

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

11/2022



Nahrung
aus dem
Labor

Zelluläre
Landwirtschaft

DKB

Keine Kredite für GVOs,
Waffen und Pornos

LUNGENFORSCHUNG

Zitations-
vergleich

SPECIAL

Synthetische
Biologie

Besuchen Sie uns
in Düsseldorf
HALLE 3
STAND E58



Hettich



LEGACY MEETS FUTURE.

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

www.hettichlab.com

WirtschaftsWoche

**WELT
MARKT
FUHRER**

Champion

2022

Andreas Hettich
GmbH & Co. KG
Laborzentrifugen

ADMI

Leibniz-Universität
SSG

Foto: Folke Barassen & Imprensa54317 (beide Adobe)



Liebe Leserinnen und Leser!

Was für ein Aufwand! Von der Biopsie bis zum Labor-Steak: Zellen entnehmen, immortalisieren und mit Antibiotika steril halten, sie dann unter Verwendung von fetalem Kälberserum vermehren – und schließlich die Zellsuspension etwa mit einem 3D-Drucker in eine verwertbare Form bringen. Damit dann auch etwas Geschmack überkommt, braucht es noch einen Geschmacksträger: eine Marmorierung mit Fettzellen. Genaueres dazu lesen Sie ab Seite 48 in dieser Ausgabe.

Und was macht der Endverbraucher mit dem anspruchsvoll kultivierten Fleischklops? Er schmeißt den Rundling auf den Grill. Dabei tropft das eben noch mühsam integrierte Fett in die Glut und steigt als giftiger, aber aromatischer Rauch wieder auf, der wiederum nur zu einem verschwindend kleinen Teil an Grillgut hängen bleibt. Gleichzeitig verdampft das Wasser aus dem teuren Klops. Er schrumpft. Lohnt sich das wirklich?

Aber Vorsicht! Es gibt hierzu zwei heilige Kühe, denen das ewige Leben garantiert ist: Autos und Fleisch. Wer in den Verdacht gerät, den Deutschen ihren täglichen Fleischklappen wegnehmen zu wollen, wird mit einem Shitstorm nicht unter tausend Posts bestraft. Davon kann jetzt die Freiburger Stadtverwaltung ein Lied singen, hat sie es doch zu beschließen gewagt, dass in Freiburger Schulen nur noch vegetarisches Essen ausgegeben wird. Aus Kostengründen. Die Essensversorgung durch einen Caterer wurde ausgeschrieben – und natürlich wurde es günstiger, 10.000 Essen von nur einer Sorte zu produzieren. Das eingesparte Geld soll in einen höheren Anteil an Bioprodukten investiert werden.

Die Aufregung ist groß – von Elternvertretern bis zur Landesregierung Baden-Württemberg. Deren Agrarminister Hauck behauptet einfach, Fleisch gehöre zur gesunden Ernährung von Kindern und empfiehlt den Freibur-

ger Bürgern, gegen den Beschluss der Stadt zu klagen.

Nun könnte der Freiburger Bürger, anstatt beim nächsten Anwalt eine Klage loszutreten, auch einfach seinem Kind morgens ein Mettbrötchen in den Tornister packen und ihm abends ein Schnitzel braten. Aber wenn man schon mal eine Rechtsschutzversicherung hat, gell?

Doch warum erwähnen wir dieses Lokalgeplänkel überhaupt? Weil sich damit Grundprinzipien unseres gesellschaftlichen Diskurses bebildern lassen.

Zum Beispiel die verdrehte Beweislast: Nicht die Eltern müssen sich rechtfertigen, warum sie täglich Fleisch an ihre Kinder ver-



füttern wollen, sondern diejenigen, die das nicht länger betreiben möchten. Nicht jene, die gequälte Tiere verspeisen und damit das Klima schädigen, müssen sich erklären, sondern diejenigen, die die Katastrophe abzuwenden versuchen. Nicht der Stromverbraucher muss sich rechtfertigen, sondern der Windradbetreiber. Wer zerstört die Umwelt in Chile, um Lithium für die E-Mobilität zu gewinnen? Die Klimaschützer? Oder doch eher die Autofahrer?

Warum verengt sich der Blick, wenn es um die globale Katastrophe geht? Warum zanken wir darüber, ob Windräder Fledermäuse schreddern, anstatt zu überlegen, wie wir es anstellen, dass es in zwanzig Jahren überhaupt noch Fledermäuse zum Schreddern gibt?

Warum erlauben wir Einzelpersonen, Bürgerinitiativen und Behörden, die Dekarbonisierung unserer Energieversorgung aus Par-

tikularinteresse zu blockieren? Ganze 75 Prozent unserer CO₂-Emissionen kommen aus der Energiewirtschaft.

Warum packen wir uns beim Einkaufen kiloweise Plastikverpackungen in den Einkaufswagen, bemerken diesen Wahnsinn zuhause beim Mülltrennen und nehmen uns vor, beim nächsten Mal darauf zu achten? Doch nur um diesen Vorsatz beim nächsten Einkauf vergessen zu haben und uns wieder zu ärgern.

Der Verdacht liegt nahe, dass die ökologische Realität zu niederschmetternd ist, als dass wir sie unser tägliches Handeln bestimmen lassen könnten. Würden wir die Katastrophe wirklich an unser Bewusstsein heranlassen, müssten wir unser Leben ändern. Geschmack, Genuss, Vergnügen, Luxus: All dies wäre gefährdet, unser Leben unbequemer.

Doch eigentlich wollen wir schlechte Nachrichten gar nicht erst bekommen. Laut Reuters Digital News Report 2022 will nur noch die Hälfte der Deutschen wissen, was in Zeitungen und Online-Newsportalen steht – zehn Prozent weniger als im Vorjahr. Klimakatastrophe, Corona, Ukraine-Krieg? – Lieber schnell wegschrollen und ein nettes YouTube-Video schauen! Vielleicht etwas mit Upcycling? Schicke Einkaufstaschen aus Plastikmüll nähen?

Für die Klimakatastrophe kommt dieser Schutzschirm des Nichtwissens zu spät. Ihre Auswirkungen sind schon zu nah. Der nächste Dürresommer kommt, ebenso wie die nächste Flutkatastrophe. Bleibt zum Erhalt des Wohlbefindens wohl nur die Schizophrenie des Alltags: Es besser wissen, aber nicht danach handeln.

Einer unserer Professoren hat einmal den Geisteszustand von Regenwürmern als „unbewusste Geborgenheit“ beschrieben. Für diesen netten Zustand haben wir leider die evolutionäre Abzweigung verpasst – vor ein paar Millionen Jahren. Jetzt haben wir den Salat.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Ameisen-Alien“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Netzwerk für Gute Arbeit in der Wissenschaft – „Alles ist besser als der Status quo“
- 12 Frisch gepreist: Nobel- und Break-through-Preis / Preis für Biochemische Analytik

HINTERGRUND



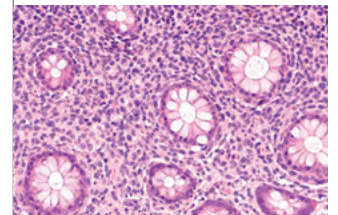
- 14 Im Corona-Gespräch: Christian Bogdan über die Arbeitsweise der STIKO und Missverständnisse in der Epidemiologie
- 18 **Wissenschaftskommunikation: „Hinsichtlich grüner Gentechnik stecken wir in einer Zwickmühle“**

SERIEN



- 21 Erlebnisse einer TA (157): Fette Spannung
- 22 Wissenschaftsnarr (51): Candide oder der Überoptimismus in der Nutzen-Schaden-Rechnung klinischer Studien!
- 47 Pneumokokken-Impfstoff PCV20 (29)
- 64 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (7): „Pharmareferent? – Da fahr’ ich lieber Taxi! Oder ist das vielleicht doch ein cooler Job?“

JOURNAL-CLUB



- 25 Schöne Biologie: Kraft Rechnerkraft
- 26 Journal-Club kompakt
- 27 Stichwort des Monats: BacPROTAC
- 28 Krebs-Charakterisierung in Lübeck: Das Lymphom-Genom
- 30 Stillgelegte Chromosome in Karlsruhe: Das Schweigen der Gene



Die Deutsche Kreditbank (DKB) erachtet gentechnisch veränderte Organismen (GVO) als ebenso finanzierungsunwürdig wie Pornografie, Prostitution und illegalen Drogenhandel. Aus welchen Gründen? Seite 18



Obere und untere Atemwege sind für allerlei Krankheitserreger und Umweltgifte empfänglich – und somit auch für eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen. Dennoch dominiert die Onkologie auch diesen Publikationsvergleich. Seite 32

„ Unser Titelthema: Zelluläre Landwirtschaft

Kultiviertes Fleisch, Laborfisch oder Eiweiß aus dem Reaktor sind in aller Munde. Welchen Herausforderungen sich die Entwickler von Cultured Meat & Co. ausgesetzt sehen und welche Steine sie bereits aus dem Weg geräumt haben, lesen Sie ab **Seite 48**.

STATISTIK



32 Publikationsanalyse:
Lungen- und Atemwegs-
forschung

SPECIAL



Synthetische Biologie

36 Einführung:
Ingenieure des Lebens

40 Genetische Schaltkreise:-
Zellen mit Boolescher
Logik

44 Firmenporträt:
Leniobio (Düsseldorf)

WIRTSCHAFT



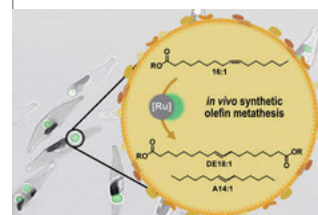
46 Wirtschafts-News

48 Zelluläre Landwirtschaft:
Steak aus der Retorte

52 Produktübersicht:
Proteinreinigungs-Kits

61 Neue Produkte

METHODEN



60 Tipps und Tricks:
Wer baut ein Mikrofon
für extrem tiefe Frequen-
zen?

62 Neulich an der Bench:
Algen-Raffinerie

SONSTIGES & SERVICE

25 Impressum

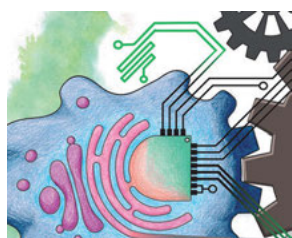
67 Preisrätsel:
Die ewige Assistentin

68 Kongresse

71 Fortbildungen

72 Stellenmarkt

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



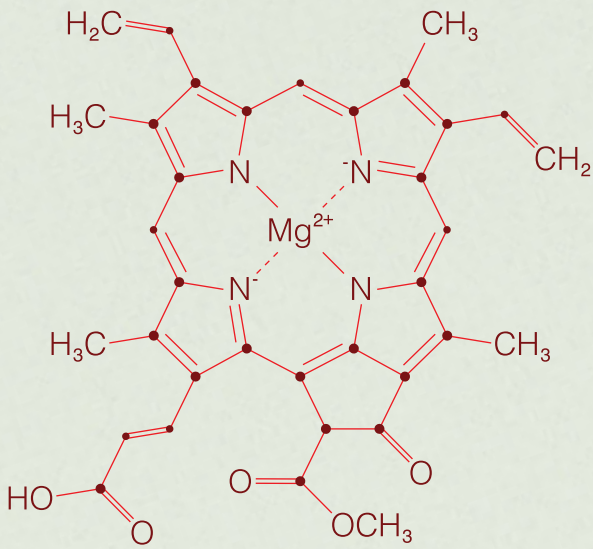
Die Trickkiste der Synthetischen Biologie ist voller Wunder – von Cytoskeletten aus Nukleinsäuren über abgespeckte Genome bis hin zu künstlichen Zellen. Welchen Stellenwert erreichen sie auf der Skala der Lebendigkeit? Eine Bestandsaufnahme. ab Seite 36

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

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

www.laborjournal.de

Growing ideas for science



Für das Labor der Zukunft braucht es vieles. Neue Denkansätze, Mut und starke Partner. Wir sind bereit für den nächsten Schritt. Über 140 Jahre Erfahrung für 100 % **Entfaltung**. — #growwithus

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.de

ROTH[®]
CARL



Ein Blick in den CARL oder auf carlroth.de lohnt sich immer.

Ameisen-Alien



Manche Mikroskopiker wissen schon lange, wo Filmmacher ihre Vorlagen für Aliens in Science-Fiction-Filmen herholen. Spätestens nach dieser Aufnahme einer Feuerameisen-Nymphe bei zwanzigfacher Vergrößerung gehört Jason Kirk vom Baylor College of Medicine in Houston/Texas dazu.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



FlexAble

Antibody Labeling Kits

Die einfachste Methode, um Fluorochrome, Enzyme und Moleküle zu konjugieren.
Validiert für Immunofluoreszenz, Western Blot und Durchflusszytometrie.

Any antibody. Any color. Any time.

- ✓ Funktioniert mit Antikörpern aller Hersteller
- ✓ Kompatibel mit jeder Antikörperkonzentration & allen Puffern
- ✓ Einfaches & schnelles Protokoll in zwei Schritten
- ✓ Markiere 0.5 µg ohne Pufferaustausch
- ✓ Markiere bis zu 50 verschiedene Antikörper mit einem Kit
- ✓ Keine zusätzlichen Geräte nötig

FlexAble Antibody Labeling Kits für
Kaninchen IgG und Maus IgG1

CoraLite® 488

CoraLite Plus 550

CoraLite Plus 650

CoraLite Plus 750



Entdecke FlexAble

Proteintech Antikörper und Produkte garantieren verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse: Weltweit +160.000 Zitationen in wissenschaftlichen Publikationen.

Inkubiert

Da wollte einer mal wieder richtig Werbung für die Forschung machen, ja sogar Begeisterung für die Wissenschaft an sich wecken. Fast schon enthusiastisch schrieb er explizit über die rein Neugier-getriebene, akademische Forschung:

„Es steht einem völlig frei, die Fragen zu untersuchen, die man selbst – und niemand sonst – für interessant hält. Kein Chef wird einem jemals vorschreiben, was man zu untersuchen hat. Es gibt keine Grenzen, nur die eigene Kreativität. Man kann gar nicht hoch genug schätzen, was für ein Privileg das ist.“

Wobei schon klar ist, dass er damit ein Ideale-Welt-Szenario skizzierte. Wem er damit tatsächlich kurz die Stimmung anhub, dem dürfte sie angesichts der weiteren Kommentare darunter allerdings schnell wieder verflogen sein. Da hieß es etwa:

„Voraussetzung ist, dass ich etwa 5 Gutachter und 10 bis 20 Gremienmitglieder auf meine Seite bringe, die entsprechende Forschung zu finanzieren. Und zuvor habe ich natürlich bereits ein Einstellungsgremium (5 bis 10 Mitglieder) davon überzeugt, dass mein Forschungsplan hervorragend ist und perfekt in die Forschungsstrategie des Instituts beziehungsweise der Abteilung passt.“

Dass man Gutachter und Gremien immer wieder neu von der Förderwürdigkeit der eigenen kreativen Ideen überzeugen muss, kam natürlich noch öfter. Etwa hier:

„Welche Fragen man auch immer beantworten will – wenn niemand sonst sie für interessant hält, wird man NULL Mittel erhalten. Und für denjenigen war's das dann auch schnell mit der Wissenschaft.“

Ein weiterer Kommentator griff hingegen hinsichtlich eines ganz anderen Aspekts zu einer gehörigen Portion Ironie:

„Ist nicht auch der ganze Papierkram so herrlich erfrischend? Warum über die großen Geheimnisse der Natur nachdenken, wenn man sich immer wieder mit der Frage beschäftigen kann, was sich irgendwelche Verwalter bei schlecht formulierten, aber obligatorischen Fragebögen zu allen möglichen Aspekten unseres wunderschönen Forscherberufs gedacht haben.“

Kommentare, die dem Eingangs-Statement einfach mal fröhlich zustimmen, waren dagegen selten. Kein gutes Zeichen, wenn ein schlichtweg gut gemeintes Ideale-Welt-Szenario unmittelbar so viele negative Reflexe auslöst.

Ralf Neumann

Fokussiert

Netzwerk für Gute Arbeit in der Wissenschaft

„Alles ist besser als der Status quo“

„Wissenschaft ist kein Abenteuerurlaub auf eigenes Risiko, sondern ein Beruf, der mehrheitlich von hoch qualifizierten, motivierten und engagierten Menschen ausgeübt wird“, kritisiert das Netzwerk für Gute Arbeit in der Wissenschaft, kurz NGAWiss. *Laborjournal* sprach mit Lisa Janotta, wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Rostock und Mitglied im Koordinationskreis des NGAWiss.

Das NGAWiss wurde 2017 gegründet. Was konnten Sie seitdem erreichen?

Lisa Janotta » Wir haben in einem Diskussionsprozess Forderungen für den Mittelbau aufgestellt und der größten Angestelltengruppe an der Hochschule damit eine Stimme gegeben. Zudem haben wir eine eigene Evaluation des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes (WissZeitVG) durchgeführt. Diese ist viel breiter angelegt als die Evaluation des BMBF. Wir liefern damit Argumente und Daten für die Novellierungsdebatte.



Foto: mittelbau.de

Was sind Ihre Kritikpunkte?

Janotta » Dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit akademischem Abschluss weitere zwölf Jahre lang als „Nachwuchs“ gelten und selbst nach der Promotion nahezu keine Möglichkeit auf Festanstellung haben, ist im internationalen Vergleich einmalig. Die Betroffenen empfinden die Befristungen als Belastung für ihr Leben und sind der Ansicht, dass die Befristungspraxis Innovation und Produktivität hemmt. Häufig reicht die Befristungsdauer nicht aus, um das formal notwendige Qualifikationsziel zu erreichen. Wir haben daher ein Diskussionspapier entwickelt, in dem wir ein Modell für die Personalstruktur an den Hochschulen vorstellen. Wir zeigen, wie an Universitäten in Deutschland bei gleichen Kosten und gleicher Lehrleistung dauerhafte wissenschaftliche Beschäftigung zum Regelfall werden kann. Diese Modelle enthalten auch Berechnungen zur Personaldynamik, al-

so dazu, in welcher Frequenz Stellen neu besetzt werden können. Demnach gibt es verschiedene Optionen, die alle besser sind als der Status quo.

Was fordert die NGAWiss konkret?

Janotta » Vor allem fordern wir die Abschaffung des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes in der aktuellen Form. Wir möchten eine regelhaft entfristete Beschäftigung für Postdocs, sozialversicherungspflichtige Beschäftigung als Regelfall für Promovierende sowie eine angemessene tarifliche Bezahlung und Mindestvertragslaufzeiten für studentische Hilfskräfte erreichen. Ebenso finden wir, dass die Habilitation als Voraussetzung für eine Professur abgeschafft werden sollte. In vielen Fächern ist das bereits der Fall. Dort zählen Publikationen und eingeworbene Drittmittel für eine Berufung. Wir sehen keinen Nutzen darin, an dem Relikt Habilitation festzuhalten.

Wie lautet daher Ihre Botschaft an die derzeitige Wissenschaftspolitik?

Janotta » Sie ist nicht auf Nachhaltigkeit im Sinne der Menschen ausgerichtet, die in der Wissenschaft arbeiten – im Sinne der produktiven Weiterarbeit mit dem erworbenen Wissen. Geld für die Wissenschaft ist vorhanden, es ist eine Frage der Verteilung. Wir müssen auch wegkommen von dieser neuerdings wieder diskutierten „evidenzbasierten Messbarkeit“ von wissenschaftlichem Erfolg.

Dieser ist von vielen Zufällen abhängig.

Wie können sich Wissenschaftler am NGAWiss beteiligen?

Janotta » Auf Bundesebene haben wir vierzehntägige Netzwerktreffen in Berlin, an denen man auch digital teilnehmen kann. Hier geht es vor allem um das WissZeitVG und wie der Bund für die Länder wissenschaftspolitische Anreize schaffen kann, um gute Arbeitsbedingungen in der Wissenschaft zu schaffen. Man kann sich auch vor Ort bei unseren örtlichen Initiativen oder den Gewerkschaftsgruppen einbringen oder beim NGAWiss-Verein eintreten. Und natürlich ermuntern wir besonders die Professoren und Professorinnen, zu Spendern zu werden.

Gespräch: Bettina Dupont

(Das ganze Gespräch gibt's auf LJ online: www.laborjournal.de/editorials/2586.php)



SENSITIV. FLEXIBEL. ZUVERLÄSSIG.

CLARIOstar® Plus

Der CLARIOstar® Plus Multi-Mode Microplate Reader vereinfacht Assay-Entwicklung und Validierung durch die Kombination von Monochromator-Flexibilität mit klassenbesten Sensitivität.

- LVF-Monochromatoren™ mit der höchsten Sensitivität
- Optimale Messeinstellungen durch EDR-Technologie
- Spezielle Detektoren für Lumineszenz und rote Fluoreszenz
- Beste Performance bei TRF, TR-FRET, FP und AlphaScreen® Assays
- Kontrollierbare CO₂ & O₂ Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany



www.bmglabtech.com

©2022 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Geld kompakt

» Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet nochmals drei neue Forschungsgruppen ein. Unter dem Titel „Untersuchungen zur Ambivalenz des AHR-Signalweges in Hautkrankheiten“ ist auch eine aus der Biomedizin dabei. Deren Sprecher ist **Jean Krutmann** von der Universität Düsseldorf, das Thema rankt sich um den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AHR). Dieser spielt einerseits eine wichtige Rolle für das Immunsystem, andererseits können sich ihn auch Krankheitserreger wie Tumore zunutze machen. Die Forschungsgruppe will nun entschlüsseln, welche Rolle die jeweilige Mikroumgebung bei dem „doppelgesichtigen“ Verhalten des Rezeptors spielt.

» 2019 hatte ein Team um **Sven-Erik Behrens** von der Universität Halle-Wittenberg ein Impfverfahren entwickelt, durch das die pflanzliche Gene-Silencing-Maschinerie über small-interfering-RNAs gezielt gegen Viren scharf gemacht wird – und damit deren Replikation in den Pflanzellen verhindert. Grund genug für das Bundesforschungsministerium (BMBF), Behrens mit über 1,2 Millionen Euro weiter zu fördern. In dem Projekt mit Namen „RNA PROTECT, RNA-basierte Wirkstoffe für den Einsatz im Pflanzenschutz“ will er in Zusammenarbeit mit dem Pharmazeuten und Uni-Kollegen Karsten Mäder sein inzwischen patentiertes RNA-Impfverfahren weiter optimieren sowie auf Schadinsekten und Pilze ausdehnen.

» Im September wurde das **Göttingen Campus Institut für Dynamik biologischer Netzwerke (CIDBN)** eröffnet. Konzipiert wurde es federführend von der Universität und dem Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation, gefördert wird die aktuelle Aufbauphase mit rund fünf Millionen Euro aus dem „Niedersächsischen Vorab“ der VolkswagenStiftung. Das CIDBN wird sich vor allem theoretisch und computergestützt komplexen Fragen im Grenzbereich von Physik, Biologie, Kognitionsforschung und Medizin widmen. Konkret soll das in den folgenden drei Abteilungen geschehen: „Physik biologischer Systeme“, „Systemische Neurobiologie“ und „Datengetriebene Analyse biologischer Netzwerke“. Dazu kommen bis zu vier Nachwuchsgruppen. -RN-

Frisch gepreist

Nobel- und Breakthrough-Preis

Fette Beute für die Max-Planck-Gesellschaft



Quasi mit den „Oscars“ der Wissenschaft gepreist: Svante Pääbo (li.) und Anthony Hyman (re.)

Schon oft wurde an der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) herumgekrüttelt, dass sie Forscherinnen und Forscher erst auf Direktorenposten beruft, nachdem sie ihre größten Entdeckungen schon woanders gemacht haben. Zwar würden sie unter dem Dach der MPG dann weiterhin gute Forschung machen, aber ihren Zenit hätten sie häufig bereits überschritten.

Beispiele dafür gibt es tatsächlich einige. Bei den beiden MPG-Spitzenpreisträgern 2022 in den Lebenswissenschaften ist das jedoch ganz und gar nicht der Fall. Als **Svante Pääbo** (o. li.) 1997 als Gründungsdirektor an das neugeschaffene Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie in Leipzig kam, liefen in seiner Gruppe gerade erste Versuche, mitochondriale Neanderthaler-DNA zu sequenzieren. Mit der Sequenzanalyse des kompletten Neanderthaler-Genoms, die letztlich fundamentale Erkenntnisse zur Humanevolution lieferte, nahm sein Team erst in den 2000ern richtig Fahrt auf. Anfang Dezember bekommt Pääbo den Medizin-Nobelpreis dafür überreicht. (Über die Details zur Nobelpreis-Entscheidung für Pääbo schreiben wir auf Laborjournal online unter laborjournal.de/editorials/2596.php.)

Ähnlich verhält es sich mit dem Zellbiologen Anthony Hyman (o. re.). 2009 beschrieb er mit seinem Team erstmals, wie sich in *Caenorhabditis*-Zellen Proteine in hoher Konzentration zu winzigen Tropfen versammeln, die durch keinerlei Membran begrenzt werden – und auf diese Weise sogenannte „Kondensate“ bilden. Zu diesem Zeitpunkt war er bereits seit zehn Jahren Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Anfang September erhielt er für die Entdeckung der „Kondensate“ den mit einer Million Euro dotierten Körber-Preis für europäische Wissenschaft, drei Wochen später wurde dieser noch getoppt: In den USA wurde Hyman als einer der Gewinner des Breakthrough-Preises 2023 mit einer Dotierung von jeweils 3 Millionen Euro verkündet. (Mehr zu Hymans „Kondensaten“ siehe Laborjournal 9/22: 12.)

Bei beiden – Hyman und Pääbo – hatte die MPG offenbar bereits den richtigen Riecher, bevor sie mit ihren Gruppen ihre bislang größten Erkenntnisse lieferten. -RN-

Preis für Biochemische Analytik

Fette und Plättchen

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin verlieh ihren diesjährigen Preis für Biochemische Analytik zum einen an **Kai Simons** und **Andrej Shevchenko** vom Dresdener Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik – und zum anderen an **Andreas Greinacher**, den Leiter des Instituts für Transfusionsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald. Das Preisgeld von 50.000 Euro wird entsprechend zweigeteilt.

Simons und Shevchenko entwickelten eine Shotgun-Lipidomik-Plattform, die via Massenspektrometrie quantitative Analysen von Lipidmolekülen aus biologischen Proben ermöglicht. Greinachers Team fand, dass der Blutplättchenfaktor 4 (PF4) mit Bestandteilen von Adenovirus-basierten COVID-19-Impfstoffen interagiert – und dadurch die Vakzine-induzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie (VITT) auslöst. -RN-

Shirt im Sack



Set: 20,-

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



Foto: raboriginal@iStock

IM CORONA-GESPRÄCH: CHRISTIAN BOGDAN, ERLANGEN

„Die STIKO ist keine Zulassungsinstanz“

Seit kurzem sind an Omikron-Varianten angepasste Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 verfügbar – ein guter Anlass, uns die Arbeitsweise der Ständigen Impfkommission (STIKO) erläutern zu lassen. Wir sprachen dazu mit Christian Bogdan, Direktor des Instituts für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene an der Uniklinik Erlangen und seit 2011 Mitglied der STIKO.

Laborjournal: Vorwürfe gegen die STIKO kannte ich vor der COVID-19-Pandemie nur von Impfgegnern. Seitdem nun die Corona-Impfstoffe verfügbar sind, gibt es aber auch aus den Reihen der Impfbefürworter Kritik. Die STIKO sei zu zögerlich und zu zurückhaltend mit ihren Empfehlungen, sagen sie. Und manch ein Politiker kündigt ja gern mal eine „baldige Impfempfehlung“ an, obwohl die STIKO doch ein unabhängiges Gremium ist. Wie unvoreingenommen können Sie überhaupt arbeiten, wenn Sie gleich von mehreren Seiten unter öffentlicher Beobachtung stehen?

Christian Bogdan » In der Tat gibt es Menschen, die glauben, die STIKO winke Impfstoffe einfach nur durch. Das aber haben wir weder vor noch während der Pandemie getan. Die STIKO ist ein unabhängiges, ehrenamtlich arbeitendes Expertengremium und hat eine Standard-Arbeitsweise, mit der viele Kritiker nicht vertraut sind. Wir gehen evidenzbasiert vor – was man auf den Seiten des RKI nachlesen kann, ebenso wie die möglichen Interessenkonflikte von STIKO-Mitgliedern.

In der Pandemie sind Menschen in den Medien als Experten präsentiert worden, die keine medizinische Ausbildung und keine Erfahrung in Infektiologie, Immunologie oder In-

fektionsepidemiologie hatten. Das war auch eine „Pandemie der Experten“ und ging einher mit einer überbordenden medialen Berichterstattung und vielen, mitunter verwirrenden, Individualmeinungen. Die Arbeit der STIKO ist dadurch nicht gerade erleichtert worden.

Was die Politik anbelangt, waren wir in der Tat immer wieder mal überrascht, wenn Politiker und Politikerinnen Impfeempfehlungen noch vor einer STIKO-Stellungnahme gaben. Da haben manchmal ganz andere Aspekte eine Rolle gespielt als die reine medizinische Indikation. Und bezüglich Geschwindigkeit der STIKO-Arbeit würde ich gern noch einen Punkt betonen, der in Vergessenheit geraten ist: Wir haben unsere erste COVID-19-Impfeempfehlung am 18. Dezember 2020 veröffentlicht, noch bevor zwischen Weihnachten und Neujahr 2020 die ersten Impfdosen ausgeliefert waren. Mittlerweile gibt es 23 Aktualisierungen der COVID-19-Impfeempfehlung, immer mit der jeweiligen ausführlichen wissenschaftlichen Begründung. Wenn nun der Eindruck entsteht, dass wir hinterherlaufen, dann ist das primär dem Umstand geschuldet, dass in der ganzen Zeit der Pandemie rund 180.000 Artikel zu SARS-CoV-2 und COVID-19 teilweise in Windeseile publiziert worden sind, von denen zwar bei weitem nicht

alle, aber dennoch viele für unsere Empfehlungen relevant waren.

Woran liegt es, dass in anderen Ländern manchmal andere Empfehlungen ausgesprochen werden als in Deutschland? Oder dass man dort auch einfach schneller gewesen ist?

Bogdan » Hier müssen wir zunächst zwei Entscheidungsebenen unterscheiden. Nämlich einmal die Zulassung eines Impfstoffs, die besagt, dass er grundsätzlich benutzt werden darf – und auf der anderen Seite die Empfehlung des jeweiligen nationalen Impfkomitees. Letztere berücksichtigt nicht nur die klinische Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffs, sondern zum Beispiel auch die aktuelle epidemiologische Lage im jeweiligen Land, die besonders gefährdeten Gruppen in der Bevölkerung und die Impfstoffverfügbarkeit, was dann zu einer differenzierten Nutzen-Risiko-Abwägung der Impfung und gegebenenfalls einer Priorisierung führt.

Wenn die STIKO einen Beschlussentwurf mit wissenschaftlicher Begründung verfasst hat, wird dieser nicht sofort veröffentlicht, sondern zunächst allen Fachgesellschaften, den Landesregierungen und Gesundheitsbehörden zur Verfügung gestellt. Die haben dann Gelegenheit zu einer Stellungnahme und können auf Aspekte hinweisen, die wir vielleicht übersehen oder nicht ausreichend berücksichtigt haben. Klar kostet das noch mal fünf bis sieben Tage Zeit, aber es hat den Vorteil, dass dadurch weitere Experten die Chance bekommen, ihre Expertise einzubringen. Dies ist Teil unserer standardisierten Arbeitsweise, die sich schon lange vor der Pandemie bewährt hat.

Andere Länder sind da weniger sorgfältig?

Bogdan » Das kommt darauf an. Nicht in jedem Land gibt es ein nationales Impfkomitee, das sich strikte Standard-Arbeitsregeln und ein evidenzbasiertes Vorgehen auferlegt hat. Manchmal reichen auch Expertenmeinungen aus. In der STIKO benutzen wir das Instrument des Expertenkonsenses nur dann, wenn tatsächlich noch keine publizierten wissenschaftlichen Daten vorliegen. Ich denke, wir tun gut daran, an unserer wissenschaftlich orientierten Entscheidungsfindung



Seit 15 Jahren ist Christian Bogdan Inhaber des Lehrstuhls für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie der FAU Erlangen sowie Direktor des Mikrobiologischen Instituts am Universitätsklinikum Erlangen. Darüber hinaus ist er Mitglied mehrerer Arbeitsgruppen der STIKO – unter anderem der für COVID-19-Impfungen.

Foto: Franziska Männel/FAU

festzuhalten und ohne valide Datenbasis keine Empfehlungen auszusprechen. Zum Beispiel gab es in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen keine gravierenden Verläufe von SARS-CoV-2-Infektionen. Entsprechend haben wir die COVID-19-Impfung nicht sofort für alle Kinder und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren ausgesprochen, sondern die Empfehlung zunächst auf Risikogruppen beschränkt, um weitere Sicherheitsdaten abzuwarten.

Würde aber jedes Land so lange abwarten, käme es nie zu einer Empfehlung. Oder böse gefragt: Geht unser sorgfältiges Evaluieren in Deutschland nicht irgendwie auf Kosten der Länder, die den Impfstoff bereits einsetzen und so ja letztlich für uns die Daten generieren?

Bogdan » Zunächst bleibt zu betonen, dass man in Deutschland auch ohne STIKO-Empfehlung jederzeit einen von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen Impfstoff einsetzen darf. Die STIKO ist keine Zulassungsinstanz. Unsere Empfehlungen stellen auch nicht das Mindestmaß an Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffs in Frage. Es gibt verschiedene Gründe, warum Daten aus einem anderen Land früher vorliegen können. Denken Sie zum Beispiel an den mRNA-Impfstoff Spikevax der Firma Moderna, die in starker Konkurrenz zu Pfizer und BioNTech steht, und natürlich erstmal primär den US-Markt versorgt hat. Entsprechend spielte der Impfstoff zahlenmäßig in Deutschland eine deutlich untergeordnetere Rolle. Natürlich hat die STIKO dann die Daten zum Moderna-Impfstoff in den USA analysiert.

»Das war auch eine „Pandemie der Experten“ und ging einher mit einer überbordenden medialen Berichterstattung und vielen, mitunter verwirrenden, Individualmeinungen.«

Oder nehmen Sie den Impfstoff Vaxzevria von AstraZeneca, der in England entwickelt und dort umfangreich eingesetzt wurde, sodass frühzeitig Real-World-Ergebnisse vorlagen. Vaxzevria wurde von der STIKO zügig empfohlen, nämlich Ende Januar 2021.

Schließlich gibt es Länder wie Israel, in denen sehr schnell geimpft wurde und Daten zur gesamten Bevölkerung vorlagen – einfach weil es ein überschaubarer geografischer Raum ist. Wenn wir als STIKO dann eine Empfehlung aussprechen, beobachten wir selbstverständlich

weiter, was in Deutschland passiert. Dass wir also auf Kosten anderer Länder abwarten, ist aus meiner Sicht zu kurz gegriffen. Nur: Wenn Daten aus anderen Ländern kurzfristig zu erwarten sind, dann ist es legitim, diese auch für eine nationale Empfehlung zu berücksichtigen.

Die STIKO ist keine Zulassungsbehörde, sie kann eine Impfung weder erlauben noch verbieten. Wieso gibt es aber Ärzte, die die neu angepassten Impfstoffe grundsätzlich nicht Menschen unter 60 Jahren geben wollen und sich auf die STIKO berufen?

Bogdan » Hier liegt ein Missverständnis vor. Die STIKO empfiehlt für immungesunde Menschen unter 60 Jahren derzeit keine zweite Auffrischimpfung. Wenn hingegen eine Indikation für eine Auffrischimpfung vorliegt, dann ist präferentiell ein Omikron-adaptierter Impfstoff einzusetzen. Natürlich kann auch ein Mensch unter 60 Jahren eine zweite Auffrischimpfung erhalten. Diese ist laut STIKO in jedem Fall indiziert, wenn zum Beispiel eine Erkrankung vorliegt, durch die das Risiko für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion steigt. Hierzu haben wir Beispiele genannt, aber keine umfassenden Listen erstellt, da diese immer unvollständig wären. Impfen ist am Ende immer auch eine individuelle Entscheidung, bei der die jeweilige Lebenssituation und Krankheitsanamnese berücksichtigt werden muss. Dies ist die Aufgabe des behandelnden Arztes, die die STIKO niemals übernehmen kann.

Leider haben die Corona-Impfungen auch bei einigen Menschen einen schlechten Ruf bekommen, die sonst große Befürworter von Impfungen sind. Ihr Tenor ist, die Impfung bringe ja ohnehin nichts. Tatsächlich waren über den Sommer hinweg einige Menschen sogar zweifach an COVID-19 mit der Omikron-Variante erkrankt, obwohl sie die empfohlenen drei Impfungen hatten.

Bogdan » Das ist ein wichtiger Punkt. Es ist selbst bei Ärzten noch nicht universell angekommen, dass wir zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und der COVID-19-Erkrankung unterscheiden müssen. Primäres Ziel der COVID-19-Impfung ist es, schwere Atemwegserkrankungen und systemische Manifestationen zu verhindern, die bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 um ein Vielfaches häufiger auftreten als bei anderen endemischen Coronaviren. Mit einem Impfstoff, der intramuskulär in den Oberarm injiziert wird, löst man wie erwartet keine starke Schleimhautimmunität aus. Natürlich können Sie auch nach drei, vier oder sogar fünf Impfungen noch eine lokale Infektion mit Schnupfen, Halsschmerzen und Fieber bekommen oder asymptomatisch infiziert werden. Aber

schwere Manifestationen wie Pneumonien und Gefäßverschlüsse sind unwahrscheinlich. Somit sind die Impfstoffe im Hinblick auf das eigentliche Impfziel trotzdem sehr gut wirksam. Das muss man den Menschen einfach besser vermitteln, denn sonst läuft man genau in das von Ihnen geschilderte Problem hinein.

»Es ist selbst bei Ärzten noch nicht universell angekommen, dass wir zwischen einer SARS-CoV-2-Infektion und der COVID-19-Erkrankung unterscheiden müssen.«

Ein weiterer Aspekt ist, dass sich SARS-CoV-2 im Gegensatz zu anderen Viren wie zum Beispiel dem Masernvirus schnell verändert und weiterentwickelt. Wie schnell sich neue Varianten ausbreiten, haben wir alle mitbekommen. Omikron ist äußerst infektiös, wird leicht weitergegeben und entzieht sich teilweise der Immunantwort. Die gute Nachricht: Der Impfschutz vor schweren Verläufen ist weiterhin gegeben.

Alle schauen auf die neutralisierenden Antikörper. Dabei erkennen T-Zellen ja auch Abschnitte im Spike-Protein, die funktionell weniger relevant sind und daher noch immer durch die ursprüngliche Impfung abgedeckt werden. Zwar verhindern sie nicht die Vermehrung des Virus auf der Schleimhaut, sorgen aber dafür, dass es von dort aus bei den meisten geimpften Menschen keinen größeren Schaden anrichtet. Und auch die Interferon-Antwort scheint schneller zu erfolgen, wenn man geimpft ist.

Bogdan » Ja, das wird immer wieder vergessen. Die T-Zellen sind die Komponente für die systemische Viruskontrolle und die Verhinderung schwerer Infektionen. Im Moment sehen wir Variabilität im Spike-Protein in dem Abschnitt, der für das Andocken an den ACE2-Rezeptor verantwortlich ist. Mutationen in diesem Bereich mindern die Wirksamkeit der impfinduzierten neutralisierenden Antikörper. Aber die T-Zell-Antwort ist davon bisher Gott sei Dank nicht betroffen.

Darüber hinaus kommt die angeborene Immunität in der öffentlichen Diskussion zu kurz. Sie ist der Hauptgrund, warum Kinder mit einer SARS-CoV-2-Infektion im Allgemeinen gut zurechtkommen. Natürliche Killerzellen und Typ-1-Interferone sind hervorragend geeignet, auf lokaler Ebene eine Virusinfektion zu kontrollieren.

Doch es gab gerade im Hinblick auf Kinder viel Kritik, dass diese nicht ausreichend vor der Infektion und damit verbundenen Folgeschäden geschützt werden. Auch Ihre aktuelle Impfpflicht sieht für gesunde Kinder unter fünf Jahren nach wie vor keine Impfung vor.

Bogdan » Für Kinder unter 5 Jahren hat die EMA gerade erst am 17. Oktober eine Empfehlung für die Zulassung der mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax ausgesprochen. Entsprechend konnte es hier noch keine STIKO-Aussage geben. Was Kinder ab fünf Jahren anbelangt, so hat die STIKO von Anfang an zwischen immungesunden und immunkompromittierten Kindern bei ihren Impfpfehlungen unterschieden. Für Kinder mit Risiken hatten wir frühzeitig eine Impfpflicht rausgegeben, nämlich sobald der Impfstoff für die entsprechende Altersgruppe zugelassen war.

In seltenen Fällen können auch immungesunde Kinder eine systemische Manifestation in Form eines inflammatorischen Syndroms nach einer SARS-CoV-2-Infektion entwickeln, das Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) oder Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS), welches klinisch dem Kawasaki-Syndrom nach anderen Virusinfektionen ähnelt, in der überwiegenden Anzahl von Fällen aber ausheilt. Was die eigentliche COVID-19-Erkrankung anbelangt, so war von Anfang an klar, dass das Lebensalter der wichtigste Risikofaktor für einen schweren Infektionsverlauf neben der Immunkompromittierung ist. Hier lautet die gute Nachricht, dass mit Blick auf SARS-CoV-2 in Deutschland bei Kindern ohne Vorerkrankungen nur wenig Hospitalisierungen und kaum Todesfälle beobachtet wurden.

Allerdings gehen einige Mediziner davon aus, dass ein bis zehn Prozent der Kinder selbst nach milden oder asymptomatischen Verläufen ein Long-COVID-Syndrom entwickeln.

Bogdan » Ehrlich gesagt weiß ich nicht, aus welcher validen Untersuchung diese Zahl stammen soll, da gerade bei den pädiatrischen Untersuchungen meist eine nicht-infizierte Kontrollgruppe fehlte. Zudem muss man sich vergegenwärtigen, dass der Begriff „Long-COVID“ in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich benutzt wird und vor allem nicht klar von einem Post-COVID-Syndrom (PCS) abgegrenzt wird. Laut WHO ist ein PCS ein Symptomenkomplex, der drei Monate nach Diagnose einer COVID-19-Erkrankung noch besteht und mindestens noch zwei weitere Monate andauert. Long-COVID ist hingegen als eine verzögerte Konvaleszenz zu verstehen mit Symptomen, die bis zu zwölf Wo-



Foto: Towfiq barbhuiya/Unsplash

chen nach Diagnosestellung anhalten können. Danach würde jemand, der nach einer SARS-CoV-2-Infektion drei Monate lang Reizhusten hat und sich ansonsten wohlfühlt, bereits in die Long-COVID-Kategorie fallen. Da Reizhusten nach vielen viralen Atemwegsinfektionen ein bekanntes klinisches Phänomen ist, sollte man meines Erachtens bei Beschwerden ohne Krankheitswert sehr vorsichtig mit der Vergabe der Diagnose Long-COVID sein. Anders verhält es sich bei schweren systemischen Manifestationen wie einem über mehr als zwölf Wochen anhaltenden Chronischen Fatigue-Syndrom, wo Menschen komplett ihre Leistungsfähigkeit verlieren und somit in die PCS-Kategorie fallen.

»Wir müssen die Balance finden zwischen einer individuell wünschenswerten hybriden Immunität und der Aufrechterhaltung der gesellschaftlichen Arbeitsfähigkeit.«

Muss denn ein gesunder Mensch, der nach den STIKO-Empfehlungen geimpft ist, noch Angst vor SARS-CoV-2 haben? Es gilt ja nach wie vor der Rat, nicht leichtfertig eine Infektion zu riskieren. Andererseits heißt es: Nur wenn die gesamte Bevölkerung immer wieder mit dem Virus in Kontakt kommt, kommen wir aus der pandemischen Situation heraus.

Bogdan » Eine hybride Immunität ist vorteilhaft, was inzwischen durch eine ganze Anzahl von Arbeiten gezeigt wurde. Wer zum Beispiel grundimmunisiert war und danach eine

Infektion hatte, steht immunologisch besser da als jemand, der nur infiziert oder nur geimpft war – zumindest im Hinblick auf die neutralisierenden Antikörper gegen das Spike-Protein.

Sie müssen aber andererseits bedenken, dass auch leichte oder mittelschwer verlaufende Infektionen, wenn sie in großer Zahl auftreten, bedeutsame Folgen haben können. Im Münchener Raum hatten wir diese Situation nach dem Oktoberfest. Wenn auf einen Schlag zum Beispiel tausend Mitarbeitende im regionalen Gesundheitswesen infektionsbedingt ausfallen, haben wir ein riesiges Problem. Wir müssen also die Balance finden zwischen einer individuell wünschenswerten hybriden Immunität nach Infektion einer geimpften Person und der Aufrechterhaltung der gesellschaftlichen Arbeitsfähigkeit. Gerade jetzt im Herbst und Winter, wo auch noch weitere Atemwegserreger zu erwarten sind, wird es aus diesem Grund unverändert auf die Benutzung von Masken in Innenräumen mit hoher Menschendichte und verantwortungsvolles Handeln ankommen.

Bei den an die Omikron-Variante adaptierten mRNA-Impfstoffen macht die STIKO keinen Unterschied zwischen den BA.1- und den BA.4/5-Impfstoffen, obwohl anzunehmen ist, dass aktuell eher BA.4/5 ratsam wäre. Für wen sind nun diese Impfstoffe sinnvoll? Und wer sollte die bisherigen monovalenten Impfstoffe bevorzugen?

