten, brauche es akkurate und reproduzierbare Bedingungen. Ob Brinkerhoffs Ansatz wirklich der erhoffte Durchbruch ist, bleibt

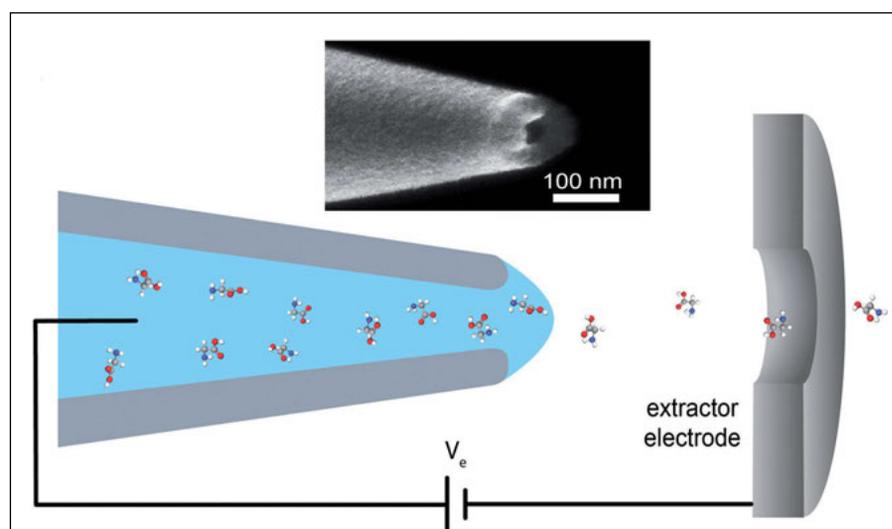
abzuwarten. Bislang waren die Experimente allesamt auf kurze Peptide beschränkt. Der Weg mag bereitet sein, aber er ist noch lang.

Trotz vieler Hürden ist aber wohl eines sicher: Das Einzelmolekül-Zeitalter bricht auch in der Proteinforschung an. Doch was wird dann aus den altbewährten MS-Analysen? Gilt bald nur noch Klasse statt Masse? Wie wäre es stattdessen mit Klasse *und* Masse? Sprich: Einzelmolekül-Auflösung und Proteomik kombiniert.

Eine Vision, die Derek Stein von der Brown University in Providence, USA, in der Realität umsetzen möchte. Der Biophysiker ist fest überzeugt vom Potenzial der Massenspektrometrie. Er geht davon aus, dass sich diese auch gegenüber SMPS-Ansätzen behaupten

können tatsächlich eine Auflösung auf Einzelmolekül-Ebene erreichen.“

Steins Team entwickelte eine spezielle Quarzkapillare, die einen Öffnungsdurchmesser von maximal 100 Nanometern aufweist. Die ersten Testläufe mit kleinen Molekülen wie DNA-Basen oder Salzen waren ein voller Erfolg. Die gläserne Nanopore produzierte viel kleinere Tropfen als typische ESI-Öffnungen, wodurch mehr Ionen den Detektor erreichten. Durch den winzigen Durchmesser der Kapillare sank zudem die Flussrate, was sich ebenfalls positiv auf die Ionen-Ausbeute auswirkt. Stein nennt die weiteren Vorzüge seines Systems: „Unser Nanoporen-Elektrospray vereinfacht das Design der MS-Instrumente, mehrere



Derek Steins Gruppe von der Brown University, USA, konstruierte eine Quarzkapillare für die Massenspektrometrie von Proteinen, die die Aminosäure-Ionen direkt in das Vakuum entlässt. Hierdurch erreichen mehr Ionen den Analysator, wodurch sich die Auflösung erhöht.

Illustration: Derek Stein

kann und erklärt, wo es aktuell noch hakt: „Sehr viele MS-Systeme setzen die Peptide mittels Elektrospray-Ionisierung (ESI) frei. Das heißt, kleine Tropfen mit Peptid-Ionen werden aus einer Öffnung gesprüht, die Flüssigkeit verdunstet in einem Hintergrundgas und die Ionen gelangen in das Vakuum des Analysators.“ Doch die Tropfen verdunsten nicht schlagartig, sondern in mehreren Zyklen, abhängig von der Größe der Tropfen. Bei jedem Zyklus kommt es ladungsbedingt zu einer physikalischen Phänomen, das als Coulomb-Explosion bezeichnet wird. Dabei gilt: Je mehr Zyklen, umso mehr Coulomb-Explosionen.

Das klingt nach physikalischem Kleinklein. Doch jede Explosion produziert Ionen-Querschläger, die nicht im Analysator ankommen. Das beeinträchtigt die Ionen-Ausbeute so stark, dass Stein betont: „Wenn wir es schaffen, die Tropfen deutlich kleiner zu halten als bisher, können wir mit jetzigen MS-Techniken

Vakuumstufen nicht mehr nötig. Wir benötigen auch kein Hintergrundgas mehr für die Verdunstung, wodurch nochmals mehr Ionen den Analysator erreichen.“

Die MS-Spezialisten arbeiten mit Hochdruck daran, ihr System weiter zu verbessern, um möglichst bald Polypeptide mit der neuartigen Nanopore zu ionisieren. Aktuell steckt ein Manuskript von Steins Gruppe, in dem sie einzelne Aminosäuren testet, im Peer Review-Prozess. Klingt spannend. Und was sagen die Daten? Der Co-Autor hält sich lieber bedeckt, er möchte den Fachgutachtern nicht vorgreifen. Da müsse man leider bis zur Veröffentlichung warten.

Schade, aber verständlich. In der SMPS-Forschung tut sich momentan so einiges – da möchte man lieber nicht zu viel über seine Daten verraten.

Michael Bell

Ein Stück Weltgeschichte

Der Corona-Impfstoff Comirnaty wurde in Rekordzeit entwickelt und machte BioNTech weltweit berühmt. Ein erstes Buch widmet sich nun seiner Entwicklungsgeschichte.

Die Corona-Pandemie ist etwas, wovon die meisten von uns wahrscheinlich noch ihren Enkeln erzählen werden. Dass wir gerade „Geschichte“ erleben, wird besonders augenfällig, wenn erste Bücher auf den Markt kommen, die die Geschehnisse der vergangenen Jahre verarbeiten.

„Projekt Lightspeed“ ist ein solches Buch und allein schon deshalb absolut lesenswert. Vordergründig erzählt es die Geschichte der Entwicklung des mRNA-Impfstoffs Comirnaty und des dadurch begründeten Aufstiegs von BioNTech – einem vormals kleinen und weitgehend unbekanntem Mainzer Biotech-Unternehmen, das durch seinen Erfolgsimpfstoff zu einem milliardenschweren *Global Player* aufstieg. Daneben vermittelt uns der Autor Joe Miller aber auch Einblicke in den Alltag des Gründer-Ehepaars Uğur Şahin und Özlem Türeci, lässt uns noch einmal die Ausbreitung von SARS-CoV-2 und die ersten Pandemieebenen miterleben und erklärt, wie Produktionsabläufe in einem Biotech-Unternehmen funktionieren.

Der Buchtitel „Projekt Lightspeed“ ist der interne Name für das von Şahin entwickelte Impfstoffprojekt und bezieht sich auf die größte Herausforderung, vor der die Forscher standen: Von Anfang an war die Entwicklung von Comirnaty in erster Linie ein Wettlauf gegen die Zeit. Noch nie zuvor wurde ein Impfstoff in so kurzer Zeit designt, durch klinische Studien sowie auf den Markt gebracht wie Comirnaty. Und noch nie wurden so viele Menschen innerhalb so kurzer Zeit mit dem gleichen Impfstoff immunisiert – Superlativen einer weltweiten Pandemie!

Umfangreiche Recherchen

Miller, der englische Literatur studierte und als Frankfurter Korrespondent bei der *Financial Times* arbeitet, schreibt sehr lebendig und hat für sein Buch gründlich recherchiert. Insgesamt hat er mit mehr als fünfzig Menschen gesprochen, deren Sichtweisen und Erfahrungen in „Projekt Lightspeed“ eingeflossen sind. An erster Stelle stehen dabei natürlich die BioNTech-Gründer, mit denen Miller

eng zusammengearbeitet hat, doch auch Angestellte aus den verschiedenen Abteilungen von BioNTech werden vorgestellt und kommen oft selbst zu Wort. Statements und Bewertungen von externen Wissenschaftlern, Vertretern des amerikanischen Partnerunternehmens Pfizer und von Behörden sowie von einzelnen Politikern runden das Bild ab. Durch Millers Insiderwissen bekommt der Leser einen tiefen Einblick hinter die Kulissen von BioNTech und in das (Privat)leben der Ärzte Türeci und Şahin, die beide als Kinder türkischer Einwanderer in Deutschland aufgewachsen sind und sich auf einer onkologischen Krankenhausstation kennengelernt haben.

Besonders spannend wird „Projekt Lightspeed“, wenn Miller die Verhandlungen zur Kooperation mit Pfizer und die Aushand-

lung der Verträge mit der EU zur Impfstofflieferung nachvollzieht – Themen, bei denen der Autor seinen finanzpolitischen Hintergrund als Korrespondent der *Financial Times* einbringen kann. „Projekt Lightspeed“ ist weitgehend wie eine Reportage, fast wie ein Wissenschaftskrimi geschrieben, der den Leser zu fesseln vermag. Fachausdrücke vermeidet Miller überwiegend oder erklärt sie verständlich. Damit richtet sich das Buch in erster Linie an Menschen, die aus Zeitung und Fernsehen gut informiert, aber molekularbiologisch nicht unbedingt vorgebildet sind.

Lesenswert mit Abstrichen

Biowissenschaftler werden dagegen vor allem am Anfang versucht sein, einige Passagen zu überspringen. Zum einen weil ihnen viele Fakten rund um die Anfänge der Pandemie, die Funktionsweise von Impfstoffen und Eigenschaften der mRNA bekannt sind. Zum anderen weil Miller sich häufig wiederholt. So wird in jedem Kapitel aufs Neue betont, dass BioNTech mRNA-Medikamente ursprünglich für die individuelle Krebstherapie entwickelt und erst später an die Bekämpfung einer Viruskrankheit angepasst hat. Da der Autor keinen biowissenschaftlichen Hintergrund hat, fällt es ihm oft schwer, wissenschaftliche Kenntnisse auf den Punkt zu bringen und in ihrer Bedeutung einzuordnen. So bleibt manche Erklärung für Wissenschaftler unbefriedigend, wenn auch nichts Falsches gesagt wird.

Schade ist auch, dass ein Buch über ein deutsches Gründer-Ehepaar und sein deutsches Unternehmen in englischer Sprache geschrieben und zurück ins Deutsche übersetzt werden musste. Hätte man einen (deutschen) Wissenschaftsjournalisten mit in das ohnehin große Team aus Miller, Şahin, Türeci und sieben Übersetzern (!) geholt, wäre das für „Projekt Lightspeed“ bestimmt ein Gewinn gewesen. Aber auch so lohnt sich die Lektüre. Schon alleine, weil man viel darüber lernt, wie sich alle Hürden überwinden lassen, wenn man die Augen fest auf ein Ziel gerichtet hält.

Larissa Tetsch



Joe Miller mit Özlem Türeci und Uğur Şahin:
Projekt Lightspeed
Der Weg zum BioNTech-Impfstoff – und zu einer Medizin von morgen
 1. Auflage, Rowohlt Verlag Hamburg (2021)
 Sprache: Deutsch, 352 Seiten
 Preis: 22 Euro (gebunden), 19,99 Euro (E-Book)

Vom Anfang bis zum Schluss

Wir alle müssen sterben. Mit diesem Gedanken beschäftigt sich kaum jemand gerne, Jasmin Schreiber hat es dennoch getan. In ihrem Buch „Abschied von Hermine“ erzählt die Biologin und Schriftstellerin vom Leben, Sterben und Tod – und was ein Hamster damit zu tun hat.

Die erste Begegnung mit dem Thema „Tod“ haben manche vielleicht vergessen, im Gedächtnis der Rezensentin ist sie jedoch als Kernerinnerung gespeichert. Während im Kino der Disney-Film „Der König der Löwen“ lief, musste die damals Dreijährige mit ansehen, wie der Herrscher über das Geweihte Land, Mufasa, von einer aufgescheuchten Gnu-Herde zu Tode getrampelt wurde. Mufasa hatte sich beim Versuch geopfert, seinen Sohn Simba zu retten. Die Szene, in der sich das unverwundete Löwenjunge an den leblosen Körper seines Vaters schmiegt, treibt der Rezensentin noch heute ein paar Tränchen in die Augen.