Bogdan » Zugelassen sind die adaptierten Impfstoffe derzeit nur für die Boosterung und nicht für die Grundimmunisierung. Damit ist automatisch klar, dass die STIKO sich auch nur der Frage der Boosterung gewidmet hat. Bei den zugelassenen adaptierten Impfstoffen handelt es sich um sogenannte bivalenten Impfstoffe. Das bedeutet, es wird zusätz-

lich auch noch mit der mRNA des Spike-Proteins der Ursprungsvariante immunisiert. Das ist ein wichtiger Aspekt, denn auf diese Weise verstärken Sie die präexistente Immunantwort nach Grundimmunisierung und induzieren zugleich noch eine Antwort gegen die Omikron-Variante. Die Empfehlung der STIKO lautet nun, jeden, der eine Booster-Impfung bekommen sollte, vorzugsweise mit dem adaptierten Impfstoff zu immunisieren. Zwischen BA.1 und BA.4/5 haben wir deswegen nicht differenziert, weil wir verhindern wollten, dass Menschen auf einen vermeintlich besseren Impfstoff warten, obwohl sie längst die Indikation für eine Booster-Impfung aufweisen. Wenn jemand mit dem BA.1-adaptierten Impfstoff geimpft wird, macht sich das auch gegenüber BA.4/5 positiv bemerkbar. Ein anderer Grund, warum wir nicht präferenziell den BA.4/5-adaptierten Impfstoff empfohlen haben, ist die Datenlage. Denn die ist doch sehr dünn.

Während zu BA.1 auch immunologische Daten vom Menschen vorliegen, hat man BA.4/5 nur an Mäusen untersucht. Das finden viele schwer nachvollziehbar.

Bogdan » Im Endeffekt ging es um den Nachweis der Immunogenität. Fragen Sie mich

nicht, warum das für BA.4/5 nicht gemacht wurde. Aus meiner Sicht hätte auch hier ein Immunogenitätsnachweis beim Menschen vorliegen können. Im Jahr 2020 begann die klinische Testung der Impfstoffe Ende Juni/Anfang Juli, also rund sechs Monate nach Beschreibung der SARS-CoV-2-Sequenz. Warum es jetzt nach dem Auftreten der hochinfektiösen Omikron-Variante neun Monate dauerte, diesen adaptierten Impfstoff zur Verfügung zu stellen, erschließt sich mir nicht. Und warum es nicht möglich war, die Immunogenität von BA.4/5 zum Zeitpunkt der Zulassung mit humanen Daten zu unterfüttern, weiß ich auch nicht.

Wichtig ist aber, dass die Impfung überhaupt stattfindet. Wer dringend eine Booster-Impfung braucht, profitiert sogar deutlich vom bisherigen Impfstoff gegen den Wildtyp. Denn auch der bietet den erforderlichen systemischen Schutz vor schwerer Infektion, auch mit den Omikron-Varianten.

Warum braucht es überhaupt ein Zulassungsverfahren für einen Impfstoff, der nur leicht angepasst ist? Die mRNA ist doch nicht gefährlicher, nur weil ein paar Basen ausgetauscht sind. Mit der Influenza haben wir dagegen jährlich vergleichsweise stark veränderte Antigene, die verimpft werden.

Bogdan » In der Tat handelt es sich molekular nur um eine geringfügige Änderung. Der Nachweis, dass die modifizierte mRNA die gewünschte verbesserte Immunantwort gegenüber der zugrundeliegenden Virusvariante auslöst, sollte aber dennoch beim Menschen erbracht werden. Die Zulassung und Empfehlung eines Impfstoffs, der nur auf Mausdaten basiert, sollte die absolute Ausnahme bleiben. Denn eine Inzuchtmaus ist nicht mit einer heterogenen menschlichen Studiengruppe vergleichbar. Zwar gibt es keinen anderen Impfstoff, der immunologisch jemals so intensiv begleitet wurde wie die COVID-19-mRNA-Vakzine, was unter anderem auch an den heute verfügbaren Methoden liegt. Dennoch befinden wir uns immer noch in einer frühen Phase der Anwendung von mRNA-Impfstoffen zur Infektionsbekämpfung – auch wenn mittlerweile Milliarden von Impfdosen verabreicht wurden.

Bei der Influenza-Impfung schauen wir hingegen auf Jahrzehnte zurück. Im Übrigen besteht bei Veränderungen im codierten Impfstoffprotein grundsätzlich das Risiko, dass unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, die aufgrund ihrer extremen Seltenheit allenfalls in der Postmarketing-Anwendung erkannt werden kann.

Interview: Mario Rembold (6. und 23.10.22)

DAS PASSENDE GERÄT FÜR IHRE INDIVIDUELLE ANWENDUNG



Mikrobiologische Sicherheitswerkbank

- FASTER SafeFAST Premium
- Energieverbrauch <84,4 W
- Motorisierte & aufklappbare Frontscheibe
- Geräuschpegel <42,5 dB(A)

Ultra-Tiefkühlschrank -86 °C

- Haier Premium | 579 Liter
- Energieverbrauch 7,5 kWh
- Hocheffiziente & höchst zuverlässige Kühlkompressoren
- Geräuschpegel 43,5 dB(A)

„Hinsichtlich grüner Gentechnik stecken wir in einer Zwickmühle“



Geld für gentechnisch veränderte Organismen? Die Deutsche Kreditbank (DKB) schließt das aus.
Foto: AdobeStock / Andrii Yalanskyi

Die Deutsche Kreditbank (DKB) hat sich laut Selbstdarstellung der Nachhaltigkeit verschrieben. Und schließt daher gentechnisch veränderte Organismen (GVOs) explizit aus ihrem Finanzierungs-Portfolio aus. Laborjournal sprach daher mit Andreas Gruber, Leiter Public Affairs & Nachhaltigkeit der DKB – über die pauschale Ablehnung grüner Gentechnik, überholte GVO-Narrative und neue Erkenntnisse.

Mit einem Geschäftsvolumen von 3,8 Milliarden Euro finanziert die Deutsche Kreditbank AG (DKB) aktuell rund 6.000 Landwirte und Landwirtinnen. Dabei stellt sie das Thema Nachhaltigkeit ganz oben an. Auf ihrer Website erklärt die DKB, was das konkret für sie bedeutet: „Deswegen schließen wir die Finanzierung von Atomkraftwerken, Rüstungsgütern, gentechnisch veränderten Organismen, Pornografie, Prostitution und illegalem Drogenhandel aus.“ GVOs rangieren also neben Pornos, Drogen und Waffen? Und haben in einer Diskussion über Nachhaltigkeit nichts zu suchen?

Ein kurzer Blick auf die Fakten. Nach mehr als dreißig Jahren Sicherheitsforschung sind sich alle Wissenschaftsorganisationen, das Bundesministerium für Bildung und Forschung und auch die Europäische Kommission einig: Gentechnisch veränderte (GV-) Pflanzen sind ebenso sicher wie herkömmlich gezüchtete Kulturpflanzen. Zudem hängen geltende GVO-Rechtsvorschriften dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn heute Jahrzehnte hinterher. Laut EU-Kommission im April 2021 muss die Rechtslage dringend re-

formiert werden (mehr dazu in LJ 04/20: 14-17 und LJ 12/21: 38-40).

Im Widerspruch zur wissenschaftlichen Evidenz steht allerdings die öffentliche Meinung. Laut einer Umfrage des Umweltinstituts München im September 2021 befürworten sechzig Prozent der deutschen Bevölkerung das derzeitige Anbauverbot von GV-Pflanzen in Deutschland. Auch in der Naturbewusstseinsstudie 2019 des Bundesumweltministeriums findet Gentechnik in der Landwirtschaft bei 81 Prozent der Befragten keine Billigung. Bestätigen Forschungstreibende, dass gentechnische Verfahren sicher sind, vertrauen ihnen nur 36 Prozent der Bevölkerung.

Warum haben Befürworter grüner Gentechnik einen derart schlechten Ruf? Wieso legen öffentliche Narrative wenig Wert auf wissenschaftliche Evidenz? Wieso verteufeln öffentliche Institute GVOs im Nachhaltigkeitskontext?

Einen Schlüsselfaktor förderte kürzlich eine vom Gaterslebener Pflanzenbiotechnologen Robert Hoffie angeregte Twitter-Diskussion zu Tage. Er hatte nachgefragt, warum genau

die DKB gentechnisch veränderte Organismen als ebenso wenig finanzierungswürdig einstuft wie Prostitution und illegalen Drogenhandel. Über den Tweet stolperte Thomas Ott, Professor für Zellbiologie an der Universität Freiburg. Seit vielen Jahren forscht er zu den molekularen Mechanismen, die symbiotische Pflanzen-Mikroben-Interaktionen und besonders intrazelluläre Infektionen steuern – natürlich auch mit GV-Pflanzen. Kurzerhand schrieb er die Bank direkt an und wies auf den möglichen Beitrag von GVOs zu einer umweltfreundlichen und klimaangepassten Nahrungsmittelproduktion hin. Prompt erhielt er von Andreas Gruber, Leiter Public Affairs & Nachhaltigkeit der DKB, eine Einladung als Diskussionspartner zum DKB Sustainable Finance Board Meeting im September 2022. Mit 150 Teilnehmern aus allen Geschäftsbereichen dient es der DKB als zentrale Austauschplattform zum Thema Nachhaltigkeit.

Konnte ein Pflanzenforscher wie Thomas Ott bei einem öffentlichen Kreditinstitut wie der DKB etwas bewegen? *Laborjournal* fragte bei Andreas Gruber nach:

Laborjournal: Für viele in der Wissenschaftswelt ist es ein Schock, dass Kreditinstitute gentechnisch veränderte Organismen gleichsetzen mit Rüstungsgütern, Pornografie, Prostitution und illegalem Drogenhandel. Was sind Ihre Gründe?

Gruber » Diese Darstellung auf der DKB-Website ist unglücklich verkürzt und aus ihrem Kontext gerissen. Wenn wir landwirtschaftliche Betriebe, die gentechnisch veränderte Pflanzen anbauen, von unseren Finanzierungen ausschließen, halten wir uns damit lediglich an die geltenden Vorgaben: In Deutschland dürfen GVOs aktuell nicht kommerziell angebaut werden. Das ist der eigentliche Kontext. Wir vergleichen Gentechnik also nicht mit Pornografie und Glücksspiel.

Zwischen roter Gentechnik in der Medizin und grüner Gentechnik in der Landwirtschaft besteht für die DKB also kein Unterschied?

Gruber » Doch, natürlich. Die Aussagen auf unserer Website sind auf unsere Kundengruppe „Landwirtschaft und Ernährung“ bezogen, weil wir in erster Linie dort Berührungspunkte mit dem Thema Gentechnik haben.

Genau diese unterschiedliche Behandlung von roter und grüner Gentechnik ist es aber, was in der Wissenschaftswelt auf Unverständnis stößt. Die Technologie in beiden Disziplinen ist identisch mit all ihren Nutzen und Risiken. Doch einmal heißt es „Safe, wollen wir! Rettet schließlich Leben“, dann ist es aber auch wieder „Teufelswerk“.

»Wir halten uns an die gesetzlichen Vorgaben und finanzieren keine Gentechnik im Ackerbau.«

Gruber » Ich kann nachvollziehen, dass man da verzweifeln kann. Natürlich begrüßt die DKB Wissenschaft und Forschung. Gerade in Zeiten von Klimawandel und Hungerkrisen bietet Gentechnik vielleicht eine mögliche Antwort. Doch als Bank müssen wir das ein Stück weit anders sehen und vor allem gesetzliche Rahmenbedingungen einhalten. Das schließt aber ein kritisches Hinterfragen nicht aus.

Sie „müssen“?

Gruber » Aus mehreren Gründen. Den Entschluss, keine Kredite im Zusammenhang mit GVOs zu vergeben, haben wir in enger Abstimmung mit den Kolleginnen und Kollegen aus unserem Landwirtschaftsbereich – darunter auch viele Agraringenieure – getroffen. Sie betreiben rund 6.000 landwirtschaftliche Betriebe als Kunden und sagen klar: In Deutschland werden schon seit zehn Jahren keine gentechnisch veränderten Pflanzen mehr kommerziell angebaut. Wir halten uns an die gesetzlichen Vorgaben und finanzieren keine Gentechnik im Ackerbau. Zwar setzen die von uns finanzierten Landwirte teilweise GVOs als Futtermittel ein, dürfen sie aber nicht auf ihren landwirtschaftlichen Flächen anbauen. Sie sehen weder die Notwendigkeit noch die Absatzmöglichkeiten dahinter. Warum? Weil es große Vorbehalte der Endverbraucher gibt. Schließlich müssen unsere Landwirte ihre Erzeugnisse irgendwo verkaufen.

Was sind die anderen Gründe?

Gruber » Die DKB hat sich seit Jahrzehnten dem Thema Nachhaltigkeit verschrieben. Wir finanzieren erneuerbare Energien mit ei-

COVID-19 Testing Solutions

Everything from Sample Collection to Results

Quick SARS-CoV-2 rRT-PCR Workflow

COVID-19 Testing for Wastewater



Sample Collection in DNA/RNA Shield™

Cat. # R1210, R1210-E, R1107, R1107-E, R1109, R1109-E

- Efficient pathogen inactivation
- Protect RNA in samples at ambient temperature
- Automation and RNA purification kit compatible



RNA Extraction using the Quick-DNA/RNA™ Viral MagBead Kit

Cat. # R2140, R2141, R2140-E, R2141-E

- Quality RNA for RT-qPCR, NGS, etc.
- Automation-ready



COVID-19 Detection using the Quick SARS-CoV-2 rRT-PCR Kit

Cat. # R3013, R3013-1K, R3013-10K

- Highly sensitive SARS-CoV-2 rRT-PCR detection
- Simple one-step master mix setup



COVID-19 Detection in Wastewater using the Zymo Environ™ Water RNA Kit

Cat. # R2042

- Enhanced viral enrichment; get 8x more viral RNA
- Pathogen inactivation for safe handling
- PCR inhibitors removed in one spin
- ≥ 6 µl elution improved limit of detection



Learn more at www.zymoresearch.de/pages/covid-19-efforts



www.zymoresearch.de



sales@zymoresearch.de



+49 761 600 6871 0

nem Kreditvolumen von zwölf Milliarden Euro. Im Nachhaltigkeitsrating ISS-ESG wurden wir zum 7. Mal in Folge als Branchenführer unter mehr als 270 Banken ausgezeichnet. Daran werden wir seitens der Öffentlichkeit gemessen und müssen auf Nichtregierungsorganisationen und Ratingagenturen Rücksicht nehmen. Und deren Umfragebögen haken klar nach: „Hat die DKB grüne Gentechnik ausgeschlossen?“ Wenn wir kein „Ja“ ankreuzen, handelt es sich um öffentliche Kritik und mein Nachhaltigkeitsteam beantwortet über Wochen kritische Kundenanfragen. Wir stecken da in einer Zwischmühle.

»Uns spiegelten bisher nur NGOs und kritische Privatkunden wider, dass sie einen Verzicht auf grüne Gentechnik erwarten.«

Die Europäische Kommission kam 2014 auf Basis von 400 unabhängigen EU-finanzierten Studien zu dem Schluss, dass GVOs unbedenklich sind. Im April 2021 erklärte sie, geltende GVO-Rechtsvorschriften seien dringend reformbedürftig. Dennoch gewichten Banken die Meinung von NGOs stärker als die Sichtweise der Europäischen Kommission? Warum?

Gruber » Das Argument spiele ich zurück: Warum dürfen GVOs in Deutschland dann nicht angebaut werden?

Lobbyismus-Umfragen zeigen auf, dass bestimmte Umweltorganisationen als zentrale Meinungsbildner fungieren – fernab ihnen widersprechender Forschungsergebnisse und unabhängiger Risikoeinschätzungen. Politische Entscheidungsträger schlagen sich auf ihre Seite, um nicht als „gekauft von der Industrie“ und „gleichgültig gegenüber der Umwelt“ gebrandmarkt zu werden. Welche moralische Verantwortung sehen Sie bei der DKB, durch Ihre Kreditvergabe Kapital in bestimmte Wirtschaftszweige zu lenken?

Gruber » Wer Finanzströme lenkt, hat natürlich ethische Verantwortung. Unsere hohe moralische Messlatte sieht man beispielsweise an unserer umfangreichen Finanzierung erneuerbarer Energien. Doch im Bereich grüne Gentechnik haben wir ehrlich gesagt noch nie so einen intensiven Dialog wie den mit Herrn Professor Ott geführt.

Wie kann das sein, wenn die DKB doch eine der führenden Banken Deutschlands im Bereich Landwirtschafts- und Nachhaltigkeitsfinanzierung ist?

Gruber » Tatsächlich spiegelten uns bisher nur NGOs und kritische Privatkunden wider, dass sie einen Verzicht auf grüne Gentechnik erwarten. Die Twitter-Diskussion war das erste Mal, dass sich Gentechnik-Befürworter direkt an uns wandten.

Vorhin erwähnten Sie DKB-interne Agraringenieure. Die sollten doch Überblick über die Fakten haben?

Gruber » Natürlich. Aber die kennen eben auch die gesetzliche Lage in Deutschland. Die DKB kann nur finanzieren, was erlaubt ist. Dieser ganze Diskurs ist also theoretisch. Und da kann ich unserem Landwirtschaftssegment nicht böse sein, wenn eine Scheindiskussion nicht ganz oben auf der Agenda steht. Dennoch hat es uns die Augen geöffnet, dass sich Gentechnik-Befürworter und aktiv Forschungstreibende bei uns zu Wort gemeldet haben.

Welche Strategien verfolgt die DKB dahingehend in Zukunft?

Gruber » Klar können wir uns nicht immer hinter die gesetzlichen Position zurückziehen. Der gesetzliche Rahmen kann sich schließlich ändern. Deshalb bemühen wir uns stärker, beide Seiten der Medaille zu hören. Entsprechend dankbar waren wir für die Kritik an der Aussage auf unserer Website und haben Professor Ott für eine Präsentation im DKB Sustainable Finance Board Meeting eingeladen.



Andreas Gruber

Foto: DKB

Zu welchen Ergebnissen führte der Austausch?

Gruber » Herr Ott skizzierte den globalen Mehrwert, den grüne Gentechnik haben kann, vor allem im globalen Süden, aber sicher auch

in Deutschland. Wir haben viel hinzugelernt und wollen in Zukunft intensiver mit der wissenschaftlichen Seite sprechen.

Warum war eine faktenbasierte Sicht nicht überhaupt der Startpunkt für Ihre interne Diskussion?

Gruber » Die gesetzliche Lage und die Präsenz der kritischen Seite waren der Startpunkt – wie ja bereits erörtert. Übrigens haben wir in unseren Anlage- und Finanzierungsgrundsätzen bis vor zwei Jahren gar nicht mit Ausschlusslisten gearbeitet. Wir haben jedoch zur Kenntnis genommen, dass der kritischen Öffentlichkeit ein Positivkonzept – Welche Kundengruppen finanziert die DKB? – nicht ausreicht und sie klare und eindeutige Ausschlüsse von einer Bank einfordert.

»Wissenschaft sollte sich öffentlich mehr zu Wort melden, gern auch kritisch in unsere Richtung.«

Mit welchen NGOs sind Sie in Kontakt?

Gruber » Wir pflegen einen kontinuierlichen Austausch mit dem WWF, mit Urgewald, mit GermanWatch und mit Facing Finance e. V., um nur einige zu nennen. Hier wird uns sehr deutlich gespiegelt, was wir aus deren Sicht ausschließen sollten. Dabei reicht es nicht mehr aus, all das Positive unserer Finanzierungsarbeit zu betonen. Und das nimmt skurrile Züge an. Beispielsweise hat die DKB eine Finanzierung von Walfang ausgeschlossen, obwohl Walfang in unserem Geschäftsgebiet Deutschland gesetzlich verboten ist und null derartige Kunden existieren.

Wie wird sich die DKB in Bezug auf grüne Gentechnik weiterentwickeln?

Gruber » Wir überarbeiten gegenwärtig unsere Anlage- und Finanzierungsgrundsätze und natürlich auch deren Kurzzusammenfassung. Am gesetzlichen Rahmen müssen wir uns natürlich weiterhin orientieren. Gern steigen wir mit dem Wissen von Professor Ott aber in eine kritischere Diskussion mit NGOs ein.

Was wünschen Sie sich dahingehend von der Wissenschaftswelt?

Gruber » Eben das, was Professor Ott getan hat. Wissenschaft sollte sich öffentlich mehr zu Wort melden, gern auch kritisch in unsere Richtung. Noch besser wäre es, wenn Forschungstreibende direkt mit NGOs kommunizierten. Denn das würde sich perspektivisch auch auf unsere Kunden weitertragen.

Gespräch: Henrik Müller



Erlebnisse einer TA

Fette Spannung

Ich sitze vor dem Abzug und starre hinein.

Dort drinnen tobt mehr Spannung als in so manchem Fernsehkrimi. Obgleich die Handlung nicht gerade übermäßig Action-geladen ist. Keine spektakulären, explosionsträchtigen Synthesen, sondern die Pilotfolge meiner neuesten Produktion mit dem Titel „Die Trennung der Lipide“ aus dem Genre „Dünnschichtchromatografie.“ In den Hauptrollen: Lipidproben gewonnen aus Filamenten von *Anabaena sp.*

Was mich so fesselt, ist also im Grunde nichts als eine grünbraune Linie, die in einem Glaskasten unter dem Abzug eine quadratische, weiße Platte emporkriecht.

Dünnschichtchromatografie (DC) habe ich zuletzt in der Berufsschule gemacht. Damals bekamen wir eine Filmdose (ja, die gab es damals noch!) mit einem geheimnisvollen Dreierlei aus Streichfetten oder Ölen mit der Anweisung überreicht: „Finden Sie heraus, um welche Fette es sich handelt.“ Dafür mussten wir das Ergebnis unserer DC mit den archivierten Chromatogrammen diverser Fette und Öle abgleichen. Genauso wie bei einem Fingerabdruck im Krimi.

Unermüdliche Lauffront

Hinter der Abzugsscheibe arbeitet sich die grünbraune Lauffront unermüdlich weiter die Platte hoch. Da ich nebenher andere Aufgaben erledige, kann ich nicht jede Minute vor der Scheibe kleben, werfe aber im Vorbeigehen immer wieder einen Blick in den Abzug.

Es klappt und ist spannender als damals in der Berufsschule, obwohl oder gerade weil ich diesmal ganz

genau weiß, aus welchem Organismus das analysierte Lipidgemisch gewonnen wurde – schließlich habe ich diese Arbeit selbst gemacht. Habe eigenhändig das Gemisch aus Lösungsmitteln auf meine kleinen Schützlinge pipettiert und die so aus ihnen gewonnenen Lipide im Argonstrom getrocknet.

Heute geht es auch gar nicht um die Art der in meiner Probe enthaltenen Lipide, sondern deren Zusammensetzung.

Grünbraunes Finale

Der Reiz des Unbekannten ist demnach hinfällig. Dennoch kann ich mich kaum von dem Anblick unter dem Abzug losreißen, wo sich gerade die Pilotfolge von „Trennung der Lipide“ ebenso unaufhaltsam ihrem Finale nähert wie die grünbraune Lauffront der Oberkante. Es wird Zeit, die DC-Platte aus dem Lösungsmittel zu nehmen und die weiteren Schritte zur Entwicklung des Chromatogramms einzuleiten.

Welche Fette ich damals in der Berufsschule zugeteilt bekam, weiß ich heute nicht mehr (ich glaube, Leinöl war dabei), aber unmöglich habe ich dem Ergebnis damals ebenso entgegengefeibert wie heute.

Man baut eine viel intensivere Beziehung zu seinen Proben auf, wenn man ihren Entstehungsprozess miterlebt und sie eigenhändig isoliert hat. Und zwar aus Organismen, in deren Anzucht man zuvor vierzehn Tage Arbeit investiert, denen man zwei Wochen beim Wachsen und Reifen assistiert, etwas vorgesungen und sie sogar mit Extranitrat gefüttert hat.

Das erzeugt richtig fette Spannung.

Maike Ruprecht

Sind Sie TA?

Gehen Sie genauso mit offenen Augen durchs Leben und entdecken in Ihrem Laboralltag Besonderheiten wie unsere TA Maike Ruprecht?

Falls Sie ebenfalls einen humorigen Blick auf die wirklichen Probleme des TA-Daseins haben und schon immer mal darüber schreiben wollten: Vielleicht möchten Sie sich künftig in unserer TA-Rubrik versuchen?

Kontakt:
redaktion@laborjournal.de





Einsichten eines Wissenschaftsnarren (51)

Candide oder der Überoptimismus in der Nutzen-Schaden-Rechnung klinischer Studien!

Was herauskommt, wenn Experten vor dem Start klinischer Studien den zu erwartenden Nutzen gegen die Risiken abwägen, erweist sich oft als mangelhaft. Doch nicht nur das.

Haben Sie schon mal an einer klinischen Studie teilgenommen? Vielleicht sogar in der Königsklasse, einer randomisiert kontrollierten klinischen Studie (RCT)? Wenn ja, warum haben Sie da eigentlich mitgemacht? Wie haben Sie den Einschluss in die Studie erlebt? Hat man Ihnen nach Abschluss mitgeteilt, ob Sie im Placebo- oder Verum-Arm waren? Haben Sie erfahren, was am Ende herausgekommen ist? Welcher Erkenntnisgewinn unter Ihrer Mithilfe entstanden ist? Und wer eigentlich davon profitiert hat: eine zukünftige Generation von Patienten mit gleicher Diagnose – oder doch nur die Pharmaindustrie?

»Die Experten trafen solche Vorhersagen nur unwesentlich besser als ein Zufallsgenerator.«

Seit ihrer Entwicklung in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts bilden RCTs das Fundament des Wirksamkeitsnachweises von neuen Therapien in der modernen Medizin. Weil die Geschichte gelehrt hat, dass Patienten vor unethischen medizinischen Versuchen und Studien geschützt werden müssen, soll durch die Befolgung von forschungsethischen Prinzipien – wie etwa der Erklärung von Helsinki und des Belmont-Reports – sichergestellt werden, dass sich bei klinischen Prüfungen möglicher Nutzen und Schaden für die Studienteilnehmer die Waage halten. Dies schließt, besonders in der Frühphase klinischer Prüfung, die sogenannte „Equipoise“ ein – also die Unsicherheit der informierten medizinischen Fachwelt darüber, welche von zwei oder mehr möglichen Therapien die bessere ist. Wenn Experten vermuten, dass der Schaden überwiegt,

sollte man die Finger von einer Überprüfung lassen – wenn sie hingegen überwiegend einen Nutzen vermuten und diesen begründen können, wäre es unethisch, den Patienten diese Therapie im Rahmen der Randomisierung vorzuenthalten. So weit, so gut.

Die medizinischen Experten, die eine Studie planen, müssen also in der Lage sein, eine Equipoise festzustellen – also den möglichen Nutzen wie auch den Schaden der zu prüfenden Therapie mit einer gewissen Treffsicherheit vorhersagen zu können.

Aber wie gut sind die Experten – also mit der Materie vertraute Mediziner – wirklich darin? Egal, ob sie an einer Studie selbst beteiligt sind oder nur deren Erfolg vorhersagen sollen? Beunruhigenderweise haben alle Studien, die dies untersucht haben, gezeigt, dass Experten solche Vorhersagen entweder nicht oder nur unwesentlich besser treffen als ein Zufallsgenerator!

Hierfür kann es viele Gründe geben. Einer davon könnte sein, dass Kliniker in der frühen klinischen Prüfung (Phase I/II) die Aussagekraft von tierexperimentellen Studien überschätzen, die diesen Studien zugrunde liegen. Oder auch die Qualität und Robustheit der präklinischen Ergebnisse überbewerten. Dazu kommt aber auch der eigene „Bias“: Ein gewisses Wunsdenken, genährt von der Begeisterung für eine neue Therapie, die man vielleicht sogar selbst mitentwickelt hat, gepaart mit dem tief empfundenen Wunsch, dass die Ergebnisse künftig eine bessere Behandlung ihrer Patienten ermöglichen.

Dass die Experten die Nutzen-Risiko-Profile zu prüfender Medikamente derart schlecht und überoptimistisch einschätzen, sollte uns zumindest nachdenklich machen. Schließlich werden die Ethikkommissionen, die die ethische Unbedenklichkeit von Forschungsvorhaben am Menschen prüfen, ja gerade von diesen potenziell „überoptimistischen“ und schlecht schätzenden Individuen informiert. Zudem muss man sich fragen, ob „Equipoise“ nicht grundsätzlich auf der Strecke bleibt, wenn die Studiendurchführenden so großen Optimismus an den Tag legen.

Nun wird die Sache aber insbesondere dort nochmals verzwickter, wo über viele Jahre zwar Hunderte von klinischen Studien durchgeführt wurden, aber nur wenige oder gar keine davon erfolgreich waren. Das ist zum Beispiel bei der Suche nach neuen Schlaganfall-Therapien der Fall, aber auch bei der Alzheimer'schen Erkrankung. Die bisherige Erfolglosigkeit der klinischen Prüfungen in diesen Feldern erniedrigt ja massiv die (Vortest-) Wahrscheinlichkeit, mit den nächsten Studien Erfolg zu haben.

Zudem dürfen wir auch nicht vergessen, dass viele der zu prüfenden Therapien Nebenwirkungen haben, die sehr schwer sein kön-



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

nen. Daher muss man durchaus befürchten – und das sagt nicht nur der Narr (Literatur wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>) –, dass Studienpatienten bei solch „schwierigen“ Diagnosen womöglich sogar besser dran sind, wenn sie in den Placebo-Arm randomisiert werden. Dort bleiben sie wenigstens von den Nebenwirkungen verschont.

Wenn aber schon erfahrene Kliniker Schwierigkeiten bei der Risiko-Nutzen-Abschätzung von Prüftherapien haben, wie sieht das dann bei den Patienten aus? Sie werden beim Studieneinschluss im Aufklärungsgespräch ja von Ärzten informiert, die bei der Einschätzung von Nutzen und Risiko der Studienmedikation womöglich selbst schlecht abschneiden. Wer schon mal an einer Studie teilgenommen hat und Patienteninformation sowie Einwilligungserklärung inklusive Datenschutzerklärung unterzeichnet hat, die locker mal über zwanzig Seiten lang sein kann, wird sich überdies eines weiteren Problems bewusst sein. Selbst bei bestem Wissen, Willen und didaktischer Fähigkeit des einschließenden Arztes dürfte es den wenigsten Studienteilnehmern wirklich klar geworden sein, worauf sie sich da einlassen. Warum sie es trotzdem machen? Weil sie der Einschätzung und dem Ur-

teil des Arztes vertrauen! Und damit zeigt es sich wieder, wie sehr doch alles darauf beruht, dass der Studienarzt Nutzen und Risiken zuverlässig abschätzen kann.

»Ihr Altruismus zugunsten anderer Patienten wird durch Nichtpublikation zunichte gemacht.«

Umso dramatischer ist es deshalb auch, dass von einem nicht unerheblichen Teil der klinischen Studien nach deren Abschluss nie Ergebnisse publiziert werden – der Narr hat das auf diesen Seiten schon mehrfach angeprangert (zuletzt LJ 04/22: 24-26). Erst kürzlich offenbarte etwa eine Studie, dass rund ein Drittel der abgeschlossenen klinischen Studien in Deutschland nicht veröffentlicht wird. Oder nehmen wir ein aktuelles Beispiel aus der COVID-19-Behandlung: Die Ergebnisse der meisten klinischen Prüfungen des COVID-19-Medikaments Molnupiravir (Lagrevio) wurden nicht publiziert und sind auch nicht anders zugänglich. Trotzdem sind mit dem Medikament bisher 3,2 Milliarden US-Dollar um-

gesetzt worden. Die Patienten werden also schlimmstenfalls „doppelt“ betrogen: Ihr Altruismus zugunsten anderer Patienten wird durch Nichtpublikation zunichte gemacht.

Wenn es dann noch um eine schwerwiegende Erkrankung und eine akut zu fällende Entscheidung des Patienten geht, ob er an einer Studie teilnehmen soll, wird es noch viel problematischer. In einer noch unveröffentlichten Studie haben Kollegen von mir untersucht, ob Patienten mit akutem Schlaganfall, die vor dem Erhalt einer Standardtherapie (intravenöse Thrombolyse) nach allen Regeln der Kunst aufgeklärt wurden, sich nach 60 bis 90 Minuten noch an wichtige Details wie zum Beispiel mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen der Therapie erinnern können. Das Ergebnis war wenig überraschend: Nur eine Minderheit konnte das. Wer in einer dramatischen Lebensphase medizinischen Vorträgen zuhören und diese auch noch verstehen muss, wird zwangsweise Konzentrationsprobleme sowie Verständnis- und Erinnerungslücken entwickeln.

Vermutlich ist den meisten Studienpatienten klar, dass sie alleine schon wegen der Randomisierung keine Garantie haben, von der Studie persönlich zu profitieren. Denn es

DISPENSIEREN IN MIKROTITERPLATTEN JETZT KOSTENGÜNSTIG UND ZEITSPAREND



Revolutionäre
Kassettentechnologie
senkt Betriebskosten!

WELLJET Reagenziendispenser

Der **WELLJET**-Dispenser und der Plattenstapler bieten zusammen mit der **EasySnap™**-Dispensierkassette eine hervorragende Benutzerfreundlichkeit und Flexibilität für Anwendungen, die eine kostengünstige und präzise Reagenziendispensierung bei minimalem Platzbedarf erfordern.

Sparen auch Sie Zeit, Platz und Geld!



integra-biosciences.com

wird immer betont, dass die Wahrscheinlichkeit, das Studienmedikament zu erhalten, nur fünfzig Prozent ist. Die meisten Patienten machen dennoch mit, sie handeln damit bewusst altruistisch. Sie setzen auf einen möglichen Nutzen, den möglicherweise erst nachfolgende Patienten mit derselben Erkrankung genießen werden. Es stellt sich aber die Frage, ob Patienten wirklich die Risiken einer Studie einschätzen können – wie auch insbesondere die Last, die bei Studienteilnahme möglicherweise auf sie zukommt. Beispielsweise wird mittlerweile vor allem für Studien mit Krebspatienten in fortgeschrittenen Stadien die „time toxicity“ der Studienteilnahme problematisiert: Patienten verbringen unter Umständen relevante Lebenszeit mit Klinikaufenthalten – und das im Rahmen von Studien, die man ihnen eigentlich in häuslicher Umgebung wünscht.

In der Aufklärung über ihren persönlichen Nutzen von der Studienteilnahme erfahren Patienten stets: „Es ist möglich, dass Sie einen Nutzen aus der Behandlung ziehen – oder auch nicht.“ Sollte man ihnen aber nicht auch das mitteilen, was die Kliniker bei der Fallzahl-Berechnung veranschlagt haben? Von persönlichem Nutzen für den Patienten steht da nämlich gar nichts. Sondern vielmehr, worum es eigentlich in der Studie geht, und zwar in Form des primären Endpunktes sowie den Unsicherheiten seiner Bestimmung. Damit werden sowohl das wissenschaftliche Prinzip hinter solchen Studien wie auch der mögliche gesellschaftliche Nutzen, der ja die Basis für den Altruismus der Patienten bildet, klarer benannt. Damit wären die Patienten letztlich auch für ihre persönliche Abwägung besser informiert.

Wie man sieht, geht es immer wieder um das Verhältnis von Nutzen und Risiko – und wie gut Ärzte und Patienten diese Abwägung treffen.

»Davon kaufen sie sich jedoch keinen neuen Tesla, sondern finanzieren damit die eigene Forschung.«

Und noch etwas muss bei all dem mitbedacht werden. Wie „unabhängig“, wie „frei von Konflikten“ ist die Rekrutierung von Patienten in klinische Studien wirklich? Pharmafirmen erstatten den Studien-durchführenden Kliniken die Kosten – das ist nur fair. Schließlich werden Infrastruktur, Personal, Expertise *et cetera* von den Kliniken dafür vorgehalten. Allerdings kämpfen in vielen Feldern die Pharmafirmen um die knappe Ressource Patient. Ein Beispiel aus der Medikamentenentwicklung für Patienten mit akuter Querschnittslähmung: Eine Pharmafirma be-

zahlte den an der Studie beteiligten Kliniken 18.000 Euro pro eingeschlossenem Patient. Eine aufwendige Studie, klar – aber ist das nicht doch ein bisschen viel für die Verabreichung eines Medikamentes und einiger zusätzlicher Untersuchungen? Das tolle Angebot der Firma führte letztlich dazu, dass Studien zur Prüfung anderer, vielleicht ebenso vielversprechender Therapien bei Querschnittslähmung entweder nicht weiter rekrutieren oder gar nicht erst starten konnten. Um es unverblümt zu sagen: Diese Pharmafirma hatte alle verfügbaren Patienten aufgekauft!

Dieser „Handel“ mit Patienten hat aber auch noch einen weiteren Haken: Auch fernab der guten Bezahlung von Pharmafirmen lohnt es sich für die Kliniken, Studien einzuwerben. Das bringt nicht nur Prestige durch die schiere Beteiligung an wichtigen Studien, es fällt auch oft noch eine Co-Autorschaft für den Chef und ein paar Mitarbeiter ab. Zudem wird oft ein Überschuss erwirtschaftet. Von dem kaufen sich die Chefärzte – in der Regel! – jedoch keinen neuen S-Klasse-Mercedes oder Tesla, sondern finanzieren damit die eigene Forschung in ihren Kliniken, da diese meist unterversorgt ist. Dabei kann sehr viel sehr Gutes herauskommen, aber es sollte einem schon ein wenig mulmig werden bei diesen Finanzierungsströmen. Denn das heißt ja auch, dass sich zu dem Primärinteresse, mit einer klinischen Studie neue und wirksame Therapien zu etablieren, ein Sekundärinteresse gesellt: Nämlich durch den Studieneinschluss wiederum andere Forschung zu ermöglichen. Für mich ein klassischer Interessenkonflikt!

Wer hier allerdings den Stöpsel ziehen wollte, würde die akademische Forschung an Deutschlands Unikliniken in arge Bedrängnis bringen. Und klinische Studien der Pharmaindustrie gäbe es dann wohl auch keine mehr. Zumindest nicht im gegenwärtigen Modell der Forschungsfinanzierung im Gesundheitswesen.

Sollten wir also auf klinische Prüfungen vollständig verzichten? Weil Experten überoptimistisch sind? Weil ihnen nicht bewusst ist, wie häufig lückenhaft und wenig robust die präklinische Evidenz für ihre Studien ist? Weil deshalb so mancher Studie keine Equipoise zugrunde liegt? Weil Patienten in Studien möglicherweise Vorteile haben, wenn sie in die Placebo-Gruppe randomisiert werden? Weil sie die Aufklärung nur partiell verstehen und sich wenig davon merken können? Weil durch Interessenkonflikte bei den Studien-Ärzten und Kliniken Patienten „auf Teufel komm raus“ rekrutiert werden könnten?

Natürlich brauchen wir randomisierte kontrollierte Studien! Sie alleine garantieren die Evidenzqualität, die für die Zulassung von Medikamenten nötig ist. Aber es muss sich

einiges ändern. Bei der Entscheidung zu einer klinischen Entwicklung muss die – häufig mangelhafte – Qualität und Validität der präklinischen Befunde stärker berücksichtigt werden. Planer von klinischen Studien und Studienärzte müssen sich ihres jeweiligen Bias bewusster werden. Beides wird ihre Fähigkeit hin zu einer realistischeren Nutzen-Risiko-Analyse für die Patienten verbessern. Die Aufklärung von Patienten, insbesondere unter Akutbedingungen und bei schwerwiegenden Diagnosen, wird problematisch bleiben, aber wir dürfen den Altruismus der Patienten nicht hintergehen.

»Noch besser wäre es, die Finanzierung der klinischen Forschung insgesamt zu verbessern.«

Weiterhin müssen wir dafür Sorge tragen, dass alle Studienergebnisse zeitnah veröffentlicht werden. Auch wenn das Prüfmedikament nicht besser war als die Standardtherapie, muss sichergestellt sein, dass Studien so angelegt werden, dass sie zum medizinischen Erkenntnisgewinn beigetragen können. Die Studienteilnehmer haben hierfür schließlich Belastungen und Risiken auf sich genommen. Auch wurden für die Studie Ressourcen eingesetzt, die wir letztlich alle gemeinsam schultern müssen, sei es über Steuern, Krankenversicherung oder Arzneimittelpreise. Nicht zuletzt deshalb sind wir den Patienten Rechenschaft schuldig über die Resultate der Studie – und welcher Erkenntnisgewinn sich daraus ergeben hat.

Auch müssen die potenziellen und durchaus nicht trivialen Interessenkonflikte bei der Patientenrekrutierung offengelegt werden – beziehungsweise dort, wo nicht mehr vertretbar, aufgelöst werden. Noch besser wäre es natürlich, die Finanzierung der klinischen Forschung insgesamt zu verbessern, damit auf verdeckte Finanzierungen ganz verzichtet werden kann. Alternativen, wie zum Beispiel einen Teil der Mittel, die die Industrie für Studien aufwendet, in einen Pool der Universitäten oder der Länder zur Förderung klinischer Forschung fließen zu lassen, könnte man ja durchaus mal in Erwägung ziehen.

Wenn all dies gegeben wäre, würde sich auch der Wissenschaftsnarr bedingungslos in jede klinische Studie rekrutieren lassen.

Der Wissenschaftsnarr dankt Jonathan Kimmelman und Daniel Strech für anregende Diskussionen zu den ethischen Aspekten klinischer Studien. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnag.com/lj>.



Schöne Biologie

Kraft Rechnerkraft

Gute Forschung gibt es nur, wenn man gute Fragen stellt. Allerdings nutzen einem die schönsten Fragen nichts, wenn man keine Methoden hat, mit denen man die entscheidenden experimentellen Pfade beschreiben kann.

Blenden wir beispielsweise hundert Jahre zurück. Die Lichtmikroskopie war seit etwa dreißig Jahren endgültig etabliert und hatte das Formulieren vieler guter Fragen überhaupt erst möglich gemacht. Eine davon lautete: Wie viele Chromosomen haben unsere Zellen? Massenweise färbten Forscher daraufhin Dünnschnitte und schauten durchs Mikroskop, bis die Augen brannten, um in dem Wirrwarr aufgedröselter DNA-Fäden mehr schlecht als recht Chromosomen voneinander abzugrenzen. Doch erst als Joe Hin Tjio und Albert Levan 1956 Zellen durch Colchicin in der Metaphase einfroren und die somit in stark kondensiertem Zustand synchronisierten Chromosomen nach hypotoner Vorbehandlung spreiteten, konnten sie die Zahl unseres diploiden Chromosomensatzes zuverlässig auf 46 bestimmen.

Klingt banal, war aber damals tatsächlich ein methodischer Durchbruch, der auch andere Fragen testbar machte – und seinerseits wiederum das Formulieren ganz neuer Fragen ermöglichte.

Prinzipiell Analoges eröffnete in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten vor allem eines: Die rasante Entwicklung der Rechnerkraft samt der Möglichkeiten, die sich der Computational Biology dadurch boten. Dies allerdings auf ungleich breiterer Ebene, wie sämtliche „Omiken“ bis heute eindrucksvoll belegen. Klar, haben sich auch die zugrundeliegenden molekularbiologischen und biochemischen Methoden weiterentwickelt – vor allem hinsichtlich ihrer Automatisierung. Und klar, haben sie damit ihrerseits einiges an Neuem ermöglicht. Aber all dies wäre wohl erstmal in einer Art „L'art pour l'art“ steckengeblieben, wenn die dadurch immer schneller und gewaltiger hereinstürzenden Datenmengen nicht stets mit entsprechender Rechnerkraft samt zugehöri-

ger Software-Tools hätten gebändigt werden können.

Seit einiger Zeit kommt zu dieser weiterhin zunehmenden Rechnerkraft noch die künstliche Intelligenz (KI) hinzu. Und damit kombiniert beantworten die Rechner jetzt auch vermehrt vorab gestellte Fragen – statt vorwiegend riesige Datenfluten zu organisieren und analysierbar zu machen.

Wie das prinzipiell funktioniert, illustrierte gerade ein Team aus den USA und Australien anhand der Frage, wie Urzellen den Übergang von ursprünglich sauerstoffarmer zu sauerstoffreicher Atmosphäre bewältigt haben könnten (*eLife* 11: e79790). Die Autoren postulierten zunächst, dass die Ribonukleotid-Reduktase (RNR) eine Schlüsselrolle bei diesem Übergang gespielt haben dürfte – und zwar aus folgenden Gründen:

» Sie kommt als uralte Proteinfamilie immer noch in allen heutigen Organismen inklusive vieler Viren vor.

» Mit ihrer Funktion der Umwandlung von Ribose in Desoxyribose dürfte sie den Umstieg von RNA- zu DNA-basiertem Leben entscheidend mitveranlasst haben.

» Schon das Cofaktor-Muster über die gesamte aktuelle Enzymfamilie deutet darauf hin, dass deren Vorläufer sich vor Jahrmilliarden molekular an die sauerstoffreiche Erdatmosphäre angepasst haben.

Also fütterten die Autoren ihre Rechner mit den Sequenzen von knapp 7.000 RNR-Genen und ließen sie mit entsprechender Software einen Stammbaum erstellen. Ganze sieben Monate brauchten diese für die Rechnerei – und am Ende stand ein Stammbaum, dessen Ur-Mitglieder tatsächlich eine hypothetische Sequenz-Evolution zeigten, die klar auf eine molekulare Anpassung an eine sauerstoffreichere Umgebung hinweist.

Ein Ergebnis, das die reine Rechnerkraft erst seit kurzem liefern kann. Allerdings liefert es nur ein *plausibles* RNR-Szenario. Um zu klären, ob es sich vor Jahrmilliarden *tatsächlich* so abspielte, bräuchte es den nächsten methodischen Sprung: eine Zeitmaschine.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal
29. Jahrgang* | Heft 11/2022

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:

Liudmila Chernetska via iStock;
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

* Erratum: Leider haben wir im Impressum der Ausgabe 4/2020 versehentlich den falschen Jahrgang angegeben – ebenso in den folgenden Ausgaben bis inklusive 7-8/2022. Seit der Ausgabe 9/2022 sind die Jahrgangszahlen wieder korrekt.

Corona-Club

» Welche molekularen Mechanismen liegen der Lungenvernarbung bei Post-COVID zugrunde? Mittels Hierarchischer Phasen-Kontrast-Tomographie (HiP-CT) erkannte ein 32-köpfiges Forschungsteam um den Mainzer Immunologen **Detlef Schuppan** und den Hannoveraner Thoraxpathologen **Danny Jonigk** zweierlei. Erstens: **Lungenfibrose** ist die Folge einer Mangel-durchblutung der kleinsten funktionellen Einheit der Lunge, den Lungenlobuli. Hypoxie induziert dort die exzessive Neubildung von Blutgefäßen, was das Lungengewebe zwar kurzfristig wieder mit Sauerstoff versorgt, aber auch mit Entzündungszellen überschwemmt, die ihrerseits den Umbau des alveolären Bindegewebes verursachen. Zweitens: Die matrizellulären Proteine GDF15, IGFBP7, Pro-C3 und TSP2 begünstigen diesen Vernarbungsprozess und können daher als prädiktiver Blutmarker dienen – zu einem Zeitpunkt, an dem die Lungenfibrose noch therapierbar ist. (EBioMedicine, doi.org/jh3f)

» In Jahr drei der Pandemie könnte man meinen, sämtliche Standardverfahren zur Inaktivierung von SARS-CoV-2 seien evaluiert. Weit gefehlt. Bisher war unklar, inwieweit **UV-C-Strahlung** Aerosole als Hauptübertragungsweg von SARS-CoV-2 dekontaminiert. Abhilfe schaffte ein Forschungsteam aus Virologen vom **Uniklinikum Tübingen** um **Michael Schindler** sowie Ingenieuren von der **Hochschule Heilbronn** um **Jennifer Niessner**. In einem eigens konstruierten Aerosol-Prüfstand quantifizierten sie die Infektiosität des COVID-19-Erregers nach definierten 254 Nanometer-UV-C-Dosen. Ihr Fazit: Schon 0,5 Millijoule pro Quadrat-zentimeter inaktivieren 99,9 Prozent infektiöser Viruspartikel in Aerosolen. Anstelle wartungsintensiver HEPA-Filter könnte somit auch UV-C-Strahlung dazu dienen, die Atemluft in öffentlichen Verkehrsmitteln, Schulen und Krankenhäusern zu dekontaminieren. Für eine Weiterführung ihrer Aerosolstudie blieben dem Forschungsteam bisher jedoch jegliche Fördermittel versagt. Wahrscheinlich bedarf es dafür einer weiteren Virus-Pandemie. (Indoor Air, doi.org/jh3g)

-HM-

Halle / Ulm

Blutmarker für Alzheimer

Deutschlandweit leiden 1,8 Millionen Menschen unter einer Demenz – zwei Drittel von ihnen unter einer Alzheimer-Erkrankung. Ein leicht zugänglicher Biomarker für ihre Differentialdiagnostik existiert allerdings nicht. Bisher muss Liquor über eine Lumbalpunktion entnommen und verschiedene Formen an Amyloid-Beta- und Tau-Proteinen quantifiziert werden. Die Forschungsgruppen von **Markus Otto** an der Universitätsmedizin Halle und von **Patrick Öckl** an der Neurologischen Universitätsklinik Ulm schlagen für eine frühzeitige und minimalinvasive Alzheimer-Di-

agnostik nun das präsynaptische Protein Beta-Synuclein vor. Anhand von 374 Testpersonen aus dem Netzwerk für frontotemporale Demenzen zeigten sie, dass dessen Konzentration – im Gegensatz zu anderen Biomarkern – mit den für Alzheimer typischen Atrophie-mustern im Schläfenlappen und kognitiven Beeinträchtigungen Betroffener korreliert (*Alzheimer's Dement.*, doi.org/jh3h). Und noch einen Vorteil birgt Beta-Synuclein: Es lässt sich in Blutproben nachweisen – wenn gegenwärtig auch nur massenspektrometrisch.

-HM-

Erlangen-Nürnberg

Schmerzstillter mit Nebenwirkungen

Opiate lindern zwar Schmerzen, verursachen allerdings auch Übelkeit und Schwindel – manchmal sogar eine Abflachung der Atmung bis hin zum Atemstillstand. Vor allem aber machen sie abhängig.

An der Schmerzverarbeitung sind neben Opioid-Rezeptoren jedoch auch α_{2A} -Adrenozeptoren (α_{2A} AR) beteiligt. Ihre Agonisten – beispielsweise die Analgetika Brimonidin, Clonidin und Dexmedetomidin – bringen keine dieser Nebenwirkungen mit sich, dafür aber eine neue: Sie wirken sedierend und sind somit auf die Intensivpflege beschränkt. Ein internationales Team um Seniorautor **Peter Gmeiner**

aus der Pharmazeutischen Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg identifizierte in einem virtuellen Screening-Assay unter 300 Millionen bisher nicht synthetisierten Substanzen 17 Moleküle, die mit der Liganden-Bindungsstelle von α_{2A} AR in nanomolarer Konzentration interagieren. Synthetisiert senkten sechs von ihnen im Tiermodell das Schmerzempfinden und zeigten weder die Nachteile von Opiaten, noch wirkten sie sedierend. Auch können sie oral verabreicht werden (*Science*, doi.org/gqw4b7). Klar, dass sie damit als Kandidaten für die Entwicklung neuartiger Schmerztherapeutika gelten.

-HM-

Köln

Resistenz-Schub für Weizen



Uganda99-Getreideschwarzrost auf Sprossachsen einer Weizenpflanze. Foto: E. Lagudah

Infektionskrankheiten von Getreide gefährden die Ernährungssicherheit unseres Planeten. Besonders gefährlich für Weizen – immerhin Grundnahrungsmittel für 40 Prozent der Weltbevölkerung – ist die Uganda99-Variante des Getreideschwarzrosts (*Puccinia gra-*

minis). Sie befällt 80 Prozent aller Weizensorten. Resistenz vermitteln bestimmte Nukleotid-bindende, Leucin-reiche Repeat-Rezeptoren (NLR), die im wilden Vorfahren des modernen Weizens – dem Einkorn *Triticum monococcum* – allerdings nicht vorhanden waren. Wie NLR Immunität gegen Ug99 verleihen, entschlüsselte ein Forschungsteam unter der Leitung von **Jijie Chai** und **Paul Schulze-Lefert** vom Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln mittels Kryo-Elektronenmikroskopie (*Nature*, doi.org/jh3j): Pentamere NLR-Komplexe, die die Forscher Resistosome taufen, dienen als Calciumkanäle. Bei Aktivierung durch Pathogen-Effektoren sterben Pflanzenzellen am Ort der Infektion ab und opfern sich zum Schutz der restlichen Pflanze. Erstautor **Alexander Förderer** hofft, mit neuartigen NLRs in Zukunft Eliteweizensorten auf dem Feld gegen Ug99 schützen zu können.

-HM-



Stichwort des Monats

BacPROTAC

Bakterielle Infektionen verursachen weltweit jedes Jahr über eine Million Todesfälle – Tendenz steigend –, weil Resistenzen die Erreger unempfindlich gegenüber bekannten Antibiotika werden lassen. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe – am besten solcher mit neuen Wirkprinzipien – ist deshalb dringend notwendig. Ein neuer Ansatz rückt bakterielle Proteine in den Fokus der Aufmerksamkeit. Dabei ist die Idee, essenzielle Proteine von Krankheitserregern nicht nur auf herkömmliche Weise in ihrer Aktivität zu hemmen, sondern sie gleich ganz aus der Zelle zu entfernen. Das Risiko für die Entstehung von Resistenzen sollte dadurch gering sein.

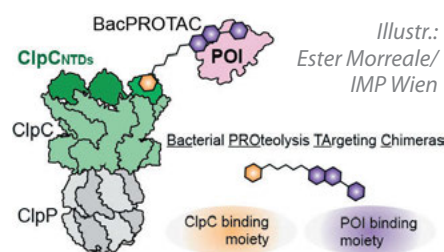
Zielgenaue Degradierung

Designermoleküle, die Zellproteine gezielt zerstören, indem sie mit einem der zellulären Proteinabbausysteme interagieren, sind in der Krebstherapie bereits Realität: Beispielsweise interagieren die sogenannten Proteolysis Targeting Chimeras (PROTACs) mit dem Ubiquitin-Proteasom-System (PNAS 98: 8554-59), das als Teil der zellulären Qualitätskontrolle fehlerhafte Proteine zerhackt. Seine Zielproteine erkennt das Multiproteinsystem anhand von Markierungen aus einer oder mehreren Einheiten des Polypeptids Ubiquitin.

PROTACs sind kleine Moleküle mit zwei Bindungsdomänen. Eine davon interagiert mit der E3-Ubiquitin-Ligase, die Ubiquitinreste an ein Zielprotein heftet. Die andere bindet das Zielprotein, bringt es in die räumliche Nähe der Ubiquitin-Ligase und erzwingt so die Übertragung des Abbausignals. Auf diese Art kann jedes beliebige Protein für den Abbau markiert werden – insofern ein passendes Bindemodul existiert.

Einem Forschungsteam um Tim Clausen und Markus Kaiser von den Universitäten Wien und Duisburg-Essen ist es nun gelungen, das Konzept der PROTACs auf Bakterien zu übertragen und damit einen Weg für die Entwicklung neuartiger Antibiotika zu eröffnen (Cell, 185: 2338-53). Dabei mussten sie berücksichtigen, dass Bakterien kein Ubiquitin-Proteasom-System besitzen und nutzten stattdessen bakte-

rielle Proteasen und deren Abbausignale. Sie konzentrierten sich auf ClpC:ClpP (ClpCP) als eine der bekanntesten Proteasen in Gram-positiven Bakterien. Diese besteht aus der ATP-getriebenen Entfaltungsmaschine ClpC und der eigentlichen Protease ClpP, die ihre Zielproteine anhand eines phosphorylierten Arginins (pArg) erkennt.



Wie die ursprünglichen PROTACs sind auch die bakteriellen Varianten bifunktionale Moleküle: Ein Modul bindet das Zielprotein, das andere bringt es in die Nähe der N-terminalen Domäne der Unfoldase ClpC. Als Bindemodul für ClpC setzten die Forscher im ersten Anlauf auf das natürliche Signal pArg und kombinierten es mit verschiedenen Modulen für die Bindung des Zielproteins. Als erstes Modellprotein wählten Clausen und Kaiser Streptavidin, da dafür mit Biotin bereits ein passender Ligand bekannt war. Der BacPROTAC-Prototyp bestand also aus Biotin und pArg, die über einen Linker miteinander verbunden waren. *In vitro* konnte es das ClpCP des Gram-positiven Bakteriums *Bacillus subtilis* tatsächlich zum Abbau von Streptavidin veranlassen.

Feuertaufe bestanden

Im nächsten Schritt passten die Biotechnologen ihr System an die den Gram-positiven Bakterien nahestehenden Mykobakterien an. Zu ihnen gehören Pathogene wie der Tuberkulose-Erreger *Mycobacterium tuberculosis*, der aufgrund seiner undurchlässigen Zellhülle nur schwer zu bekämpfen ist. Aufgrund der Ähnlichkeit zwischen seiner Protease ClpC1P1P2 und ClpCP funktionierte das BacPROTAC aus pArg und Biotin auch in Myko-

bakterien. Allerdings brachte es für die Medikamentenentwicklung verschiedene Nachteile mit sich. Glücklicherweise aber war ein Molekül bekannt, das spezifisch an eine Bindungstasche der N-terminalen Rezeptordomäne von ClpC1P1P2 bindet: das auch als Antibiotikum eingesetzte zyklische Peptid Cyclomarin.

Um zu untersuchen, ob ein BacPROTAC mit Cyclomarin im lebenden Organismus eine antibakterielle Wirkung ausübt, ließ das Forschungsteam um Clausen und Kaiser den Modellorganismus *Mycobacterium smegmatis* die Bromodomäne des Proteins BRDT exprimieren. Ein BacPROTAC aus dessen natürlichen Liganden JQ1 und Cyclomarin überwand die Zellhülle der Mykobakterien und führte im Zellinneren den Abbau der BRDT-Bromodomäne herbei.

Jetzt kam der eigentliche Clou: Die Forscher bastelten das Gen der Bromodomäne im Chromosom von *M. smegmatis* vor zwei verschiedene Gene, deren Proteinprodukte für das Überleben des Bakteriums essenziell sind. Durch die Anwesenheit des BacPROTACs erkannte ClpC1P1P2 beide Fusionsproteine als Substrate und baute sie ab. Die Bakterien konnten nicht mehr wachsen.

Breite Anwendbarkeit

Die Herausforderung besteht jetzt darin, BacPROTACs zu entwickeln, die ohne derartige Hilfsmittel an Zielproteine von Pathogenen binden. Da Clp-Proteasen bei Eukaryoten nicht vorkommen, in Bakterien aber weit verbreitet sind, eignen sie sich hervorragend zur Entwicklung maßgeschneiderter Antibiotika mit vermutlich geringem Resistenzrisiko.

Bereits das BacPROTAC mit JQ1 als Bindungsdomäne verspricht erheblichen Nutzen. So lassen sich konditionelle Gen-Knockouts über chromosomale Fusion mit dem Gen der Bromodomäne erzeugen, was aufgrund der häufig polycistronisch organisierten Gene von Bakterien bisher schwierig war. Auf diese Weise könnten die Funktion von Proteinen untersucht – und ganz nebenbei neue Ziele für Antibiotika-Therapien aufgespürt werden.

Larissa Tetsch

Einblicke ins Lymphom-Genom

LÜBECK: Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine aggressive Krebsart. Kommt eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus hinzu, lässt sich der Krebs noch schlechter behandeln. Lübecker Forscher suchen deshalb im Genom der Krebszellen nach Ansätzen für neue Therapien.

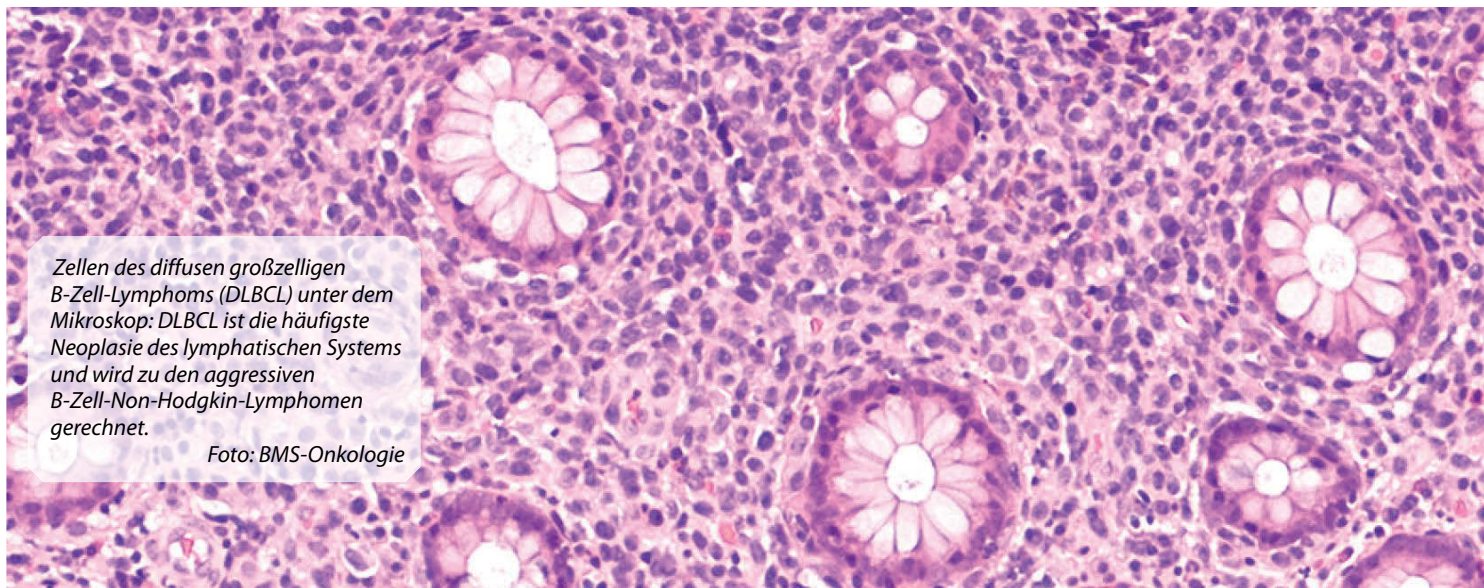
Manchmal ist es die Begegnung mit bestimmten Menschen und ihren Schicksalen, die das eigene Leben in die eine oder andere Richtung lenken. So ist es auch Niklas Gebauer während seines Medizinstudiums ergangen. Als Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie-Onkologie erforscht er am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Lübeck eine seltene und schwer behandelbare Form von Lymphdrüsenkrebs – unter anderem weil ihn das Schicksal eines Patienten nicht mehr losgelassen hat. „Wenn man eine konkrete Patientengeschichte vor Augen hat, bei der man in ein nicht lösbares Problem gelaufen ist,

Patienten“, weiß der Onkologe. „Die betroffenen Patienten sind im Schnitt bei der Erstdiagnose älter und befinden sich bereits in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Das sind denkbar schlechte Vorzeichen für eine Behandlung.“

Inwieweit die Virusinfektion zur Entstehung des Lymphoms beiträgt, ist noch immer nicht ganz klar. Zumindest ist aber belegt, dass eine infizierte B-Zelle weniger Mutationen benötigt, um zu entarten. Derartige Treibermutationen – so genannt, weil sie die Onkogenese antreiben – betreffen bei unterschiedlichen Krebsarten immer wieder ähnli-

sind aufgrund ihres höheren Alters und einem oft immunsupprimierten Zustand nicht besonders belastbar.“

Ein Dilemma, das neue Therapieansätze dringend notwendig macht. Hierzu soll eine Studie den Weg bereiten, die Gebauer mit seinem Team und Kollegen aus der Systembiologie der Universität zu Lübeck im letzten Jahr publiziert hat (*Blood Cancer J.* 11: 102) Im Hintergrund stand dabei die Überlegung, dass sich möglicherweise etablierte Therapien von anderen Krebserkrankungen auf Patienten mit DLBCL-EBV übertragen lassen könnten. Denn: Viele Krebsmedikamente greifen heute sehr



Zellen des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) unter dem Mikroskop: DLBCL ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems und wird zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gerechnet.

Foto: BMS-Onkologie

kann das ein sehr starker Antrieb sein“, erinnert sich Gebauer, der als Assistenzarzt nach Lübeck gekommen ist und dort nun als Oberarzt in der Klinik für Hämatologie und Onkologie arbeitet.

Seit fast zehn Jahren widmet er sich inzwischen dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), das das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom darstellt. Die Krankheit betrifft vor allem ältere Menschen zwischen etwa 65 und 75 Jahren. „Es handelt sich um eine aggressive, schnell fortschreitende, sehr bösartige, aber prinzipiell heilbare Krankheit“, sagt Gebauer – und erklärt, dass er sich insbesondere für diejenige Subgruppe der Patienten interessiert, bei denen der Krebs im Zusammenspiel mit einer Infektion des Epstein-Barr-Virus entsteht. „Eine EBV-Infektion als beitragenden Faktor haben etwa fünf bis zehn Prozent der

che Gene, typischerweise solche, die mit Zellteilung oder programmiertem Zelltod zusammenhängen. „Eine EBV-Infektion führt tendenziell dazu, dass eine Lymphomzelle besser der Apoptose entgehen kann“, erklärt Gebauer. „Damit wird sie unabhängiger von Treibermutationen.“

Andere Krebsarten als Vorbild

Behandelt wird die DLBCL seit rund zwanzig Jahren mit einer sogenannten Immunochemotherapie. Darunter versteht man eine Kombination aus einem Antikörper, drei verschiedenen Chemotherapeutika und einem hochdosierten Cortisonpräparat. Die Behandlung ist langwierig und verlangt den Patienten einiges ab, wie Gebauer erklärt. „Aber gerade die Patienten mit begleitender EBV-Infektion

spezifisch an Komponenten von zellulären Signalwegen oder anderen Zielstrukturen an, die durch Mutationen verändert sind. Sofern also bei zwei Krebsarten dieselben Gene mutiert sind, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Wirkstoffe auch bei beiden Erkrankungen anschlagen.“

Doch dafür mussten die Forscher erst einmal wissen, welche Mutationen überhaupt in den Lymphomzellen vorkommen. „Im ersten Schritt wollten wir einen Blick auf die Mutationslandschaft des DLBCL mit EBV-Beteiligung werfen und diese dann mit der des Lymphoms ohne Virusinfektion vergleichen“, beschreibt Gebauer als Erstautor der Publikation das Ziel der Studie. „Eine zweite Frage war, ob man aus den Ergebnissen therapeutische Konsequenzen oder prognostische Biomarker ableiten kann.“



Die Lübecker Arbeitsgruppe um Niklas Gebauer charakterisierte erst das Erbgut des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms. Jetzt suchen die Tumorgenetiker nach Therapie-möglichkeiten. Foto: UKSH

die auf den Weg gebracht, bei der unter anderem die kompletten Exome von weiteren 48 Patienten sequenziert werden“, so Gebauer. Wenn alles gut läuft, soll im Frühjahr 2023 zumindest die Auswertung abgeschlossen sein.

Weiteres Lymphom im Fokus

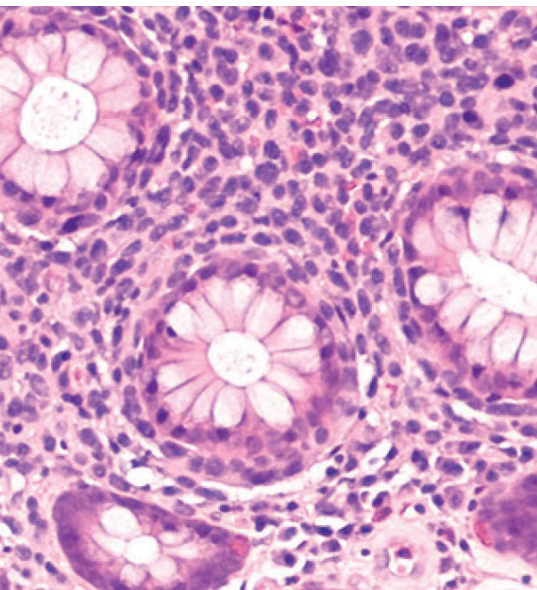
Weitergehen soll es auch mit einem zweiten Projekt, bei dem das plasmoblastische Lymphom im Vordergrund steht. „Dieses Lymphom ist ebenfalls oft EBV-assoziiert, aggressiv und hat einen noch reifzelligeren Phänotyp als das DLBCL“, so Gebauer. „Hinzu kommt, dass viele Patienten darüber hinaus HIV-positiv sind, Organtransplantationen hinter sich haben oder anderweitig schwerwiegend immunsupprimiert sind. Ihre Prognose ist damit meist noch schlechter als beim DLBCL.“

Anfang des Jahres hat Gebauers Team, ebenfalls gemeinsam mit den Kollegen von der AG Systembiologie, auch von dieser Lymphomart die Mutationslandschaft veröffentlicht (*Blood Adv.* 6(2): 637-51). Nun ist eine Anschlussstudie in Planung. Die Betroffenen sind sicher dankbar, dass sich die Lübecker Onkologen ihren seltenen Erkrankungen so intensiv widmen. Denn jeder Erkenntnisfortschritt ist ein Schritt zu einer besseren Behandlung.

Larissa Tetsch

Das Lübecker Referenzzentrum für Hämatopathologie bot hier eine einmalige Chance, wie der Arzt erklärt: „Genetische Studien bei seltenen Krebsarten haben oft das Problem, dass nur von wenigen Patienten Proben zur Verfügung stehen. Hier in Lübeck haben wir aber ein hervorragendes Archiv und konnten so auf Tumorgewebe von 80 Patienten zurückgreifen.“ Am Ende flossen Daten von 47 Patienten in die Studie ein. Von acht Patienten konnte das Forschungsteam das gesamte Genom sequenzieren und analysieren. Von den restlichen Proben stand hierfür zu wenig Material zur Verfügung. Deshalb wurde stattdessen nur ein Set an Genen sequenziert, die bei anderen Lymphomarten bekanntermaßen eine Rolle spielen.

Von Vorteil war, dass den Forschern bei einigen Patienten Daten zum klinischen Verlauf zur Verfügung standen. Dadurch er-



gab sich die Möglichkeit zu überprüfen, ob einzelne Mutationen die Überlebenschance der Betroffenen beeinflussen. „Mit Daten von 47 Patienten handelt es sich derzeit um die Untersuchung mit dem größten Patientenkollektiv“, sagt Gebauer und ist überzeugt, dass die Studie einen substantiellen Beitrag zum Verständnis des DLBCL mit EBV-Beteiligung liefern kann.

Anhand der acht sequenzierten Genome ließ sich tatsächlich eine Mutationslandschaft des Lymphoms rekonstruieren. Etwas überrascht waren die Forscher über die insgesamt niedrige Mutationslast der Krebszellen. Wie erwartet fiel dagegen die eher geringe Anzahl an Treibermutationen aus. Ursprünglich hatte das Forschungsteam geplant auszuwerten, welche Gene in den Krebszellen im Vergleich zu gesunden Körperzellen überzufällig häufig mutiert sind. Für diese statistische Auswertung reichte die Fallzahl jedoch nicht aus.

Lehrreiche Mutationslandschaft

Dennoch lieferte der Vergleich der Mutationslandschaft der Lymphome mit und ohne EBV-Beteiligung wertvolle Erkenntnisse. „Wir sehen tatsächlich große Überschneidungen, finden aber auch ein paar Alleinstellungsmerkmale des DLBCL-EBV“, fasst Gebauer zusammen. Ein Beispiel für Letzteres sind Veränderungen in Cytokin-Rezeptoren, die der Onkologe folgendermaßen erklärt: „Das DLBCL-EBV hat zwei Probleme. Zum einen sieht die Krebszelle schon von sich aus anders aus als eine gesunde Zelle. Die Infektion mit dem Virus verfremdet die B-Zelle aber noch weiter. Die Lymphomzellen können also nur überleben, wenn sie für das Immunsystem unsichtbar werden.“

Häufig waren auch Deletionen im langen Arm von Chromosom 6, auf dem viele bekannte Onkogene liegen. Solche Aberrationen seien beim EBV-assoziierten DLBCL besonders häufig, weiß Gebauer: „Diese Ergebnisse erklären, warum die Zellen des DLBCL-EBV aussehen, wie sie es tun. Konkret ähneln sie reifzelligen Lymphomen, also solchen, die ausgehend von reifen B-Zellen entstehen. Solche reifzelligen Lymphome sprechen leider besonders schlecht auf Chemotherapien an.“

Wie erhofft fanden die Forscher auch erste Ansatzpunkte für die Übertragung von zielgerichteten Therapien sowie einzelne Mutationen, die die Überlebenschance im besonderen Maße beeinflussen und damit als prognostische Biomarker herangezogen werden können. Allerdings sei die Fallzahl von nur acht Patienten für eine belastbare Aussage zu klein. „Wir haben deshalb eine Anschlussstu-



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



Große Auswahl · Kundenspezifische Designs

www.ahf.de

Das Schweigen der Gene

KARLSRUHE: Die Gruppe um den Molekularbiologen Holger Puchta legt Chromosomen genetisch still und gibt so Pflanzenzüchtern ein neues Werkzeug an die Hand.

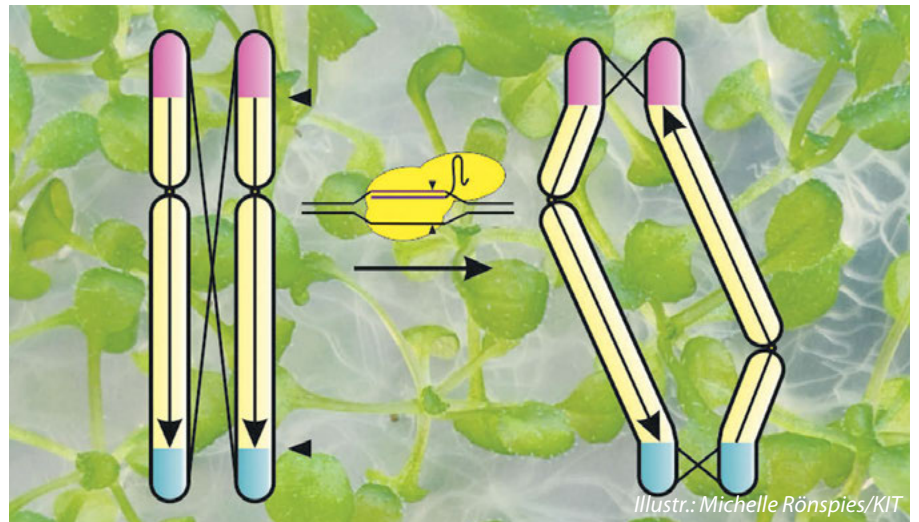
Schon lange vor den Entdeckungen Gregor Mendels im 19. Jahrhundert veränderten die Menschen durch Kreuzung und Selektion die Eigenschaften von Pflanzen. Der Augustinermönch Mendel war es jedoch, der der Kreuzung und ihren Auswirkungen ein wissenschaftliches Fundament gab, als er in den 1860er-Jahren seine Vererbungsgesetze formulierte. Seit dieser Zeit haben immer neue molekulargenetische Errungenschaften wie zuletzt CRISPR/Cas das Methodenspektrum der Pflanzenzucht stetig erweitert. Die Forschungsgruppe um Holger Puchta vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) hat diesem Werkzeugkoffer nun eine neues Instrument hinzugefügt. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Karlsruher kürzlich in *Nature Plants* (doi:10/gqt7xj).

„Mich haben schon immer die Pflanzen stärker interessiert“, erzählt Michelle Rönspies. Sie ist Doktorandin in Puchtas Gruppe am KIT und Erstautorin der Studie. Nach einem Praktikum in der Genome-Engineering-Abteilung bei BASF im belgischen Ghent habe sie mit ihrer Doktorarbeit am Botanischen Institut des KIT begonnen.

Puchtas Weg zu den Pflanzen ist ungleich länger, jedoch nicht weniger zielstrebig. Der Inhaber des Lehrstuhls für Molekularbiologie und Biochemie begann seine wissenschaftliche Karriere Ende der 1970er-Jahre in Tübingen. „Als Tübinger Biochemie-Studenten hatten wir damals die Möglichkeit, für ein Jahr an das Max-Planck-Institut für Biochemie in München gehen zu können. Dort gab es eine Gruppe, die sich mit Gentechnik in Pflanzen beschäftigt hat“, erinnert er sich. Die Münchner waren damals eine der ersten Gruppen, die Viroide, also infektiöse RNA-Moleküle, die nur in höheren Pflanzen vorkommen, klonieren konnten. Puchtas Interesse war geweckt, und so beschäftigte er sich sowohl in seiner Diplom- als auch Doktorarbeit mit den kleinen RNA-Erregern. Nach Stationen in Basel und am Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung in Gatersleben hat der Molekularbiologe nun schon seit 2002 seinen Karlsruher Lehrstuhl inne.

Gescheitert, aber viel gelernt

Angetrieben wurde seine Arbeit vor allem von einer bestimmten Idee: „Seit 30 Jahren war es mein Ziel, durch gezielte Induktion von DNA-Doppelstrangbrüchen die Meiose



Während der Meiose rekombinieren mütterliche und väterliche Charakteristika über die gesamte Länge eines Chromosoms. Wird ein Teil des DNA-Strangs (in gelb) aber mittels CRISPR/Cas invertiert, ist dieser Austausch auf die Telomere (in blau und violett) beschränkt.

und damit auch den genetischen Austausch bei Pflanzen zu steuern.“ Die Kontrolle darüber, welche Eigenschaften vererbt werden und welche nicht, sei für Pflanzenzüchter sehr wichtig, jedoch nicht leicht zu erreichen. „Wenn zwei Gene auf einem Chromosom nah beieinander liegen, werden diese in der Regel auch zusammen vererbt. Die können Sie nicht trennen“, erläutert Puchta. Über mehrere Generationen von Doktoranden habe er sich diesem Ziel unter Verwendung immer neuer Nucleasen verschrieben und sei – wie er selbst sagt – kläglich gescheitert. Umsonst war die Arbeit jedoch keineswegs. „Wir haben im Laufe der Zeit gelernt, dass wir Rekombination auch durch eine Restrukturierung von Chromosomen beeinflussen können.“

Rönspies führt weiter aus: „Während der Evolution kommt es immer wieder zu chromosomalen Umstrukturierungen, und es ist schon länger bekannt, dass etwa Inversionen Cross-over unterdrücken“. Treten an einer bestimmten Stelle der Chromosomen keine Cross-over auf, kommt es nicht zu einer Rekombination des genetischen Materials. Kreuzt man Inversions-tragende Pflanzen mit Wildtypen ohne Inversion, können keine genetischen Informationen zwischen dem invertierten und nicht-invertierten Abschnitt ausgetauscht werden. Erst mit Aufkommen der Long-Read-Sequencing-Technologien in den letzten fünf Jahren habe man nachweisen können, wie stark verbreitet Inversionen in Kultur-

pflanzen eigentlich sind, so Puchta. „Bis dahin haben die Züchter einfach nicht verstanden, wieso sie bestimmte Eigenschaften nicht miteinander kombinieren konnten.“

Die Drehung macht's

Durch eine gezielte Neuordnung chromosomaler Abschnitte müsste sich also das Rekombinationsverhalten der Pflanzen steuern lassen. Dies konnten die Karlsruher als Erste im Jahr 2020 zeigen. Dem Team um Puchta war es gelungen, eine bekannte Inversion im Genom der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* wieder in ihre Ursprungsstellung zurückzudrehen. Wurden die so behandelten Pflanzen mit dem Wildtyp gekreuzt, zeigte sich ein reger genetischer Austausch an einer Stelle, die zuvor stillgelegt war (*Nat. Commun.*, doi:10/jhkk).

In ihrer kürzlich in *Nature Plants* veröffentlichten Studie ging das Forschungsteam noch einen Schritt weiter. „Nachdem das Umdrehen der verhältnismäßig kleinen Inversion so gut geklappt hat, dachten wir, jetzt machen wir was ganz Verrücktes und versuchen, ein ganzes Chromosom stillzulegen“, schildert Puchta. Statt eines 1,1 Megabasen großen Fragments drehten die Karlsruher fast das gesamte Chromosom 2 der Ackerschmalwand um – immerhin über 17 Megabasen und damit etwa ein Zehntel des gesamten Genoms der Pflanze. Doch wie dreht man ein ganzes

Chromosom? „Genauso wie man kleine Abschnitte dreht,“ sagt Puchta und grinst. Dazu induzierte die Arbeitsgruppe mittels CRISPR/Cas9 des Bakteriums *Staphylococcus aureus* Doppelstrangbrüche in der DNA der Kulturpflanze. Nur 2 beziehungsweise 0,5 Megabasen der jeweiligen Chromosomen-Enden blieben unangetastet. Um die Pflanzen zu identifizieren, bei denen die gewünschte Inversion auftrat, verwendeten die Karlsruher ein sogenanntes Pooling-Verfahren. „Aus den Blättern von je 40 Pflanzen haben wir DNA extrahiert und auf das Vorhandensein der Inversion getestet. Es war nötig, sehr viele Transformanden zu screenen, da die Effizienz der Umstrukturierung erfahrungsgemäß nur bei etwa 0,1 Prozent liegt“, erläutert Rönspies. Insgesamt kamen 1.600 Pflanzen unter die Lupe – darunter befand sich nur eine positive Transformande. Dabei zeigten Nachkömmlinge mit dem gedrehten Chromosom 2 keinerlei Wachstums- oder Fortpflanzungsdefizite im homozygoten Zustand. „Die Gene werden trotzdem normal abgelesen, lediglich bei der Meiose verhält sich dieser Abschnitt anders“, so Molekularbiologe Puchta.

Was nicht passt, bleibt still

Kommt die Inversion jedoch nur von einer der beiden Elternpflanzen, sieht die Situation schon etwas anders aus. „Die Fertilität bei hemizygoten Pflanzen war etwa um ein Drittel reduziert“, fasst Rönspies ihre Ergebnisse zusammen. Dies sei laut Puchta wahrscheinlich ungünstigen Chromosomen-Paarungen geschuldet, die sich bei der Anlagerung von invertiertem und nicht-invertiertem Chromosom ergeben. Eine Vermutung der Karlsruher ist, dass sich die Chromosomen nur an den unveränderten Telomeren zuverlässig paaren. Dort konnten Puchta und Co. auch Cross-over detektieren. Eine weitere mögliche Variante ist, dass sich eines der beiden eigentlich homologen Chromosomen dreht. „Dann passen zwar die inneren 17 Megabasen zusammen, aber die Telomere nicht“, sagt Rönspies. In diesem Fall sei dann außerhalb der Telomer-Region auch ein einfacher Cross-over möglich, dieser resultiere jedoch in einem großen Verlust genetischer Information, was zu nicht-lebensfähigen Gameten führt.

Anders sieht dies bei doppeltem Cross-over aus. „Normalerweise kommen hauptsächlich einfache Cross-over vor. Dabei bricht ein Teil oder der ganze Arm eines Chromosoms ab und wird getauscht. Bei doppeltem Cross-over kommt es jedoch nur zu einem Austausch zwischen den beiden Kreuzungspunkten. Dabei geht also keine genetische Information

verloren, weil die ursprünglichen Telomer-Enden erhalten bleiben.“ Folglich gehen die Molekularbiologen um Puchta davon aus, dass es zwar schon zu meiotischer Rekombination in den invertierten Abschnitten kommt, diese aber seltener lebensfähige Gameten hervorbringt. Daher die Reduktion der Fertilität. „Aber es klappt noch“, wirft Puchta ein. „Diese Prozesse kommen natürlich auch während der Evolution vor. Es gibt sogar Pflanzen mit mehrfachen Chromosomen-Sätzen, und anders als bei Säugetieren werden solche Anomalien bei Pflanzen gut toleriert.“

Viele Pläne für die Zukunft

Die Methode könne laut Puchta dazu eingesetzt werden, mehrere Eigenschaften gleichzeitig neu in eine Kulturpflanze einzuführen. Auch wäre es möglich, Gene, die im Laufe der Domestizierung der Pflanzen durch chromosomale Umstrukturierungen stillgelegt wurden, für eine Rekombination wieder verfügbar zu machen. „Dieses ‚Chromosome Engineering‘ wird andere gentechnische Verfahren nicht ersetzen, kann aber eine große Rolle spielen, wenn Züchter Pflanzen kreuzen wollen.“ Zu-

dem, so zumindest die Hoffnung des Molekularbiologen, seien derartig veränderte Pflanzen von ihren „natürlich“ entstandenen Pendanten nicht zu unterscheiden, was sie als nicht gentechnisch veränderte Organismen qualifizieren müsste. Ein wichtiger Punkt für eine potenzielle kommerzielle Anwendung der Karlsruher Technik.

Eine der nächsten offenen Fragen, die die Karlsruher Molekularbiologen beantworten möchten, ist, ob sich die Centromere in Chromosomen versetzen lassen. Rönspies interessiert sich derzeit für die Möglichkeit einer Chromosomen-Fusion, also der Übertragung großer Chromosomen-Abschnitte, wie etwa ganzer Arme, auf ein anderes Chromosom. „Letztlich geht es darum, die Anzahl der Chromosomen zu verändern. Dann hätte man eine ganz andere Gruppe von Genen, die stets gemeinsam vererbt werden“, skizziert Puchta. In der etwas fernerer Zukunft sei die Schaffung nicht-auskreuzbarer Kulturpflanzen ein weiteres Ziel. So könne durch gezielte Umstrukturierungen eine Vermischung mit Wildpflanzen komplett unterbunden werden. Es bleibt also spannend bei den Karlsruhern.

Tobias Ludwig



Seit Oktober 2019 arbeitet Michelle Rönspies am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) an ihrer Promotion. Sie wird von Holger Puchta angeleitet. Foto: KIT



Illustr.: AdobeStock / Orlando Florin Rosu

Publikationsanalyse 2011 – 2020: Lungen- und Atemwegsforschung

Wenn viel zitiert, dann Krebs

Obwohl Lunge und Atemwege für eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen anfällig sind, wird auch dieser Publikationsvergleich wieder stark von der organspezifischen Onkologie dominiert.

Auseinengefaltet und plattgedrückt soll die menschliche Lunge etwa 100 Quadratmeter bedecken. Ob das jemals wer ausprobiert und nachgemessen hat? Jedenfalls stellt unser weit verästeltes Respirationssystem eine gigantische Oberfläche zum Gasaustausch zur Verfügung, und idealerweise überschreiten nur Sauerstoff und CO₂ diese Barriere.

Leider sind die unteren Atemwege aber auch empfänglich für allerlei Krankheitserreger und Umweltgifte – und somit auch für diverse krankhafte Veränderungen. Neben dem Befall durch Viren und Bakterien kann das Bronchialsystem etwa auch Spielball chronischer Erkrankungen werden, zum Beispiel von Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder von Fibrosen, also dem verstärkten Wachstum von Bindegewebe.

Funktionell und auch physikalisch ist die Lunge eng mit dem Herzen verbunden – beide bilden sogar ein eigenes kleines Zirkulationssystem, den Lungenkreislauf. Ist der Blutdruck hier erhöht, bringt das den Lungenfacharzt thematisch nah an die Kardiologie heran. Jedoch: In unseren Publikationsvergleichen haben die Herz-, Gefäß- und Kreislaufforscher ihren eigenen Platz. Zur Regulation des Blutdrucks gibt es außerdem Experten aus den Reihen der Nieren- und Hochdruckforscher und aus der Endokrinologie. Die pulmonale

Hypertonie fällt allerdings dennoch in die Zuständigkeit der Lungenfachleute.

Hiermit haben wir bereits einige mögliche Überlappungen der Lungenforschung mit anderen Disziplinen abgesteckt. Weiterhin gibt es natürlich noch die Onkologie, deren Protagonisten ja im Rahmen unserer Publikationsanalysen ebenfalls ihre eigene Bühne bekommen. Wer folglich ganz allgemein an der Entstehung von Krebs interessiert ist, gehört hier nicht hinein – vielmehr sollte die Lunge klar im Fokus stehen. Weil aber Forscherinnen und Forscher, die Bronchialkarzinomen auf der Spur sind, fast immer über ihre Institutsbezeichnung klarmachen, welches Organ für sie im Vordergrund steht, fiel uns die Abgrenzung in den meisten Fällen leicht.

Grenze zur Krebsforschung

So schauen wir beispielsweise beim Standort Heidelberg immer sehr genau hin, wer dort allgemein der Krebsforschung zuzurechnen ist, denn wegen der räumlichen Nähe zum Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) wäre das kaum überraschend. Dort aber sind vier Namen aus der Liste der meistzitierten Lungenforscher (S. 35) explizit der Thoraxklinik der Uni Heidelberg zugewiesen – allen voran Martin Steins auf Platz 11. Tatsächlich

forschen sie alle am Lungenkrebs, und insbesondere Thomas Muley (14.) publiziert dabei gern auch mal generell zu molekularen Krebsprofilen. Aber das zentrale Interesse am Organ ist bei allen vier so offensichtlich, dass wir sie in erster Linie als Lungenforscher sehen. Überhaupt finden wir bei fast der Hälfte unserer dreißig meistzitierten Köpfe entweder einen hohen Anteil an Publikationen zum Lungenkrebs – oder zumindest waren deren meistzitierte Artikel onkologisch geprägt.

Natürlich gibt es doch mal den einen oder anderen Kandidaten „zwischen den Welten“. So etwa, ebenfalls aus Heidelberg, den Radiologen Hans-Ulrich Kauczor (25.). Er durchleuchtet auch mal ein Gehirn oder ist an Publikationen zum Prostatakrebs beteiligt. Jedoch sitzt Kauczor im Vorstand des Deutschen Zentrums für Lungenforschung und ist dort Direktor des Standorts Heidelberg. Ein Allrounder also, aber mit klarer Vorliebe für die Atemwege.

Auch die Überlappung zur Genomik war keine große Hürde. Roman Thomas (17.) und Martin Pfeifer (26.) sind zwar beide in der Abteilung Translationale Genomik der Universität Köln tätig, doch beide widmen einen deutlichen Anteil ihrer Publikationsaktivität ebenfalls den speziellen Tumoren der Lunge. Humanogenetiker ohne derart klaren Lungen-Schwerpunkt haben wir dagegen außen vor gelassen.

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

Nun wirft nicht jedes onkologische Paper viele Publikationen ab; umgekehrt gilt aber durchaus: Wenn ein Artikel aus einer organbezogenen Disziplin hohe Zitierzahlen hat, dann ist es häufig eine Arbeit über Krebs. Im vorliegenden Lungen-Vergleich schlägt sich das in der Tabelle der meistzitierten Artikel so deutlich nieder wie in kaum einer anderen organbasierten Disziplin: Acht Paper der Top Ten drehen sich um Lungenkrebs – und fast alle sind klinische Studien, die die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapien vergleichen. Nur die onkologisch ausgerichteten Artikel auf Platz 7 und 10 haben einen human-genomischen Hintergrund und präsentieren molekulare Profile der Tumorzellen.

Aus dieser Reihe heraus fällt hingegen die am fünfthäufigsten zitierte Forschungsarbeit: Hier suchten die Autoren global nach Referenzwerten für Lungenfunktionstests. Der zweite nicht-onkologische Lungenfachartikel landet auf Platz 8 und testet eine pharmakologische Therapie bei Lungenfibrose.

In der Autorenliste des meistzitierten Artikels finden wir den bereits erwähnten Martin Steins aus Heidelberg, der trotz seiner insgesamt annähernd 14.000 Zitierungen die Top Ten knapp verfehlt. Ganz vorn auf Platz 1 steht Martin Reck, ebenfalls mit onkologischem Schwerpunkt tätig an der LungenClinic in Großhansdorf bei Hamburg. Stattliche 37.799 Zitierungen landeten auf seinem Konto, obwohl sein meistzitiertes Forschungspaper bei „nur“ knapp 5.600 Erwähnungen liegt und damit auf Platz 2 der Artikel-Liste.