Der „Ewige Kreislauf des Lebens“ ist traurig, beängstigend und faszinierend zugleich – dem dürfte die Autorin Jasmin Schreiber wohl zustimmen, immerhin hat sie dem Thema ein ganzes Buch gewidmet. Darin verarbeitet sie aber nicht den Tod einer fiktiven Zeichentrickfigur, sondern vor allem das Ableben von Hermine, ihrer verstorbenen Dsungarischen Zwerghamster-Dame, die im Buch immer wieder auftaucht und damit den Leser über sämtliche Kapitel hinweg begleitet.

Kleine Startschwierigkeiten, aber dann läuft's

Doch bevor etwas stirbt, muss es erst einmal gelebt haben. Schreiber orientiert sich entsprechend und startet ihr Buch mit der Frage, was Leben überhaupt ist, wie es entsteht und was auf zellulärer Ebene abläuft. Der Einstieg ist erwartungsgemäß leicht verdaulich und liegt im Gegensatz zu den darauffolgenden Themen nicht schwer auf der Brust, ist stellenweise allerdings etwas holprig. Sprachlich könnte man die ersten paar Seiten noch mal etwas aufpolieren, gerade was Wort-Wiederholungen betrifft. Im Laufe des Buches schüttelt Schreiber diese Startschwierigkeiten jedoch komplett ab: Die Themen flutschen, bauen verständlich aufeinander auf und sind mitreißend formuliert.

Besonders im Kapitel „Altern“ erwacht vollends die Biologin in Schreiber. Sie spricht von Telomeren, von Organismen, die das Altern scheinbar „gehackt“ haben, und von der Lebenserwartung unterschiedlicher Lebewesen.

Den meisten Menschen vom Fach dürften die darin vorkommenden Beispiele zwar bekannt sein (etwa Tardigraden, Eintagsfliegen oder langlebige Fichten), das ist aber nicht weiter schlimm und mindert zumindest bei der Rezensentin den Lesespaß nicht.

Das Kapitel „Sterben“ beginnt mit der emotionalen Geschichte des Todes von Hamster-Dame Hermine. Diese hatte im hohen Alter wahrscheinlich einen Gehirntumor gebildet und musste daraufhin eingeschläfert werden. Im Anschluss umreißt Schreiber die unterschiedlichen Phasen des Sterbens anhand des fiktiven Falls der 67-jährigen todkranken Hannelore und betont dabei, dass kein Mensch auf die gleiche Art und Weise stirbt. Dennoch eröffnet das Beispiel einen interessanten Einblick in die Vorgänge kurz vor dem Tod.



Jasmin Schreiber:
Abschied von Hermine
1. Auflage, Goldmann (2021)
Sprache: Deutsch,
288 Seiten
Preis: 16 Euro (Paperback)

Das anschließende gleichnamige Kapitel gliedert sich quasi in zwei Teile: Was passiert mit dem toten Körper auf biologischer Ebene und wie stellen sich Menschen das Jenseits vor? Die Autorin beschreibt übersichtlich die Verwesungsprozesse und geht auch darauf ein, welche Tiere und Mikroorganismen einen Kadaver verwerten. Beim Thema „weitere Beerdigungsgäste“ schweift Schreiber dann leider etwas ab, indem sie das Vorkommen und die Fortpflanzung von Schnecken erläutert. Ein Blick in ihre Social-Media-Kanäle erklärt diesen gedanklichen Ausflug: Als Besitzerin von diversen Haustieren hält sie auch ein paar Gastropoden.

Liebevoll und einfühlsam

Das Buch „Abschied von Hermine“ hat aber nicht nur rein deskriptiven Charakter. Gerade im Kapitel „Trauer“ gibt Schreiber hilfreiche Einblicke in Bewältigungsstrategien. Sie lässt den Leser auf Seite 241 an ihrer eigenen Trauerbewältigung teilhaben – ihre Freundin Ianina ist an Krebs verstorben. Auch ihre Arbeit mit Trauernden als ehrenamtliche Sternkindfotografin ermöglicht ihr, das Thema umfangreich und pietätvoll anzugehen.

Glücklicherweise ist das Buch trotz des schweren Themas unterhaltsam, stellenweise sogar richtig witzig und mit liebevoller Hand geschrieben – beziehungsweise gezeichnet: Durch das ganze Buch hinweg finden sich kleine Bleistiftzeichnungen, die manchmal bloß erklären und oft gelungen optisch auflockern.

Der einzige wichtige Kritikpunkt bei „Abschied von Hermine“: Manche Kapitel beziehungsweise Erzählungen sind zu kurz. Das Buch hätte gut und gerne wesentlich länger sein können, so interessant ist es. Die Rezensentin hätte mit Vergnügen noch mehr über Wachsleichen erfahren oder weitere tierische beziehungsweise mikroorganismische Beerdigungshelfer kennengelernt. Auch die Bestattungsrituale unterschiedlicher Völker sind so spannend, dass Schreiber ohne Weiteres noch viele Seiten damit hätte füllen können. Vielleicht gibt es ja irgendwann eine Fortsetzung, die Rezensentin würde diese auf jeden Fall lesen. *Juliet Merz*

Kongresse, Tagungen, Symposia

2022

23.5.–24.5. Frankfurt/M.
Jahrestreffen der ProcessNet-Fachgruppen Extraktion, Phytoextrakte und Membrantechnik |
 Info: https://dechema.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/events

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

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

29.5.–3.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference on Marine Microbes: The Interconnected Microbial Ocean | Info: www.grc.org/marine-microbes-conference/2022

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

HEIDELBERG & ONLINE

Mittwoch, 25. Mai, 13:00 Uhr, Vortrag (Hybrid)
Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften (IZN), Im Neuenheimer Feld 306, HS 2
Jakob Metzger (Berlin, MDC): A reproducible neural organoid platform for drug screening



Die Zahl neuentwickelter Medikamente für neurologische Erkrankungen ist sehr niedrig. Dies könnte sich durch Organoiden ändern, die als vielversprechende Modelle für komplexe Krankheiten sowie als Basis für realitätsnahe Medikamenten-Screens dienen. Dem entgegen steht jedoch die schlechte Reproduzierbarkeit von Organoiden sowie ihre geringe Eignung für den Hochdurchsatz. Diese Schwächen lassen sich jedoch mit standardisierten, auf Mikrostrukturen basierenden Organoiden und der Datenanalyse mithilfe künstlicher Intelligenz umgehen. Welche Ergebnisse phänotypische Medikamenten-Screens mit mikrostrukturierten Organoiden für Chorea-Huntington lieferten, erläutert Jakob Metzger am 20. Mai in Heidelberg.