Gehen wir die Liste der meistzitierten Köpfe weiter durch, stoßen wir auch hier wieder auf ein generelles Problem unserer Publikationsvergleiche. Treue Leserinnen und Leser dieser Rubrik wissen, dass wir Beiträge zu Leitlinien, Klassifikationen und zur Konsensfindung grundsätzlich den Reviews zuordnen, selbst wenn sie in der Datenbank des Web of Science häufig als „Articles“ markiert sind. Schade finden wir, dass diese Zuordnung innerhalb der Datenbank nicht einheitlich gehalten wird. Während die Klassifikation zum Lungenhochdruck auf Platz drei auch laut Web of Science als Review gilt, zählen die Guidelines auf den Plätzen 1 und 2 dort als Articles. Folglich bringen die über 3.000 Zitierungen des drittstärksten Reviews dem Mit-Autor Hossein Ardeschir Ghofrani nichts für seine Wertung im Forscher-Ranking, während sich Jürgen Behr aus München die 4.733 Zitierungen des meistzitierten Reviews auch für seine Zitierungen in der Köpfe-Tabelle gutschreiben darf.

Ghofrani dürfte dies allerdings gelassen sehen, denn der Gießener Lungenhochdruck-Experte steht trotzdem souverän auf Platz 4, während Behr auf Platz 19 rangiert. Außerdem darf Ghofrani dafür seine Zitieren-

gen aus dem Review auf Platz 2 behalten. Es ist also ein bisschen wie im Fußball: Der Schiedsrichter entscheidet nicht immer gerecht, aber unterm Strich gleichen sich Vor- und Nachteile wohl aus.

Verschiedene Zitier-Potenziale

Ohnehin sollte man als Forscherin oder Forscher nicht allzu viel sportlichen Ehrgeiz in die Zitierzahlen legen. Sie mögen ein Indikator dafür sein, was die Community gerade besonders interessiert. Widmet sich etwa ein besonders großer Teil der „Köpfe“ dem Lungenkrebs, so werden bestimmte Arbeiten hierzu natürlich auch ziemlich häufig zitiert. Das bedeutet – und wir können es nicht oft genug betonen – selbstverständlich nicht, dass weniger beachtete Paper eine schlechtere Qualität hätten. Manchmal werden sie auch Jahre später erst klinisch relevant (denken wir an die mRNA-Impfstoffe).

Zwar unterstellen wir generell eine gewisse Qualität, wenn eine Arbeit häufig zitiert wird, es bleibt aber das Problem der Vergleichbarkeit. Beispielsweise ist Cezmi Akdis (6.) vom Institut für Allergie- und Asthmaforschung in Davos Immunologe und wird daher innerhalb der „Lungen-Community“ natürlich von ganz anderen Kollegen zitiert als einer der eben erwähnten Lungenkrebs-Experten. Auch wenn wir uns um eine möglichst klare Abgrenzung der einzelnen Disziplinen voneinander bemühen, so sind selbst innerhalb eines Feldes die Forschungsinteressen in der Regel so weit aufgefächert, dass qualitative Vergleiche der Zitierzahlen schwierig bleiben.

Wohin mit den Epidemiologen?

Und da wir gerade bei der Vergleichbarkeit der ermittelten Zahlen, Daten und Fakten sind, müssen wir speziell im Lungenforschungs-Vergleich einräumen, dass uns eine Teilgruppe besonders herausgefordert hat: Die Epidemiologen. Bei Joachim Heinrich auf Platz 3 war die Sache klar, denn sein Thema ist nicht nur die Luftverschmutzung, sondern vielmehr sind 67 seiner Artikel in Web of Science auch explizit der Kategorie „Respiratory System“ zugeordnet. Auch Nicole Probst-Hensch (18.) vom Schweizer Tropen- und Public Health Institut TPH in Basel können wir auf diese Weise einen deutlichen Bezug zu Atemwegserkrankungen

unterstellen. Am selben Institut arbeitet auch Christian Schindler (23.), doch sein Fokus ist schon weiter gefasst. Andererseits schlägt es sich bei insgesamt 222 Artikeln dann doch nieder, wenn er immer wieder auch zu Allergien und Atemwegserkrankungen publiziert.

Unseren letzten Publikationsvergleich zur Lungen- und Atemwegsforschung erstellten wir im Jahr 2016. Damals hatte sich im Nachgang Heinz-Erich Wichmann gemeldet und angemerkt, dass er nicht berücksichtigt worden sei, sodass wir ihn später nachgetragen haben. Jedoch wäre er nach den oben ange deuteten Kriterien gar nicht als Lungenforscher in unserem Filter „hängengeblieben“: Wir würden ihn demnach eigentlich als Human-genetiker und Epidemiologen wahrnehmen, der beispielsweise Zusammenhänge zwischen genomischen Markern und Körpergröße erforscht. Andere seiner Arbeiten handeln von Gen-Loci zur Makula-Degeneration oder zur Immunität. Da Wichmann sich selbst aber innerhalb der Community der Lungenforscher sieht, respektieren wir das, können dann aber nur schwer begründen, jemanden wie Christian Schindler herauszunehmen. Zu betonen ist aber, dass Wichmann die wenigsten der knapp 33.000 Zitierungen im Bewertungszeitraum seinen Beiträgen zur Atemwegsforschung verdankt – obwohl er insgesamt mit deutlichem Abstand zu Joachim Heinrich den zweiten Platz belegt.

Fairerweise seien daher noch drei Namen erwähnt, die jeweils mit um die 8.000 Zitierungen dicht beieinanderliegen und die Liste der meistzitierten Köpfe nur knapp verpasst haben: Philipp Schnabel aus Homburg, Stefan Niemann aus Borstel sowie aus Heidelberg Helge Bischoff.

Zum Schluss ein Blick auf die regionalen Schwerpunkte. Vorne stehen Heidelberg und München mit jeweils fünf Forschern. Die Schweiz ist mit Basel und Davos insgesamt viermal vertreten, während Österreich zwei Köpfe aus Wien zu bieten hat: Walter Klepetko (16.) und Maximilian Hochmair (30.). An der Ludwig-Maximilians-Universität in München arbeitet übrigens auch eine der beiden einzigen Frauen unter den Top 30, nämlich die Kinderärztin und Allergologin Erika von Mutius (29.). Von der zweiten Frau im Bunde, Nicole Probst-Hensch aus Basel, war bereits oben die Rede.

Mario Rembold

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

Lungen- und Atemwegsforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Borghaei, H; Steins, M; Kohlhäufel, M; Brahmer, JR
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEW ENGL J MED* 373(17): 1627-39 (22 OCT 2015) **6.127**
2. Reck, M; Brahmer, JR
Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEW ENGL J MED* 375(19): 1823-33 (10 NOV 2016) **5.589**
3. Brahmer, J; Eberhardt, WEE; Steins, M; Reck, M; Spigel, DR
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEW ENGL J MED* 373(2): 123-35 (9 JUL 2015) **4.739**
4. Gandhi, L; Hochmair, MJ; Bischoff, HG; Reck, M; Garassino, MC
Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEW ENGL J MED* 378(22): 2078-92 (31 MAY 2018) **3.077**
5. Quanjer, PH; Baur, X; Stocks, J
Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *EUR RESPIR J* 40(6): 1324-43 (DEC 2012) **2.950**
6. Rittmeyer, A; von Pawel, J; Gandara, DR
Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *LANCET* 389(10066): 255-65 (21 JAN 2017) **2.808**
7. Canc Genome Atlas Res Network [412 Autoren, darunter aus D Pfeifer, M; Thomas, RK; David, K; Muley, T]
Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *NATURE* 489(7417): 519-25 (27 SEP 2012) **2.568**
8. Shaw, AT; Thomas, M; Janne, PA
Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *NEW ENGL J MED* 368(25): 2385-94 (20 JUN 2013) **2.532**
9. Richeldi, L; Costabel, U; Stowasser, S; Disse, B; Collard, HR
Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *NEW ENGL J MED* 370(22): 2071-82 (29 MAY 2014) **2.402**
10. Canc Genome Atlas Res Network [371 Autoren, darunter 5 aus D]
Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *NATURE* 511(7511): 543-50 (30 JUL 2014) **2.305**



Martin Reck, Großhansdorf (li., 1.),
Heinz-Erich Wichmann, München (re., 2.)



Ulrich Costabel, Duisburg-Essen (li., 5.),
Cezmi Akdis, Davos (re., 6.)



Martin Steins, Heidelberg (li., 11.),
Claus Vogelmeier, Marburg (re., 15.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Raghu, G; Behr, J; Schunemann, HJ
An Official ATS/ERSARS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *AM J RESP CRIT CARE* 183(6): 788-824 (15 MAR 2011) **4.733**
2. Galie, N; Ghofrani, A; Hoeper, M
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *EUR HEART J* 37(1): 67-119 (1 JAN 2016) **4.515**
3. Simonneau, G; Ghofrani, A; Souza, R
Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J AM COLL CARDIOL* 62(25): D34-D41 (24 DEC 2013) **3.247**



Joachim von Pawel, München (li., 21.),
Klaus F. Rabe, Großhansdorf (re., 22.)

Publikationsanalyse 2011 – 2020

Von Mario Rembold



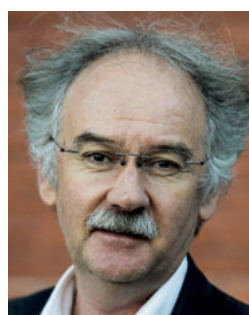
Joachim Heinrich, München (li., 3.),
Hossein-Ardeschir Ghofrani, Bad Nauheim (re., 4.)



Marius Hoepfer, Hannover (li., 7.),
Jürgen Wolf, Köln (re., 9.)



Walter Klepetko, Wien (li., 16.),
Nicole Probst-Hensch, Basel (re., 18.)



Nino Künzli, Basel (li., 28.),
Erika von Mutius, München (re., 29.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Martin Reck , Onkologie, LungenClinic Großhansdorf	37.799	183
2. Heinz-Erich Wichmann , Epidemiol. Helmholtz-Z. München (<i>Ruhestand 2011</i>)	32.957	261
3. Joachim Heinrich , Epidemiol. Helmholtz Zentr. München	21.203	402
4. H. Ardeschir Ghofrani , Pneumol. Kerkhoff-Klin. Bad Nauheim & Univ.-klin. Gießen	18.618	232
5. Ulrich Costabel , Ruhrlandklinik Univ. Duisburg-Essen	17.995	109
6. Cezmi A. Akdis , Schweiz. Inst. f. Allergie- & Asthmaforsch. (SIAF) Davos	17.625	189
7. Marius M. Hoepfer , Klin. f. Pneumol. MH Hannover	16.339	162
8. Axel Haverich , Thorax-, Herz- & Gefäßchirurgie MH Hannover	15.443	436
9. Jürgen Wolf , Innere Med. I Univ.-klin. Köln	14.828	116
10. Tobias Welte , Klin. f. Pneumol. MH Hannover	14.712	330
11. Martin Steins , Thoraxklin. Univ. Heidelberg	13.706	27
12. Martin H. Schuler , Innere Klin. Univ. Duisburg-Essen	12.882	124
13. Wilfried Eberhardt , Thoraxonkol. Univ.-med. Essen	12.535	97
14. Thomas Muley , Thoraxklin. Univ. Heidelberg	12.506	143
15. Claus Vogelmeier , Innere Med. Univ.-klin. Marburg	12.463	184
16. Walter Klepetko , Vienna Intern. Cent. Thor.-Onkol. VICTO Wien	12.360	236
17. Roman K. Thomas , Translat. Genomik Univ. Köln	11.764	57
18. Nicole Probst-Hensch , Schweizer. Tropen- & Publ. Health-Inst. Basel	11.550	246
19. Jürgen Behr , Pneumol. Asklepios Lungenklin. & Pneumol. LMU-Klin. München	10.818	133
20. Werner Seeger , MPI f. Herz- & Lungenf. Bad Nauheim & Univ.-klin. Gießen	10.461	317
21. Joachim von Pawel , Asklepios Lungenklin. München Gauting	10.336	51
22. Klaus F. Rabe , LungenClinic Großhansdorf	9.806	147
23. Christian Schindler , Schweizer. Tropen- & Publ. Health-Inst. Basel	9.693	222
24. Michael Thomas , Thoraxklin. Univ. Heidelberg	9.691	127
25. Hans-Ulrich Kauczor , Radiol. Univ.-klin. Heidelberg	9.474	381
26. Martin Pfeifer , Translat. Genom. Univ. Köln	9.238	42
27. Felix J. F. Herth , Thoraxklin. Univ. Heidelberg	9.193	261
28. Nino Künzli , Schweizer. Tropen- & Publ. Health-Inst. Basel	9.035	166
29. Erika von Mutius , Dr. von Hauner Kinderspital LMU München	8.593	150
30. Maximilian J. Hochmair , Klin. Floridsdorf Wien	8.196	54

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2020 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 17. Oktober 2022.

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

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

Listen: Mario Rembold



Illustration: Jose-Luis Olivares/MIT

Ingenieure des Lebens

Unter dem Etikett „Synthetische Biologie“ versammeln sich Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus unterschiedlichen Disziplinen. Eines haben aber alle gemeinsam: Sie betrachten das Leben aus den Augen des Ingenieurs.

Im Februar 2008 verkündete das Team um Craig Venter die chemische Synthese eines kompletten bakteriellen Genoms (*Science* 319(5867): 1215-20). Die knapp 600.000 Basenpaare kurze Sequenz von *Mycoplasma genitalium* hatten die Wissenschaftler in kleineren Stücken von 144 kb hergestellt und als bakterielle künstliche Chromosomen (BAC) in *E. coli* kloniert. In der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* konnten sie die vier Fragmente dann wieder als vollständig assembliertes *Mycoplasma*-Genom zusammensetzen.

Nur zwei Jahre später meldeten Venter und Co. einen weiteren Meilenstein: Sie hatten das Genom des Lungenseuchen-Erregers *Mycoplasma mycoides* nicht nur synthetisch nachgebaut, sondern auch in eine Bakterienzelle eingebracht. Und zwar in die der verwandten, aber nicht identischen Art *My-*

coplasma capricolum (*Science* 329(5987): 52-6). Die mit einigen zusätzlichen genetischen „Wasserzeichen“ versehene synthetische DNA ließ sich auch wieder ablesen und steuerte die Lebensprozesse in der Zelle einer anderen Spezies – und programmierte diese Zelle entsprechend um. Je nach Auslegung erschufen die Forscher hierdurch ein synthetisches Lebewesen.

Eigentlich nichts Neues

Zugegeben, man muss die Begeisterung für dieses angeblich synthetische Bakterium nicht uneingeschränkt teilen. Dass man Gene über Artgrenzen hinweg exprimieren kann, war auch vor knapp fünfzehn Jahren nicht neu. Und warum sollten sich Basensequenzen anders verhalten, nur weil sie im Reagenzglas zu-

sammengesetzt wurden? Dennoch sieht Daniel Schindler, der in Marburg ein Labor am Max-Planck-Institut für Terrestrische Mikrobiologie leitet, darin wichtige Schritte der synthetischen Biologie. „Das Herstellen eines so großen DNA-Fragments ist ein Meilenstein, ebenso wie das Transferieren in eine neue Zelle.“ Zugleich zeigen diese Experimente eine Grenze beim Nachbau eines Lebewesens, und sei es noch so primitiv: Ohne eine „Wirtszelle“ für die DNA geht es bislang nicht. „An diesem Punkt stößt man auf das Henne-Ei-Problem“, so Schindler, „denn man braucht ja Proteine, um das Genom zu replizieren. Ich habe mich immer sehr dafür interessiert, Organismen irgendwann komplett nachbauen zu können.“

Man spricht hierbei vom Top-down-Ansatz, weil man sich an den bereits existierenden Lebewesen orientiert und mit deren Struk-

turen arbeitet. Vielleicht ist man eines Tages auch in der Lage, solch eine Zelle mit diversen Modifikationen selbst herzustellen. Die Bottom-up-Strategie versucht hingegen, das Leben gewissermaßen „von der Basis her“ zu verstehen und künstliche Zellen von Grund auf zu designen. Doch dazu später mehr.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass diese Definitionen zwar weiterhelfen, um sich in der synthetischen Biologie zu orientieren – sie sind aber nicht in Stein gemeißelt. Tatsächlich vereinen sich viele verschiedene Forscher und Forscherinnen unter der Fahne „synthetische Biologie“, die in ganz unterschiedlichen Disziplinen zuhause sind, etwa Mathematik, Physik, Molekularbiologie, Biotechnologie oder Medizin. Eine allumfassende Definition, der alle aus der Community der synthetischen Biologie zustimmen würden, dürfte daher schwer zu finden sein.

Ganz hilfreich erscheint aber die Einordnung in fünf typische Betätigungsfelder, die die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) als Orientierung in ihrem Zwischenbericht vom Juli 2022 auflistet. Zu diesen zählen: Design und Synthese von Genen und Genomen, Konzeption von genetischen Schaltkreisen, Maßgeschneiderte Stoffwechselwege, Erzeugung von Minimalorganismen und künstlichen Zellen sowie Xenobiologie.

Während seiner Doktorarbeit folgte Schindler zunächst den Fußstapfen von Venter und arbeitete mit bakteriellen Genomen. Als Postdoc im Labor von Patrick Cai an den Universitäten Edinburgh und später Manchester wagte er sich dann an den Nachbau eukaryotischer DNA heran. „Ich war dort im synthetischen Hefeprojekt Sc2.0 engagiert“, berichtet Schindler.

Eingebautes Cre/lox-System

Bei diesem Vorhaben geht es darum, das gesamte Genom der Bäckerhefe chemisch zu synthetisieren und die DNA auszutauschen. Das Projekt geht aber über ein reines Proof-of-Concept-Stadium hinaus, denn das synthetische Genom enthält einige Besonderheiten. „Hinter nahezu jedem nicht-essenziellen Gen ist eine Cre/lox-Rekombinase-Sequenz inseriert. Diese Markierungen können von einer Rekombinase erkannt werden und falls Cre zwei solcher Sequenzen zusammenbringt, kommt es zu Rekombinationen, die Deletionen, Inversionen, Translokationen oder Amplifikationen als Folge haben können.“

Die neuartige Hefe lässt sich hierdurch vergleichsweise einfach genetisch verändern. Während man bei einer klassischen Mutagenese meist nur einzelne Basen trifft, erreicht man via Cre/lox immer eine gesamte Gensequenz. Behandelt man viele Hefezellen mit

der Rekombinase, kann man die massenhaft zufällig entstandenen Varianten selektieren – etwa auf Temperatur- oder Salztoleranz. „Das könnte für biotechnologische Ansätze spannend sein, zum Beispiel wenn man in großen Fermentern, anstatt mit Trinkwasser, sehr viel ökonomischer mit Meerwasser arbeiten möchte“, nennt Schindler ein Beispiel.

Die Chromosomen-Bastler stellen aber, so Schindler, auch essenzielle Fragen: „Wie kompakt können wir das Genom machen? Welche Sequenzen können wir löschen? Da befinden wir uns noch im Anfangsstadium.“

Der Mikrobiologe betont, dass hinter dem synthetischen Hefegenom ein großes internationales Konsortium steckt. Eine Auswahl von Arbeiten hierzu hat *Nature Communications* in einer Kollektion zusammengestellt ([nature.com/collections/dhppvlvxxb](https://doi.org/10.1038/nature.com/collections/dhppvlvxxb)); mit der Geschichte der Hefe als Arbeitspferd für das molekularbiologische Engineering bis hin zum Sc2.0-Projekt und darüber hinaus befasst sich ein Review von Schindler (*Bioengineering* 7(4): 137).

Von den 16 Chromosomen der Hefe hat man bislang siebeneinhalb gegen synthetische austauschen können, berichtet Schindler. Allerdings noch mit Einschränkungen. „Ein Stamm mit sechseinhalb synthetischen Chromosomen wächst aber fast so gut wie der Wildtyp.“ Über die Hürden beim Genom-Design und das notwendige „Debugging“ schreibt gegenwärtig ein internationales Autorenteam unter Federführung von Jef Boeke von der NYU Grossman School of Medicine in New York, der das Sc2.0-Projekt leitet. Eine Vorabversion ist bereits auf [bioRxiv](https://doi.org/10.1101/2022.07.14.498888) verfügbar (DOI: [doi.org/jhv9](https://doi.org/10.1101/2022.07.14.498888)).

Um Fehler möglichst früh zu finden, tauscht man die DNA-Abschnitte nur stückweise gegen das jeweilige synthetische Pendant aus. Fünfzig bis hundert Kilobasen hätten sich bewährt, so Schindler. „Dann bekommen Sie direkt ein Feedback, ob die Hefe lebensfähig ist oder einen Wachstumsdefekt hat.“ Nicht immer ist vorhersehbar, wann ein negativer Effekt auftritt. „Teilweise sind es die synthetisch eingefügten Elemente, die die Regulation von Genen verändern, und auch die Introns sind ein Thema. Die meisten können wir folgenlos herausnehmen, insgesamt sind das bei der Hefe auch nicht viele. Aber einige Introns haben sehr wohl eine Funktion. Das sieht man manchmal erst, wenn man mehrere Chromosomen-Stücke fusioniert hat, weil additive Effekte eine Rolle spielen.“

Stattet man einen einfachen Eukaryoten mit einem abgespeckten Genom aus, lernt man also auch etwas über die Funktion von Sequenzen, die man früher noch als Junk abgetan hätte. Beim Tüfteln an Genomen profitiert Schindler natürlich auch von neuen Ergründungen der Molekularbiologie, etwa

CRISPR-Cas. Sein Traum sind Module aus einem biologischen Werkzeugkoffer, die sich leicht an die eigenen Zwecke adaptieren lassen. Passend dazu leitet er in Marburg auch eine Biofoundry namens MaxGENESYS – das Präfix ist in Anlehnung an die Max-Planck-Gesellschaft gewählt. „Dieses Zentrum hatte Tobias Erb hier am Institut ins Leben gerufen“, so Schindler. Im Wesentlichen gehe es um Hochdurchsatz und die Automatisierung von Laborprozessen. „Gene synthetisieren wir nicht selbst, das kann die Industrie kostengünstiger anbieten“, erklärt er weiter. Bis zu zehn Kilobasen kann man inzwischen an einem Stück bestellen. Für die Assemblierung der Fragmente hält MaxGENESYS aber eigene Protokolle bereit. „Wir machen hier auch nicht bloß zehn Plasmide, sondern eher einige hundert am Stück“, betont Schindler. Das alles sei inzwischen schnell umsetzbar.

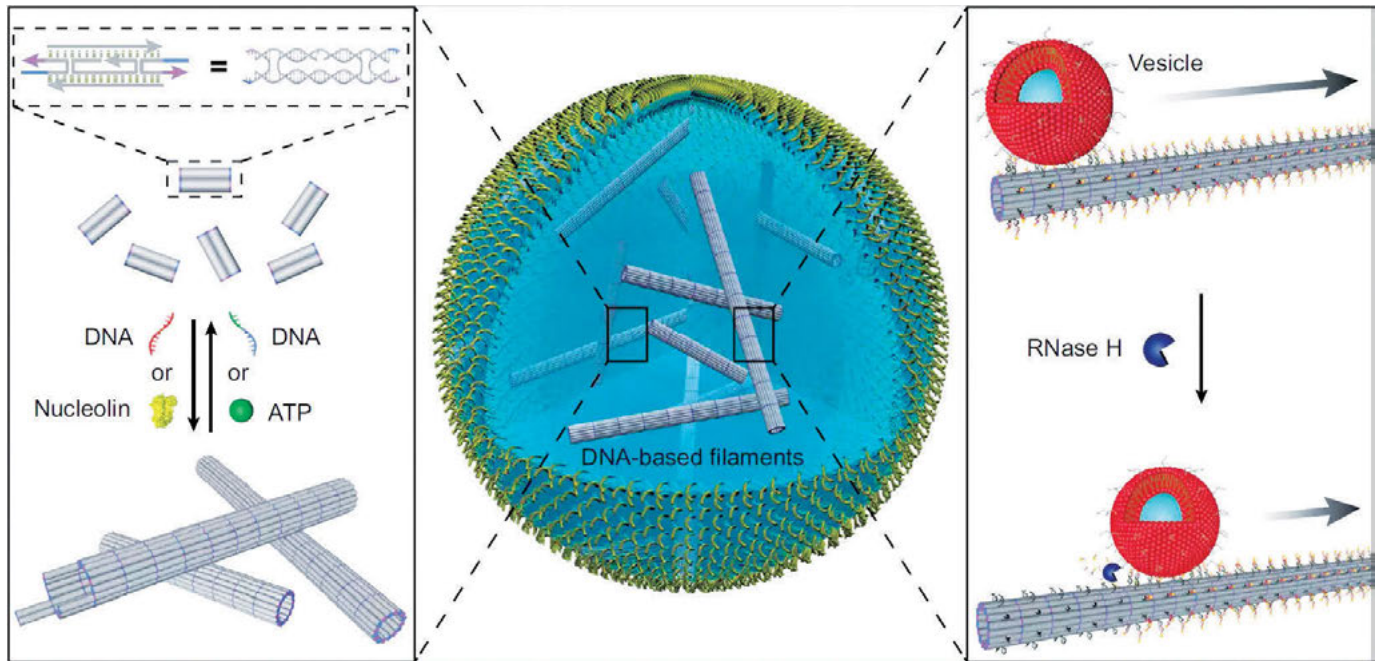
Synthetischer Stoffwechsel

Neben dem Nachbau oder Design ganzer Chromosomen sind natürlich auch die von den Chromosomen codierten Informationen spannend – etwa für das Entwerfen von Stoffwechselwegen, die in der Natur nicht vorkommen. Tobias Erb, der, so Schindler, „gleich nebenan sitzt“, hat mit seiner Gruppe Enzyme aus verschiedenen Bakterien vereint, die den aus Chloroplasten bekannten Calvinzyklus verbessern und CO₂ effizienter fixieren sollen. Die Marburger nennen diesen synthetischen Stoffwechselweg „CETCH-Zyklus“. Über das Projekt hatten wir bereits vor zwei Jahren in *Laborjournal* 6/20 ab Seite 18 berichtet.

Das ZKBS verortet auch die Xenobiologie in der synthetischen Biologie. Mit Xenobiologie ist aber nicht die Suche nach fremdartigen Lebensformen gemeint, sondern das biotechnologische Erweitern des genetischen Codes respektive proteinogener Aminosäuren. Definiert man zum Beispiel ein einzelnes Stoppcodon um, baut eine dazu passende synthetische tRNA eine Designer-Aminosäure in das Protein ein.

Es geht aber noch exotischer: 2019 stellten Forscher Überlegungen zu einem genetischen Code an, der nicht auf Basentriplets beruht, sondern auf Vierergruppen von Basen – also Quadruplets. Aus Computersimulationen schlussfolgerten sie, dass ein Quadruplett-Code die Protein-Evolution um 30 Prozent verringern würde. Mit diesem könnte man, so die Idee, hypo-evolvierende Organismen erzeugen, bei denen das Risiko sehr gering wäre, dass sie unkontrolliert in neue Nischen vordringen (*Nucleic Acids Res.* 47(19): 10439-51).

Eine andere Herangehensweise verfolgt die Biophysikerin Kerstin Göpflich am



Kerstin Göpfrichs Gruppe konstruierte mit der DNA-Origami-Technik künstliche Cytoskelette, die kleine Lipid-Vesikel transportieren können.

Illustration: MPIMR

Max-Planck-Institut für medizinische Forschung in Heidelberg. Ihr Team erzeugt künstliche Zellen, ohne Baupläne aus der Natur zu übernehmen. Stattdessen geht Göpfrichs Gruppe ziemlich unvoreingenommen an die Frage heran, was denn ein Lebewesen ausmacht. Je tiefer man hier einsteigt, desto unschärfer verläuft die Grenze zwischen komplexer Chemie und belebter Welt. „In unserem Feld sprechen wir weniger von tot und lebendig, sondern eher von einem Grad der Lebendigkeit“, erklärt sie. Schließlich könne kein Lebewesen ohne seine Umgebung existieren. „Der Grad der Lebendigkeit ist bei einem Virus sicher geringer als bei einem Menschen“, resümiert Göpfrich.

Die synthetischen Zellen aus ihrem Labor erreichen auf der Skala der Lebendigkeit derzeit nur einen geringen Wert. „Aktuell brauchen die noch sehr viel Input von außen, aber mit der Zeit werden unsere synthetischen Zellen ja vielleicht autonomer“, ist sie zuversichtlich.

Ein Merkmal des Lebens ist die Replikation. Dass man DNA im Reagenzglas vermehren kann, macht man sich zum Beispiel bei der PCR zunutze. DNA kann sich aber auch in künstlichen Vesikeln reproduzieren – auch Göpfrichs Gruppe hat bereits Vesikel hergestellt, die mit DNA und anderen Molekülen ausgestattet sind und sich teilen können (*Nano Lett.* 21(14):5952-7). Allerdings, so bestätigt Göpfrich, gibt es bislang noch keine künstlich hergestellte Zelle, in der eine Nukleinsäure sowohl für die eigene Replikation als auch für den Teilungsvorgang des Vesikels codiert – ganz zu schweigen von einer geordneten Aufteilung

der DNA-Stränge auf die Tochter-Vesikel. „Der Link zwischen Information und Funktion fehlt also noch ganz häufig. Das ist eine Richtung, in die wir künftig gehen wollen.“

Göpfrich verfolgt einen Bottom-up-Ansatz, möchte also Prinzipien des Lebens von Grund auf denken, konstruieren und implementieren. Dabei ist es nicht wichtig, ob der Mechanismus auch bei Lebewesen existiert, die aus natürlicher Evolution hervorgegangen sind – ihr geht es vielmehr um die Frage, inwiefern man Prinzipien des Lebens verstehen und designen kann.

Patente entstehen nebenher

Ob das Ganze einen technischen Nutzen hat, ist für Göpfrich zweitrangig. „Für mich ist der Bau einer synthetischen Zelle etwas, was ich aus reiner Neugier mache“, bekennt sie voller Begeisterung. Trotzdem kommen von ihrer Gruppe diverse Patente, die aber anscheinend eher „nebenher“ anfallen. Als aktuelles Beispiel nennt sie ein Verfahren für einen Zwei-Photonen-3D-Laserdruck innerhalb von Lipid-Vesikeln (*Adv. Mater.* 34(6): e2106709). Der Laser sorgt dafür, dass an definierter Position ein Hydrogel innerhalb des Vesikels polymerisiert. Göpfrich und Kollegen konnten auf diese Weise Transmembran-Poren herstellen, durch die DNA und andere Fracht transportiert werden kann.

„In der synthetischen Biologie ist es ja immer ein bisschen wie mit dem Schiff in der Flasche“, veranschaulicht sie die Herausforderung, „und da haben wir uns überlegt, dass wir über einen Laser Strukturen innerhalb der

Vesikel aufbauen und organisieren können“. Ein anderes Patent entstand aus der Frage, wie sich künstliche Lipid-Vesikel teilen lassen. Auch hierzu gab es in der Vergangenheit etliche Arbeiten: Je nach Beschaffenheit der Moleküle, die die Membran bilden, ändert sich ihr Krümmungsgrad.

Göpfrichs Gruppe untersuchte auch, wie man das Verhältnis zwischen Volumen und Oberfläche bei einem Vesikel erhöhen kann. „Da geht man als Physiker zurück an die Tafel und denkt erstmal theoretisch darüber nach. Und dabei sind wir auf die Osmolarität gekommen. Denn Wasser kann ja durch die Lipid-Vesikelhülle ausströmen, also können wir die Vesikel über die Osmolarität schrumpfen lassen.“ Das Team berechnete, wie das Verhältnis der Osmolarität erhöht werden muss, um ausreichend Oberfläche für eine Teilung zu erhalten (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 60(19): 10661-9).

Der umgekehrte Weg funktioniert aber auch: „Wir haben gesehen, dass wir auch Vesikel in eine Lösung geben und anhand ihrer Form auf die Osmolarität zurückschließen können“, erklärt Göpfrich. Damit hatte die Gruppe einen Osmolaritäts-Sensor geschaffen. „Bisher musste man Proben einfrieren, um die Osmolarität zu messen – das ist für die Mikroskopie lebender Zellen natürlich ungeeignet“, verweist sie auf ein mögliches Einsatzfeld des Sensors.

Für Projektanträge könnten die Erfindungen hilfreich sein, vermutet Göpfrich. „Ich muss die künstliche Zelle nicht als Heilmittel gegen Krebs verkaufen, sondern weise auf die Technologien hin, die wir entwickeln, und auf unsere Patente. Die Werkzeuge, die wir bauen,

sind nämlich teilweise sofort nutzbar und nicht erst in zehn Jahren.“

Göpfrichs Gruppe zählt auch zu den Vorreitern bei der Erzeugung von künstlichen Cytoskeletten aus DNA. „Cytoskelette haben ja viel mehr Dynamik und Funktion, als der Name Skelett vermuten lässt“, stellt Göpfrich klar.

Die Natur hat aber bereits etliche Protein-basierte Systeme entwickelt, um Zellen zu stabilisieren und Transportprozesse sowie Bewegungen zu koordinieren – wären da nicht Aktin und Mikrotubuli die besseren Vorbilder?

„Wenn man ein einzelnes Protein in einer synthetischen Zelle rekonstituieren will, ist das oft unproblematisch“, so Göpfrich. „Jedes zusätzliche Protein erhöht aber die Komplexität auf eine Weise, die für den Experimentator schnell unüberschaubar wird.“ Hinzu kommt, dass einzelne Proteine spezielle Pufferbedingungen bevorzugen. Stattdessen mit DNA zu arbeiten, sieht Göpfrich daher als eine methodische Abkürzung.

Die DNA-Origami-Technik ist nicht neu, wie sich DNA mit ihr zu vorgegebenen Strukturen formt, versteht man inzwischen ganz gut. Ein Cytoskelett verhält sich aber auch als dynamisches System, das auf- und abgebaut

wird. Die DNA-Fasern, die Göpfrichs Team hierzu konstruiert hat, erinnern stark an Mikrotubuli, wie in der Abbildung auf der gegenüberliegenden Seite zu sehen ist (*Nat. Chem.* 14(8): 958-63).

„Die kleinste Einheit dieser Struktur ist ein sogenanntes DNA-Tile“, erläutert Göpfrich. Diese „Kachel“ basiert auf fünf DNA-Strängen, die miteinander verknüpft sind. Jedes Tile sieht aus wie ein flacher Zylinder. „Das ist gewissermaßen unser Alpha-Tubulin“, vergleicht Göpfrich ihr Konzept mit einem natürlichen Cytoskelett. Die einzelnen Tiles lassen sich zu langen Fasern polymerisieren und auch wieder de-assemblieren – alles über komplementäre Basenpaarung.

Die Heidelberger schaffen es bereits, eine Fracht entlang der DNA-Filamente zu transportieren, zum Beispiel kleine Lipid-Vesikel. „Die Partikel, die ich transportieren will, muss ich mit der DNA verknüpfen. Wir verwenden dafür einen Cholesterin-Tag, weil sich der leicht in eine Vesikel-Membran einbauen lässt“, erklärt die Physikerin. Aus den DNA-Skelett-Filamenten ragen kurze einzelsträngige RNA-Stücke heraus. Auf der Fracht sind Einzelstrang-DNA-Fragmente angebracht, die

zu diesen komplementär sind. „Wir nutzen einen sogenannten Burnt-Bridge-Mechanismus“, führt Göpfrich weiter aus. „In diesem Fall verwenden wir eine RNase H, die DNA-RNA-Hybride zerschneidet. Die Verbindung wird dann zufällig irgendwo zerschnitten, sodass es zu einem Symmetriebruch kommt.“

Ab diesem Punkt kann die gebundene Fracht nur noch in eine Richtung weiterrollen und dort neu hybridisieren. Ein Nachteil sind noch die „abgebrannten Brücken“, also die zerschnittenen DNA-RNA-Stücke, die sich nicht wieder regenerieren. „Bislang geht der Transport also nur einmal“, so Göpfrich.

Für konservative Zellbiologen mag es seltsam sein, DNA dort einzusetzen, wo in der Natur Proteine ihr Werk verrichten. Aus Sicht des Zell-Konstrukteurs ist DNA aber recht praktisch. Außerdem, so betont Göpfrich, könnten Nukleinsäuren auch früh in der Entstehung des Lebens eine viel größere Rolle als RNAzyme und DNAzyme gespielt haben – Stichwort RNA-Welt-Hypothese. „Und denken Sie an die Ribosomen“, ergänzt Göpfrich, „die sind ja ein Beispiel für eine extrem komplexe Nukleinsäure“.

Mario Rembold

NEU

SPINeasy DNA/RNA/Protein All-In-One Kit



GLEICHZEITIGE AUFREINIGUNG VON RNA, DNA UND PROTEINEN

- ▶ **SCHNELL:** Isolierung von DNA/RNA/Proteine aus einer einzigen Probe in einer Stunde
- ▶ **EFFIZIENT:** Lysis selbst von resistenten Proben mit Lysing Matrix A Röhrchen
- ▶ **KOMFORTABEL:** Einfach anzuwendende Silika-Spin-Säulen-Methode für die DNA- und RNA-Extraktion
- ▶ **HOHE QUALITÄT:** DNA, RNA und Proteine eignen sich für eine Vielzahl von Downstream-Anwendungen
- ▶ **UMWELTFREUNDLICH:** Ohne toxische Chemikalien

Möchten Sie unser RNA-Kit ausprobieren?

Jetzt **KOSTENLOSE** Probe anfordern!

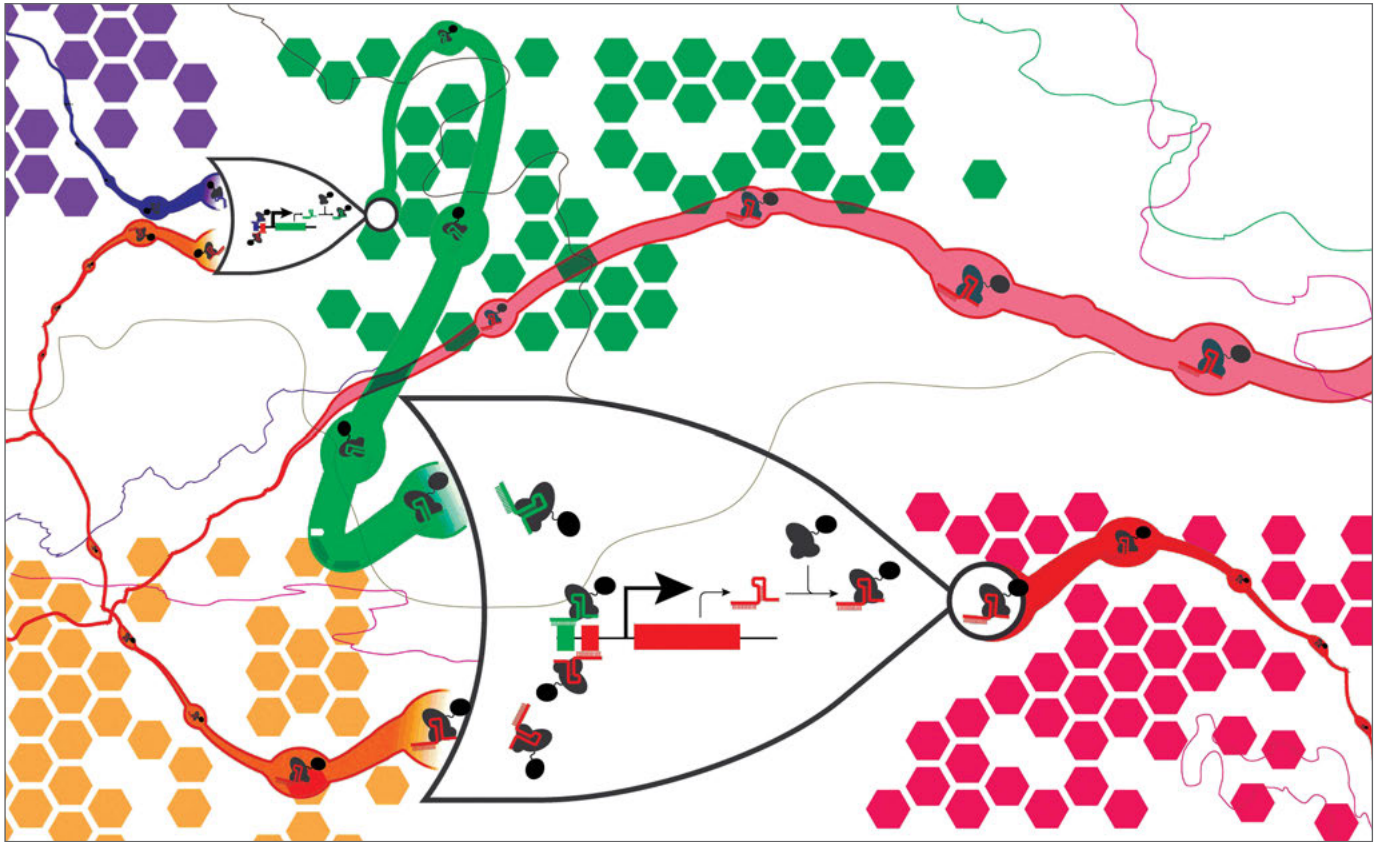


Besuchen Sie uns!
Halle 1,
Stand H67

GENETISCHE SCHALTkreISE

Zellen mit Boolescher Logik

Mit genetischen Schaltkreisen und logischen Gattern programmieren Forscher Zellprozesse nach ihren Wünschen. Ein Ziel, das sie damit erreichen wollen, sind theranostische Systeme, die Diagnose und Therapie verbinden.



Logik-Gatter können auf vielfältige Weise in Zellen eingebaut werden. Hier wurden mehrere auf CRISPR/Cas basierende NOR-Gatter in Hefezellen zu einem genetischen Schaltkreis verbunden.

Illustr.: University of Washington

Jede biologische Zelle ist zugleich eine hochkomplexe Recheneinheit: Permanent erhält sie Input von außen, etwa durch chemische, mechanische, elektrische oder optische Signale. Und jedes Mal muss die Zelle entscheiden, ob und wie sie darauf reagiert. Während einer Entzündung zum Beispiel ist die Erregungsschwelle eines Nozizeptors viel niedriger eingestellt als im gesunden Gewebe – wir sind schmerzempfindlicher. Die Reaktion einer Zelle ist also auch vom Kontext abhängig. Ähnlich wie ein Computer, der ein Programm umsetzt, trifft auch die Zelle „Wenn-dann“-Entscheidungen. „Wenn der Ligand den Rezeptor verformt, dann schicke folgenden Transkriptionsfaktor in den Zellkern.“ Auf die kleinsten Bausteine reduziert ist es natürlich die Chemie, die in der Zelle entscheidet; während auf einem Computerchip der elektrische Strom bestimmt, ob eine Wenn-dann-Bedingung erfüllt ist oder nicht.

Auch komplexe Computerprogramme lassen sich letztendlich aus einigen wenigen sogenannten Logik-Gattern zusammenbasteln, wenn man ausreichend viele sinnvoll kombiniert. Eine biologische Zelle ist zwar kein digitaler Computer, konzeptionell lohnt aber ein kurzer Ausflug in die Silicon-Welt – gerade weil dort alles sehr klar definiert und binär auf null und eins reduzierbar ist. „Wenn Bedingung x erfüllt ist, dann...“ Diese Abfrage lässt zwei Möglichkeiten zu: Ja oder nein. In der sogenannten Booleschen Logik (benannt nach dem Mathematiker George Boole) sprechen Informatiker von wahr oder falsch und schreiben für wahr eine 1 und für falsch eine 0. In der elektronischen Schaltung steht 1 für Stromfluss, 0 für keinen Stromfluss.

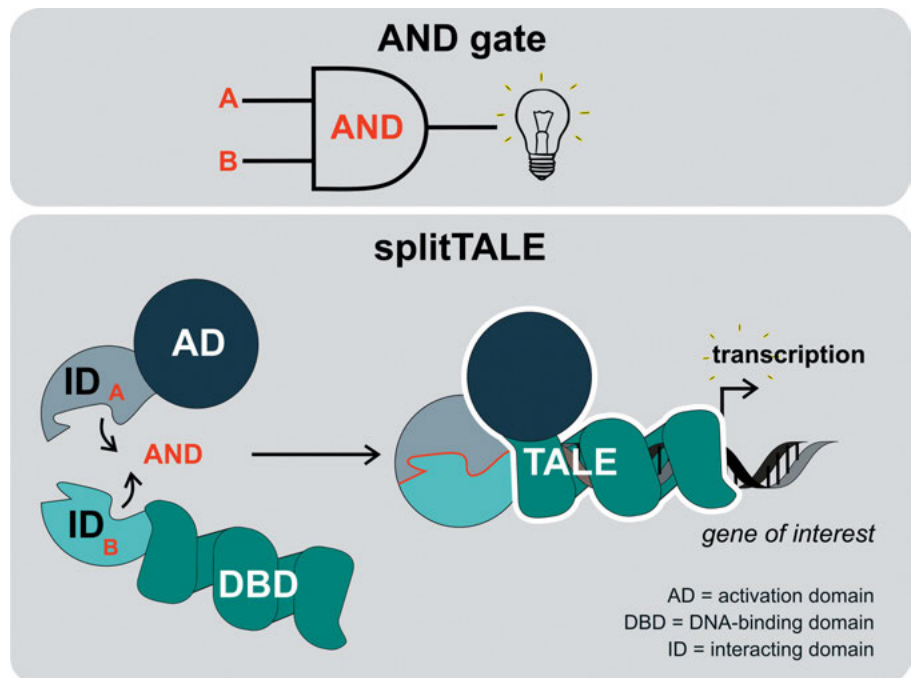
Ein einfacher elektronischer Schaltkreis verrechnet mindestens einen Eingang (Input), zu einem Ausgangssignal (Output). Das lässt sich mit Logik-Gattern umsetzen und auch

sprachlich anschaulich darstellen. Ein Beispiel ist die Verneinung: Kommt eine 1 herein, gibt die Schaltung eine 0 heraus – und umgekehrt. In der Sprache der Booleschen Algebra ist dies ein sogenanntes Nicht-Gatter oder NOT-Gate.