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

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

4.6.–10.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Bioinspired Materials | Info: www.grc.org/bioinspired-materials-conference/2022

8.6.–9.6. Online
Early Career Showcase – Organized by the International Society for Molecular Plant-Microbe Interactions (IS-MPMI) | Info: www.ismpmi.org/Events/2022Showcase

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

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

11.6.–17.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Chemotactic Cytokines | Info: www.grc.org/chemotactic-cytokines-conference/2022

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

12.6.–16.6. Ascona (CH)
EMBO-Workshop: New Approaches to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria | Info: www.biozentrum.unibas.ch/nacar2020

13.6.–14.6. Halle (Saale)
Medizin im Nationalsozialismus: Kulturen, Strukturen, Lebensgeschichten – Frühjahrstagung des Zentrums für Wissenschaftsforschung | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2964

17.6. Online
Molecular Biophysics Online Symposium 2022 (German Biophysical Society) | Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2022.html

18.6.–24.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases | Info: www.grc.org/cyclic-nucleotide-phosphodiesterases-conference/2022

19.6.–22.6. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Defining and Defeating Metastasis | Info: www.embl.org/events

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



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.



www.laboratoriumsmedizin-kongress.de

25.6.–1.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference & Seminar on Intrinsically Disordered Proteins | Info: www.grc.org/intrinsically-disordered-proteins-conference/2022

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

28.6.–1.7. Mainz
Epigenetics of Ageing: Responses to Adversity across Scales – A Joint Conference by the Institute of Molecular Biology (IMB) | Info: www.imb.de/seminars-meetings/meetings

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

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

3.7.–7.7. Ascona (CH)
International Genome Graph Symposium | Info: <https://iggsy.org>

4.7.–6.7. Heidelberg
Mechanobiology in Evolution – ISME Conference (Institute for Molecular Systems Engineering) | Info: www.imse.uni-heidelberg.de/MIE2022.html

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 – Symposium des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) | 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

12.7.–14.7. Darmstadt/Online
Curious2022 – Future Insight conference | Info: www.curiousfutureinsight.org

12.7.–15.7. Bergisch Gladbach
41st Annual Meeting of the German Society for Protozoology (including RNAseq Workshop) | Info: <https://tagung.protozoologie.de>

12.7.–15.7. München
TransAlp Conference on Human and Animal Parasitic Diseases – 22nd Drug Design & Development Seminar (DDDS) of the German Society for Parasitology (DGP) | Info: www.congresscenter.philosophie.uni-muenchen.de/kongresse/ddds/index.html

ZÜRICH

Freitag, 3. Juni, 16:15 Uhr, Seminar
 Department of Plant and Microbial Biology (IPMB), Zollikerstrasse 107, GHS
Regine Hengge (Berlin): Multicellularity as an emergent property of life: Spatial organization of molecular signaling and gene expression in bacterial biofilms



Die zellulären Prozesse in Bakterien sind von dem ständigen Ringen zwischen Wachstum und Widerstand gegen Stress geprägt. Biofilme tragen zum Überleben in Stresssituationen bei, indem sie die Zellen in eine extrazelluläre Matrix aus selbst produzierten Polymeren einbetten. In *E. coli* werden Biofilme von einem regulatorischen Netzwerk kontrolliert, das entweder das Wachstum oder die Widerstandsfähigkeit der Zellen gegen Stress fördert. Wie die Regulation der Biofilme im Detail funktioniert, erläutert **Regine Hengge** am 3. Juni in Zürich.

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

16.7.–22.7. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Flow and Transport in Permeable Media | Info: www.grc.org/flow-and-transport-in-permeable-media-conference/2022

17.7.–20.7. Berlin
15th International Neurotrauma Symposium – Improving Lives After Neurotrauma Through Research | Info: www.neurotrauma2022.com

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

17.7.–21.7. Berlin
6th International Conference on Plant Vascular Biology 2022 | Info: www.pvb2022.org

20.7. Online
Microbiological Adaptation in Times of Ecological Disturbance and Disruption – Congress of the International Union of Microbiological Societies | Info: <https://iums2022.com>

20.7.–24.7. Potsdam
Life at the Edge: The Nuclear Envelope and Nucleocytoplasmic Transport – Meeting of the German Society for Cell Biology (DGZ) | Info: <https://zellbiologie.de/life-at-the-edge-2022>

Workshops

2022

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>

9.6.–10.6. Berlin
Oxford-Berlin School on Molecular Basis of Inflammatory Diseases | Info: www.drzf.de/aktuelles/veranstaltungen/ox-ber-mbid

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 Auswertung 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“ | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

30.6.–2.7. Potsdam
Translational Immunology Schools (TIS) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school-veranstaltungen>

4.7.–6.7. Heidelberg
Mechanobiology in Evolution – Workshop of the Institute for Molecular Systems Engineering | Info: www.imse.uni-heidelberg.de/MIE2022.html

4.7.–15.7. Heidelberg
EMBL Lautenschlaeger Summer School 2022: Visualising Life – Interdisciplinary Approaches to Biology | Info: www.embl.org/events

17.7.–20.7. Ascona (CH)
EMBO Workshop: The Yin and Yang of Chromosomal and Extrachromosomal DNA | Info: <https://meetings.embo.org/event/21-dna>

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

5.9.–12.9. Hamburg
EMBO Practical Course: Membrane Protein Expression, Purification and Characterization (mPEPC2) |
 Info: www.embl.org/events

11.9.–18.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Synthetic Biology in Action – Beyond Standard Metabolism | Info: www.embl.org/events

BIOTECHNOLOGIE

7.9.–15.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: GMP (Good Manufacturing Praxis) Basic Course Biotechnology (English) & ATMPs | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/gmp_english

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

19.9.–21.9. Köln
GDCh-Präsenzkurs: Grundlagen der Massenspektrometrie – Messtechnik und Interpretation von Massenspektren |
 Info: <https://gdch.academy/c/319/22>



Termine 2022

08.06., 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)

22.06., 19:00 Uhr: Oldenburg
 („Alte Aula“ der Universität)

22.07., 19:00 Uhr: Ludwigsburg
 (Central Filmtheater)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

IMMUNOLOGIE

11.7.–15.7. Online
EMBL-EBI Training: Bioinformatics for T-Cell Immunology | Info:
www.ebi.ac.uk/training/live-events

IN SILICO

29.5.–3.6. Heidelberg
EMBO Practical Course: Whole Transcriptome Data Analysis |
 Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/dat22-01

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>

1.6. Online
EMBL-EBI Course: Computer-assisted Functional Precision Medicine in Cancer | Info: www.ebi.ac.uk/training/live-events

12.6.–17.6. Heidelberg
EMBO Practical Course: Humanized Mice, Personalized Therapies and Big Data | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/hum22-01

12.9.–16.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Mathematics of Life – Modelling Molecular Mechanisms | Info: www.ebi.ac.uk/training/live-events

KARRIERE

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

KARRIERE

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

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

14.7. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungen nach Österreich – (Bleibe-)Verhandlungen in Deutschland | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.8. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Karriere und Selbstpräsentation |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

5.9. Online
DHV-Online-Seminar: Antragstellung für EU-Forschungsprojekte |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

5.9.–6.9. Online
MPIPZ-Fortbildung: Disputations-training | Info: www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender

13.9. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Integrität: Grundsätze und Verfahren an Hochschulen |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

LABOR-MANAGEMENT

23.5.–25.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info:
<https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

1.6.–2.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations |
 Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

1.6.–3.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info:
<https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

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/pd-2022-online>

14.6.–17.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

22.6.–24.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2022-online>

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

6.7.–8.7. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

BERLIN

Montag, 13. Juni, 12:05 Uhr, Vortrag
Institut für Biologie, Königin-Luise-Str. 1-3,
GHS der Zoologie

Nadja Pernat (Münster): Citizen science in entomology: Monitoring (invasive) insects and their interactions

Die Zahl wissenschaftlicher Projekte mit Bürgerbeteiligung, etwa zum Monitoring der Biodiversität, wächst in Deutschland stetig.

Aber tragen Citizen-Science-Studien tatsächlich etwas Relevantes zur Forschung bei? Dass Bürger sehr wohl wichtige Beiträge zur Forschung leisten können, zeigt die Erfolgsgeschichte des Mückenatlases, bei dem Laien die Kartierung einheimischer sowie invasiver Stechmücken unterstützten. Citizen-Science-Projekte müssen aber nicht auf das Identifizieren und Zählen von Spezies beschränkt bleiben. Welches Potenzial sie auch im Rahmen anderer Forschungsprojekte haben, erklärt Nadja Pernat am 13. Juni in Berlin.



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

LABOR-MANAGEMENT

12.7.–15.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

20.7.–22.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

30.8.–2.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

20.9.–23.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

MIKROBIOLOGIE

22.6.–23.6. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

1.8. Online
Springer-Zertifikatskurs: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

MIKROSKOPIE

8.7.–15.7. Online
EMBL Practical Course (Leica): Super-Resolution Microscopy – Time-Resolved STED Nanoscopy | Info: www.embl.org/events

21.8.–29.8. Heidelberg
EMBL Practical Course: Advances in Cryo-Electron Microscopy and 3D Image Processing | Info: www.embl.org/events

19.9.–24.9. Heidelberg
EMBL Course: Imaging Down to Single-Molecule Resolution – STED and MINIFLUX Nanoscopy | Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

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

15.9.–16.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Auswertung und Analyse von Proteinen mit Western Blot | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

NEUROBIOLOGIE

25.7.–29.7. Mainz
Transcranial Brain Stimulation in Research and Clinic: Best Practice – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2022

NEUROBIOLOGIE

26.9.–30.9. Magdeburg
Imaging Techniques in Neuroscience – Methodenkurs der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG) | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2022

PCR

22.8.–23.8. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR Kurs | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr

ZELLEN UND GEWEBE

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/life-sciences/gentechnik-zellkultur-fuer-laborfachkraefte

17.7.–23.7. Heidelberg
EMBO Practical Course: C. elegans – From Genome Editing to Imaging | Info: www.embl.org/events

4.9.–13.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Current Methods in Cell Biology | Info: www.embl.org/events

20.9.–23.9. Heidelberg
EMBO Practical Course: Integrative Analysis of Multi-omics Data | Info: www.embl.org/events

SONSTIGES

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

1.7. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie für Laborfachkräfte, Teil 1 (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/tierphysiologie-1

1.7. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie, Teil 2, und Versuchstierkunde für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/tierphysiologie-2-versuchstierkunde

1.8. Online
Springer-Zertifikatskurs: Tierphysiologie, Teil 2, und Versuchstierkunde für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

14.9. Lahr
Klinkner-Fortbildung: Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen | Info: <https://buchung.klinkner.de>

22.9. Gießen
Klinkner-Fortbildung: Exakt wägen und Waagen richtig prüfen | Info: <https://buchung.klinkner.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

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG

Die Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie sucht:

Wiss. Mitarbeiter*in (w/m/d)

mit einem Abschluss in Biologie, Physik, Chemie, Materialwissenschaften oder Ingenieurwissenschaften

zunächst befristet auf zwei Jahre, Vollzeit
Entgelt nach TV-L

Leitung eines zahnmedizinischen Forschungslabors mit eigener Forschungs- und Entwicklungstätigkeit.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum **17.06.2022** an:

Universitätsmedizin Göttingen
Poliklinik für Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie

Frau Prof. Dr. med. dent. A. Wiegand

Direktorin der Poliklinik

37075 Göttingen

Tel.: 0551/39-60884

Fax: 0551/39-60889

E-Mail: corinna.weis@med.uni-goettingen.de

Web: <https://www.zahnerhaltung.med.uni-goettingen.de>

Ausführliche Infos:

<http://jobs.med.uni-goettingen.de/4759>

Bitte reichen Sie Ihre Bewerbungsunterlagen ausschließlich per E-Mail im PDF-Format in einer Datei ein.