Wie realisiert eine biologische Zelle ein NOT-Gate? Eine Protein-codierende Sequenz könnte hinter einem konstitutiven Promotor liegen, also dauerhaft abgelesen und translatiert sein. Aber ein ganz bestimmtes Signal von außen mobilisiert einen Repressor, der dann in den Zellkern wandert und den Promotor blockiert. Das Signal könnte die Aminosäure Tryptophan sein. Sie bindet an einen Repressor und aktiviert ihn. Der Repressor blockiert daraufhin zum Beispiel bei Bakterien ein Gen für die Tryptophan-Synthese. Das ergibt Sinn, denn offensichtlich ist in der Zelle ja bereits Tryptophan vorhanden. Fehlt die Aminosäure, kann auch der Repressor nicht mehr binden –

Die synthetische Biologie verwendet dieselben Symbole für logische Gatter wie die Elektrotechnik. Forscher und Forscherinnen des Leibniz-Instituts für Pflanzenbiochemie in Halle-Wittenberg realisierten ein AND-Gate mit einem Split-TALE-System aus interagierenden Protein-Domänen.

Illustr.: IPB



das Bakterium stellt sein Tryptophan wieder selbst her. Diese Operons sind klassische Beispiele dafür, wie sich eine Zelle reguliert und dabei Entscheidungen trifft, die man auch mittels Boolescher Logik abstrahiert darstellen kann. Molekularbiologen bedienen sich aus dem Operon-Werkzeugkasten und integrieren sie in genetische Schaltkreise, die der Booleschen Logik gehorchen. Kontrolliert man etwa das Gen, das für das grün fluoreszierende Protein (GFP) codiert, mit einem entsprechenden Promotor, leuchtet die Zelle immer dann grün, wenn das Input-Signal nicht vorhanden ist, wenn also Tryptophan fehlt. Aus 0 (kein Tryptophan) wird 1 (grüne Fluoreszenz).

Bei Wenn-dann-Abfragen innerhalb eines Computerprogramms prüft man aber oft mehrere Bedingungen gleichzeitig: „Falls es wärmer ist als 25 Grad Celsius *und* das Freibad geöffnet hat, laufe ich zum Schwimmbad.“ Nur wenn beide Aussagen wahr sind (also beide Inputs auf 1 stehen), mache ich mich auf den Weg (Output 1). Steht aber auch nur einer der beiden Inputs auf 0, soll auch der Output 0 sein – ich möchte nämlich weder frieren noch vor verschlossenem Eingangstor stehen.

Genetische Gatter

Auch dieses Und-Gatter (AND-Gate) ist als elektronischer Schaltkreis leicht realisierbar, doch wir interessieren uns ja für die Zelle. Bleiben wir bei GFP und einem grünen Leuchten als Output, das wir als 1 interpretieren wollen. Ein genetisches AND-Gate kann man durch zwei Repressoren realisieren, die auf jeweils ein anderes Input-Signal reagieren; in diesem

Fall aber soll das Input-Signal einen Repressor vom Promotor lösen und die Genexpression freigeben. Erst wenn beide Repressoren entfernt sind (also beide Inputs auf 1 stehen), wird GFP abgelesen.

Sie ahnen es, wir können auch ein Oder-Gatter, also ein OR-Gate genetisch lösen: Hierzu platzieren wir GFP hinter einen regulatorischen Abschnitt, der von zwei verschiedenen Transkriptionsfaktoren aktiviert werden kann – es genügt, wenn einer der beiden bindet. Beim Googeln werden Sie noch weitere Logik-Gatter finden, durch das Verschalten mehrerer Logik-Gatter lassen sich auch kompliziertere Abfragen mit mehreren Inputs und Outputs umsetzen. Informatiker legen hierfür meist sogenannte Wahrheitstabellen an, mit allen Input-Kombinationen auf der einen und den zugehörigen Outputs auf der anderen Seite. Für die entsprechenden elektronischen Schaltkreise gibt es Symbole, die auch die synthetische Biologie für die Modellierung und Darstellung genetischer Schaltkreise verwendet.

Da grün fluoreszierendes GFP und rot leuchtendes mCherry Farbe in die Sache bringen, als letztes Beispiel noch ein genetischer Schalter. Stellen wir uns vor, ein Bakterium ist mit GFP und mCherry ausgestattet. GFP wird immer gemeinsam mit einem Repressor exprimiert, der dann mCherry blockiert. Andererseits wird gemeinsam mit mCherry immer ein Repressor hergestellt, der die GFP-Synthese unterbindet. Es kann also immer nur eines der beiden Fluoreszenzproteine synthetisiert werden: Die Zelle leuchtet entweder grün oder rot.

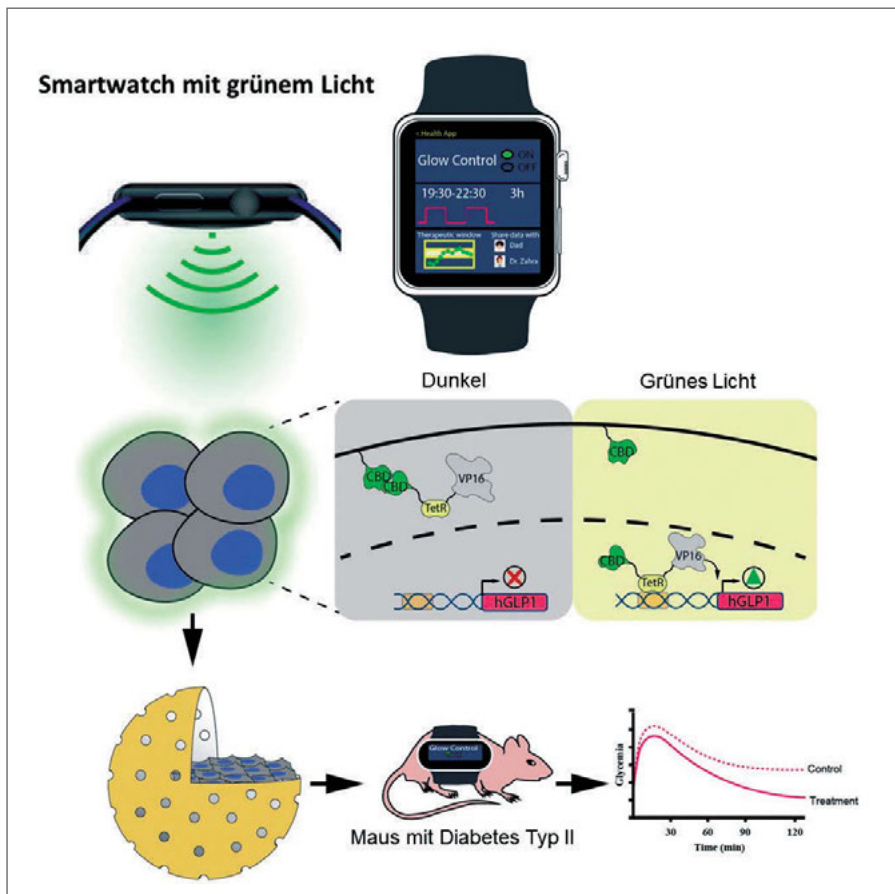
Gibt man eine Substanz A in die Bakteri-

enkultur, die den Repressor vor GFP entfernt, oder eine Substanz B, die den Repressor von mCherry inaktiviert, so können wir zwischen grün und rot hin und her schalten – und in diesem Beispiel sogar eine gleichzeitig grüne und rote Bakterienkultur induzieren, indem wir zugleich Substanz A und B zugeben und beide Repressormoleküle inaktivieren.

Digitale Nachricht der Zelle

Mit einem derartigen Schalter können Zellen Information speichern. Lässt man die grüne Bakterienkultur übers Wochenende im Labor zurück, bleibt sie grün. Es sei denn, jemand gibt Substanz B zu. Auf diese Weise könnte jemand aus dem Labor eine Ja-oder-Nein-Botschaft verschicken, die man nach der Rückkehr ins Labor auslesen kann, indem man schaut, ob die Bakterien rot geworden oder grün geblieben sind.

Timothy Lu vom Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA, beschäftigt sich seit vielen Jahren mit genetischen Schaltkreisen. 2013 hatte er zusammen mit Piro Siuti und John Yazbek ein Konzept vorgestellt, wie man Information genetisch abspeichern kann. In ihrer Arbeit verwendet die Gruppe ebenfalls GFP als Signalgeber für den Output. Vor der GFP-codierenden Sequenz liegen zwei Terminator-Sequenzen, die die GFP-Synthese verhindern. Beide Terminator-Abschnitte sind aber jeweils von einer Erkennungssequenz für eine Rekombinase flankiert. Die Rekombinase dreht die Terminatoren um, sodass sie ihre Funktion verlieren. Nur wenn beide Rekombinasen aktiv sind, werden die Terminatoren



Martin Fusseneggers Gruppe an der ETH Zürich implantierte Mäusen mit Typ-2-Diabetes einen optogenetischen Schalter. Wird er mit dem grünen Licht einer Smartwatch bestrahlt, schaltet er über ein genetisches Netzwerk die Insulinproduktion an.

Illustr.: ETH Zürich

toren deaktiviert – und nur dann ist GFP aktiv. Dieses AND-Gate speichert also zugleich einen Zustand stabil im Genom ab (*Nat. Biotechnol.* 31(5): 448-52).

Programmierbare Zellen beflügeln auch die Fantasie von Forschern, die Therapien gegen Krankheiten entwickeln. Dieses Ziel verfolgt zum Beispiel Martin Fusseneggers Gruppe am Department für Biosysteme der ETH Zürich in Basel. In einem gemeinsam mit Maysam Mansouri verfassten Review greift Fussenegger die Idee auf, die sich hinter dem Begriff Theranostik verbirgt, einem Kunstwort aus Therapie und Diagnostik (*Protein Cell* 13(7): 476-89).

„Es gibt eine ganze Reihe von Krankheiten, die Sie nicht von heute auf morgen bekommen, sondern die sich erst über Jahre entwickeln“, erklärt Fussenegger hierzu. Beispiele sind Alzheimer, verschiedene Krebserkrankungen oder Typ-2-Diabetes. „Da wüsste ich eigentlich gern jetzt schon, ob etwas schief läuft, damit ich noch etwas dagegen tun kann.“

Zumindest im Gedankenexperiment bieten genetische Schaltkreise endlos viele Mög-

lichkeiten für die Theranostik. Man könnte zum Beispiel diagnostische Bakterien verwenden, die auf bestimmte Biomarker reagieren und dann ein Signal abgeben – oder wie Timothy Lus Rekombinasen sogar ein genomisches Protokoll niederschreiben.

Vielleicht wird auch eine andere Idee der Theranostik irgendwann Teil einer Standard-Vorsorgeuntersuchung: Der Patient nimmt ein harmloses Darmbakterium mit „diagnostischen Schaltkreisen“ ein, und anschließend analysiert man im Stuhl das Genom dieser Bakterien. Für etliche Krankheits-assoziierte Biomarker hätte man eigene Reporter-Abschnitte im Genom, die entweder umgedreht worden sind oder nicht. Man könnte auch quantitativ auswerten, wie hoch der Anteil der DNA mit einem „Vermerk“ im Genom ist und so auf die Konzentration eines Biomarkers schließen.

Fussenegger denkt aber bereits einen Schritt weiter: Was wäre, wenn man körpereigene Zellen so programmiert, dass sie nicht nur diagnostizieren, sondern auch intervenieren? Bei Risikopatienten könnten theranostische Zellen vielleicht einmal einen Herzinfarkt

verhindern, weil sie auf physiologische Marker im Blut schnell reagieren, aber inaktiv bleiben, solange alle Parameter unauffällig sind.

In ihrem Review diskutieren Mansouri und Fussenegger verschiedene Arten von Zellen, die man modifizieren könnte: Körpereigene primäre Zellen wären nicht immunogen, hätten aber nur eine begrenzte Lebensdauer. Am einfachsten ließe sich mit immortalisierten Zelllinien arbeiten, die aber das Immunsystem des Empfängers aktivieren. Würde man patienteneigene Stammzellen editieren, so bliebe das Risiko, dass sich diese unkontrolliert reproduzieren.

Manipulierte Rezeptoren

Mit der CAR-T-Zell-Therapie existiert bereits ein zugelassenes Verfahren, bei dem man dem Patienten Zellen entnimmt, diese genetisch modifiziert und danach wieder verabreicht. CAR steht für chimärer Antigenrezeptor, einige Leukämieformen lassen sich damit bereits erfolgreich behandeln. T-Lymphozyten des Patienten werden genetisch mit einem Antigen-bindenden Rezeptor ausgestattet, dessen variabler synthetischer Teil genau zu einem tumorspezifischen Protein passt. Die Rezeptoren der T-Zellen muss man also individuell auf die Krebszellen eines einzelnen Patienten zuschneiden.

Diese T-Zellen können spezifisch an die Krebszellen binden. Wenn das geschieht, wird die T-Zelle aktiv und induziert über ihre zytotoxischen Signale die Zerstörung der Krebszelle. Bislang gibt es aber noch keinen Weg, die T-Zellen gezielt nach Krebszellen suchen zu lassen; damit ließen sich auch solide Tumore und deren Metastasen adressieren. Mit AND-Gates könnte man die mit dieser Strategie verbundenen Risiken verringern, indem man mehrere Bedingungen festlegt, die für die Aktivierung erfüllt sein müssen. Gegen Mutationen der Krebszellen wiederum wären OR-Gates hilfreich, die verschiedene Antigene berücksichtigen.

Aber auch die (zumindest konzeptionell) simple CAR-T-Zell-Therapie unterscheidet sich von der schlichten Gabe eines Wirkstoffs: Die T-Zellen erwachen nur, wenn sie auf eine Tumorzelle treffen. Sind alle Krebszellen beseitigt, sind die T-Zellen wieder inaktiv.

Besonderes Potenzial für programmierbare Zellen sieht Fussenegger beim Diabetes. Am Tiermodell setzt seine Gruppe bereits Zellen ein, die den Blutzucker automatisch regulieren. „Diabetes ist in mehrfacher Hinsicht ein Parade-Modellsystem: Im Westen sind zehn Prozent der Bevölkerung betroffen, Tendenz steigend. Die Kosten sind horrend, weil man ein Leben lang therapiert werden muss.“ Zu-

gleich aber sei es recht simpel, den Blutzucker zu regulieren. „Dafür brauchen Sie nur zwei Gene“, so Fussenegger. Die Zelle muss einerseits in der Lage sein, den Glucosespiegel zu messen, zum anderen muss sie ab einer kritischen Konzentration Insulin ausschütten.

„Momentan führen wir unsere Experimente an der Maus durch“, erklärt der Schweizer. „Wir implantieren menschliche Zellen mit menschlichen Netzwerken, um die Dynamik zu testen, und die werden von der Maus natürlich abgestoßen. Deshalb verkapseln wir sie in einer Art Teebeutel.“ Durch die Grenzfläche der Beutel können Stoffe diffundieren, für das Immunsystem der Maus bleiben die fremden Zellen aber unsichtbar. Bei der Maus sind die Zellen meist im Bauchraum implantiert. Die Baseler erproben, meist in Kooperation mit anderen Teams, verschiedene zusätzliche Genschalter – zum Beispiel die Insulin-Freigabe nach einem elektrischen Signal oder, für Kaffeetrinker interessant, induziert durch Coffein (*Science* 368(6494): 993-1001; *Nat. Commun.* 9(1): 2318).

Hoffnungsträger mRNA

Auf den ersten Blick scheint der Weg der Theranostik bis zur erfolgreichen Therapie von Krankheiten noch lang, doch eine mögliche Anwendung könnte schon zum Greifen nahe sein. „Seit der Pandemie haben wir die Möglichkeit, RNA effizient in Muskelgewebe einzubringen – und man muss nur wenige somatische Zellen dazu bringen, den Blutzucker zu messen und bei Bedarf Insulin zu sekretieren.“ Die Funktion der Inselzellen aus der Bauchspeicheldrüse würden hierdurch andere Kör-

perzellen übernehmen. Dass mRNA mit der Zeit abgebaut wird, sieht Fussenegger nicht als großes Problem. „Die Muskelzellen teilen sich ja nicht, und dann kann sich RNA schon einige Zeit halten“, erklärt er. Es wäre eine elegante Methode und würde das ständige Messen des Blutzuckerspiegels durch den Patienten überflüssig machen. „Wenn Sie Diabetiker fragen, ob sie anstatt täglich zu spritzen sich einfach einmal im Monat RNA injizieren, dann würden die meisten das Angebot sicher sofort annehmen.“

Fussenegger spricht sogar von einer Heilung, denn die Funktion ist wiederhergestellt und läuft ganz von selbst als biologischer Regelkreis. Frühzeitig eingesetzt dürfte man damit auch die Folgeerkrankungen von Diabetes verhindern.

Auch konzeptionell entwickeln Fussenegger und seine Kollegen und Kolleginnen genetische Schaltkreise weiter. „Wir haben einen Full Adder entwickelt, also ein System aus mehreren Zellen, das die Grundrechenarten beherrscht und damit eigentlich schon eine enorme Komplexität erlaubt“, berichtet Fussenegger und verweist auf eine Veröffentlichung aus dem Jahr 2018 (*Nat. Methods* 15(1): 57-60). Seine Gruppe wolle biologische Systeme auch den Computerwissenschaftlern schmackhaft machen. Fussenegger hierzu: „In einem Computer hat man vielleicht sechs oder acht Cores, und jeder Core rechnet mit einer unglaublichen Frequenz von vielen Gigahertz sequenziell Nullen und Einsen durch. Aber ein Organismus besteht aus Milliarden Zellen, also habe ich prinzipiell auch Milliarden Cores zur Verfügung.“ Man brauche keine Sicherheitsupdates, und biologische Systeme

hätten zudem die Fähigkeit, sich selbst zu reparieren. Das alles hat Vor- und Nachteile. Herausforderungen bestehen darin, dass viele Promotoren durchlässig (leaky) sind. Da man sie nicht komplett abschalten kann, lässt sich der Zustand null oder eins nur über analoge Schwellen realisieren. Aber auch diese können schwanken, weil eine Zelle neben der Berechnung auch noch ihre eigenen Stoffwechselwege am Laufen halten und auf komplexe Umgebungsreize reagieren muss. Kurz gesagt: Auch mit Repressor vor dem GFP wird man meist noch ein schwaches grünes Hintergrundröten messen.

Schaltkreise abdichten

Während sich elektronische Schaltkreise mit identischen Bauteilen fast beliebig verschalten lassen, muss jeder einzelne genetische Schaltkreis auch chemisch eindeutig sein. Ein Transkriptionsfaktor, der nur GFP aktiviert, kann also nicht in derselben Zelle für einen mCherry-Reporter benutzt werden. Die Community der synthetischen Biologie arbeitet daher mit Hochdruck daran, „dichte“ genetische Schaltkreise mit vorhersagbaren Eigenschaften zu entwickeln, die auch miteinander kombinierbar sind. Dieser Baukasten wächst beständig und die CAR-T-Zell-Therapie ist ein erstes Beispiel dafür, dass man Zellen tatsächlich für therapeutische Zwecke umprogrammieren kann. Es muss also nicht immer nur bei einem „Ausblick in die ferne Zukunft“ für Projektantrag und Pressemitteilung bleiben.

Mario Rembold



Analyse and Visualize Proteins with a Single Tag

Separate Tools to Study Proteins Make it Difficult to Combine Results Meaningfully

The **HiBiT-HaloTag®** protein fusion tag enables multifaceted protein analysis in a single cell line.

- » Kinetic analysis in live cells
- » Fluorescent imaging
- » Protein interactions
- » Targeted knockdown
- » Endogenous tagging
 - > CRISPR Knock-In services
 - > Premade CRISPR KI cell lines
 - > Optimized protocols available



Build your own HiBiT-HaloTag® cell line or benefit from ready-to-use CRISPR knock-in cell lines.

Learn more: www.promega.com/hibit-halotag

LENIOBIO, DÜSSELDORF

ALiCE, who the *piep* is ALiCE?

LenioBio denkt groß. Mit ihrer Proteinexpressions-Plattform ALiCE möchten sie den Wirkstoffmarkt revolutionieren und große Mengen an Therapeutika produzieren. Und das flexibel, schnell, zellfrei.

In den Jahren 2014 und 2015 wütete das Ebola-Virus in Westafrika schlimmer als jemals zuvor. Allein in Guinea, Liberia und Sierra Leone starben mehr als 11.000 Menschen, weitere 17.000 Infizierte überlebten das Ebola-Fieber. Seitdem verzeichnen die Gesundheitsbehörden in regelmäßigen Abständen weitere Ausbrüche, zuletzt erst im September 2022 in Uganda.

Die Ebola Virus Disease (EVD) ist eine virale hämorrhagische Fiebererkrankung, die nicht allein wegen des Filmklassikers „Outbreak“ mit Dustin Hoffman aus dem Jahr 1995 gewisse Berühmtheit erlangte. Nein, das Ebola-Virus gilt als gefürchtet, denn es tötet seinen menschlichen Wirt mit erschreckender Effizienz. Je nach Stamm und Infektionsbedingungen sterben bis zu neun von zehn Infizierten.

Mittlerweile gibt es Impfstoffe, etwa den abgeschwächten Lebendimpfstoff rVSV-ZEBOV oder den – rein prophylaktisch wirkenden – Kombi-Impfstoff Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo. Bei verheerenden Ausbrüchen wie demjenigen von 2014/2015 müssen allerdings schnellstmöglich wirksame Therapeutika her, denn den meisten Infizierten helfen Impfstoffe nicht weiter.

Einer ärgerte sich

Ein Therapeutikum, das in Westafrika zum Einsatz kam, war ZMapp, eine Kombination dreier humanisierter neutralisierender Antikörper. Im Nachhinein gab es daran reichlich Kritik. Einerseits war ZMapp bis zu diesem Zeitpunkt nicht in randomisierten klinischen Studien und damit nicht an Menschen getestet worden. Andererseits gab es auch schlichtweg viel zu wenig, und das, was es gab, erhielten vorrangig US-Amerikaner und Europäer.

Einer, der sich darüber ärgerte, war Remberto Martis. Im Jahr 2015 war der Biotechnologe frisch als Business Development Advisor am Aachener Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (IME) gestartet. Zuvor hatte Martis beispielsweise bei Mitsubishi Chemical, Falcon Technologies und Philips gearbeitet. In Aachen traf er auf Menschen, die von Proteinexpressions-Systemen sprachen und an ihnen forschten. Und zwar solchen, die ohne lebende eukaryotische Zellen auskommen: zellfreie Lysate aus Tabakkulturen. Gesprochen wurde auch über den Ebola-Ausbruch und ZMapp. Denn diese

therapeutischen Antikörper wurden in der Tabak-Verwandten *Nicotiana benthamiana* hergestellt, also in Pflanzen.

Eine solche Produktion benötigt nicht nur sehr viel Platz, sondern noch mehr Zeit. Warum also – so dachte dann auch Martis – nicht das eine mit dem anderen kombinieren? Fortan trieb ihn die Idee um, Medikamente zellfrei zu produzieren, flexibler, schneller und damit deutlich günstiger. Mit finanzieller Hilfe eines Business Angels gründete Remberto Martis im Jahr 2016 die Firma LenioBio. Deren selbstbewusster Leitspruch: „Wir definieren Biopharma-Herstellung neu“.

Drei Jahre später stieß Ricarda Finner zum LenioBio-Team. „Für mich war schon immer wichtig, dass das, was ich mache, eine Anwendung in der Medizin findet“, sagt die Biotechnologin. Nach ihrem Studium arbeitete sie deshalb immer nah an der Anwendung, mit Lassaviren ebenso wie in der Antikörper-Entwicklung mittels Phage Display. Nach Postdoc-Jahren in den USA und der Schweiz sowie ersten Erfahrungen in der Projektentwicklung an der RWTH Aachen verließ sie die Academia, zunächst in Richtung der US-amerikanischen Biotech-Firma Dyax. Im Jahr 2008 stieg sie bei Bayer ein, „von Biotech zu Big Pharma“, erinnert sie sich.

„Als ich Anfang 2019 LenioBio-CEO Remberto Martis kennenlernte und er mir von der zellfreien Technologie erzählte, noch dazu in einem eukaryotischen System, war mir schnell klar: Das ist es, das will ich machen“, sagt Finner. Mit Martis und der Frau für Finanzen – Franziska Grabenkamp – ist sie seitdem als CSO Teil des LenioBio-Management-Teams. Anfang 2022 gesellte sich noch Jasper Levink als Chief Business Officer hinzu.

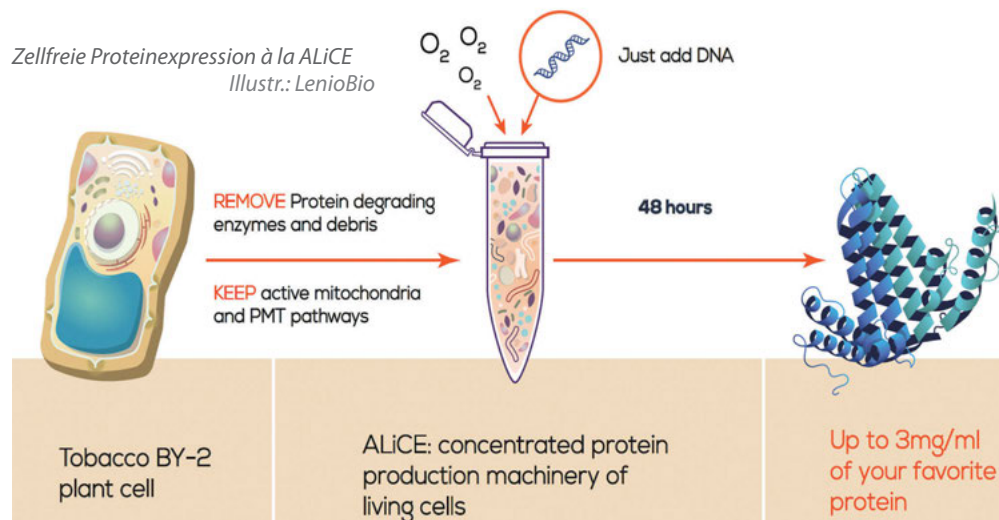
Von den ganz großen Visionen war 2019 noch nicht viel zu erkennen. Als Finner bei LenioBio einstieg, arbeitete das Start-up mit Kleinstbesetzung in Aachen am Fraunhofer IME. Aber laut Finner war das durchaus gewollt. Bereits 2018 brachte das Team mit ALiCE ein Forschungs-kit für zellfreie Proteinexpression auf den Markt, denn Martis habe damals gesagt: „Wenn ich eine Technologie aufbauen möchte, die es so noch nicht gibt, muss ich zunächst Visibilität dafür kreieren.“ Damit zeigte LenioBio: Das System funktioniert und es funktioniert gut!

Tabakzellen als spezieller Kniff

Mit ALiCE kamen die erhoffte Sichtbarkeit sowie „Revenues“, wie Finner es nennt. Allein im Jahr 2019 unterzeichnete LenioBio eine Vertriebsvereinbarung für das Kit mit Merck Millipore Sigma, schloss eine Serie-A-Finanzierung über vier Millionen Euro ab und heimste eine EU-Förderung über das Horizon-2020-Programm ein. Im Folgejahr erhielten die Düsseldorf gemeinsam mit dem Fraunhofer IME eine Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), 2021 erweiterten sie ihre Serie-A-Finanzierung um 11,5 Millionen Euro.

Mit dem Kapital wuchs auch die Firma. Aus anfänglich drei Angestellten wurden bis 2019 acht, beim fünfjährigen Firmenjubiläum waren es bereits 35. Heute arbeiten 60 Menschen bei LenioBio und kommen der ursprünglichen Vision Schritt für Schritt näher.

Was aber ist ALiCE überhaupt. ALiCE steht für Almost Living Cell-free Expression, ist also ein zellfreies Proteinexpressions-System. Die Besonderheit: Es wird aus pflanzlichen Zellen





LenioBios Führungstrio (Bild links) Franziska Grabenkamp (CFO, li.), Remberto Martis (CEO) und Ricarda Finnern (CSO, re.) sowie das gesamte Team bei der Fünfjahresfeier (Bild oben). Inzwischen ist es auf über 60 Köpfe gewachsen. Fotos: LenioBio

hergestellt, genauer gesagt aus Tabakzellen. Entwickelt wurde ALiCE ursprünglich als BYL (Lysat der *Nicotiana-tabacum*-Zelllinie BY-2) vom Fraunhofer IME sowie dem US-amerikanischen Landwirtschaftsunternehmen Corteva Agriscience. LenioBio hat die Technologie Anfang 2018 exklusiv einlizenziert und seitdem weiterentwickelt.

Um an das Lysat zu gelangen, kultivieren die Düsseldorfer die Tabakzellen in Bioreaktoren bis zur gewünschten Dichte. Dann entfernen sie enzymatisch die Pflanzenzellwand wie auch alles, was für eine Proteinexpression nicht nötig ist. Deshalb auch „Almost Living“, denn es fehlt dem System an normalerweise lebenswichtigen Komponenten, etwa dem Zellkern. Zum Schluss lösen sie die Zellmembran auf.

Übrig bleibt eine Suppe aus Ribosomen, Translationsfaktoren, Aminosäuren und tRNA. Um die Reaktionen zu starten, fügen die Entwickler von LenioBio noch Puffer, eine T7-Polymerase und Nukleotide hinzu. Weil aktive Mitochondrien bereits im Lysat seien, reiche für die Proteinproduktion ein simpler Energie-Kickstarter in Form von etwas ATP und GTP, erklärt Finnern. Den Rest erledigten die zell-eigenen Energiemaschinen.

Also fast. Denn natürlich benötigt ALiCE noch einen Bauplan. Der kommt in Form von DNA-Sequenzen, die für das Zielprotein codieren. Dann aber legt ALiCE los. 48 Stunden später – gegebenenfalls auch früher, wenn sich der Experimentator mit weniger Ausbeute zufrieden gibt – kann der Nutzer sein Wunschprotein ernten.

In diesen zwei Tagen produziere ein Liter ALiCE-Lysat bis zu drei Gramm Protein, sagt Finnern. Das sei mit klassischen Zellkultursystemen nicht machbar. Hinzu komme, dass für jede Proteinexpression erst einmal eine eigene Zelllinie kreiert werden müsse. Anders ALiCE: „Ob Antikörper oder Virus-like Particles, dem System ist es egal, welche DNA es prozessiert. ALiCE produziert das Protein.“

Zellfreie Systeme können deshalb auch Proteine herstellen, an denen Zellen verzweifeln; zum Beispiel solche, die für lebende Zellen toxisch sind. Oder Wachstumsfaktoren, die in entsprechender Menge eine Zelle ebenfalls an den Rand der Verzweiflung treiben würden. Oder komplexe funktionelle Transmembranproteine wie GPCRs (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren), an denen sich sowohl Zellbiologen als auch Zellen die Zähne ausbeißen. Alles kein Problem.

Weil ALiCE im Gegensatz zu lebenden Zellen zudem ein offenes System ist, ist es deutlich flexibler: Chaperone hinzufügen, damit das Wunschprotein ordentlich gefaltet wird? Geht. Fünf Plasmide gleichzeitig und noch ein paar artifizielle Aminosäuren hinzufügen, um einen modifizierten Proteinkomplex zu exprimieren? Knifflig, aber geht. Oder chemische Modifizierungen noch direkt im Lysat durchführen? Jawoll. Klingt nach Wundertüte, ist es auch.

Bei dem, was „hinten rauskommt“, offenbart sich ein weiterer Vorteil der eukaryotischen Ursprungszellen. „In unserem System sind auch Mikrosomen“, sagt Finnern. „Wir entfernen bei der Lysat-Herstellung zwar die äußere Zellmembran, aber Golgi und Endoplasmatisches Retikulum bleiben erhalten.“ Die formen nun kleine Membraninselchen, eben Mikrosomen, die im Lysat herumschwimmen und dort dafür sorgen, dass translatierte Proteine modifiziert werden. Prokaryotische zellfreie Systeme könnten das nicht, sagt Finnern. „Wir wissen, dass Phosphorylierungen stattfinden und aktuell schauen wir nach N-Glycosylierungen.“

Toolbox statt einfach nur Kit

Pflanzen-Glycosylierung für Wirkstoffe, die anschließend im Menschen eingesetzt werden sollen? „Wir haben Xylose, ein Zucker, der natürlicherweise im Menschen nicht vorkommt, sowie eine Fucose, die in Pflanzenzellen anders gekoppelt ist als im humanen Bereich“,

sagt Finnern. Die wenigen Studien, die es gebe, deuteten darauf hin, dass solche pflanzenspezifischen posttranslationalen Modifikationen an potenziellen Wirkstoffen auch bei der Anwendung im Menschen kein Problem darstellen. „Aber natürlich denken wir solche Dinge immer mit“, ergänzt die Biotechnologin.

Deshalb nutze LenioBio neben der Wildtyp-Tabak-Zelllinie zum Beispiel auch eine Knockout-Zelllinie, die diese Zucker eben nicht an die Proteine anhängt. Gleichzeitig sei Fucose aber auch für die Aktivierung des Immunsystems wichtig, unter bestimmten Bedingungen – etwa auf Antikörpern – ist das also durchaus gewollt. Finnern fasst zusammen: „ALiCE ist deshalb nicht nur dieses eine Kit, sondern eine Plattform, eine Toolbox der synthetischen Biologie, mit der wir Moleküle je nach Bedarf herstellen und modifizieren, ja, optimieren können.“

Kommen wir zurück zur Vision. Denn die zellfreie Proteinexpression ist keine neue Erfindung von LenioBio oder dem Fraunhofer IME. Auch andere Firmen nutzen und vertreiben die Technologie bereits. Problematisch war bislang die Skalierung. Genau die ist aber wichtig, um große Mengen an Wirkstoffen und Therapeutika produzieren zu können.

Dreißig Gramm Protein pro Tag

Dafür war es nötig, etwas „um die Ecke“ zu denken, denn für eukaryotische Zellen habe dies vorher niemand gemacht, sagt Finnern. Also schauten die Entwickler von LenioBio, welche Geräte und Technik es bereits auf dem Markt gab und passten sie an. Mit Erfolg. Im Juli 2022 verkündeten die Düsseldorfer, dass sie aus 500 Liter Zellsuppe auf einen Schlag zehn Liter Lysat herstellen können. „Und wir wissen, dass wir mit einem Liter Lysat drei Gramm Protein pro Tag produzieren können“, sagt Finnern. Den Rest kann sich jeder ausrechnen. Das nächste Ziel? Einhundert Liter Lysat. Und so weiter.

Das ist schon deutlich näher an dem ursprünglichen Ziel, eben „die Herstellung zu vereinfachen und die Bereitstellung von Medikamenten für den Patienten zu beschleunigen.“ Damit eröffnet sich auch ein neues Kundenfeld, welches vermutlich bereits ungeduldig mit den Hufen scharrt. Denn während das Kit bislang akademische Labore wie auch die forschende Biotech- und Pharmaindustrie mit zellfrei produzierten Proteinen versorgt, sind an großen Mengen präzise designter und hergestellter Proteine die Wirkstoffentwickelnden Pharmafirmen sicher besonders interessiert. Ganz nach dem Motto: „Wir definieren Biopharma-Herstellung neu.“

Sigrid März

Bio Deutschland

Alles auf Wachstum

Bio Deutschland hat im Oktober Zahlen zur medizinischen Biotech-Szene in Deutschland ausgewertet. Fazit: Es geht weiter steil bergauf.

Trotz COVID-19-Pandemie stieg die sogenannte Bruttowertschöpfung in der gesundheitsrelevanten Biotechnologie im Jahr 2021 um 12,5 Prozent auf 10,2 Milliarden Euro. Damit erreicht sie ein neues Allzeithoch, wie der Branchenverband schreibt. Ebenso setzte sich der seit 2016 anhaltende Trend beim Wachstum der Zahl der Beschäftigten fort. Im vergangenen Jahr zählte die Branche rund 68.000 Fachkräfte. Bio Deutschland bezieht sich dabei auf Zahlen des Anfang Oktober veröffentlichten Berichts zur Gesundheitswirtschaft des Bundesministeriums für Wirtschaft und Klimaschutz.

Sigrid März

Kupando, Berlin

Doppelschlag

Das Berliner Start-up Kupando hat in einer Serie-A-Finanzierungsrunde 13 Millionen Euro eingesammelt und möchte damit die klinische Entwicklung seiner TLR-Agonisten einleiten.

TLR-Agonisten stimulieren die angeborene Immunität, indem sie Toll-Like Receptors (TLRs) aktivieren. TLRs erkennen Signalmoleküle, sogenannte Pathogen-Associated Molecular Patterns, kurz PAMPs, die beispielsweise bei Krebserkrankungen und Entzündungen auftreten. TLR-Agonisten imitieren diese PAMPs und lösen eine Immunantwort aus.

Kupando-Hauptkandidat KUP101 stürzt sich auf TLR 4 und 7. Letzterer wird hauptsächlich von dendritischen Zellen und B-Zellen exprimiert, während TLR 4 umfangreicher verbreitet ist und zum Beispiel auf Endothelzellen und Makrophagen vorkommt. Die Kombination zweier Small Molecules in einer „liposomalen Formulierung“ als TLR-4/7-Agonist löst

eine breitere und effizientere Immunantwort aus als mögliche Einzelwirkstoffe.

Wegen ihrer Verpackung werden die Moleküle gut vom Körper aufgenommen, sodass sie geringer dosiert werden können. Das senkt das Risiko für Nebenwirkungen. Das Agonisten-Paar soll gewebeunabhängig und hochspezifisch solide Tumoren erkennen, Infektionskrankheiten vorbeugen und sogar als Adjuvans für Impfstoffe dienen. Außerdem soll KUP101 laut Kupando nicht nur allein eingesetzt werden, sondern in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren.

Kupando wurde 2018 von der jetzigen CEO Johanna Holldack gegründet. Die Finanzierungsrunde leitete Remiges Ventures begleitet von LifeCare Partners. Weitere Investoren sind unter anderem Brandenburg Kapital, der High-Tech Gründerfonds und Ventura Biomed Investors.

Sigrid März

Araris Biotech, Au bei Zürich

Festgezurrt

Mitte Oktober heimste das Start-up Araris rund 24 Millionen Euro bei einer Finanzierungsrunde ein. Damit möchten die Züricher ihre Linker-Technologie für Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) voranbringen.

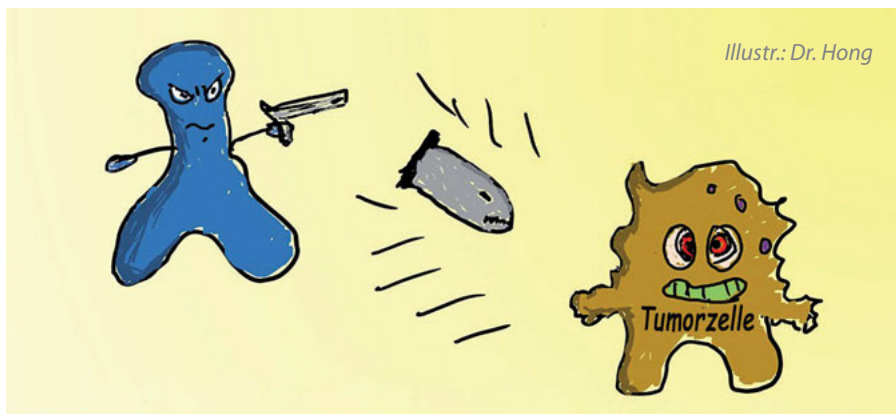
Small Molecule und Co. das Werk vollenden können. Die krebserstörende Aktivität beschränkt sich so auf lokale Gewebereiche. Was wiederum die Gefahr von Nebenwirkungen reduziert.

Araris hat jedoch eine Linker-Plattform entwickelt, mithilfe derer die Nutzlast in einem einzigen Konjugationsschritt an handelsübliche Antikörper gekoppelt werden kann, ohne diesen zuvor behandeln oder sonstwie manipulieren zu müssen. Sie nutzen dafür eine definierte Bindestelle, und zwar die Aminosäure Q295. Dieses Glutamin sitzt im Fc-Teil des Immunglobulins G und ist somit omnipräsent. Wichtig: Auch mit angekoppelter Nutzlast bindet der Antikörper weiterhin zuverlässig an Krebszellen. Der Linker an sich ist wasserlöslich, einfach herzustellen und äußerst stabil, innerhalb der Krebszelle allerdings spaltbar, sodass Cytostatika freigesetzt werden.

In präklinischen Studien funktionierten die neuen Konstrukte zuverlässig. Jetzt sollen sie auch in ersten klinischen Versuchen zeigen, was sie können. Dabei könnte die neuerliche Finanzspritze helfen. Mit zuvor gesammeltem Kapital hat das Start-up jetzt insgesamt rund 40 Millionen Euro auf dem Konto.

Das Spin-off des Paul Scherrer Instituts und der ETH Zürich wurde 2019 vom Erfinder der Linker-Technologie Philipp Spycher sowie Isabella Attinger-Toller gegründet. An der aktuellen Finanzierungsrunde beteiligten sich zahlreiche Investoren, unter anderem 4BIO Capital, Pureos Bioventures, VI Partners und Redalpine.

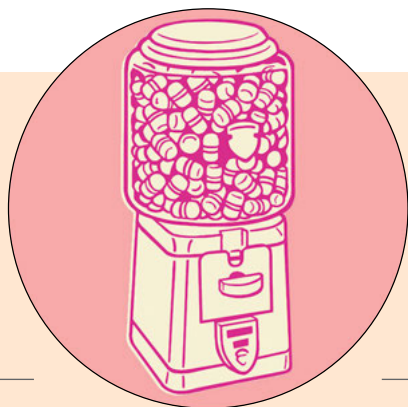
Sigrid März



Mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten gegen Krebszellen.

ADCs sind Biopharmazeutika, die insbesondere in der Onkologie eingesetzt werden. Das Prinzip ist so einfach wie genial: An einen Tumor-spezifischen monoklonalen Antikörper koppelt man eine Nutzlast, etwa niedermolekulare Cytostatika oder Isotope. Der Antikörper bringt den Wirkstoff dann möglichst nah und effizient zum oder in den Tumor, wo

Damit der Wirkstoff am Antikörper hängen bleibt und sich nicht vorher aus dem Staub macht, muss er gut befestigt werden. Das geschieht in der Regel chemisch oder über Peptidlinker. In beiden Fällen muss der Antikörper entweder bestimmte Eigenschaften aufweisen oder über Behandlungen zugewiesen bekommen.



Wirkstoff des Monats

Pneumokokken- Impfstoff PCV20

Hinter dem Kürzel PCV20 verbirgt sich der neueste und jüngste für Erwachsene zugelassene Impfstoff gegen Pneumokokken. Ziemlich sicher jeder Mensch wird im Laufe seines Lebens einmal oder mehrfach von Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) befallen. Die Bakterien besiedeln den Nasen-Rachen-Raum, was meist unbemerkt bleibt. Aber vor allem bei kleinen Kindern, Senioren und Menschen mit Vorerkrankungen können sich daraus Mittelohrentzündungen, Lungenentzündungen, aber auch Hirnhautentzündungen oder eine Sepsis entwickeln. Nach der Entdeckung des Penicillins ließen sich die Erkrankungen zunächst gut behandeln. Doch inzwischen sind viele Stämme gegen etliche Antibiotika resistent.

Es sind bereits mehrere Vakzinen (alles Totimpfstoffe) auf dem Markt, die eine Infektion mit Pneumokokken verhindern können. Trotzdem wird weiterhin an neuen Formulierungen gearbeitet, denn diese Erreger sind nicht so einfach auszutricksen. Um zu verstehen, warum das so ist, muss man sich mit der Biologie dieser Bakterien beschäftigen.

Wie bei einem Schokoladen-Dragee

Pneumokokken umgeben sich mit einer schützenden Kapsel aus einer Vielzahl unterschiedlicher Polysaccharide. Man kennt derzeit hundert Varianten/Serotypen, die sich durch die Art der Zusammensetzung ihrer Zucker unterscheiden. Unter dieser Zuckerhülle sind die potenziellen Protein-Antigene für das Immunsystem unsichtbar – ähnlich wie die Schokolade in einem M&M-Schokoladen-Dragee.

Weil Antikörper nicht an die Protein-Antigene herankommen, benutzt man die Zucker als Impf-Antigene. Doch diese sind nicht besonders immunogen. Obendrein aktivieren sie keine T-Zellen und somit entsteht kein Impfgedächtnis. Daher koppelt man diese Antigene an Trägerproteine, meist veränderte und dadurch inaktive Bestandteile des Tetanus- bzw. Diphtherietoxins. Solche Impfstoffe werden Konjugat-Impfstoffe genannt oder PCV für pneumococcal conjugate vaccine: PCV10, PCV13, PCV15 und PCV20 sind in der EU zugelassen. Die Zahl spiegelt die Anzahl der damit abgedeckten Serotypen wider. PCV-Impfstoffe aktivieren B- und T-Zellen, weshalb sich Gedächtniszellen bilden, was wiederum die Anzahl von Nachimpfungen reduziert oder gar überflüssig macht. Es gibt auch einen reinen Polysaccharid-Impfstoff namens PPSV23 (PPSV = pneumococcal polysaccharide vaccine). Dieser ist aber nur für Menschen ab zwei Jahren zugelassen, da das kleinkindliche Immunsystem (jünger als zwei Jahre) auf zuckerige Antigene nicht reagiert.

Warum entwickelt man eigentlich keinen PCV100 gegen alle hundert Serotypen? Womöglich, weil jede neue Impf-Mixtur, auch

wenn man nur ein Impfantigen hinzufügt, vollständig neu klinisch geprüft und zugelassen werden muss. Die Frage ist nun: welche Serotypen soll man für einen Impfstoff auswählen? Die häufigsten und gleichzeitig gefährlichsten natürlich. Das hat in der Vergangenheit tatsächlich dazu geführt, dass die verimpften Serotypen aus der Bevölkerung fast verschwanden. Es entstand sogar ein Herdenschutz, denn durch die Impfung der Kinder wurde die Verbreitung der Pneumokokken reduziert, was wiederum zu weniger Infektionen bei Senioren mit diesen Serotypen führte. Doch wie es in der Biologie halt so ist: wo eine Nische frei wird, nistet sich ein anderer ein. Also verbreiteten sich Serotypen, gegen die nicht geimpft wurde – die Krankheitslast der Älteren sank daher in ihrer Gesamtheit nicht.

Schleimige Schutzkapsel

Ein besonders fieser Kandidat ist der Serotyp 3. Man kann ihn in Kultur leicht erkennen: Er bildet nämlich keine klar abgegrenzte, sondern eine schleimige und besonders dicke Kapsel. Die ist nicht kovalent mit der Zellwand des Bakteriums verbunden und kann deswegen „abgeworfen“ werden (shedding). Wenn ein Antikörper daherkommt, bindet er diese freien Polysaccharide und „verpasst“ dadurch den eigentlichen Erreger. Deshalb ist Serotyp 3 weniger immunogen. Die gebildeten Antikörpertiter in geimpften Personen sind nicht immer ausreichend, um gegen Erkrankung zu schützen – und wahrscheinlich zu niedrig, um gegen die Trägerschaft von Serotyp 3 zu schützen. Letzteres verhindert die Bildung eines Herdenschutzes. In einer Studie vom Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen konnte unter Erwachsenen mit invasiven Pneumokokken-Erkrankungen kein Schutz durch PPSV23 gegenüber Serotyp 3 festgestellt werden (*Lancet Reg. Health Eur.* 7: 100126).

Impfungen dringend nötig

„Ein weiteres Pneumokokken-Konjugatvakzin, das auf einer anderen – vom Hersteller bislang nicht veröffentlichten – Kopplung von Antigen und Trägerprotein basiert, bewirkt in Probanden höhere Antikörpertiter für Serotyp 3. Wie sich das in der Wirksamkeit bei einer tatsächlichen Impfeinführung in der Effektivität darstellt, weiß man noch nicht“, berichtet Pneumokokken-Experte Mark van der Linden. Es sei dringend nötig, dass wieder mehr Kinder und Senioren geimpft würden, betont der Leiter des Streptokokken-Referenzzentrums. Denn in den letzten Jahren sanken die Impfraten deutlich, was die individuelle Abwehr und auch den Herdenschutz schmälert.

Karin Hollricher

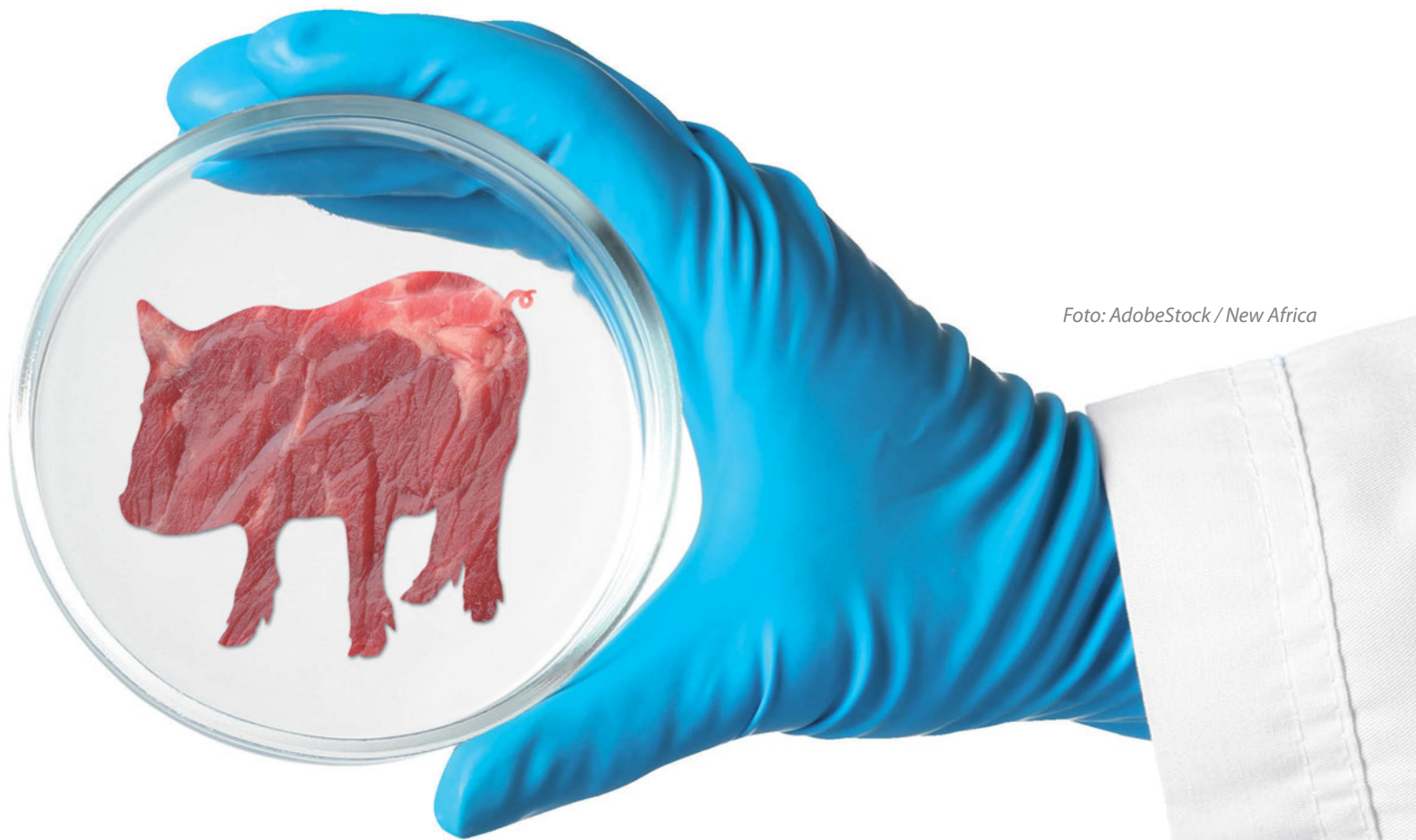


Foto: AdobeStock / New Africa

Steak aus der Retorte

Kultiviertes Fleisch, Laborfisch, Eiweiß aus dem Reaktor, ... Zelluläre Landwirtschaft ist – Achtung, Wortspiel! – in aller Munde. Auf dem Weg zur Zulassung solcher Produkte für den Lebensmittelmarkt sahen und sehen sich die Entwickler von Cultured Meat und Co. zahlreichen Problemen ausgesetzt. Ebenso wie die Grundlagenforschung haben aber auch forschende Biotech-Unternehmen in den vergangenen Jahren bereits etliche Steine aus dem Weg geräumt.

Fleisch, Eier, Milchprodukte – das sind Nahrungsmittel tierischen Ursprungs, die gemeinhin als Produkte der traditionellen Landwirtschaft bekannt sind. Vor allem Fleisch gilt dabei als Klimakiller und generell der Umwelt wenig zuträglich. Das hat mehrere Gründe: Für Nutztiere roden Viehhalter vor allem in Südamerika riesige Waldflächen, entweder um sie als Weideland zu nutzen oder als Anbauflächen für die Nahrung der Tiere. Rinder und Co. produzieren zudem schädliche Treibhausgase wie Methan.

Zu guter Letzt haben Menschen auch ethische Bedenken, wenn es um den Verzehr tierischer Produkte geht, denn Massentierhaltung bedeutet Tierleid. Bessere Haltungsförmungen und Gütesiegel sind deshalb im Trend: Das Schwein soll von Geburt bis zu seinem Ableben ein zufriedenes Schwein gewesen sein, die Kuh schmatzend über Alpenwiesen schlendern und das Huhn in der Herbstsonne nach Würmern scharren.

Das Problem dabei ist, dass diese Art der Tierhaltung mit den geforderten Mengen an Tierprodukten nicht zusammenpasst. Und: Weniger konsumieren mögen die meisten Menschen trotz Klimakrise und Tierleid nicht. Ganz im Gegenteil, die Nachfrage nach Fleisch und Milchprodukten steigt Jahr für Jahr.

Die Forschung trägt sich deshalb schon lange mit der Idee, die Produktion vom Feld ins Labor zu hieven. Sauberer soll es sein, kontrollierter und weniger umweltschädlich. So entstehen Proteine, Fette und mitunter komplexe Gewebe im Labor und sollen auf Dauer Fleisch, Fisch und Meeresfrüchte, Eier und Milchprodukte, aber auch Leder, Gelatine und selbst pflanzliche Produkte wie Öle ersetzen. Statt Weide nun also Bioreaktor, Hefe statt Ölpalme, Zellkultur statt Mastschwein. Zelluläre Landwirtschaft – Cellular Agriculture – nennt sich dieser Forschungszweig, vielleicht auch, um sensible Verbraucher nicht zu verschrecken. Denn Laborfleisch oder gentechnisch herge-

stelltes Eiweiß klingt eben nicht nach Sonne, grüner Wiese und seichem Frühlingswind.

Am interessantesten für Forschung und Markt scheint *In-vitro*-Fleisch zu sein, auch Cultured, Cultivated oder Clean Meat genannt. Der Weltklimarat (IPCC) bezeichnete jüngst das Fleisch aus dem Labor als Schlüsseltechnologie mit Potenzial, Emissionen an Treibhausgasen zu senken. Nicht nur das, Bioreaktoren benötigen weniger Platz als eine Kuhherde, kommen komplett ohne lebende Tiere aus. Das bedeutet: weniger Futter und Wasser, weniger Antibiotika, weniger Tierleid.

Fleischfarben-rosarot ist trotzdem nicht alles. Denn bislang frisst die Produktion von Laborfleisch noch Unmengen an Energie. Und Wasser, Nährstoffe sowie – mitunter – Antibiotika benötigen die Zellsensibelchen in der muckelig warmen Reaktorsuppe auch. Was bleibt dann noch von den theoretischen Vorteilen? Bislang wird nicht annähernd so viel Cultured Meat produziert wie Fleisch in der kon-

ventionellen Landwirtschaft. Prognosen gehen davon aus, dass bis 2035 etwa elf Prozent unserer konsumierten Proteine alternativ produziert werden; kultivierte Produkte wie Cultured Meat sind ein nicht näher definierter Teil davon. Dementsprechend gibt es zum Einfluss kultivierter Produkte auf Umwelt und die Menschheit aktuell nur hypothetische Prognosen. Und die schwanken je nach Studie von – überspitzt – „Yeah, Laborfleisch wird das Klima und uns retten“ bis „Laborfleisch ist der Niedergang“. Kritiker befürchten vor allem eine Monopolbildung einzelner Großkonzerne, die den „Kultur“-Lebensmittelmarkt unter sich aufteilen. Es bleibt nur abzuwarten und in ein paar Jahren erneut nachzurechnen.

Die Idee hinter Cellular Agriculture ist nicht neu. Bereits im Jahr 1912 schaffte es der französische Mediziner Alexis Carrel, Herzzellen von Hühnern in einer Petrischale am Leben zu erhalten. Übrigens: Im selben Jahr erhielt Carrel den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für seine Pionierleistungen rund um Organtransplantationen. Auch wenn die exakte Dauer seiner Langzeitzellkultur heute umstritten ist – denn lange konnte kein anderes Labor die Ergebnisse reproduzieren –, gilt der Franzose als Vater der zellulären Landwirtschaft.

Richtig Schwung in die Angelegenheit kam aber erst um die Jahrtausendwende. Im Jahr 1995 genehmigte die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Verwendung von *In-vitro*-Techniken, um Fleischprodukte kommerziell herzustellen. Erste Patente auf „Laborfleisch“ folgten und mit ihnen kamen die Firmen, die die Forschung auf den Markt bringen wollten. Es sollte aber noch bis 2013 dauern, bevor das erste im Labor gezüchtete Hamburger-Patty den Weg auf den – immerhin – Präsentationstisch fand.

Biopsie gibt tonnenweise Fleisch

Denn für die interessierte Allgemeinheit war das kultivierte Rindfleisch der niederländischen Firma Mosa Meat noch lange nicht erreichbar. Außer man hatte gerade etwa eine Viertelmillion Euro von Tante Gerda geerbt und wollte sich mal so richtig was Gutes tun.

Wenig überraschend war deshalb das Ziel der forschenden Labore weltweit, die Technologien zu verbessern, effizient zu skalieren und – nun ja – lebensnäher zu machen. Basis ist die Methode des Tissue Engineering, und das geht so.

Einem lebenden Tier wird mittels Biopsie etwas Muskel- oder Fettgewebe entnommen, aus welchem die „Gewebe-Ingenieure“ Stammzellen gewinnen. Dazu sagt der Interessenverband CellAg: „Eine Gewebeprobe aus einer Biopsie ist nicht größer als eine Erbse und reicht zur Herstellung von mehreren Tonnen

Fleisch.“ Zudem sei es möglich, Zellen zu immortalisieren, also quasi unsterblich zu machen, wodurch regelmäßige Biopsien nicht mehr nötig wären. Die im vergangenen Jahr gegründete CellAg mit Sitz in Berlin ist eine gemeinnützige Organisation, die es sich zum Ziel gemacht hat, über zelluläre Landwirtschaft aufzuklären sowie (Biotech-)Firmen zu vernetzen.

Das Lübecker FoodTech-Unternehmen Bluu Seafood (vormals: Bluu Biosciences) produziert zellbasierten Fisch und arbeitet bereits mit gentechnikfrei immortalisierten Zelllinien. „Mit proprietären Zelllinien von Atlantischem Lachs, Regenbogenforelle und Karpfen decken wir die weltweit beliebtesten Speisefischarten ab“, sagt Mitgründer und CEO Sebastian Rakers. Die Immortalisierung sei ein wichtiger Meilenstein in der Produktentwicklung gewesen, aus gleich zweierlei Gründen: „Zum einen kann die Produktion ohne neue Biopsie vom lebenden Fisch aufrechterhalten werden, zum anderen bringt die Skalierung aufgrund der unbegrenzten Zellteilung bei dem Aufbau größerer Produktionskapazitäten entscheidende Vorteile“, sagt Rakers.

Zellhäufchen im Gerüst

Die Zellen schwimmen in einer nahrhaften Brühe aus anorganischen Salzen, Aminosäuren, Vitaminen, Kohlenhydraten und Lipiden. Damit die Zellen „wissen“, was aus ihnen mal werden soll, erhalten sie noch Wachstumsfaktoren. Dann differenzieren sie zu bestimmten Muskel- oder Fettzell-Typen.

Sollen aus ihnen mehr oder weniger komplexe Gewebe werden, benötigen diese Einzelzellen oder Zellhäufchen Halt. Den liefern Gerüststrukturen, sogenannte Scaffolds. Diese sollten optimalerweise essbar und Diffusions-offen sein, damit sich Nährstoffe gut im wachsenden Gewebe verteilen. Hier können die Laborlandwirte von der medizinischen Forschung lernen. Denn 3D-Zellkultur und Organoide als Matrize für Miniorgane sind schon lange in der Therapeutika-Entwicklung angekommen. Oftmals wird jedoch Collagen tierischen Ursprungs verwendet. Mittlerweile gibt es aber auch rein pflanzliche Scaffolds – beispielsweise aus Alginate, einem Polysaccharid aus Braunalgen.

An Fleisch-Alternativen forscht auch die Arbeitsgruppe von Petra Kluger, Professorin für Tissue Engineering und Biofabrikation an der Hochschule Reutlingen. Das Team geht sogar noch einen Schritt weiter und will marmorierte Steaks drucken, also Fleisch, das definierte Strukturen aus Muskelfleisch und Fettgewebe aufweist. „Unsere Biotinten bestehen aus Wasser sowie pflanzlichen Materialien und solchen, die von Mikroorganismen produziert werden“, sagt Kluger. Diese Hydrogele seien

tierfrei, essbar, nachhaltig, zellverträglich, kostengünstig und gut zu verarbeiten. „Aktuell arbeiten wir mit Materialien wie zum Beispiel Alginate oder Gellan, angereichert mit Erbsen- oder Sojaprotein.“

Die Biotinten wandern gemeinsam mit verschiedenen Vorläuferzellen aus Rind und Schwein in einen 3D-Biodrucker. Dem wurde zuvor mithilfe eines CAD-Modells ganz genau erklärt, was er zu tun hat. „So kann der Drucker etwa ein Steak Schicht für Schicht aufbauen, inklusive der Marmorierung“, sagt Kluger, fügt aber hinzu: „Aktuell gelingt uns dies jedoch erst in einem kleinen Maßstab.“ Bisher also nichts für den Massenmarkt.

Gewünscht: Serumfreie Medien

Auch Bluu Seafood setzt auf pflanzliche Lösungen als Gerüststrukturen. Rakers denkt aber weiter: „Wir arbeiten parallel daran, die dreidimensionale Zellakkumulation gerüstfrei zu fördern.“ So würden die Zellen mittlerweile in Suspensionskulturen ganz ohne Gerüste wachsen, was deutlich günstiger sei.

Ob nun Zellhäufchen oder Einzelzellen, sie alle sind umgeben von Medien – und damit vor allem im kleinen Zellkultur-Maßstab auch von Serum. FCS ist der fiese Stachel im Fleisch der forschenden Zellbiologen. Das fötale Kälberserum wird – wie der Name verrät – aus dem Blut ungeborener Rinder gewonnen. Dieser Medienzusatz versorgt die Zellen mit unter anderem Wachstumsfaktoren und allerlei anderem Zeug. An dieser Formulierung wird auch gleich die Problematik klar: Niemand weiß so genau, was im FCS drin ist. Aber alle wissen: Ohne isses schwierig.

Nun wäre bei Laborfleisch, das mit FCS im Zellkulturmedium herangezogen würde, der „Tierwohlbonus“ direkt wieder futsch. Hinzu kommt, dass der sauteure Medienzusatz bei jedem Kauf eine Blackbox ist, denn wie bei Ommas Hühnersuppe ist jede Charge FCS anders in der Zusammensetzung. Beide Faktoren sind für eine Zulassung von Clean Meat für den menschlichen Verzehr eher semi-hilfreich.

Firmen forschen deshalb schon lange an serumfreien Alternativen, und – ja, es geht! „Wir haben auf Grundlage bestehenden Wissens und weiterer Entwicklungsarbeit hundert Prozent serumfreie Medien zur Expansion und Differenzierung unserer Muskel- und Fett-Stammzellen entwickelt“, sagt Patrick Inomoto vom Rostocker Start-up Innocent Meat. Das Unternehmen tüfelt unter anderem an einer vollautomatischen Produktionsanlage für kultiviertes Fleisch. Die definierten, technisch hergestellten Proteine und Wachstumsfaktoren würden aktuell aus medizinischen Quellen „gesourced“, erklärt der Firmenmitgründer und CTO Inomoto.

Denn insbesondere biomedizinische und klinische Anwendungen verzichten mittlerweile vollständig auf FCS, aus den oben genannten Gründen. Davon profitieren jetzt auch die Fleisch-Ingenieure. Allerdings sind die Komponenten recht teuer und dementsprechend auch die Endprodukte. „Die aktuell genutzten Systeme beruhen auf pharmazeutischen Standards und sind daher kostenintensiv und nicht in notwendigen Skalierungen vorhanden“, sagt Inomoto. Innocent Meat identifiziert diese Faktoren deshalb und tauscht sie nach und nach aus.

Was ist mit Antibiotika?

Bluu Seafood kommt ebenfalls ohne FCS aus: „Der Einsatz eines solchen tierischen Produkts kann nicht der Weg in den Markt sein, da es der Idee des Tierwohls und auch dem Nachhaltigkeitsansatz widerspricht“, sagt Rakers. Die notwendigen Wachstumshormone und Proteine in Bluu Seafoods Medien stammen stattdessen aus pflanzlichen Rohstoffen

kultur in einer betriebsbereiten, zertifizierten kommerziellen Anlage von geschulten Fachleuten betrieben wird, ist der Einsatz von Antibiotika unnötig und inakzeptabel.“

Innocent-Meat-CTO Inomoto stimmt zu: „Wir setzen auf technische Lösungen, um die Kontaminationsgefahr möglichst gering zu halten.“ Die Zellen würden dafür in geschlossenen Einweg-Gefäßen gezüchtet. „Dadurch kommen die Zellen und das empfindliche Medium nie in Kontakt mit der Umwelt und potenziellen Kontaminationen.“

Rakers von Bluu Seafood sieht in genau so einer Produktionsstrategie auch den Vorteil von kultiviertem Fleisch und Fisch, beispielsweise in Bezug auf Nahrungsmittelsicherheit: „Wir wissen genau, was in die Produktion hineingeht und was am Ende herauskommt. Bei kultiviertem Fisch bedeutet das im Vergleich zum Wildfang beispielsweise keine Schwermetalle, kein Mikroplastik und keine Antibiotika.“

Die Zellen auf dem Weg zum Burger-Patty wachsen also in Serum- und Antibiotika-frei-

food sind das zum Beispiel die Berliner Formo (zuvor Legendairy Foods, fermentierte Milchprodukte), Mirai Foods aus der Schweiz (Cultivated Meat) und Cultivated B in Heidelberg (Cultivated Meat und Bioreaktor-Entwicklung).

Weltweit zählt GFI knapp 120 Unternehmen. Wollte auch nur ein Bruchteil dieser Firmen ihre Produktion hochfahren, würde das in Nullkommanichts die verfügbaren Bioreaktor-Kapazitäten sprengen, denn es gibt schlichtweg nicht genug.

Hardware-Probleme

„Deutschland und die Welt sind aktuell weit davon entfernt, über genügend Bioreaktor-Kapazität für eine flächendeckende Versorgung zu verfügen“, sagt auch Biochemiker Inomoto. Mit ihren Prozesstechnologien sollen Lebensmittelproduzenten aber in der Lage sein, ihr kultiviertes Fleisch vollautomatisch zu produzieren. Die dafür nötige Hardware entwickelt Innocent Meat gemeinsam mit „Markt-etablierten Partnern“. Erklär-



Im August präsentierte die Berliner Bluu Seafood GmbH ihre ersten marktreifen Produkte, die aus Fischzellen gezüchtet wurden: Fischbällchen, Fischstäbchen und Sashimi aus Forellenzellen und pflanzenbasierten Proteinen.

Fotos: Wim Jansen / Bluu GmbH

oder würden „rekombinant mithilfe von Bakterien oder Hefen gewonnen“.

Und was ist mit Antibiotika? Wer bereits in Zellkulturlaboren gearbeitet hat, weiß, dass in den Medien nicht mit Bakterien-tötenden Substanzen gespart wird. Offenbar ist aber auch dies ein Phänomen der frühen Entwicklung. „In der Research-&Development-Phase experimentieren einige Cultivated-Meat-Forscher in offenen Werkbänken und verwenden möglicherweise Antibiotika, um die Zellen zu schützen“, sagt Martina Helmlinger, Wissenschafts- und Technologiekoordinatorin des Informationsportals Good Food Institute (GFI) Europe. „Aber im großen Maßstab, wenn die Zell-

en Medien in geschlossenen, sterilen Systemen heran, zunächst in der Kulturschale, später im Bioreaktor. Skalierung nennt sich dieser Prozess, also der Übergang vom experimentellen zum kommerziellen Maßstab.

Und hier ergibt sich umgehend ein weiteres Problem. Zahlreiche Firmen beschäftigen sich aktuell mit der Entwicklung essbarer Fleisch- und anderer Nahrungsmittelalternativen. Laut GFI sind es in Deutschland, Österreich und der Schweiz 13 Firmen, die sich mit Cultured Meat (7), Fisch (3) und Milchprodukten beschäftigen (1) oder die Branche mithilfe von optimierten Bioprozessen unterstützen (2). Neben Innocent Meat und Bluu Sea-

tes Ziel: Die Kosten für solche Systeme deutlich zu reduzieren.

Damit kommen die Zellen ans Ende ihrer Reise. Zu guter Letzt werden sie geerntet und können dann – wie auch konventionell erzeugtes Fleisch – weiterverarbeitet werden, zu Burger-Pattys oder Fischfrikadellen.

Auch nach all den Jahren der Forschung und Entwicklung sind Produkte aus dem Labor noch immer deutlich teurer als konventionell produzierte Fleisch- oder Fischfrikadellen. Immerhin: Der Burger-Bratling aus Kuhzellen von Mosa Meat soll mittlerweile bei nur noch etwa neun Euro liegen. Laut Rakers von Bluu Seafood liegen die hohen Kosten auch



Milchproteine auf nicht-tierischer Basis aus dem Labor des Berliner Start-ups Formo – auch um damit veganen Käse herzustellen.

Foto: Formo

daran, dass die Firmen bisher nur kleine Mengen an Produkten herstellten und die Nährmedien so teuer seien. „Aber wir könnten derzeit im industriellen Maßstab etwa ein Kilogramm Fischstäbchen für mehrere hundert Euro herstellen“, sagt Rakers. Das sei schon deutlich weniger als der kultivierte Burger im Jahr 2013. Der Meeresbiologe ergänzt: „Wir rechnen damit, dass die Kosten bereits in ein bis zwei Jahren bei unter 20 Euro pro Kilogramm liegen und bei etwa zwei Euro pro Kilogramm bis 2028.“

Investoren glauben an das Konzept der zellulären Landwirtschaft. Beispiel – erneut – Mosa Meat: Im Jahr 2018 investierte unter anderem der Darmstädter Pharmariese Merck über seinen Wagniskapitalableger M Ventures 7,5 Millionen Euro in das Spin-off der Universität Maastricht. Drei Jahre später legten die Kapitalgeber in einer Serie-B-Finanzierungsrunde satte 85 Millionen Euro drauf.

Zulassungen noch in der Ferne

All das ist wie so oft in der Ökonomie nicht ganz uneigennützig. Marktforschungsunternehmen attestierten kultiviertem Fleisch im Jahr 2021 einen Umsatz von 163 Millionen US-Dollar. Bis 2028 soll der Marktwert jährlich um mehr als elf Prozent steigen. Allein die Entwicklung von *In-vitro*-Fleisch soll bis 2030 einen Branchenumsatz von etwa 25 Milliarden

US-Dollar generieren. Von diesem beachtlichen „Kultur“-Hackbraten möchten sich nicht nur die Großen ihren Anteil sichern.

Bei aller Euphorie – von der Zulassung von im Labor gezüchteter Rinderburger oder Hähnchenbrüste ist die EU noch weit entfernt. Während in Singapur bereits Ende 2020 das erste (in Teilen) zellkultivierte Huhn des US-amerikanischen Start-ups Eat just (formerly known as Hampton Creek Foods, formerly known as Beyond Eggs) auf dem Restaurantteller landete, beschränkt sich die EU bislang auf Forschungsförderung. GFI Europe sieht die Entwicklung dennoch positiv: „Die Tatsache, dass kultiviertes Fleisch in Singapur bereits ein strenges Zulassungsverfahren durchlaufen hat, zeigt, dass es Teil einer sicheren und nachhaltigen Lebensmittelzukunft sein wird“, sagt Helmlinger.

Juristische und andere Hürden

Wie ist die Rechtslage in der EU? Lebensmittel aus „Zell- oder Gewebekulturen hergeleitet aus Tieren, Pflanzen, Pilzen und Algen“ müssen als Novel Food von der EFSA zugelassen werden, also der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit. „Die EU-Verfahren zur Zulassung von neuartigen Lebensmitteln – die Novel-Food-Regulation – gilt als das strengste und aufwendigste der Welt und ist für Unternehmen mit einem hohen wissenschaftli-

chen und finanziellen Aufwand verbunden“, schreibt CellAg. Notwendig seien etwa Angaben zur Identität und Zusammensetzung des Lebensmittels, zum Herstellungsprozess, zu Nährwerten, Qualitätsparametern und deren Grenzwerten sowie Daten über mögliche Auswirkungen des Verzehrs auf den menschlichen Körper. „Alle Angaben müssen durch Untersuchungen und Studien in externen, zertifizierten Laboren gestützt werden.“ So könne sich ein Zulassungsverfahren bis zu drei Jahre hinziehen.

Laut CellAg hat bislang kein Unternehmen in der EU einen Antrag auf Zulassung eingereicht, aber: „Sofern EU-Kommission und Mitgliedstaaten der Zulassung positiv gegenüberstehen und keine Sicherheitsbedenken haben, rechnen wir damit, dass in den nächsten paar Jahren die ersten Produkte zugelassen werden.“

Das sind etliche Wens. Ein weiteres: Werden die Firmen ihre Produkte überhaupt los, wenn sie denn zugelassen sind? Stichwort: Nachfrage. Dazu hat Helmlinger Zahlen parat: „Eine aktuelle Studie zeigt, dass 80 Prozent der Verbraucher im Vereinigten Königreich und in den USA dem Verzehr von kultiviertem Fleisch aufgeschlossen gegenüberstehen, und die jüngste Studie von GFI Europe ergab, dass 57 Prozent der Deutschen, 65 Prozent der Spanier, 55 Prozent der Italiener und ein Drittel der Franzosen bereit sind, Fleisch aus dem Labor zu kaufen – selbst in diesem frühen Stadium.“ Laut GFI ist die Akzeptanz von Cultured Meat demnach sehr hoch. Helmlinger ergänzt: „Die Menschen essen kein Fleisch aus industrieller Tierhaltung, weil es so produziert wird – sie essen Fleisch, obwohl es so produziert wird.“

Bleibt Europa wieder zurück?

Beide Organisationen sehen aber auch die Politik in der Verantwortung. So schreibt CellAg, dass es neben den technischen Hürden und der Verbraucherakzeptanz maßgeblich von der Unterstützung der Politik abhängt, wie groß die Rolle von kultiviertem Fleisch auf dem Fleischmarkt sein würde. Helmlinger vom GFI Europe wird noch etwas deutlicher: „Start-ups in ganz Europa haben unglaubliche Fortschritte bei der Entwicklung von kultiviertem Fleisch gemacht.“ Nun sei es an den Regierungen, Open-Access-Forschung etwa zur Skalierung der Produktion zu fördern. Nur so könnten die Preise sinken. „Israel und Singapur sind führend in der aktiven Unterstützung der Entwicklung von kultiviertem Fleisch. Europa muss sich ihnen anschließen, um kultiviertes Fleisch zu einer Option für jedermann zu machen, oder es läuft Gefahr, zurückzubleiben.“

Sigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: PROTEINREINIGUNGS-KITS

Mit Teebeutel oder Magnet-Angel

Die Reinigung von Proteinen ist in biowissenschaftlichen Laboren Routine. Dennoch arbeiten etliche Gruppen daran, die Methoden weiter zu optimieren. Einige haben sich interessante Lösungen einfallen lassen.

Die klassische Reinigung von Proteinen mit Chromatographie-Säulen ist eine ziemlich aufwendige Prozedur, die neben Erfahrung und Geduld in vielen Fällen auch eine hohe Frustrationstoleranz voraussetzt. Hat man Glück, genügt schon eine Ionenaustausch-Chromatographie mit einer gängigen DEAE-Sephrose-Säule, um das gewünschte Protein mit einer ausreichenden Reinheit aus dem Zellysat zu isolieren. So einfach machen es Proteine dem Experimentator aber nicht immer. Dann geht das große Rätselraten los, welche Säule als nächste drankommen soll: eine mit schwachem oder starkem Kationen-Tauscher oder doch besser die mit dem Anionen-Tauscher? Wenn auch die versagen, wird die Lage des Proteinputzers schon etwas brenzlicher. Aber vielleicht läuft es ja mit einer Hydroxylapatit-Chromatographie oder einer Säule mit hydrophober Matrix besser.

Umgehen lässt sich dieser mühsame und oft steinige Weg der Ionenchromatographie mit Affinitäts-Verfahren, die die starke Bindung eines Liganden, etwa eines Antikörpers oder Rezeptors, an das zu reinigende Protein ausnutzen. Am einfachsten und effektivsten funktioniert die Strategie mit rekombinanten Proteinen, die als Fusionsproteine mit einem kleinen Anhängsel (Tag) exprimiert werden.

Prototyp der Affinitäts-Reinigung ist die bereits 1975 entwickelte Metallchelate-Chromatographie (Immobilized Metal Ion Affinity Chromatography, IMAC), bei der ein Histidin-Tag einen sehr stabilen Chelat-Komplex mit immobilisierten Nickel-Ionen eingeht. Seit Einführung des His-Tags gesellten sich zahlreiche weitere Tags hinzu, etwa der an Amylose bindende MBP-Tag (Maltose-Bindeprotein) oder der GST-Tag (Glutathion-S-Transferase), der von Glutathion eingefangen wird.

Affinitäts-Techniken sind schnell, liefern meist ohne zusätzliche Schritte saubere Proteine und lassen sich problemlos in ein Kit-kompatibles Format überführen. Es ist daher kein Wunder, dass die große Mehrheit der Proteinreinigungskits auf Affinitäts-Methoden fußt.



Affinitäts-Harze in Teebeutel zu füllen, um darin Proteine zu reinigen, klingt zunächst kurios. Die Technik funktioniert aber tatsächlich und lässt sich auch auf größere Ansätze übertragen.

Foto: Pixabay

Kits mit fix und fertig für die Reinigung von Proteinen zusammengestellten Puffern, kleinen Säulchen oder Kügelchen (Beads) sind zwar sehr bequem und insbesondere für Routine-Anwendungen äußerst praktisch. Sie sind aber auch teuer, verbrauchen zusätzliche Ressourcen, wie zum Beispiel Plastik- sowie Verpackungsmaterial, und lassen sich in den seltensten Fällen auf größere Proteinmengen erweitern. Die Gilde der Proteinputzer arbeitet daher unermüdlich daran, die vorgefertigten Standardprozeduren zu verbessern – oder durch neue Strategien zu ersetzen, die durchaus auch etwas unkonventioneller sein können.

Teebeutel in Zellkulturlösung

Ein Beispiel hierfür ist die Proteinreinigung mit Teebeuteln. Was sich zunächst nach der spleenigen Idee einer akademischen Gruppe für eine Master-Arbeit anhört, wurde tat-

sächlich von den Mitarbeitern eines Pharmagiganten entwickelt – genauer von Harm Jan Snijders Team, das an AstraZenecas IMED Biotech Unit in Mölndal (Schweden) neue Ansätze der Proteinreinigung erprobt.

Um Proteine mit der Teebeutel-Technik zu reinigen, füllt man ein Affinitäts-Harz in einen durchlässigen Plastikbeutel und versiegelt ihn mit einem Folienschweißgerät. Anschließend hängt man ihn wie einen Teebeutel direkt in die Zellkulturlösung oder das Zellysat. Exprimieren die Zellen ein getagtes sekretorisches Protein, wandert dieses direkt aus dem Kulturmedium in den Beutel und bindet an das Affinitäts-Harz. Nach dem gleichen Muster funktioniert auch die Reinigung intrazellulärer Proteine aus lysierten Zellen. Um die Proteine vom Harz zu lösen, transferiert man den Beutel nach der Inkubation in ein Gefäß und spült ihn mit einer geeigneten Pufferlösung, etwa Imidazol im Fall eines Ni-Harzes

(*Sci. Rep.* 6: 28887). Ein geeignetes Plastikmaterial für die Beutel zu finden, dürfte tatsächlich das größte Problem der Schweden gewesen sein. Der Kunststoff darf keine Proteine anziehen und muss ausreichend große Poren aufweisen, durch die Proteine ungestört in den Beutel diffundieren können – das eingeschlossene Harz darf durch die Maschen aber auch nicht nach außen entweichen. Und zu guter Letzt sollte sich der Beutel auch noch gut verschweißen lassen. Die Gruppe verwendete letztlich ein Filtervlies mit einer Maschenweite von 40 Mikrometern, das all diese Anforderungen erfüllt.

Schneller zum Membranprotein

Die Teebeutel-Technik ist aber nicht auf sekretierte oder cytosolische Proteine beschränkt: Snijders Team isolierte mit ihr auch ziemlich heikle Membranproteine in einer vergleichbaren oder sogar besseren Reinheit als mit üblichen Techniken (*Sci. Rep.* 10: 16167). Der entscheidende Vorteil ist jedoch das deutlich verkürzte Protokoll: Mit den Teebeuteln dauerte die Reinigung der Membranproteine nur zwei Stunden – statt zehn, wie mit den verglichenen Standardmethoden.

Auch Sonja Berensmeiers Mannschaft an der Technischen Universität München gibt sich mit den üblichen Protokollen für die Proteinreinigung nicht zufrieden. Sie arbeitet kontinuierlich an einfacheren und effektiveren Verfahren, die sich auch auf größere Maßstäbe übertragen lassen.

Die Münchener fragten sich zum Beispiel, ob man die Oberfläche magnetischer Eisen-Nanopartikel immer aufwendig mit entsprechenden Chelat-Liganden, etwa Nickel-Nitriloessigsäure (Ni-NTA), funktionalisieren muss, um His-getaggte Proteine mit Magneten aus Zellysaten herausfischen zu können. Das Team nutzte stattdessen reine Eisenoxid-Nanopartikel (BION) und angelte mit diesen ein His-getaggtes Grünfluoreszierendes Protein (GFP) mit einem Magneten aus einem Zellysate (*ACS Omega* 4: 3790-99).

Magnetische Nano-Angel

Die mit einem einfachen und kostengünstigen Co-Präzipitations-Verfahren hergestellten Eisen-Kügelchen haben einen Durchmesser von ungefähr zwölf Nanometern und binden sehr spezifisch und mit hoher Affinität an Histidin-Gruppen. Ähnlich wie bei der Metall-Affinitäts-Chromatographie kann man die anhaftenden Proteine nach der magnetischen Trennung mit einem Imidazol-Puffer wieder von den Nanopartikeln eluieren. Berensmeiers Team isolierte mit der magnetischen Angel in einem Schritt His-getaggtes GFP aus einem Lysat mit einer Reinheit von 91 Prozent.

Noch ist die magnetische Angeltechnik nur eine Konzeptstudie. Die Münchener setzten sie aber bereits ein, um ein His-getaggtes GFP in einem Ein-Liter-Reaktor mit einem speziellen magnetischen Filter zu reinigen.

Für die Magnet-Angel hatte die Gruppe einen sogenannten (RH)4-Tag entwickelt, der aus vier aufeinanderfolgenden Histidin-Arginin-Gruppen besteht, die an die Eisen-Nanopartikel binden sollten. Basische Aminosäuren wie Arginin interagieren in wässriger Umgebung aber auch mit Silica-Harzen. Das brachte die Arbeitsgruppe auf die Idee, den (RH)4-Tag für das Putzen von Proteinen mit Chromatographie-Säulen zu verwenden, die mit reinem, nicht-derivatisiertem Silica-Harz gefüllt sind. Die Chromatographie mit dem billigen und leicht handhabbaren Silica funktionierte erstaunlich gut. Das Team von der TU München erhielt mit der Silica-Säule mehr als 90 Prozent reines Protein und fand mehr als 94 Prozent des eingesetzten Proteins nach der Chromatographie wieder (*Eng. Life Sci.* 21: 549-57).

Manchmal kommen neue Proteinreinigungs-Strategien auch aus Laboren, von denen man dies gar nicht erwarten würde. Jüngstes Beispiel ist die Gruppe des Optogenetikers Georg Nagel an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, die den sogenannten improved Light-Induced Dimer (iLID) als Licht-gesteuertes Protein-Dimerisierungssystem für die Reinigung von Proteinen verwendet. Optogenetische Systeme basieren in der Regel auf Protein-Paaren, die bei festgelegten Wellenlängen dimerisieren und sich bei anderen Wellenlängen oder im Dunkeln wieder voneinander trennen. Wie viele andere Dimerisierungssysteme nutzt auch iLID die sogenannte LOV (Light, Oxygen or Voltage)-Domäne eines Photorezeptors als lichtempfindliche Komponente und zwar die LOV2-Domäne von Phototropin 1 aus Hafer (*Avena sativa*, AsLOV2).

AsLOV2 ist mit dem Peptid SsrA aus *E. coli* fusioniert, das mit sehr hoher Affinität an das Adapter-Protein SspB bindet. Im Dunkeln blockiert jedoch ein Abschnitt der AsLOV2-Domäne die Interaktion von AsLOV2-SsrA mit SspB. Beleuchtet man AsLOV2-SsrA hingegen mit blauem Licht, verändert es seine Konformation und der Weg von SspB zu seinem Bindepartner SsrA wird frei.

Auf die Idee, dieses System für die Proteinreinigung zu nutzen, konnten aber nur ausgefuchste Optogenetiker kommen, zu denen auch Nagels Postdoc Shiqiang Gao gehört, der federführend an der Technik arbei-

tete. Die Gruppe verankerte AsLOV2-SsrA an der Plasmamembran von Krallenfrosch-Oozyten; das zu reinigende Protein (POI) verknüpfte sie mit SspB und exprimierte das Fusionsprotein (POI-SspB) im Cytosol. Beleuchtet man die Membran-Fraktion, krallt sich AsLOV2-SsrA an das Fusionsprotein und hält es während eines Zentrifugations- und Waschschriffs fest. Um POI-SspB wieder von der LOV-Domäne



Mit Magneten kann man nicht nur allerhand Schrott aus Gewässern ziehen, sondern auch Proteine angeln.

Foto: Magnetarshop

zu lösen, muss der Experimentator nur das Licht ausschalten und das gereinigte Protein in einem entsprechenden Puffer aufnehmen.

Es geht auch einfacher

Mit deutlich weniger theoretischem Ballast kommt eine simple Proteinreinigungs-Technik aus, die sich Ardemis A. Boghossians Team an der École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) ausdachte. Die Schweizer verwenden für die Proteinreinigung ein vertikales Polyacrylamid-Gel, das nach dem Trenngel eine Schicht mit fünfzigprozentigem Glycerin enthält. Sobald die gewünschten Proteine in der Glycerin-Schicht angekommen sind, saugt die Gruppe sie mit einer Spritze aus dieser ab und konzentriert sie danach mit Zentrifugal-Filtern (*bioRxiv* doi: 10.1101/2021.03.26.436431). Mit dieser simplen Methode erhielten die Lausanner ähnlich reine Proteine wie mit klassischen Chromatographie-Säulen oder Affinitäts-Verfahren.

Nicht immer ist also eine ausgefallene Technik nötig, um ausreichend saubere Proteine zu erhalten – wobei dies Forscher und Forscherinnen sicher nicht davon abhalten wird, weiterhin an kreativen Proteinreinigungs-Verfahren zu arbeiten.