UNIKLINIK
KÖLN

Labortechnische/n Assistentin/Assistenten (MTA/BTA) (w/m/d)

Studienzentrum der Klinik II für Innere Medizin, Uniklinik Köln



» zum nächstmöglichen Zeitpunkt



» Vollzeit; zunächst befristet für 2 Jahre



» Vergütung nach TV-L bis EG 9 b

» Ihre Aufgaben:

- Sammlung, Aufbereitung und Koordination einer Biobank
- Aufbereitung humaner Proben für zell- und molekularbiologische Analysen
- Kontakt mit teilnehmenden Patientinnen und Patienten sowie betreuenden Ärztinnen und Ärzten (telefonisch, persönlich, postalisch)
- Koordination und Sammlung der für die Analyse der Bioproben notwendigen klinischen Daten
- Mitarbeit in mehreren (klinischen) Studien
- Dokumentation der Ergebnisse in deutscher und englischer Sprache

» Ihr Profil:

- Abgeschlossene Schul- und Berufsausbildung zur/zum Technischen Assistentin/Assistenten (BTA, BioTA, CTA, MTA), Laborant/in oder vergleichbare Qualifikation
- Erfahrung in den Abläufen eines Studienzentrums wünschenswert
- Gute Englischkenntnisse
- Sicherer Umgang mit den MS-Office-Programmen
- Kommunikationsstärke und Empathie
- Hohes Maß an Teamfähigkeit und Verantwortungsbewusstsein
- Eine sorgfältige und strukturierte Arbeitsweise

» Unser Angebot:

- Eine abwechslungsreiche Tätigkeit in einem hochinteressanten und anspruchsvollen Umfeld Interdisziplinäres Team mit enger Zusammenarbeit
- Sehr gutes Arbeitsklima mit wertschätzendem Miteinander
- Interne und externe Fortbildungsmöglichkeiten
- Strukturierte Einarbeitung und Teamunterstützung
- VRS-Jobticket

» Ihre Zukunft bei uns

Arbeiten an der Uniklinik Köln und der Medizinischen Fakultät heißt die Zukunft mitzugestalten – die Zukunft der Medizin, der Patientinnen und Patienten und natürlich Ihre eigene Zukunft. Sie profitieren von 59 Kliniken und Instituten sowie zahlreichen weiteren Abteilungen und Einrichtungen und über 10.000 Arbeitsplätzen. Die Medizinische Fakultät der Universität zu Köln und die Uniklinik Köln übernehmen wichtige gesellschaftliche Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. Ein enges Netzwerk mit vielen universitären und außer-universitären Partnern garantiert eine international erfolgreiche Wissenschaft sowie die exzellente Ausbildung unserer Studierenden.

» Ihre Zukunft im Detail

Das Studienzentrum der Klinik II für Innere Medizin hat das Ziel neueste wissenschaftliche Erkenntnisse für die Patientenversorgung anwendbar zu machen. Unser Fokus liegt auf der Planung und Durchführung wissenschaftsgetriebener Interventionsstudien, sowie multizentrischen Registerstudien bei denen eine enge Zusammenarbeit mit unserem grundlagenwissenschaftlichen Labor besteht. Zudem wirken wir regelmäßig bei kommerziellen multizentrischen Studien mit. Das Team des Studienzentrums besteht aus Studienassistentinnen, einer Projektmanagerin und mehreren Studienärztinnen und -ärzten.

Menschen mit Behinderungen sind uns willkommen und werden bei gleicher Eignung und Qualifikation bevorzugt.

Der Arbeitsbereich ist für die Besetzung mit Teilzeitkräften grundsätzlich geeignet.

Kontakt: Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller

Tel.-Nr.: +49 221 478-30966

E-Mail: helena.brumm@uk-koeln.de

Bitte bewerben Sie sich hier:

» www.uk-koeln.de/karriere

Bewerbungsfrist: 03.06.2022

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN – Printausgabe

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

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

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

Die nächste **Laborjournal-Ausgabe** erscheint am 13. Juni.
Annahmeschluss für Stellenanzeigen ist am **30. Mai**.

Die INI-Forschung (Leitung: Dr. Wülfing) ist eine besondere Schnittstelle zwischen Unternehmen und Universität und beschäftigt sich mit der bidirektionalen Kommunikation zwischen Nerven- und Immunsystem im Bereich der #Psychoneuroimmunologie in Hamburg.



Wir suchen eine/n hochmotivierte/n technische/n Assistent/in bzw Labormanager*in im Bereich der Histologie/Immunologie/Neurobiologie

Ihre Stelle ist bei entsprechender Eignung und Kompetenz langfristig angedacht und gesichert

Wer sind wir:

- Wir sind eine noch recht junge Arbeitsgruppe, die im Bereich der Schnittstellen zwischen dem Nervensystem und dem Immunsystem im Bereich der Psychoneuroimmunologie forscht.
- Unser Schwerpunkt ist die sensorische Innervation von lymphatischen Organen und deren Zielstrukturen im zentralen Nervensystem unter dem Aspekt eines möglichen immunologischen Sinnessystems.
- Unsere Gruppe arbeitet assoziiert und in vielfältiger Kooperation mit der Universität, jedoch bieten wir eine Tätigkeit außerhalb des Hochschulrahmengesetzes. Dadurch können wir eine einzigartige Flexibilität und Unabhängigkeit unserer Forschungsthemen erreichen, und trotzdem ist unsere Grundlagenforschung dauerhaft aus Mitteln einer Stiftung finanziell gesichert.
- Eigenmotivation und Initiative werden bei uns großgeschrieben!

Ihr Profil

- Abgeschlossene Berufsausbildung als MTLA oder BTA
- Kenntnisse der englischen Sprache sowie im Umgang mit MS-Office Programmen (Word, Excel, etc) werden vorausgesetzt
- Fortgeschrittene Kenntnisse der grundlegenden Methoden der Histochemie, Molekularbiologie, Proteinbiochemie und Zellkultur sind von Vorteil
- Erfahrung mit Tiermodellen und die dazugehöriger Qualifikation sind wünschenswert
- Ausgeprägte labortechnische und analytische Fähigkeiten
- Ausgezeichnete organisatorische Fähigkeiten
- Hoch motiviert, kreativ, engagiert und in der Lage, sowohl selbstständig als auch im Team zu arbeiten

Ihre Aufgaben:

- Schwerpunkt: Durchführung von immunhisto und -cytochemischen Färbungen
- Planung und Durchführung von PCR, RT-PCR und qPCR
- Zellkultur
- Isolierung von DNA, RNA und Protein aus Gewebe, Blut und Zelllinien sowie Konzentrationsbestimmung
- Aufarbeitung und Lagerung von Patientenproben, wie Gewebe und Blut
- Dokumentation aller probenbezogenen Daten
- Versand von Proben
- Allgemeine Labororganisation
- Durchführung eigenständiger Projekte

Bewerbung:

Bewerber*innen sollten ihre schriftliche Bewerbung mit den üblichen Bewerbungsunterlagen als ein PDF per E-Mail an Dr Jasmin Bartl, Laborleiterin, jasmn.bartl@ini-research.org, senden. Auch Bewerbungen von technischen Beschäftigten mit mehrjähriger Erfahrung im Routinebereich, die einen Wechsel in die Forschung anstreben, sind willkommen. Informieren Sie sich gerne weiterführend unter <http://www.ini-research.org>

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



LMU KLINIKUM

Gemeinsam. Fürsorglich. Wegweisend.