Harald Zähringer

Proteinreinigungs-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BINDEKA- PAZITÄT	ZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
AMSBIO www.amsbio.com Kontakt: Tel. +49 69 779099 info@amsbio.com	CNM Compartmental Protein Extraction Kit	5 g Gewebe / 125 Mio. Zellen	3 h	Schrittweise Extraktion von zytosolischen Proteinen, Zellkern- sowie Membranproteinen Qualität und Reproduzierbarkeit	440,-
	CNMCS Compartmental Protein Extraction Kit	s.o.	3 h	Schrittweise Extraktion von zytosolischen Proteinen, Zellkern-, Zytoskeleton-, Membranproteinen Qualität und Reproduzierbarkeit	545,-
	Total Protein Extraction Kit	s.o.	30 min	Einfache Arbeitsschritte Schnelles Verfahren, hohe Reinheit	390,-
	Serum Exosomal Protein Extraction Kit	1 ml	30 min	Einfach und schnell	Ab 285,-
Biozym Scientific Hess.-Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Cube Biotech	HisCube - Ni-INDIGO His-Tag Protein Purification MINI Kit	> 100 mg/ml	Ab ca. 1 h	High-Quality-Aufreinigung Komfortable Handhabung Ni-INDIGO-Ligand stabil auch in Puffern mit 20 mM DTT und 20 mM EDTA	534,-
	MIDI Kit	> 100 mg/ml	Ab ca. 1 h	High-Quality-Aufreinigung Komfortable Handhabung Ni-INDIGO-Ligand stabil auch in Puffern mit 20 mM DTT und 20 mM EDTA	511,-
NH DyeAGNOSTICS Halle www.dyeagnostics.com Kontakt: Tel. +49 345 2799 6413 sales@dyeagnostics.com	UFO Prec Kit	< 100 mg/Rkt. (skalierbar)	< 1 h	Aufreinigung von humanen Urinproben für die Fluoreszenz-Markierung Trennung der Proteine von den restlichen Bestandteilen des Urins	49,- (100 Rkt.)
GENAXXON bioscience Ulm www.genaxxon.com Kontakt: Norbert Tröndle Tel. +49 731 3608 123 info@genaxxon.com	CentriPure Z25	Größenausschluss 5kDa	5 min	Gelfiltrations-Säulchen für 100 µl Probe Schnelle und effiziente Abtrennung kleiner Moleküle oder Farbstoffe, Puffertausch Für Abtrennung von Proteinen größer 5 kDa konzipiert	16,64 (4 Preps) 86,43 (25 Preps) 333,35 (100 Pr.)
	CentriPure P50	Größenausschluss 5kDa	15 min	Gelfiltrations-Säulchen für 5 ml Probe s.o.	22,19 (1 Prep) 193,76 (10 Preps)
	CentriPure P100	Größenausschluss 5kDa	15 min	Gelfiltrations-Säulchen für 10 ml Probe s.o.	45,79 (1 Präp) 358,98 (10 Preps)
	CentriPure P2	Größenausschluss 5kDa	15 min	Gelfiltrations-Säulchen für 150–300 µl Probe s.o.	17,21 (2 Präps) 224,77 (50 Preps)
	CentriPure P5	Größenausschluss 5kDa	15 min	Gelfiltrations-Säulchen für 500 µl Probe s.o.	23,79 (2 Preps) 298,19 (50 Preps)
	Glutathion Agarose	10 mg/ml	--	Reinigung von GST-Tags, die an Glutathion-gekoppelte Agarose-Harze binden Liefert bis zu 10 mg/ml Protein Glutathion, gekoppelt an magnetische Agarose-Beads	222,20 (10 ml) 896,08 (50 ml) 2.924,30 (250 ml)
	Glutathione Magnetic Beads	>10 mg/ml	--	Reinigung von GST-getagten Proteinen Isolierung über Magneten	85,52 (1 ml) 290,90 (5 ml) 1.192,32 (25 ml)
	Rho1D4 Agarose	3–4 mg/ml	--	Reinigung von Proteinen, die mit der Epitop-Sequenz des Rho1D4-Antikörpers getaggt sind Schonende Proteinelution	370,12 (1 ml) 1.143,22 (5 ml)
	Rho1D4 MagBeads	3 mg/ml	--	Rho1D4-Antikörper gekoppelt an magnetische Agarose-Beads Reinigung von Proteinen mit fusioniertem Rho1D4-Epitop	423,21 (1 ml) 1.219,14 (5 ml)
	Rho1D4 Peptid	--	--	Peptid-Sequenz: Ac-TETSQVAPA-NH2 Bindet im Elutionspuffer kompetitiv an das Affinitätsharz	209,70 (5 mg) 634,78 (25 mg)
	Rho1D4 / Anti-Rhodopsin Antibody	--	--	Monoklonaler Maus-Antikörper Bindet spezifisch an das C-terminale Epitop -T-E-T-S-Q-V-A-P-A- (COOH) von Rhodopsin	452,79 (200 µg)
	Rho1D4 Starterset	3–4 mg/ml	--	Reinigung von Proteinen, die mit der Epitop-Sequenz des Rho1D4-Antikörpers getaggt sind	288,34 (1 Kit)
	WorkBeads 40 Protein A	40 mg/ml	--	Bindet mit hoher Affinität an humanes IgG1, IgG2 sowie an IgG2a, IgG2b und IgG3 der Maus Elution über Na-Citrat-Gradienten	--
	Ni-NTA Agarose	50 mg/ml	--	Nickel-beladene Agarose zur Aufreinigung von 6-fach Histidin-getagten rekombinanten Fusionsproteinen Mit Nickelsulfat-Lösung regenerierbar Für Batch-, Spin- und Säulenverfahren	177,83 (10 ml) 545,76 (50 ml) 2.048,92 (250 ml)
	Ni-IDA Agarose	50 mg/ml	--	s.o.	123,81 (10 ml) 370,67 (50 ml) 1.748,83 (250 ml)

Proteinreinigungs-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BINDEKA- PAZITÄT	ZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
IBA Lifesciences Göttingen www.iba-lifesciences.de Kontakt: Tel. +49 551 506720 info@iba-lifesciences.com	Strep-TactinXT 4Flow Starter Kit	Bis zu 5 mg Protein	Ca. 1 h	Alle Reagenzien für die Aufreinigung von Strep-TagII/Twin-Strep-Tag-Proteinen Inklusive Strep-Tactin-HRP-Konjugat zur Detektion von Strep-Tag-Proteinen	160,-
	Strep-TactinXT 4Flow High Capacity Spin Column Kit	Bis zu 600 µg Protein	Ca. 1 h	Aufreinigung von geringen Mengen Strep-TagII/Twin-Strep-Tag-Proteinen im Batch Individuelle Befüllung	270,-
	MagStrep „Type3“ XT Beads	25,2 mg/ml Resin	Ca. 1 h	Aufreinigung von Strep-TagII/Twin-Strep-Tag-Proteinen ohne Zentrifugation Im 96-Well-Format einsetzbar	Ab 164,-
	Strep-TactinXT 4Flow High Capacity	5 mg/ml Resin 14 mg/ml Resin	Ab 1 h	Vorgepackte Gravity-Flow-Säulen, FPLC/HPLC-Säulen, Harz in 50-Prozent-Suspension Für die Aufreinigung großer Proteine	Ab 95,-
	Strep-TactinXT Buffer Set	--	Ab 1 h	Waschpuffer, Elutionspuffer und Regenerationspuffer für Strep-TactinXT-Harze Puffer müssen nur verdünnt werden	85,-
MACHEREY-NAGEL Düren www.mn-net.com Kontakt: Tel. +49 2421 9690 sales@mn-net.com	Protino Ni-NTA-Agarose	50 mg/ml	300 cm/h	Aufreinigung unter nativen und denaturierenden Bedingungen Für kleine Proteine, große Proteinkomplexe und Proteine mit niedrigen Expressionsraten Batch-Bindung, Schwerkraft-Chromatographie oder MPLC/FPLC	246,- (25 ml)
	Protino Ni-NTA-Columns 1 ml 5 ml	50 mg 250 mg	1 ml/min 5 ml/min	Native und denaturierende Bedingungen Für kleine Proteine, große Proteinkomplexe und Proteine mit niedrigen Expressionsraten Kompatibel mit automatisierten Flüssigkeitschromatographie-Systemen	137,- (5 St.) 468,- (5 St.)
	Protino 96 Ni-NTA	2 mg/Well	--	Native und denaturierende Bedingungen Für kleine Proteine, große Proteinkomplexe und Proteine mit niedrigen Expressionsraten Protino-Aufreinigungsplatte	165,- (96 Preps)
	Protino Ni-TED Resin	10 mg/g Harz	--	Weniger unspezifische Bindung von kontaminierenden Proteinen im Vergleich zu anderen IMAC-Matrices	43,- (5 g)
	Protino Ni-TED... 150 1000 2000 ...Packed Columns	400 µg 2,5 mg 5 mg	--	s.o.	44,60 (10 St.) 37,- (5 St.) 43,50 (5 St.)
	Protino Ni-IDA Resin	10 mg/g Harz	--	Hohe Proteinausbeute auch aus verdünnten Proben Aufreinigung unter nativen und denaturierenden Bedingungen	43,50 (5 g)
	Protino Ni-IDA... 150 1000 2000 ...Packed Columns	400 µg 2,5 mg 5 mg	--	Hohe Proteinausbeute auch aus verdünnten Proben Aufreinigung unter nativen und denaturierenden Bedingungen Gebrauchsfertige Säulen	44,60 (10 Preps) 37,- (5 Preps) 43,50 (5 Preps)
	Protino 96 Ni-IDA	1 mg/Well	--	Hohe Proteinausbeute auch aus verdünnten Proben Native und denaturierende Bedingungen Gebrauchsfertige 96er-Platten	171,- (96 Preps)
	Protino Glutathione Agarose 4B	8 mg/ml	--	Leistung äquivalent zu Glutathion-Sepharose-4B-/GStrap-4B-Säulen Für kleine Proteine, große Proteinkomplexe oder Proteine mit niedrigen Expressionsraten	182,- (10 ml)
	Protino GST/4B Columns 1 ml 5 ml	10 mg 50 mg	4 ml/min 10 ml/min	Gebrauchsfertige FPLC-Säulen Für kleine Proteine, große Proteinkomplexe, Proteine mit niedrigen Expressionsraten Kompatibel mit automatisierten Flüssigkeitschromatographie-Systemen	209,- (5 St.) 705,- (5 St.)
	NucleoSpin RNA/Protein, Mini-Kit	200 µg	35 min/ 6 Preps	Parallele Isolierung von RNA und Protein aus einer Probe	79,- (10 Preps)
	NucleoSpin TriPrep, Mini-Kit	200 µg	35 min/ 6 Preps	Parallele Isolierung von RNA, DNA und Protein aus einer Probe	86,70 (10 Preps)
	MoBiTec Göttingen www.mobitec.de Kontakt: Tel. +49 551 707 220 info@mobitec.de	Membrane Protein Extraction Kit / Extraction Kit Plus	Bis zu 1,5 mg Bis zu 16 mg	k.A.	Extraktion und Stabilisierung von Membranproteinen durch verschiedene nicht-denaturierende Detergenzien und synthetische Lipidanaloga
Minute Plasma Membrane Protein Isolation Kit		k.A.	1 h	Proteinfunktion bleibt erhalten Kompatibel mit kleinen Probengrößen	594,-
Minute Total Protein Extraction Kit		2–8 mg/ml	< 10 min	Extrahiert schnell denaturierte oder native Proteine aus Pflanzen- gewebe (Blätter, Samen, weiche Stängel, Wurzeln usw.)	344,-
Minute Nuclear Envelope Protein Extraction Kit		10–50 µg Protein/Sample	< 45 min	Schnelle Isolierung der Kernhülle und ihrer Proteine in nativer Form Kleine Menge an Ausgangsmaterial (10–20 Millionen Zellen) Puffer sind frei von Detergenzien und EDTA	663,-
Minute Total Protein Extraction Kit (Thick Cell Walls)		2–5 mg/ml	< 10 min	Schnelle und schonende Methode zur Extraktion von Proteinen aus Mikroben mit dicken und starken Zellwänden Optimierte denaturierende und native Proteinextraktionspuffer	294,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	BINDEKA- PAZITÄT	ZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
MoBiTec Kontakt siehe Seite 56	Minute Total Protein Ex- traction Kit for Adipose Tis- sues/Cultured Adipocytes	2–3 mg/ml	k.A.	Effektive Trennung von Wasser-Öl-Emulsionen aus Fettgewebe- Homogenaten Isolierte Gesamtproteine repräsentieren ein unverfälschtes Abbild der zellulären Proteine im Gewebe	433,-
	Lab Columns Ni-IDA	Bis zu 90 mg	< 30 min	Einfach, schnell und kostengünstig Geeignet für kleine Proteine, große Proteinkomplexe, Proteine mit niedrigen Expressionsraten Wiederverwendbar	Ab 119,-
	Mobicol Spin Ni-IDA	Bis zu 12 mg	10 min	Einweg-Spinsäulen Kompatibel mit Standard-Mikrozentri- fugen Protein-Rückgewinnungs-Rate über 90%	Ab 76,-
NanoTag Biotechnologies Göttingen https://nano-tag.com Kontakt: Tel. +49 551 5055 6365 sales@nano-tag.com	N1510 ALFA Selector PE – Agarose	> 3 µg ALFA- tagged Protein per µl-Beads	< 30 min	Eluierbares Peptid, Native Elution bei Raumtemperatur, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml	200,-
	N1511 ALFA Selector ST – Agarose	s.o.	< 30 min	Hohe Affinität, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml	200,-
	N1512 ALFA Selector CE – Agarose	s.o.	< 30 min	Eluierbares Peptid, native Elution bei 4°C, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml	200,-
	N0310 GFP Selector – Agarose	> 3 µg GFP per µl-Beads	< 30 min	Hohe Affinität, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml, Immunopräzipitation	200,-
	N1515 ALFA Selector PE – Magnetische Agarose	> 3 µg ALFA- tagged Protein per µl-Beads	< 30 min	Eluierbares Peptid, native Elution bei Raumtemperatur, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml	420,-
	N1516 ALFA Selector ST – Magnetische Agarose	s.o.	< 30 min	Hohe Affinität, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml, magnetische Agarose	420,-
	N1517 ALFA Selector CE – Magnetische Agarose	s.o.	< 30 min	Eluierbares Peptid, native Elution bei 4°C, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml	420,-
	N0315 GFP Selector – Magnetische Agarose	> 3 µg GFP per µl Beads	< 30 min	Hohe Affinität, 50%-ige Agarose-Suspension, 2 ml, Immunopräzipitation	420,-
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de/protein-expression Kontakt: Tel. 0800 BIOLABS (2465227) info.de@neb.com	NEBExpress MBP Fusion and Purification System	> 4 mg/ml Harz	Ab 2 h	Komplettsystem zur Expression und Affinitätsreinigung mit Ausbeuten bis 100 mg/l in mehr als 75% der getesteten Fälle MBP-Tag verbessert die Löslichkeit des Fusionsproteins Schonende Elution durch Maltose	685,-
	IMPACT Kit	2 mg Chitin- Binding- Domain-Protein je ml Chitin- Harz	Ab 2 h	IMPACT (Intein Mediated Purification with an Affinity Chitin- binding Tag) reinigt native rekombinante Proteine in einem Schritt, ohne Protease-Verdau, optional auch ohne N-termi- nalen Methionin-Rest Elution des Zielproteins durch indu- zierbares Protein-Splicing der Intein-Domäne (DTT) Anschließende Peptid-/Protein-Ligation möglich	420,-
	NEBExpress Ni Spin Columns	≥ 1 mg/Säule	15 min	Gebrauchsfertige Ni-Zentrifugen-Säulchen inklusive Puffern Schnelle Proteinreinigung im Pilotmaßstab Hohe chemische Toleranz gegen Chelatoren (EDTA) und reduzierende Agenzien	107,- (10 St.) 214,- (25 St.)
	NEBExpress Ni Resin	≥ 10 mg/ml Harz	Ab 2 h	Säulenmatrix für His-Tag-Affinitätsreinigung > 95% Reinheit bei nativen oder denaturierenden Bedingungen Hohe chemische Toleranz gegen Chelatoren (EDTA) und reduzierende Agenzien	317,- (25 ml)
	Amylose / Ni-NTA / Chitin Magnetic Beads	10 µg/mg Amylose-Bead 7,5 mg/ml & 2 mg/ml Bettvolumen	< 2 h	Magnetische Beads mit verschiedenen Matrices für Proteinreini- gung im kleinem Maßstab Optimal für Hochdurchsatz-Anwen- dungen Weitere Magnetische-Bead-Varianten: Streptavidin, Anti-Maltose Binding Protein, Protein A/G, SNAP-Capture 10 µg MBP5-Paramyosin-ΔSal-Fusionsprotein je mg Amylose mag. Beads / 7,5 mg His-tagged-Fusionsprotein je ml Bettvolu- men / 2 mg Chitin-binding-domain-Protein je ml Bettvolumen	Ab 132,-
PELOBiotech Planegg www.pelobiotech.com Kontakt: Tel. +49 89 517286590 info@pelobiotech.com <i>Hersteller</i> QuickPick: QRET Technologies MagReSyn: ReSyn Biosciences	QuickPick, IMAC Metal Affinity Kit	30 µg ± 3 µg	5 min	Reinigung rekombinanter Histidin-getaggtter (His-Tag-) Proteine	128,- (8 Preps) 523,- (48 Preps)
	QuickPick, GST Glutathione Affinity Kit	Bis zu 40 µg	Ca. 12 min	Glutathion-S-Transferase (GST)-Proteinreinigung	135,- (8 Preps) 523,- (48 Preps)
	MagReSyn Protein A MAX	> 4,8 mg/ml	--	Antikörperreinigung Beadgröße: ~5–10 µm	718,- (2 ml) 1.434,- (5 ml)
	MagReSyn Protein A MAX	> 4,8 mg/ml	--	Für maßgeschneiderte Anwendungen	2.870,-

Proteinreinigungs-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	BINDEKA- PAZITÄT	ZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
PELOBiotech Kontakt siehe Seite 57	MagReSyn Protein A	> 2,4 mg/ml	--	Antikörperreinigung Beadgröße: ~5–10 µm	414,- (2 ml) 829,- (5 ml) 1.325,- (2 x 5 ml)
	MagReSyn Protein G	> 2,4 mg/ml	--	Antikörperreinigung Beadgröße: ~5–10 µm	511,- (2 ml) 1.019,- (5 ml) 1.631,- (2 x 5 ml)
	MagReSyn NTA Screening Kit	> 1,0 mg/ml	--	Reinigung His-getaggtter Proteine Beadgröße: ~5–10 µm	332,- (2 ml)
	MagReSyn NTA	> 1,0 mg/ml	--	Reinigung His-getaggtter Proteine Beadgröße: ~5–10 µm	332,- (2 ml) 648,- (5 ml) 1.062,- (2 x 5 ml)
Scienova Jena www.scienova.com Kontakt: Tel. +49 3641 504 586 info@scienova.com	Xpress Micro Dialyzer MD100	≤ 5 mg/Probe	2-16 min/ Probe	96 Parallelproben a 100 µl MWCO: 2; 3,5; 6–8; 12–14; 20; 140 kDa Manuelle und automatisierbare Anwendung	4,03–5,90 (je Probe)
	Xpress Micro Dialyzer MD300	≤ 15 mg/Probe	s.o.	96 Parallelproben a 300 µl MWCO: 2; 3,5; 6–8; 12–14; 20; 140 kDa Manuelle und automatisierbare Anwendung	4,34–5,76 (je Probe)
	Xpress Mini Dialyzer MD1000	≤ 50 mg/Probe	s.o.	48 Parallelproben a 1.000 µl MWCO: 2; 3,5; 6–8; 12–14; 20; 140 kDa Manuelle und automatisierbare Anwendung	7,73–10,20 (je Probe)
	Xpress Equilibrium Dialyzer ED300	≤ 15 mg/Probe	s.o.	96 Parallelproben a 300 µl MWCO: 2; 3,5; 6–8; 12–14; 20; 140 kDa Manuelle und automatisierbare Anwendung	4,17–6,10 (je Probe)
SERVA Electrophoresis Heidelberg www.serva.de Kontakt: Judith Koch Tel. +49 6221 13840 44 info@serva.de	Proteus Detergent Anion Exchange Mini Spin Column Kit	2 mg Protein/ Säule	10 min	Schwacher Anionenaustauscher zur Bindung von Membranproteinen mit einem $pI < 8$ Kompletter Austausch oder vollständiges Entfernen von Detergenzien Min. Elutionsvolumen: 50 µl	104,- (4 St.) 313,- (20 St.)
	Proteus NoEndoµ (Micro) Column Kit	300–500 EU/Säule	1–2 h	Entfernung von Endotoxinen aus rekombinanten Proteinen, Antikörpern oder viralen Vektoren Max. Probevolumen: 0,6 ml Loses Harz und leere Säulen	74,- (2 St.) 287,- (24 St.) 914,- (100 St.)
	Proteus NoEndoM (Mini) Column Kit	3.000 EU/Säule	1,5–3,5 h	Entfernung von Endotoxinen aus rekombinanten Proteinen, Antikörpern oder viralen Vektoren Max. Probevolumen: 20 ml Loses Harz und leere Säulen	104,- (2 St.) 344,- (12 St.) 1.096,- (48 St.)
	Proteus NoEndoS (Standard) Column Kit	30.000 EU/ Säule	1–2 h	Entfernung von Endotoxinen aus rekombinanten Proteinen, Antikörpern oder viralen Vektoren Max. Probevolumen: 20 ml Gebrauchsfertige Säulen mit kontrollierter Flussrate	119,- (2 St.) 437,- (12 St.) 1.454,- (48 St.)
	Proteus NoEndoHC (High Capacity) Column Kit	10 ⁶ EU/Säule	1–2 h	s.o.	139,- (2 St.) 510,- (12 St.) 1.625,- (48 St.)
	SERVA Streptavidin Agarose Resin	> 120 nmol Biotin/ml Gel	1,5–2 h	Isolierung biotinylierter Biomoleküle / Zellsortierung Sehr geringe unspezifische Bindung und vermindertes Leaching	386,- (5 ml) 657,- (10 ml)
	Glutathione Agarose Resin	> 8 mg/ml Gel	1,5–2 h	Ein-Schritt-Aufreinigung Rückgewinnungsrate: >95 %	195,- (10 ml) 1.545,- (100 ml)
	1 ml HiFliQ GST FPLC Column 5 ml	10 mg/Säule	45 min – 90 min	Max. Druck: 0,5 MPa (72 psi) Kompatibel mit allen gängigen HPLC- und FPLC-Anlagen, inkl. ÄKTA	82,- (1 St.) 292,- (5 St.) 279,- (1 St.) 1.078,- (5 St.)
	SERVA Ni-NTA Agarose	> 50 mg/ml Gel	1,5–2 h	Native und denaturierende Bedingungen Hohe Proteinbindung, minimales Metall-Leaching	274,- (25 ml) 929,- (100 ml)
	SERVA Ni-NTA Magnetic Beads	> 75 mg/ml Gel	1–1,5 h	Kleine Volumina im Batch-Format Für native und denaturierende Bedingungen	128,- (2 ml) 445,- (10 ml)
	SERVA Super Ni-NTA Agarose SERVA Super Co-NTA	70 mg/ml Gel 30 mg/ml Gel	ca. 1 h	Native und denaturierende Bedingungen Max. Druck: 0,5 MPa (72 psi) Andere Metallionen wie Co^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} und Al^{3+} können ebenfalls eingesetzt werden	165,- (10 ml) 341,- (25 ml) 1.261,- (100 ml)
	1 ml HiFliQ Ni-NTA FPLC Column	50–75 mg/ Säule	45 min – 90 min	Native und denaturierende Bedingungen Max. Druck: 0,5 MPa (72 psi)	66,- (1 St.) 216,- (5 St.)
	1 ml HiFliQ Co-NTA FPLC Column	40–50 mg/ Säule	45 min – 90 min	s.o.	66,- (1 St.) 216,- (5 St.)
	5 ml HiFliQ Ni-NTA FPLC Column	250–375 mg/ Säule	45 min – 90 min	s.o.	161,- (1 St.) 599,- (5 St.)
5 ml HiFliQ Co-NTA FPLC Column	200–250 mg/ Säule	45 min – 90 min	s.o.	161,- (1 St.) 599,- (5 St.)	

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	BINDEKAPAZITÄT	ZEIT	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
SERVA Electrophoresis Kontakt siehe Seite 58	SERVA Ni-IDA HD oder SERVA Co-IDA HD Agarose Resin	117 mg/ml Gel 135 mg/ml Gel	1,5–2 h	Hohe Ausbeute unter nativen Bedingungen Einfache Elution und Regeneration	279,- (25 ml) 624,- (100 ml)
	Ni-Extrachel Agarose Resin	> 80 mg/ml Gel	1–2 h	Hohe Ausbeute in Gegenwart von EDTA oder DTT Empfohlen für alle Matrixvolumina	429,- (25 ml) 1.459,- (100 ml)
	Metal Chelate Mini Kit Sample Kit	1 mg/Säule	ca. 25 min	Screening der His-Tag-Proteinexpression und schnelle, gleichzeitige Aufreinigung mehrerer rekombinanter Proteine	473,- (48 Preps) 182,- (4 Preps)
	Metal Chelate Midi Kit	10 mg/Säule	ca. 60 min	s.o.	473,- (16 Preps)
	1 ml HiFloQ Protein A FPLC Column	30 mg/Säule	45min – 90 min	Aufreinigung von Antikörpern aus Serum, Ascites und Überständen von Gewebekulturen Max. Druck: 0,5 MPa (72 psi)	159,- (1 St.) 599,- (5 St.)
	5 ml HiFloQ Protein A FPLC Column	150 mg/Säule	45min – 90 min	s.o.	554,- (1 St.) 2.369,- (5 St.)
	1 ml HiFloQ Protein G FPLC Column	20 mg/Säule	45min – 90 min	s.o.	174,- (1 St.) 675,- (5 St.)
	5 ml HiFloQ Protein G FPLC Column	100 mg/Säule	45min – 90 min	s.o.	650,- (5 St.) 2.621,- (5 St.)
	Protein A Mini Kit Sample Kit	≥ 1 mg/Säule	ca. 30 min	Screening der Antikörper-Expression und Aufreinigung im kleinen Maßstab	641,- (48 Preps) 148,- (6 Preps)
	Protein A Midi Kit	≥ 20 mg/Säule	ca. 60 min	Halbpräparative Aufreinigungen von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern für alle nachgeordneten Anwendungen	594,- (20 Preps)
	Protein G Mini Kit Sample Kit	≥ 1 mg/Säule	ca. 25 min	Screening der Antikörper-Expression und Aufreinigung im kleinen Maßstab	682,- (48 Preps) 152,- (6 Preps)
	Protein G Midi Kit	≥ 20 mg/Säule	ca. 60 min	Halbpräparative Aufreinigungen von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern für alle nachgeordneten Anwendungen	594,- (20 Preps)
	Protein A and G Starter Kit	≥ 1 mg/Säule	ca. 30 min	Screening der Antikörper-Expression und Aufreinigung im kleinen Maßstab	126,- (12 Preps)
	Mammalian Total Protein Extraction Kit	--	55 min	Isolierung nativer Zytoplasma-, Membran- und Kern-Proteine 0,5–2 x 10 ⁷ Zellen oder 20–100 mg Gewebe/Ansatz	244,- (100 Preps)
	Mammalian Membrane Protein Extraction Kit	--	75 min	Schnelle Isolierung nativer Membran- und Zytoplasma-Proteine 0,5–2 x 10 ⁷ Zellen oder 20–60 mg Gewebe/Ansatz	322,- (50 Preps)
	Mammalian Nuclear and Cytoplasmic Protein Extraction Kit	--	80 min	Schnelle Isolierung nativer Membran- und Zytoplasma-Proteine 0,5–2 x 10 ⁷ Zellen oder 20–100 mg Gewebe/Ansatz	322,- (50 Preps)
	His-Spin Protein Miniprep Kit	1 mg gereinigtes Protein	5 min	Liefert reines Protein mit nur einer Spin-Säule	81,- (10 Preps) 302,- (50 Preps)
Zymo Research Freiburg www.zymoresearch.com Kontakt: Tel. +49 761 60068710 orders@zymoresearch.de	Strep-Spin Protein Miniprep Kit	15 nmol Biotin/100 µl	7 min	Bis zu 450 µg Strep-markiertes reines Protein	81,- (10 Preps) 302,- (50 Preps)
	MBP-Spin Protein Miniprep Kit	≥ 400 µg/100 µl Harz	6 min	Bis zu 1.000 µg MBP-markiertes Protein aus zellfreien Extrakten Unkompliziertes Protokoll mittels Spin, Wash und Elute	81,- (10 Preps) 302,- (50 Preps)
	Yeast Protein Kit	--	35 min	Schnelle und effiziente Lyse von Hefe Für alle Pilzarten, die für Zymolyase empfänglich sind	76,- (200 Preps)

In der Produktübersicht der Ausgabe 9/2022 (Automatische Liquid-Handler und Dispenser) fehlten die Produkte der Firma M2-Instruments. Hier reichen wir sie nach:

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	GENAUIGKEIT PRÄZISION	VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
M2-Instruments Wildau www.m2-instruments.com Kontakt: Tel. +49 3375 9212989 info@m2-instruments.com	Kontaktfreier Dosierroboter Instrument iFOUR	Auflösung ab 0,25 µm, Geschwindigkeit: 500 mm/s Wiederholpräzision: +/- 10 µm	Piezo-Dispenser: 30–300 pl/Tropfen Ventil-basierter Dispenser: 20 nl–µl mit Schnellwechselfvorrichtung	Kompaktes Liquid-Handling-System (50 x 50 x 50 cm) mit individualisierbarer Ausstattung Online-Konfigurator mit transparenter Kostenübersicht Pulse-Shaper zum Gestalten einer unabhängigen, freien Piezo-Signalförm für einen optimalen Dispensier-Prozess	Ab 44.800,-



Ich habe da eine Idee...

Wer baut ein Mikrofon für extrem tiefe Frequenzen?

Was nützen alle Ideen, wenn niemand davon weiß – und wenn man nicht die Möglichkeit hat, das Gerät zu bauen, von dem man träumt? Ich will auch keine Patentgebühr. Mit der Veröffentlichung ist das Instrument nicht mehr patentierbar. Mir geht es ausschließlich um die Sache, nicht um Geld. Weil es ein echter Meilenstein in der Medizin ist.

Meine Idee: Ein Mikrofon für Frequenzen bei 0 Hertz. Richtig gelesen: Null Hertz. Wofür? Für die Aufzeichnung von Geräuschen im menschlichen Körper. Für andere Zwecke ist das Gerät natürlich auch brauchbar.

Mikrofone für die Medizin gibt es viele, vom einfachen Stethoskop bis zum runden Puck, der acht Sekunden lang die Herztöne aufzeichnet und speichert. Aber bei null Hertz versagen sie alle. Der Grund liegt in der Umsetzung von Schall in elektrische Energie (die dann in der nachfolgenden Elektronik verstärkt wird).

Grundsätzlich gibt es bisher zwei Arten von Mikrofonen. Die einen lassen eine Membran eine Spule in einem Magnetfeld bewegen und erzeugen auf diese Weise in der Spule einen Strom. Die anderen benutzen Kondensator-Folien, bei denen die Bewegung auf die Folien übertragen wird, wodurch eine Spannungsänderung entsteht. Beide Verfahren funktionieren immer schlechter, je mehr sich die Frequenz null Hertz nähert. Warum? Weil die Energieübertragung immer schwächer wird. Bei null Hertz gibt es keine Bewegung, also keine Energieübertragung. Die Frequenz hat eine direkte Wirkung auf die in das Mikrofon wirkende Energie.

Brummende Muskeln

Aber man kann ja auch an der mechanischen Übertragung arbeiten. Eine der Fallen bei den bisher verwendeten Mikrofonen ist der Aberglaube der Ärzte, das Hörvermögen des Menschen reiche bis 20 Hertz. Darunter würde man nichts mehr hören. Die Ärzte weisen auf die „Hörkurve“. Dabei machen sie einen Fehler, der so grotesk ist, dass ich ihn viele Jahre lang nicht bemerkte. Die Hörkurve gilt ausschließlich für Schall, der von außen auf den Körper trifft. Aber was ich untersuchen will, sind die Geräusche, die der Körper selbst erzeugt. Zum Beispiel das Brummen der Muskeln mit etwa 11 Hertz, wenn sie vi-



Mediziner horchen meist mit einem Stethoskop in den Körper hinein, um Herz- oder Lungengeräusche zu überprüfen. Um auch sehr tiefe Frequenzen aus dem Körper wahrnehmen zu können, müsste man ein spezielles Mikrofon konstruieren. Eine Idee dazu hat Aribert Deckers.

Foto: Universitätsklinikum Erlangen

brieren. Um diese Vibration durch Schall von außen zu erzeugen, bräuchte man einen sehr hohen Schalldruck. Bewegen sich die Muskeln aber von selbst, ist die Energie der Bewegung im Körper. Sie kommt nicht von außen, sie ist innen drin. Alles sehr einfache Physik, aber viele Ärzte verstehen sie nicht...

Wie kann man diese niedrigen Frequenzen aufnehmen? Übliche Mikrofone benutzen eine Membran in einer kleinen Dose, die von außen auf den Körper gedrückt wird. Die vom Körper durch die Haut abgegebenen Schallwellen gelangen zuerst von innen durch die

Haut. Von dort werden sie durch die Luft auf die tiefer in der Dose aufgehängte Membran übertragen, die dann ihrerseits eine Spule oder einen Kondensator bewegt.

Diese Übertragung hat mehrere Schwachstellen. Auf die Spule beziehungsweise den Kondensator habe ich bereits hingewiesen. Aber schon die Übertragung durch die Haut hindurch bewirkt eine erhebliche Dämpfung.

Meine Lösung: die Übertragung erfolgt nicht über die Haut, sondern über das Gebiss – genauer gesagt den Oberkiefer. Hier ist die beste Übertragungsmöglichkeit durch Körperleitung über die Wirbelsäule auf die Zähne, wobei die Zähne nicht weich sind, wie die Haut, sondern die Schwingungen gut übertragen. Man muss also nur an einem Zahn eine Plastikklammer befestigen, die am anderen Ende auf den Schwingungssensor wirkt.

Damit ist das Problem der schlechten

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!)

Energieübertragung bei den tiefen Frequenzen aber nicht beseitigt. Durch einen Zufall habe ich von einer Entwicklung bei Festplatten erfahren. Dort hat man vor einigen Jahren einen sagenhaften Sprung der Speicherdichte erreichen können. Wie? Indem man nicht mehr kleine Spulen benutzt zur Erkennung der durch die Rotation der Scheibe am Lesekopf vorbeifliegenden Magnetfelder, sondern einen Sensor aus einem Material, dessen Widerstand durch das Magnetfeld sehr stark geändert wird. Ist der Magnet weiter weg, ist das Feld schwach, ist er näher dran, ist das Feld stärker. Eine ganz direkte Abhängigkeit: Jede Änderung des Magnetfelds bewirkt eine Änderung des Widerstands dieser sogenannten magnetoresistiven Bauteile. Ohne Abhängigkeit von der Frequenz. Das Material kann statisch arbeiten, bei 0 Hertz!

So könnte es gehen

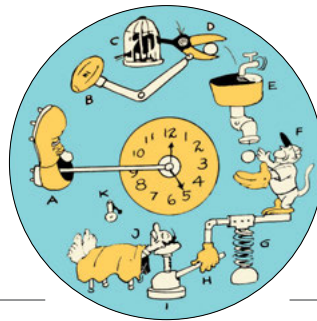
Wie baut man damit ein Mikrofon?
 Meine Lösung: Am Gebiss wird ein Plastikteil festgeklemmt, das die Vibration auf einen winzigen Magneten überträgt: Der Magnet wird durch das Plastikteil bewegt und verursacht damit die Änderung des Widerstandes im Sensor. Man braucht nichts weiter als eine Elektronik, die eine am Widerstand abfallende Spannung mit einem A/D-Wandler misst und digital speichert. Dieser elektronische Teil ist von der Vibration völlig unabhängig, hat seine eigene Stromversorgung und kann mit Standard-Bauteilen gebaut werden.
 Und der magnetoresistive Sensor? Dank Festplatten und anderer Industrie-Elektronik werden diese Sensoren in Milliardenstückzahlen hergestellt. Das Einzige, was man noch tun muss: die Teile mechanisch brauchbar zusammenfügen.

Die Sensoren werden als „AMR“, „GMR“ und „TMR“ bezeichnet. Suchen Sie nach diesen Begriffen und Sie werden staunen, was alles bereits mit diesen Dingen hergestellt wird. Vom Endschalter bis zum Seismometer (darunter auch ein Mikrofon, aber ein extrem grobes) reicht die riesige Palette. Aber leider noch kein Mikrofon für eine Frequenz von 0 Hertz in der Medizin.

Wohlan, ich hoffe, ich habe Ihren Ehrgeiz geweckt.

Aribert Deckers

Aribert Deckers wollte als Schüler Biologe werden, studierte dann aber doch Elektrotechnik an der Universität Stuttgart. Seit mehr als einem Vierteljahrhundert verfolgt er mit Feuereifer und durchaus erfolgreich Medizinbetreuer.



Neue Produkte

CHROMATOGRAPHIE

Wartungs-Tool

Name und Hersteller:
 Automatic Instrument Qualification (AnaTox)

Technik: Sobald sich der Anwender mit dem zu wartenden Gerät verbindet, ermittelt die Software automatisch den Zustand des Chromatographen und listet die notwendigen Wartungsschritte auf. Diese sind herstellerekonform und erfüllen die geltenden Regularien und Richtlinien in Bezug auf den Einsatz dieser Laborgeräte. Je nach Art und Ausführung des Equipments werden die notwendigen Funktionstests dann modulweise durchgeführt.

Vorteile: Durch das Auslesen der Verschleiß-Counter der Chromatographen lässt sich feststellen, wo bereits Verschleiß eingetreten ist. Die implementierten Tests können auch einzeln für die Fehlerdiagnose benutzt werden. Auf diese Weise ist es möglich, rechtzeitig Ersatzteile zu bestellen und vorrätig zu halten.

Mehr Informationen:
 Tel. +49 3361 36 98 950
www.anatox.de



PROBENANALYSE

Spektralphotometer

Name und Hersteller:
 Easy VIS und Easy UV
 (Mettler Toledo)

Technik:
 Easy VIS arbeitet im Wellenlängenspektrum von 330 bis 1.000 Nanometern. Als Lichtquelle dient eine Wolframlampe, die sich einfach und innerhalb kürzester Zeit austauschen lässt. Das Partnergerät Easy UV deckt das gesamte UV/Vis-Spektrum von 190 bis 1.000 Nanometern ab. Easy UV wird mit einer energiesparenden und wartungsfreien Xenon-Blitzlampe betrieben.

Vorteile: Das Gerät führt die Analyseaufgaben von bis zu drei Instrumenten durch: einem Kolorimeter, einem Spektralphotometer sowie von speziellen Messverfahren für die Wasserprüfung, wie Titratoren.

Mehr Informationen:
 Tel. +49 641 507 444
www.mt.com/easyplus-uvvis



MRNA-HERSTELLUNG

Enzymatisches mRNA Capping

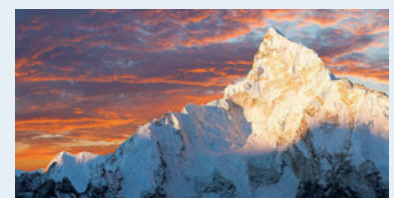
Name und Hersteller:
 Faustovirus Capping Enzym (New England Biolabs)

Technik: Jede durch *In-vitro*-Transkription (IVT) hergestellte, neusynthetisierte mRNA muss mit den entsprechenden „Caps und Tails“ versehen werden, wenn sie als funktionale Blaupause für eine nachgeschaltete Proteinsynthese dienen soll. Das Capping Enzym katalysiert die Addition eines Caps an das 5'-Ende von di- oder triphosphorylierter RNA.

Vorteile: Durch die verbesserte Effizienz und hohe Aktivität des Enzyms in einem breiten Temperatur-

bereich, ermöglicht es ein robustes und effizientes Capping sogar bei anspruchsvollen Substraten mit Sekundärstrukturen. Das enzymatische Capping lässt sich einfach skalieren und ist auch preislich eine attraktive Alternative.

Mehr Informationen:
 Tel. +49 69/305 23140
www.neb.com/m2081





NEULICH AN DER BENCH (216): OLEFIN-METATHESE IN ALGEN

Algen-Raffinerie

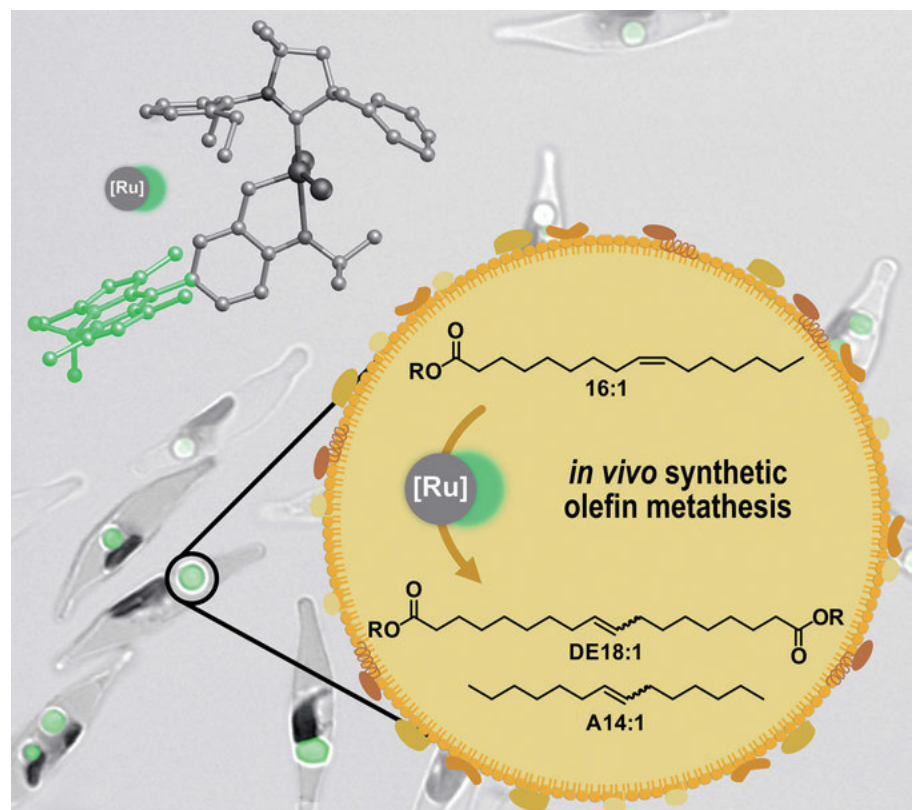
Pflanzenöle werden von der chemischen Industrie mit der Olefin-Metathese zu zahlreichen Produkten weiterverarbeitet. Mit einem eingeschleusten Katalysator führen Algen die Reaktion bereits in der Zelle aus.

Algen sind wahre Kalorienbomben. Dass man obendrein die Fettzusammensetzung photoautotropher Mikroalgen je nach Kultivierungsbedingung und Algenart variieren kann, macht sie nicht nur als Quelle für erneuerbare Energie attraktiv. Ihr Potenzial geht weit über einen schnöden Heizwert hinaus. Algen können auch Grundstoffe für die chemische Industrie liefern, die daraus Polymere für alle möglichen Anwendungen synthetisiert, etwa Kunststoffe, Lacke oder Lösungsmittel. Der industriell etablierte Weg zu diesen Bausteinen führt über sogenannte Steamcracker, in denen langkettige fossile Kohlenwasserstoff-Verbindungen aufgebrochen und in kürzere Ketten umgewandelt werden. Doch das hierfür benötigte Erdöl ist knapp und teuer, und die Steamcracker-Öfen auf die hohen Crack-Temperaturen von teilweise über 1.000°C aufzuheizen, ist ein energetischer Alptraum.

Die chemische Industrie nutzt daher zunehmend auch Fette und Öle aus Pflanzen als Synthese-Vorstufen. 76 Megatonnen bezog sie 2019 aus Ölpalmen, gefolgt von Soja mit 57 Megatonnen (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 60: 20144-65). Pflanzen- und Algenzellen bunkern Fette in evolutionär konservierten hydrophoben Kompartimenten. Synonyme Bezeichnungen für diese sind Lipid Bodies, Lipid Droplets, Oil Bodies, Oleosome oder Sphärosome. Die Trennwand zum wässrigen Cytoplasma bildet eine Einzelschicht aus Triacylglyceriden – im Gegensatz zur Lipiddoppelschicht in anderen Organellen. Kultivierte Ölpflanzen enthalten im Wesentlichen Palmitin- und Stearinsäuren sowie Öl-, Linol- und Linolensäure (*Semin. Cell Dev. Biol.* 108: 82-93).

Noch mehr Fett in Mikroalgen

Mikroalgen könnten diese überschaubare Fettsäure-Palette erheblich erweitern. Doch so ressourcenschonend, herbizid- und pestizidfrei Algen die Fette auch synthetisieren können, so sehr machen die anschließenden Verarbeitungsschritte die gute Ökobilanz zunich-



Mikroalgen synthetisieren mit einem eingeschleusten Katalysator via Olefin-Metathese Vorstufen für die chemische Industrie.

Illustration: AG Mecking

te. Die Fette werden aus den Mikroalgenzellen extrahiert und landen in Reaktoren, in denen eine sogenannte Olefin-Metathese stattfindet. Bei dieser werden C-C-Doppelbindungen durch die Umverteilung von Alken-Fragmenten neu angeordnet. Netto findet eine Umalkylierung zweier Doppelbindungen statt. Als Katalysatoren dienen kompliziert aufgebaute Ruthenium-Komplexe, die bei der Jonglage der Kohlenwasserstoff-Gruppierungen mitspielen und die Aktivierungsenergie senken. Die Pioniere der Olefin-Metathese Yves Chauvin, Robert H. Grubbs und Richard R. Schrock erhielten 2005 für ihre Arbeiten den Chemie-Nobelpreis.

Theoretisch könnten Algenzellen die synthetisierten Fette im Zuge einer Olefin-Metathese aber auch selbst „weiterverarbeiten“. Bei der Ernte lägen dann die fertigen Reaktionsprodukte und nicht nur deren Vorstufen vor. Statt die Fette zu isolieren und mit dem Katalysator zusammenzuführen, müsste der Katalysator hierzu in die noch lebenden Zellen geschleust werden, genauer gesagt in die intrazellulären Lipidkörper. Einem Team der Universität Basel gelang die *In-vivo*-Olefin-Metathese mit künstlichen Metalloenzymen schon 2016, allerdings in *E. coli* und – das Substrat stammte auch nicht aus zelleigener Produktion (*Nature* 537: 661-65).

Natalie Schunck und ihr Doktorvater Stefan Mecking von der Universität Konstanz haben das Kunststück geschafft, die *In-vivo*-Olefin-Metathese auch in Algen durchzuführen. Für dieses ambitionierte Vorhaben waren einige Hürden zu überwinden. Die beiden mussten die Algen vor allem dazu bringen, den synthetischen Katalysator aufzunehmen und in ihren Fettstoffwechsel zu integrieren. Wie aber gelangt ein ziemlich exotischer Ruthenium-Katalysator in die Zelle, ohne die Membran zu demolieren? Wie findet er unbeschadet den Weg durch das hydrophile Cytosol zu den Lipidkörpern? Und funktioniert er auch zuverlässig, nachdem er sein Ziel erreicht hat?

In Konstanz diente *Phaeodactylum tricornutum* als Modellorganismus. Diese einzellige Mikroalge ist besonders robust, genügsam und leistungsfähig. Sie gehört zu den Diatomeen, die sich normalerweise mit einer Silicium-Hülle umgeben. Dieser Grenzwall würde Manipulationen an den Algen jedoch zusätzlich erschweren. *P. tricornutum* wächst aber auch in Silicium-freiem Medium und bildet in diesem keine Hülle aus. Damit hatten Schunck und Mecking schon mal die erste Hürde genommen.

Spezifische Motive, die Substanzen zielgerichtet zu bestimmten Organellen in der Algezelle führen, existierten nur für Zellkern oder Mitochondrien, aber nicht für die Lipidkörper. Dennoch hielt die Werkzeugkiste für Algen schon das passende Instrument parat. Damit der Katalysator die Lipidkörper erreichen kann, muss er möglichst lipophil sein oder mit einem lipophilen Anhängsel versehen werden. Die Konstanzler verknüpften ihn daher mit dem lipophilen Fluoreszenzfarbstoff BODIPY (Bordifluorid-Dipyrrromethen), der zum Färben von Lipidorganellen sowie für Messungen des Fettgehalts in Mikroalgen eingesetzt wird.

Farbstoff als Schleuser

Als Katalysatoren verwendeten sie die drei für die Olefin-Metathese bewährten Ruthenium-Komplexe HUC, HGII und HGII-NHC, die jeweils mit verschiedenen Carben-Liganden bestückt sind. Die drei Katalysatoren gelten als relativ tolerant gegenüber Modifikationen. Schunck und Mecking vermuteten daher, dass sie den BODIPY-Tag (BDP) ohne Einbußen der Funktionalität verkraften würden.