Das LMU Klinikum ist eines der größten und leistungsfähigsten Universitätsklinikum in Deutschland und Europa. 49 Fachkliniken, Abteilungen und Institute mit einer exzellenten Forschung und Lehre ermöglichen eine Patientenversorgung auf höchstem medizinischen Niveau. Hieran sind rund 11.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beteiligt.

Die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Campus Innenstadt sucht für die Experimentelle Onkologie zum nächstmöglichen Zeitpunkt, in Vollzeit, einen

Bachelor of Science in Molecular Biology, Human Biology or Molecular Medicine / BTA / VTA / MTA (m/w/d) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Ihr Aufgabenbereich

- Assistenz und eigenständige Durchführung wissenschaftlicher Forschungsprojekte im Bereich Melanomforschung
- Betreuung und Genotypisierung transgener Mauslinien
- Isolierung und Kultivierung muriner und humaner Zelllinien
- DNA-/RNA-Isolierungen aus murinen und humanen Zellen und Geweben
- PCR, RT-PCR, quantitative RT-PCR und Gelelektrophorese
- 2D-/3D-in-vitro-Analysen
- Assistenz bei intravitalem Imaging präklinischer Modelle
- Histologische Aufarbeitung und Konservierung von Gewebe
- Proteinisolierung aus Geweben und Zelllinien
- Western Blot/Immunpräzipitation
- Durchflusszytometrie und Fluorescence-activated Cell Sorting (FACS)
- Dokumentation von Informationen in einer elektronischen Datenbank
- Allgemeine Labororganisation

Unsere Anforderungen

- Bachelor im Bereich Biologie, Molekulare Biologie, Molekulare Medizin bzw. Ausbildung als BTA, VTA, MTA (m/w/d) oder vergleichbare Qualifikation
- Mehrjährige Berufserfahrung in einem Forschungslabor
- Erfahrung im Umgang mit und Betreuung von transgenen Mausmodellen
- Sehr gute Englisch- und Microsoft Office-Kenntnisse
- Erfahrung mit der Leitung/Organisation eines Forschungslabors wünschenswert
- Gesetzliche Impfpflicht im Gesundheitswesen gegen SARS-CoV-2: gilt seit 16.03.2022 für alle Mitarbeiter (m/w/d) in Krankenhäusern

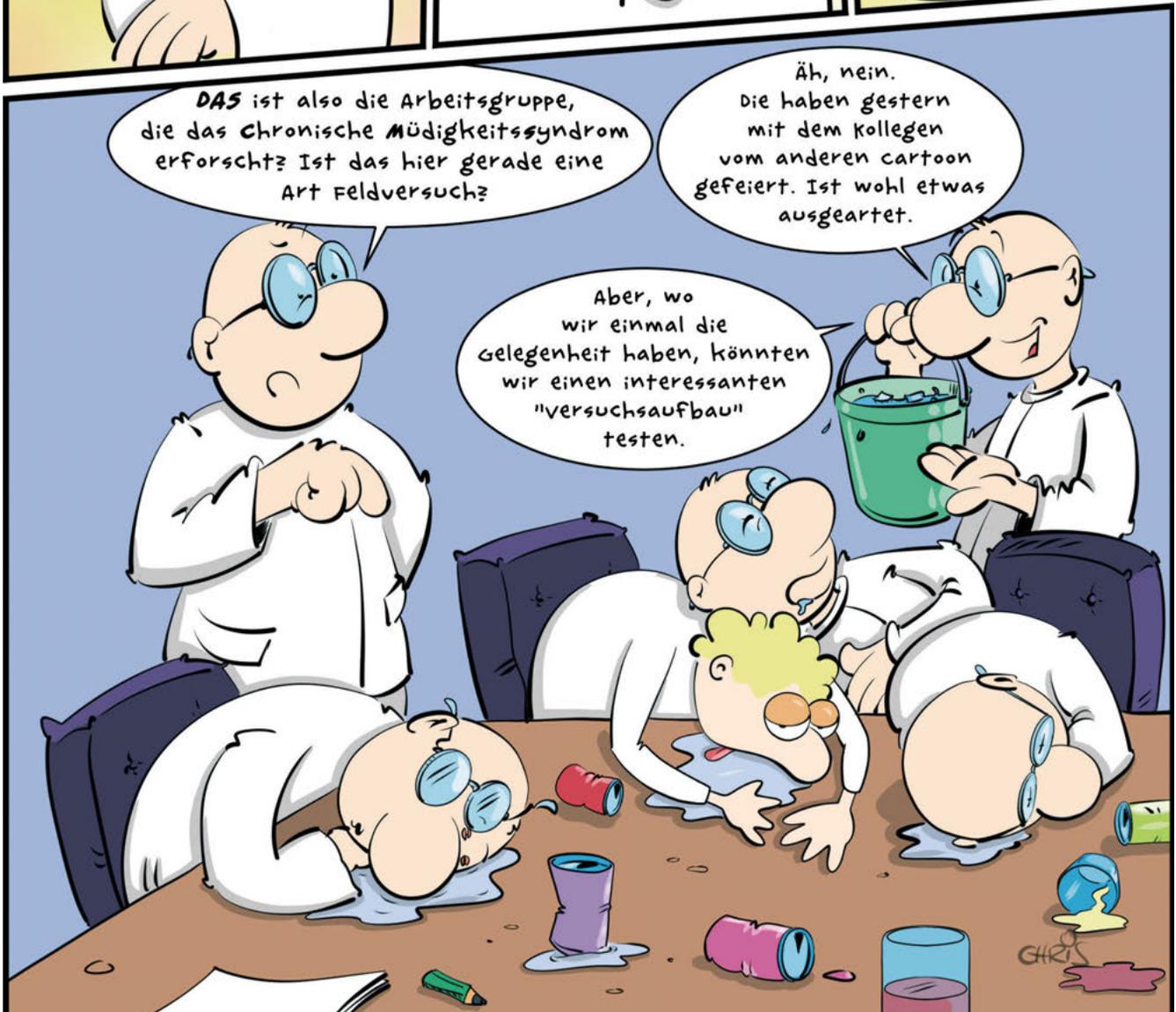
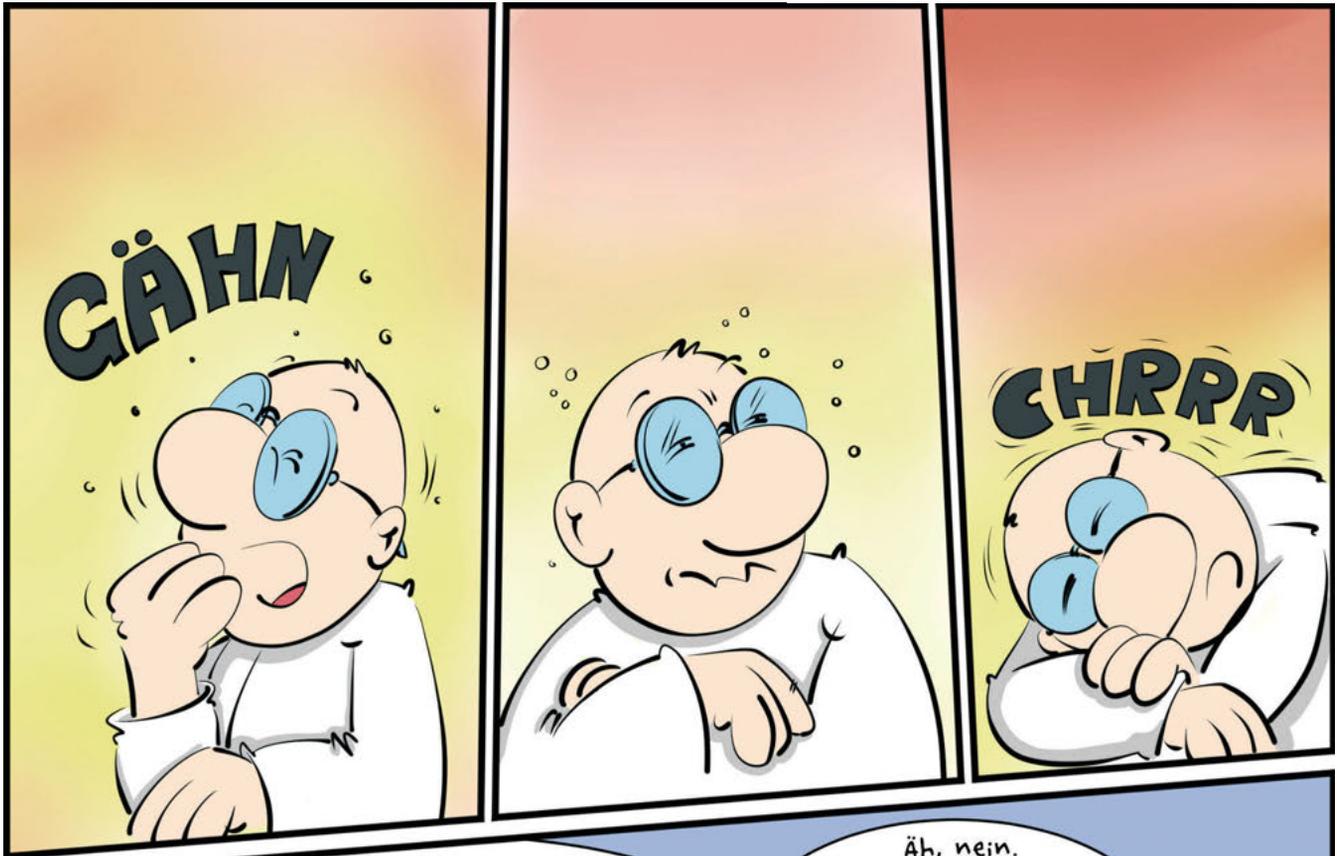
Unser Angebot

Eine entfristete Anstellung wird Ihnen in Folge des ersten, notwendigerweise befristeten Vertrags in Aussicht gestellt. Sie arbeiten in einem internationalen Forschungsteam an einer der renommiertesten Universitäten im deutschsprachigen Raum. Sie sind Mitglied in einem engagierten Team aus Naturwissenschaftlern und Medizinerinnen, die synergistisch wissenschaftliche Fragestellungen gemeinsam mit Ihrer Unterstützung bearbeiten. Ihnen wird die Möglichkeit zur Teilnahme an internen als auch externen Weiterbildungen und Forschungskongressen ermöglicht. Sie besetzen einen Arbeitsplatz im Zentrum von München mit sehr guter Anbindung an den öffentlichen Personennahverkehr. Es besteht die Option einer Mitarbeiterwohnung zu günstigen Konditionen. Zudem bieten wir betriebliche Altersvorsorge, Kinderbetreuungsangebote, ein Jobticket und Vergünstigungen. Die Vergütung richtet sich nach dem Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst der Länder (TV-L) zuzüglich aller im öffentlichen Dienst üblichen Zulagen.

Schwerbehinderte Bewerber (m/w/d) werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt. Vorstellungskosten können leider nicht erstattet werden. Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an Frau Dr. Susanne Rikl, Telefon: 089 4400 - 56007, E-Mail: susanne.rikl@med.uni-muenchen.de.

Bitte bewerben Sie sich bis zum 15.06.2022 direkt über das Online-Formular unter www.lmu-klinikum.de.

LMU Klinikum – Campus Innenstadt
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Frauenlobstraße 9-11, 80337 München



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

The *heart* of the matter

NEBNext[®] Ultra[™] II DNA & RNA Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on“ Zeit exzellente und komplexe Libraries.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – **leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.**

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. in RNA-seq, Single Cell/Low Input RNA-seq oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfit-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.

Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:

www.neb-online.de/ultra2

NEBNext[®] Ultra[™] II DNA Library Prep Kit for Illumina[®]:
Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen.

ULTRA II DNA WORKFLOW:



Kompletter Workflow



- < 15 Minuten „Hands on“ Zeit
- nur 2:30 bis 3:00 Stunden gesamt
- bereits auf vielen Plattformen automatisiert

- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Exome Capture, ChIP-seq, NicE-Seq, Cut & Run-Seq, FFPE-Material, cfDNA ...

EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfit-Conversion

Directional & non-directional RNA-Seq

Enzymatic DNA Fragmentation System

Single Cell/ Low Input RNA Library Prep

SARS-CoV-2 Surveillance Sequencing



analytica

21.-24. JUNI | 2022 | MÜNCHEN

Halle A3 | Stand 321

Gasttickets unter:

www.neb-online.de/
Analytica