Mit dem BODIPY-Tag konnten die beiden zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen. Der Farbstoff transportiert die getaggtten Katalysatoren (HUC-BDP, HGII-BDP und HGII-NHC-BDP) huckepack in die Zelle und liefert sie in den Fettdepots der Algenzellen ab. Das Forscher-Duo konnte unter dem Mikroskop aber auch den Weg der getaggtten Katalysatoren verfolgen und ihre örtliche Anreicherungen

in der Zelle beobachten. Ein Vorexperiment, bei dem sie isolierte Lipide der Alge *in vitro* mit dem Katalysator reagieren ließen, stimmte die beiden optimistisch. Prinzipiell waren die drei Katalysatoren mit oder ohne BDP-Tag Zell-kompatibel; in Vitalitätstests schnitten HUC und HGII-NHC aber etwas besser ab als HGII. Die Zellen verkrafteten selbst die höchste getestete Konzentration (80 μM) über eine Dauer von 24 Stunden problemlos. Unter dem UV-Mikroskop sahen die zwei, dass die Zellen die getaggtten Katalysatoren ohne zusätzliche Hilfsmittel wie zum Beispiel Elektroporation aufnahmen und zu den Lipidkörpern transportierten. Die Zellen erschienen aufgrund der Fluoreszenz von Chlorophyll und BODIPY als rote Stäbchen mit ein bis zwei grünen runden Fettflecken.

Chemie-Fabrik in Fett-Tröpfchen

Jetzt musste der erfolgreich eingeschleuste Katalysator nur noch die Olefin-Metathese in Gang setzen. Mit einem Profluoreszenzfarbstoff, der sich bei erfolgreicher Olefin-Metathese (Ringschließung) in fluoreszierendes Umbelliferon verwandelt, testeten Schunck und Mecking die Reaktion. Um sicherzustellen, dass die beobachteten Fluoreszenzsignale tatsächlich von der katalysierten Olefin-Metathese innerhalb der Zellen stammten, wuschen sie die Algen gründlich in PBS, bevor sie das Substrat zugaben. Nach einer kurzen Anlaufphase begannen die Zellen unter dem UV-Mikroskop zu leuchten und erreichten ihre maximale Helligkeit nach zehn Stunden. Als effektivster Katalysator erwies sich HUC-BDP, der nur zu geringen Vitalitätsverlusten führte.

Die mit HUC-BDP, HGII-BDP oder HGII-NHC-BDP versehenen Mikroalgen wandelten aber auch ihre eigenen Fette via Olefin-Metathese um. *P. tricornutum* speichert in seinen Lipidkörpern vornehmlich die ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1) sowie die mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (20:5). Welche Produkte aus diesen im Verlauf der Olefin-Metathese entstanden, untersuchten die Konstanzler Forscher in Zellextrakten mit dem Gaschromatographen. Als Hauptreaktionsprodukte fanden sie mit beeindruckenden Umsatzraten von über 70 Prozent: 7-Tetradecen (A14:1), 7-Hexadecen (A16:1) sowie Diesterverbindungen von 9-Octadecensäure (DE18:1).

Damit dürfte das Potenzial von *P. tricornutum* als lebende Fabrik aber noch nicht erschöpft sein, denn ihre Lipidsynthese lässt sich gentechnisch manipulieren und in die gewünschte Richtung verschieben (*Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 372(1728): 20160407).

Andrea Pitzschke

neoFroxx
Für ein grüneres Labor

Gemeinsam
LEBEN wir Chemie!



„neoFroxx zeichnet besonders die Kompetenz und langjährige Erfahrung des gesamten neoFroxx-Teams aus. Wir bringen das nötige Know-how mit für die Fachrichtungen Biochemie, Molekularbiologie, Mikrobiologie, Zellbiologie und viele mehr.“

Dr. Mehdi Hosseini,
Key Account Manager bei neoFroxx
- macht immer den besten Preis.



www.neofroxx.com

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (7)

„Pharmareferent? – Da fahr ich lieber Taxi! Oder ist das vielleicht doch ein cooler Job?“



Viele Absolventen treibt die Angst um, nach dem Uni-Abschluss keinen Job zu bekommen. Sehr oft fallen dann Sätze wie: „Im Notfall muss ich Taxi fahren.“ Nicht selten wird dann noch hinterhergeschoben: „Wie auch immer, eines steht jedenfalls fest: Pharmareferent werde ich nicht, ich bin doch kein Klinkenputzer.“

Gerne würden wir mit den Vorurteilen gegenüber der Position der Pharmareferentin und des Pharmareferenten aufräumen – und zeigen, dass diese vielmehr bestausgebildete Kommunikatoren für wissenschaftliche, medizinische und pharmazeutische Informationen sind.

Um die verantwortungsvolle Tätigkeit der Pharmareferenten verstehen zu können, benötigen wir etwas Hintergrundwissen über die Pharmabranche und die Gesetze, die diese regulieren. Betrachten wir deshalb zunächst das Umfeld, in dem sich Pharmareferenten bewegen.

Marketing und Sales in der Pharmaindustrie – ein sensibles Thema ...

Die Pharma- und Biotechbranche sieht sich einem ganz besonderen Spannungsfeld voller zum Teil widersprüchlicher Erwartungen ausgesetzt. Zunächst wird von der Pharmaindustrie erwartet, dass für sie das Wohl und die Gesundheit des Menschen an erster Stelle stehen sollen. Ganz selbstverständlich wird dabei vorausgesetzt, dass Pharmaunternehmen permanent eine volle Entwicklungspipeline an innovativen Arzneimitteln vorweisen können, die allen möglichen Krankheiten vorbeugen sowie diese heilen oder zumindest deren Symptome lindern sollen. Gleichzeitig sieht die Pharmabranche sich jedoch häufig der Kritik ausgesetzt, die Medikamente seien zu teuer – und mit dem Verkauf der Medikamente werde Profit aus dem Leid der Menschen geschlagen.

Wenn man sich diese Debatten genau anschaut, besteht also im Prinzip die Erwartung,

dass hochwirksame Medikamente sehr kostengünstig von der Pharmaindustrie zur Verfügung gestellt werden müssten. Wie wir jedoch in Folge 2 dieser Serie gesehen haben, liegen die Kosten für die Entwicklung eines neuen marktreifen Medikaments irgendwo zwischen 1,2 bis 1,8 Milliarden US-Dollar. Dieses Geld muss auch wieder erwirtschaftet werden. Dies wiederum geht aber nur über den Verkauf der Medikamente am Markt zu einem Preis, der diese Entwicklungskosten wieder einspielen kann.

Doch was zudem viele nicht wissen: Seit 2011 darf die Pharmaindustrie in Deutschland die Preise für ihre Medikamente nicht mehr frei bestimmen. Im Rahmen des sogenannten AMNOG-Verfahrens werden die Preise für neue, patentgeschützte Arzneimittel auf Basis einer Zusatznutzenbewertung verhandelt.

... und zudem reguliert durch Gesetze

Dies bringt uns gleich weiter zu dem Aspekt, dass die Pharmaindustrie eine stark durch Gesetze und Verordnungen regulierte Branche ist. Für den Gesetzgeber stehen die Sicherheit der Patienten sowie die Wirksamkeit der Medikamente an oberster Stelle. Das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (kurz Arzneimittelgesetz, AMG) bildet mit seinen 20 Absätzen und 148 Paragraphen den roten Faden im Netz der Regularien rund um die Entwicklung, Herstellung und Inverkehrbringung von Arzneimitteln.

In Paragraph 11a des AMG mit dem Titel „Fachinformation“ wird festgelegt, dass die Pharmaunternehmen verpflichtet sind, Fachkreise – also etwa Ärzte und Apotheker – mit

Informationen über diejenigen Arzneimittel zu versorgen, die der Pflicht zur Zulassung unterliegen. Des Weiteren wird auch definiert, welche Informationen dies sind. Es handelt sich zum einen um die Fachinformationen, zum anderen aber auch um darüber hinausgehende pharmakologische und pharmazeutische Angaben. Es besteht also eine gesetzliche Informationspflicht, in deren Kontext der Pharmaberater eine wichtige Rolle als Kommunikator dieser Fachinformationen einnimmt.

Um sicherzustellen, dass die Fachinformationen auch pharmazeutisch-medizinisch-wissenschaftlich korrekt übermittelt werden, beschreibt das AMG in Paragraph 75 sogar sehr explizit die Voraussetzungen – inklusive der entsprechenden Sachkenntnis –, die eine Person erfüllen muss, um überhaupt als Pharmareferent tätig sein zu dürfen. Dazu zählen Personen, die ein abgeschlossenes Hochschulstudium der Pharmazie, Chemie, Biologie, Human- oder Veterinärmedizin abgeschlossen haben – oder die eine abgeschlossene Ausbildung zum technischen Assistenten in den oben genannten Fächern haben. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, über eine Prüfung bei der Industrie- und Handelskammer (IHK) die vorhandene Sachkenntnis zu belegen und darüber ebenso als Pharmareferent zugelassen zu werden.

Des Weiteren ist der Pharmareferent bei seiner Arbeit nicht nur verpflichtet, die Fachinformationen korrekt zu vermitteln, sondern er muss sich darüber hinaus an die Vorgaben des Heilmittelwerbegesetzes und – falls sein Unternehmen dort Mitglied ist – an die Leitlinien des Vereins Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie (FSA) e. V. halten.

ten. Durch das Heilmittelwerbe-gesetz und die Leitlinien der FSA wird sichergestellt, dass die Bewerbung von Arzneimitteln fachlich und ethisch korrekt umgesetzt wird, um das Wohl und die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten.

Die Position des Pharmareferenten – vorurteilsfrei betrachtet

Durch die Betrachtung der Hintergründe, Gesetze und Regularien, die das Tätigkeitsfeld des Pharmareferenten definieren, wird deutlich, dass Pharmareferenten bestausgebildete Kommunikatoren für wissenschaftliche, medizinische und pharmazeutische Informationen sind. Ein Pharmareferent ist daher kein Verkäufer im klassischen Sinne, zumal in der Kommunikation mit dem Arzt gar kein Verkaufsakt stattfindet. Der Arzt kauft das Me-

ten verschreibt und damit dann der Umsatz für das Pharmaunternehmen steigt. Von den Vorteilen überzeugen kann man den Arzt allerdings nur im Rahmen eines Fachgesprächs über das Indikationsgebiet, die Wirkungsweise sowie die Wechsel- und Nebenwirkungen des Medikaments. Jeder Arzt hat beispielsweise Patienten, die verschriebene Medikationen nicht gut vertragen – dann kann man herausarbeiten, in welcher Hinsicht das eigene Medikament wirksamer, besser verträglich, feiner dosierbar oder leichter anwendbar ist. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist etwa auch immer die Herausarbeitung der Vorteile des Medikaments bei der Behandlung von Risikopatienten.

Selbstverständlich muss man sich diese umfangreichen Informationen nicht alle selbst erarbeiten und zusammenstellen, vielmehr erhält man diese zusammen mit passendem In-

Mittlerweile werden jedoch auch andere Wege genutzt, die Ärzte zu erreichen. Gerade in den letzten Jahren hat das klassische Aufgabenfeld des Pharmareferenten in dieser Hinsicht eine starke Wandlung erfahren. Begonnen hat diese Entwicklung mit der zunehmenden Digitalisierung sowie unserem veränderten Kommunikations- und Lernverhalten durch Internet, Smartphone und Social Media. Weiter katalysiert wurde dieser Prozess durch die Kontaktbeschränkungen während der Corona-Pandemie, aufgrund derer persönliche Besuche der Pharmareferenten in den Praxen nur noch eingeschränkt möglich waren. Die Veränderungen des Berufsbildes gehen mittlerweile so weit, dass sogar der Jobtitel „Pharmareferent“ bei einigen Unternehmen schon durch Namen wie Digital-Relationship-Manager oder auch Multi-Channel-Manager ersetzt oder ergänzt wurden.

In diesem erneuerten Berufsbild des Pharmaberaters gilt es heute verstärkt, eine Strategie zur orchestrierten Betreuung der Kunden sowohl über digitale als auch über persönliche Kanäle (Channels) zu entwickeln. Das Aufgabenfeld hat sich also dahingehend verändert, dass nicht mehr die persönlichen Besuche im Außendienst, die immerhin rund 80 Prozent des Arbeitsalltags eines klassischen Pharmareferenten ausgemacht haben, als das alleinige Mittel zur Ansprache angesehen werden. Die Ansprache über persönliche Besuche entspricht nun noch einem von mehreren „Channels“ oder Kanälen, die der Mitarbeiter heutzutage zur Verfügung hat, um die Ärzte zu erreichen.

Die Abbildung auf Seite 66 zeigt das Set an Möglichkeiten, die ein Pharmareferent heute für Kontaktaufnahme mit sowie Informationsübermittlung an Ärzte wahrnehmen kann. Von daher gilt es, diese verschiedenen Kanäle fein abzustimmen und eine Strategie für die Kundenansprache zu entwickeln. So kann ein heutiger Channel-Manager beispielsweise in einem Newsletter auf einen anstehenden Kongress aufmerksam machen, diesen in einem Brief näher erläutern, am Telefon eine Einladung aussprechen – um schließlich auf dem Kongress ein persönliches Gespräch zu führen. Zum Nachfassen kommt der Channel-Manager dann selbst zu einem Termin in die Praxis – das ist letztlich ein entscheidender Schritt in solch einer „Customer-Journey“ und repräsentiert den nach wie vor teuersten und wichtigsten Kanal: den persönlichen Besuch. Der Schlüssel insgesamt ist jedoch, die bevorzugten Kanäle des einzelnen Arztes zu finden. Ob HCP-Portal (HCP = Healthcare Practitioner) oder in einzelnen Fällen sogar das altbewährte Fax, heute haben die Channel-Manager dafür ein umfangreiches Toolkit an der Hand.

Illustr.: AdobeStock/Visual Generation



Die „klinkenputzende“ Pharmareferentin von einst ist heute eine Multi-Channel-Managerin.

dikament schließlich nicht vom Pharmareferenten oder vom Pharmaunternehmen, sondern er verschreibt es dem Patienten, weil er das Medikament als die geeignete therapeutische Maßnahme betrachtet. Die Krankenkasse übernimmt dann die Kostenbegleichung.

Selbstverständlich geht es dem Pharmareferenten darum, den Arzt von den Vorteilen des Medikaments, für das man zuständig ist, zu überzeugen – eben mit dem Ziel, dass dieser die Medikamente seinen Patien-

formationsmaterial vom Produktmanager und der Marketingabteilung.

Corona und die Digitalisierung verändern das Berufsbild – und machen es vielfältiger

Jahrzehntelang fanden diese Informationsgespräche mit Ärzten im Rahmen von Praxisbesuchen im Außendienst wie auch in Gesprächen auf Messen und Kongressen statt.

Das Berufsbild individualisiert sich weiter

Das Letztgesagte darf allerdings nicht so verstanden werden, dass es den klassischen Pharmareferenten im Außendienst gar nicht mehr gibt und dass heute jeder Pharmaberater ein Multi-Channel-Manager ist, der alle Kanäle gleichzeitig bespielt. Vielmehr ist es so, dass sich Strategie und Struktur des Pharmavertriebes gerade mitten im Umbruch befinden und sich daher viele verschiedene Ausprägungen des Pharmaberaters zeigen. Die meisten Unternehmen befinden sich aktuell

Doch auch für die digitale Arbeit gibt es wieder unterschiedliche Organisationsformen. Manche Unternehmen etablieren Multi-Channel-Manager, die das gesamte digitale Portfolio bespielen und je nach Potenzial des anzusprechenden Arztes entscheiden, welchen Kanal und welches Tool sie wählen. Andere Unternehmen hingegen organisieren die Betreuung der verschiedenen digitalen Kanäle modular – sodass es für jeden Kanal ein Team gibt, das nur diesen bespielt und darüber die für diesen Kanal affinen Ärzte betreut.

Im großen Feld des Pharmavertriebes gilt also momentan Heraklits „Panta rhei“ (Alles

Die Angst vor Anbiederung ist unbegründet

Bis heute lehnen jedoch viele Absolventen die Position des Pharmareferenten ab, da sie Angst davor haben, sich anbietern und „Klinken putzen“ zu müssen. Diese Angst ist unbegründet. Natürlich gibt es Ärzte, die keine Pharmareferenten empfangen möchten. Aber nachdem man dies erfahren hat, besucht man diese Ärzte im Rahmen seiner Außendiensttätigkeiten einfach nicht mehr. Vielmehr überlegt man sich, ob diese Ärzte vielleicht eher über einen der digitalen Kanäle oder über Kongresse und Fortbildungen zu erreichen sind.

Im Außendienst fokussiert man sich vielmehr auf diejenigen Ärzte, die Gespräche mit dem Pharmareferenten als wichtige Informationsquelle sehen, um sich über neue Medikamente oder über Änderungen in der Fachinformation und den Leitlinien informieren zu lassen. Viele Ärzte nutzen die Gespräche auch gerne, um Fragen zu Dosierung für Risikopatienten und Patienten mit Vorerkrankungen besprechen zu können. Tatsächlich haben einige Praxen sogar feste Sprechzeiten für Pharmareferenten, oder das Assistententeam vergibt auf Anfrage individuelle Termine für das Gespräch mit dem Arzt oder der Ärztin.

Das Gehalt

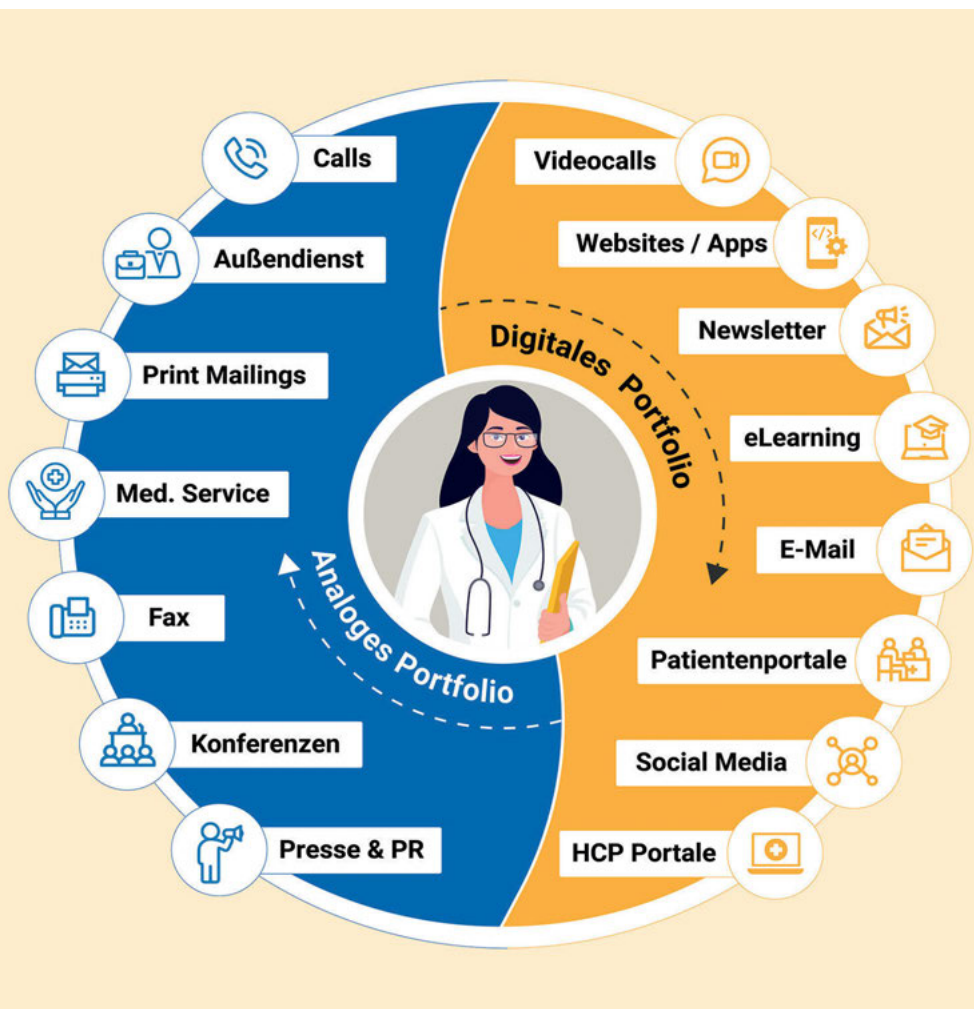
Für Berufseinsteiger liegt das Jahresgehalt inklusive Boni bei 50.000 bis 60.000 Euro plus Dienstwagen. Nach zwei bis fünf Jahren bewegt man sich in der Spanne zwischen 60.000 und 85.000 Euro. Sehr erfahrene und erfolgreiche Pharmareferenten können in der weiteren Gehaltsentwicklung auch die Zone von 85.000 bis 100.000 Euro erreichen.

Take-Home-Message

1.) Pharmareferenten sind Kommunikatoren für wissenschaftlich-pharmazeutische Fachinformationen, die von vielen Ärzten als Gesprächspartner geschätzt werden, um sich zügig und gezielt über relevante Neuerungen informieren zu lassen.

2.) Aufgrund der Möglichkeiten, die sich durch digitalisierte Informationsformen ergeben, sind die Strategien und Strukturen im Pharmavertrieb gerade stark im Umbruch, sodass sich für Pharmaberater ganz neue Aufgabenfelder und Positionen im Großkontext von Marketing und Vertrieb von Medikamenten sowie der Vermittlung von Informationen zu wissenschaftlich-pharmazeutischen Themen ergeben. Von daher kann das Berufsbild auch für Menschen interessant sein, die sich den klassischen Außendienst nicht zutrauen.

Morna Gruber und Marta Lee



Das Set an Möglichkeiten, über das eine Pharmareferentin heute zur Kontaktaufnahme und Informationsübermittlung an Ärzte verfügt.

in dem Prozess, die jeweils bestmögliche Strategie für sich zu entwickeln. So setzt deren Mehrheit momentan auf ein duales (hybrides) System: einerseits das Team an Pharmareferenten im klassischen Außendienst, ergänzt um ein Team aus Digital-Relationship-Managern, die den Außendienst mit ihren digitalen Methoden der Ärztesprache und -bindung ergänzen.

fließt). Dies wird sicher auch noch längere Zeit so sein, da sich immer weiter neue Möglichkeiten im digitalen Raum auftun. Gerade für Menschen, die gerne aktiv mitgestalten, kann diese aktuelle Phase des Wandels im Pharmavertrieb besonders spannend sein, da sich hier einige Möglichkeiten bieten dürften, das eigene Berufsbild für die Zukunft mitformen zu können.



Kennen Sie sie?

Die ewige Assistentin

Frauen hatten einen großen Anteil an der Etablierung der Genetik als Forschungsdisziplin in Deutschland. Unsere Gesuchte gehörte dazu.

Vor fünf Jahren schrieb eine Wissenschaftshistorikerin folgende Zeilen über die Anfangsjahre der Genetik in Deutschland:

„Wie sieht es mit den Frauen aus innerhalb der ersten beiden Generationen der Genetik? In der Zeit, in der sie ihre ersten Geschichten schrieb, herrschte generell die Einstellung vor, dass Frauen im wissenschaftlichen Betrieb bestenfalls eine unterstützende Rolle spielten. Dementsprechend wurden Frauen in ihren Heldenerzählungen nur selten – und wenn, dann nur flüchtig – erwähnt.“

Umso erstaunlicher wirkt vor diesem Hintergrund das vorweggenommene Fazit am Beginn ihrer Abhandlung:

„In dieser Zeit entwickelte sich die Genetik von einem neuen und verletzlichen Forschungsgebiet zu einer etablierten und akzeptierten Disziplin in Deutschland. Für diese Entwicklung waren vor allem Wissenschaftlerinnen verantwortlich.“

Wie das?

1914 wurde als Teil einer spezialisierten Hochschule das erste deutsche Institut gegründet, das sich systematisch der genetischen Forschung widmete. Als wissenschaftliche Assistenten für das neue Institut rekrutierte dessen Gründungsdirektor in den ersten Jahren einen Mann – und fünf Frauen. Bis auf eine, die früh verstarb, blieben die übrigen vier Assistentinnen zwischen 17 und 25 Jahre an dem Pionier-Institut – beziehungsweise ab 1923 an dessen Nachfolge-Institut, das schnell weltweiten Rang und Namen erlangen sollte. Unsere Gesuchte brachte es auf 21 Jahre.

Dazu erklärt die erwähnte Historikerin:

„In den traditionellen Disziplinen blieben für Frauen nur ‚unattraktive‘ Stellen. [...] Eine Möglichkeit, überhaupt eine akademische Stelle zu finden, bestand daher in der Suche nach einer Arbeit in einem neuen Gebiet. Neu gegründete Felder hatten keine eta-

blierten Positionen zu bieten, und ihr Prestige war oft geringer als das etablierter Disziplinen – weshalb sie von ambitionierteren Wissenschaftlern häufig gemieden wurden. Im Gegenzug jedoch profitierten diese neuen Disziplinen oftmals von dem ausgewiesenen Eifer der neuen Akademikerinnen, ihre Beiträge zu leisten.“

Dennoch wurden die Pionier-Arbeiten, die dem Eifer der vier Assistentinnen entsprangen, kaum honoriert. So lehnte etwa zu Beginn der Nazi-Zeit, als es bereits um die Nachfolge des verstorbenen Gründungsdirektors ging, einer der Kandidaten mit der herablassenden Bemerkung ab, er wolle doch keinem „Damenstift“ vorstehen.

Trotz ihrer Forschungserfolge mussten die vier Assistentinnen folglich hart und lange um Anerkennung und berufliches Weiterkommen kämpfen. Zudem wurden sie über die meiste Zeit – gemessen an vergleichbaren Positionen von Männern in anderen Instituten – deutlich unterbezahlt.

Wenn überhaupt! Über unsere Gesuchte etwa offenbart die

Historikerin in ihrem Artikel, dass sie in ihrem Forschungsprogramm die meiste Zeit als „freiwillige Assistentin“ komplett ohne Förderung arbeitete. Eine Ausbeutung, die nur funktionierte, da sie aus einer reichen Düsseldorfer Industriellenfamilie stammte und daher finanziell weitgehend unabhängig war.

Bereits zuvor war es ihr daher auch möglich gewesen, nach dem Abschluss an einer Gartenbauschule mit einer Freundin für neun Monate auf botanische Studienreise zu gehen – mit Stationen in Ägypten, Ceylon und Java sowie Japan und Sibirien. Erst danach studierte sie in Zürich, Tübingen und Heidelberg – und promovierte schließlich 34-jährig in Jena mit einer Arbeit über den Gasaustausch von Pflanzenblättern.

Dann kam der Erste Weltkrieg, in dem unsere Gesuchte zunächst beim Roten Kreuz und im sozialen Hilfsdienst tätig war. Erst 1917 begann sie schließlich ihre Arbeiten an dem erwähnten genetischen Pionier-Institut. Ihr Projekt dort konzentrierte sich auf die Auswirkun-

gen bestimmter Bestrahlungen auf Zellen und Gewebe einer Pflanze mit tierischem Namen. Damit war sie eine der Ersten überhaupt, die auf diese Weise Gewebeentartungen erzeugte und analysierte. Bereits 1921 berichtete sie auf der Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft erstmals über die tiefgreifenden Strahleneffekte, die sie mit ihren Pflanzen beobachtet hatte. Als 1927 ein später Nobelpreis-gekrönter Fliegenforscher in ihrem Institut erstmals über ganz analoge Experimente mit seinen Sechsbeynern berichtete, hatte sie selbst bereits drei größere Aufsätze veröffentlicht. Dummerweise aber erwiesen sich ihre Pflanzen in diesem Zusammenhang als weitaus schwieriger zu erforschen und zu analysieren als die Fliegentierchen – sodass sie mit den Schlussfolgerungen, wie die entartenden Effekte zustandekamen, zunächst nicht ganz richtig lag.

1940 wechselte sie – weiterhin als Assistentin – an ein großes Biologie-Institut, mit dem sie 1948 nach Tübingen weiterzog. Sechs Jahre darauf starb sie dort, die begonnene Neaderschrift einer Geschichte des Instituts konnte sie nicht mehr beenden. „Der Tod hat ihr die Feder aus der Hand genommen“, schloss eine der drei anderen „Pionier-Assistentinnen“ der deutschen Genetik ihren Nachruf auf die ehemalige Weggefährtin.

Wie heißt sie?

-RN-

Na, wer ist's?

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

In LJ 9/2022 suchten wir **Margaret Dayhoff**. Gewonnen haben **Walter Becker** (Aachen) und **Thomas Gruber** (Innsbruck).

Auflösung aus LJ 10/2022:

Der „Körperchen-Nominierte“ ist **Enrique Paschen**, der unter dem Mikroskop in den nach ihm benannten Paschen-Körperchen als Erster Manifestationen des Pocken-Erregers (Variola-Virus) erkannte.

Kongresse, Tagungen, Symposia

2022

17.11.2022 Online

17th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epsoweb-17th-plant-science-seminar>

17.11.–20.11.2022 Wien (AT)

18. Tagung der Gesellschaft für Ichthyologie (GfI) | Info: www.ichthyologie.de/gfi-tagung-2022

18.11.–20.11.2022 Bonn

Macroevolutionary Dynamics – Phylogenetic Symposium 2022 | Info: www.evolution.uni-bonn.de/en/phylogenetisches-symposium-2022

19.11.2022 Düsseldorf

Westdeutscher Entomologentag | Info: www.duesseldorf.de/aquazoo/veranstaltungen/entomologentag.html

21.11.–24.11.2022 Vilm Rügen/Online

Biodiversität und Klima-Vernetzung der Akteure in Deutschland XIX | Info: www.bfn.de/veranstaltungen-ina

22.11.–23.11.2022 Online

Leipzig Immune ONcology (LION) Conference 2022 | Info: www.lion-conference.com

28.11.–30.11.2022 Heidelberg

e:Med Meeting on Systems Medicine 2022 | Info: www.sys-med.de/

30.11.–2.12.2022 Freiburg

6th Max Planck Freiburg Epigenetics Meeting | Info: <https://events.ie-freiburg.mpg.de>

1.12.2022 Berlin

Will AI Transform Regenerative Medicine? – RegMed Forum 2022 | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

2.12.–5.12.2022 Beilngries

Helicobacter Genomics, Signaling & Carcinogenesis – HGSC Conference 2022 | Info: www.hgsc-conference.de

7.12.2022 Zürich (CH)

Plant Science Center Symposium 2022: From Place to Space – Tracing the Spatial Dimension of Plant Sciences | Info: <https://pscsymposium2022.ethz.ch>

7.12.–9.12.2022 Genf

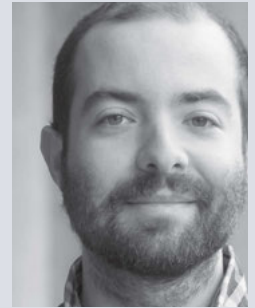
3rd Symposium of the Geneva Centre for Emerging Viral Diseases: Covid-19 and Beyond – Understanding Emerging Viral Diseases and Their Public Health Impact | Info: www.unige.ch/emerging-virus-symposium

BASEL

Dienstag, 13. Dezember, 19:00 Uhr

Vortrag, Biozentrum, Spitalstrasse 41, Maurice E. Müller Saal

Dr. Alexander Harms (Basel): Bakteriophagen – Mit Basler Viren gegen Infektionen



Bakteriophagen sind für den Menschen ungefährliche Viren, die Bakterien infizieren und abtöten. Versagen Antibiotika bei resistenten Keimen oder chronischen Infektionen, können Bakteriophagen zur Behandlung eingesetzt werden. Mit der Phagen-Therapie lassen sich manchmal sogar schwierigste Fälle heilen, für ihre breite Anwendung sind jedoch weitere Forschung und klinische Studien notwendig. Am Biozentrum der Universität Basel werden für diesen Zweck Bakteriophagen aus Umweltproben isoliert und charakterisiert – oft zusammen mit Schülern aus der Region. Wie die Phagen-Forschung helfen kann, bakterielle Infektionen besser zu behandeln, erklärt Alexander Harms am 13. Dezember in Basel.

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

7.12.–9.12.2022 Heidelberg

The Spectra of Life: Dimensional Breadth in Biological Research – 24th EMBL PhD Symposium | Info: www.phdsymposium.embl.org

15.12.2022 Online

18th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epsoweb-18th-plant-science-seminar>

3.2.–4.2.2023 Hamburg

11. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechsellage | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/11-norddeutsche-hormon-und-stoffwechsellage-2023.php

8.2.–11.2.2023 Heidelberg/Online

EMBL Conference: In situ Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/iss23-01

15.2.–17.2.2023 Kassel

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

26.2.–2.3.2023 Darmstadt

Microscopy Conference (MC 2023) – Organized by the German Society for Electron Microscopy (DEG) | Info: www.microscopy-conference.de

2.3.–4.3.2023 Hamburg

Annual Conference of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN) – Brain Network Dynamics | Info: www.kongress-dgkn.de/en

3.3.–4.3.2023 Zürich (CH)

Jahrestagung der Schweizerischen Entomologischen Gesellschaft (SEG) | Info: <https://entomo.ch/de/news>

2023

12.1.–14.1.2023 Braunschweig

Meeting of the DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie) Study Group „Vaccines“ | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-vakzine/meeting>

15.1.–20.1.2023 Ascona (CH)

EuBIC-MS Developers Meeting 2023 – Organized by European Bioinformatics Community for Mass Spectrometry, an initiative of the European Proteomics Association (EuPA) | Info: <https://eubic-ms.org/events>

17.1.–19.1.2023 Berlin

3rd International GlycoBioTec Symposium 2023 | Info: www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotec2023

24.1.–25.1.2023 Frankfurt/M.

Advances in Chemical Biology – Dechema Conference | Info: https://dechema.de/en/ChemBio_23.html

Am 9. Dezember um 20:00 Uhr in der Laeiszhalle Hamburg

Deutsche Meisterschaften im Science Slam

Wissenschaft auf der großen Bühne bei den Deutschen Meisterschaften im Science Slam! Die Crème de la Crème der jungen Wissenschaftler*innen präsentiert ihre eigene Forschung: Höchst unterhaltsam und absolut verständlich in jeweils zehn Minuten. Aus vier Vorentscheiden werden die Besten der Besten nach Hamburg entsandt. Diese acht Science Slammer und Slammerinnen haben in den letzten Monaten die Bühnen der Republik mit ihren Themen begeistert und das Publikum in ihren Bann gerissen: Herzen die höherschlugen. Neuronen, die sich überschlugen. Das Publikum entscheidet, wer zum neuen Deutschen Meister oder zur neuen Deutschen Meisterin 2022 gekürt wird.

Mehr Infos: www.scienceslam.de



Weitere Termine 2022

16.11., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)

21.11., 19:00 Uhr: Göttingen (Universität Göttingen, ZHG)

27.11., 20:00 Uhr: Aachen (Theater Aachen)

14.12., 20:00 Uhr: Berlin (Zeiss-Großplanetarium)

20.12., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

6.3.–9.3.2023 Ulm
8th German Pharm-Tox Summit – 89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) | Info: <https://gpts-kongress.de>

8.3.–11.3.2023 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanics of Symbiosis | Info: www.embl.org/events

14.3.–17.3.2023 Salzburg (AT)
18th European Molecular Imaging Meeting (EMIM 2023) | Info: <https://e-smi.eu/meetings/emim/emim-2023>

15.3.–17.3.2023 Kassel
34. Tagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Humangenetik | Info: <https://gfh-tagung.gfhev.de>

22.3.–25.3.2023 Göttingen
15th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society (NWG) | Info: www.nwg-goettingen.de/2023

23.3.–25.3.2023 Mosbach/Baden
74th Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

28.3.–29.3.2023 Wiesbaden
Deutsche Biotechnologietage (DBT) | Info: www.biotechnologietage.de

28.3.–31.3.2023 Ulm
Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie (GFV) | Info: <https://g-f-v.org/events/gfv-jahrestagung>

30.3.–31.3.2023 Kiel
12th Young Physiologists Symposium | Info: www.junge-physiologen.de

17.4.–19.4.2023 Freiburg
3D Cell Culture Conference 2023: Models, Applications and Translation | Info: <https://dechema.de/en/3DCC2023.html>

20.4.–22.4.2023 Halle (Saale)
Meeting of the DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie) Study Group „Tumor Immunology“ | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-tumorimmunologie/meeting>

22.4.–25.4.2023 Wiesbaden/Online
129. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) | Info: <https://kongress.dgim.de>

23.4.–27.4.2023 Friedrichroda
20th International Reinhardtbrunn Symposium – Modern Fungicides and Antifungal Compounds | Info: <https://plant-protection.net/reinhardtbrunn>

ONLINE

Mittwoch, 14. Dezember, 12:30 Uhr
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie, GBM Lunch Seminar, (Joint Talk), Zoom Alexandra Iakab & Rüdiger Rudolf (beide Mannheim): **High content 3D-cell culture assays: challenges and solutions for molecular and phenotypic analysis using mass spectrometry and microscopy**

3D-Zellkulturen bieten sich aus drei wesentlichen Gründen als Modell für Medikamenten-Screenings an: Sie ahmen die physiologischen *In-vivo*-Bedingungen sehr gut nach, sie können mit humanen Zellen hergestellt werden und sie leisten einen wichtigen Beitrag zur Forschung ohne Tierversuche. Um sie sinnvoll einsetzen zu können, muss man die molekulare Zusammensetzung des dreidimensionalen Systems sowie darin stattfindende chemische Veränderungen aber möglichst gut verstehen. Dies gilt insbesondere auch für Analysen von 3D-Kulturen mit Mikroskop oder Massenspektrometer. Was es dabei zu beachten gilt, erläutern **Alexandra Iakab und Rüdiger Rudolf am 14. Dezember in Frankfurt.**



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

AEKI 21st International AEK Cancer Congress

February 15th - 17th, 2023
 Kongress Palais, Kassel, Germany



Towards New Cancer Therapies: Mechanisms and Molecules

Chair

Martin Eilers (Germany)

Co-Chairs

Lars Zender (Germany);
 Johannes Zuber (Austria)

Keynote Lecture

Charles Sawyers (MSKCC, New York, USA)

Confirmed Speakers

Craig Crews (Yale University, USA)
 Sarah-Maria Fendt (VIB-KU, Leuven, Belgium)
 Judith Feucht (Tübingen University, Germany)
 Eric Fischer (DFCI, Boston, USA)
 Michaela Frye (DKFZ, Heidelberg, Germany)
 Karuna Ganesh (MSKCC, New York, USA)
 Tim Greten (NCI, Bethesda, USA)
 Anton Henssen (Charité, Berlin, Germany)
 Stefan Knapp (SGC, Frankfurt University, Germany)
 Masashi Narita (CRUK, Cambridge, UK)
 Trudy G. Oliver (Duke, Durham, USA)
 Christian Reinhardt (Essen University, Germany)
 Andreas Trumpp (DKFZ, Heidelberg, Germany)
 Chris Vakoc (CSHL, Cold Spring Harbor, USA)
 Juliane Walz (Tübingen University, Germany)
 Georg Winter (CeMM, Vienna, Austria)
 Hao Zhu (UT Southwestern, Dallas, USA)

Deadlines

Regular abstract submission:
 December 7th, 2022

Early bird registration:
 until December 21st, 2022

Late-breaking abstract submission:
 January 5th, 2023

Special rates
 for students
 &
 „Young Investigator
 Awards“

www.aek-congress.org

25.4.–28.4.2023 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Brain
Genome – Regulation, Evolution and
Function | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-02

4.5.–6.5.2023 Bad Staffelstein
Jahrestagung 2023 der Arbeits-
gemeinschaft Pädiatrische
Immunologie (API) | Info: https://kinderimmunologie.de/?page_id=239

6.5.–12.5.2023 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and
Seminar on Parkinson's Disease |
Info: www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023

9.5.–11.5.2023 Hannover
Labvolution 2023: Die ganze Welt
des Labors – Messe |
Info: www.labvolution.de

9.5.–12.5.2023 Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The
Organism and its Environment | Info:
www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees23-03

15.5.–18.5.2023 Heidelberg/Online
EMBL Conference: Chromatin
and Epigenetics |
Info: www.embl.org/events

20.5.–26.5.2023 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and
Seminar on Modulation of Neural
Circuits and Behavior | Info: www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2023

23.5.–25.5.2023 Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XIX –
Biology and Pathology of the Malaria
Parasite | Info: www.embl.org/events

21.5.–25.5.2023 Bern
Morphology and function of the
auditory ossicles using state-of-
the-art investigation techniques |
Info: lukas.anschuetz@insel.ch

27.5.–2.6.2023 Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and
Seminar on Carbon Capture, Utiliza-
tion and Storage | Info: www.grc.org/carbon-capture-utilization-and-storage-conference/2023

Workshops

2022

29.11.2022 Online
GBM Young Investigators Workshop:
Forschungsförderung strategisch
nutzen | Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>

8.12.2022 Potsdam
The Product is the Process – Is it?
Workshop on Manufacturing
and Translation of ATMPs and
Tissue- & Cell-based Products |
Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

2023

10.1.–15.1.2023 Goldegg am See (AT)
EMBO Workshop: From Molecules
to Organisms – An Integrative
View of Cell Biology | Info:
<https://meetings.embo.org/event/21-molecules-organisms>

5.3.–10.3.2023 Ettal
Spring School der Deutschen Ge-
sellschaft für Immunologie (DGfI) |
Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

16.4.–21.4.2023 Lausanne (CH)
Multiscale Simulations of DNA From
Electrons to Nucleosomes: 22 Years
of the Ascona B-DNA Consortium –
Flagship Workshop | Info: www.cecam.org/workshop-details/1127

23.4.–27.4.2023 Seon
EMBO Workshop: Ferroptosis –
When Metabolism Meets Cell
Death | Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-19>

24.4.–27.4.2023 Online
EMBO Workshop: Hedgehog Sig-
nalling – From Molecular Structure
to Developmental Biology and
Diseases | Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-17>

32nd Annual Meeting of the Society for Virology
Gesellschaft für Virologie e.V.
28–31 MARCH 2023 | Ulm
www.virology-meeting.de

© 3332024844 | Shutterstock/mance/heilmann | AdobeStock

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

21.11.–22.11.2022 Online
Lab-Academy-Kurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik | Info: www.lab-academy.de/termine.html

29.11.–2.12.2022 Heidelberg
EMBL Course: Protein Quality Control for Downstream Processes | Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/pqc22-01

1.12.2022 Online
Springer-Zertifikatskurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte – Proteine (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/biochemie-2-fuer-laborfachkraefte

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

23.11.–25.11.2022 Köln
Kooperation Spectral Service Mettler Toledo: „qNMR meets Einwaage“ – Reproduzierbare und belastbare Wägergebnisse und hochpräzise quantitative NMR-Ergebnisse | Info: www.spectralservice.de/einwaage-meets-qnmr-ein-kooperationsseminar-mit-mettler-toledo-2022

1.12.2022 Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Einsteiger | Info: www.klinkner.de

8.12.2022 Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Fortgeschrittene | Info: www.klinkner.de

15.12.2022 Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Spezialisten | Info: www.klinkner.de

IN SILICO

12.12.–14.12.2022 München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/workshop_2022-06-NGS-Next-Generation-Sequencing-Data-Analysis-A-Practical-Introduction

KARRIERE

18.11.2022 Online
DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.11.2022 Online
DHV-Online-Seminar: Forschung visualisieren | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

24.11.2022 Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

28.11.–29.11.2022 Online
MPIPZ-Fortbildung: Wissenschaftliche Präsentation – souverän vortragen und diskutieren | Info: www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender

8.12.2022 Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

13.12.–15.12.2022 Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

15.12.2022 Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

20.12.2022 Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

LABOR-MANAGEMENT

16.11.–17.11.2022 Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results | Info: <https://lab-management.embo.org>

16.11.–18.11.2022 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

LABOR-MANAGEMENT

22.11.–25.11.2022 Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.11.–24.11.2022 Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.11.–25.11.2022 Online
EMBL-EBI Training: Managing a Bioinformatics Core Facility | Info: www.ebi.ac.uk/training/events

28.11.–30.11.2022 Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

30.11.2022 München
LifeScience-Akademie: Interview Training – Tipps für das Einstellen neuer Mitarbeitender | Info: www.lifescience-akademie.de

30.11.–2.12.2022 Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org>

6.12.–7.12.2022 Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining für Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus

7.12.–9.12.2022 Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

MIKROBIOLOGIE

28.11.2022 Online
Klinkner-Seminar: Hygienisches Arbeiten im Mikrobiologie-Labor | Info: www.klinkner.de

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

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

MOLEKULARBIOLOGIE

24.11.–25.11.2022 Freiburg/Online
GDCh-Präsenzkurs: Aktuelle Trends der molekularbiologischen Lebensmittelanalytik | Info: <https://gdch.academy/c/609/22>

PCR

6.12.2022 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Real-time (q)PCR I: Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

7.12.2022 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Real-time (q)PCR II: Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

17.11.2022 Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

18.11.2022 Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Optimierung und Validierung | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

17.11.2022 Online
Lab-Academy-Crashkurs: Methodvalidierung I | Info: www.lab-academy.de

30.11.2022 Online
Klinkner-Forum Liquid Handling I | Info: www.klinkner.de

RANDGEBIETE

19.11.2022 Tübingen
Difaem-Akademie: Malaria-Diagnostik | Info: www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health

Stellenanzeigen



**Institut für Molekulare Biologie
gefördert durch die
Boehringer Ingelheim Stiftung**

Das **Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB)** ist auf dem Campus der Johannes Gutenberg Universität Mainz angesiedelt. Wir suchen:

- **Lab Manager / Technician / BTA – Kubben Research Group (m/w/d)**
Bewerbungsschluss: 15. Dezember 2022
- **Tierpfleger/in – Ketting Research Group (m/w/d)**
Bewerbungsschluss: 1. Dezember 2022

Wir suchen Personen mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein, Eigeninitiative, Flexibilität und Spaß an der Arbeit in einem internationalen und dynamischen Umfeld.

Informationen zu den obigen Stellen finden Sie unter:
<https://www.imb.de/jobs/technical-positions/>.



Lust zu schreiben?

Sie arbeiten im Labor? Und wollen sich an einem Artikel in Laborjournal versuchen? Wir suchen freie Mitarbeiter, die gerne für uns schreiben möchten. Print und online. Riechen Sie rein in die Welt des Journalismus.

redaktion@laborjournal.de



Labormitarbeiter*in - Schwerpunkt Zellkultur/Fermentation

M/W/D Hamburg



Bachelor in der Tasche und nun?

Bist Du Dir noch nicht sicher, wie es weitergehen soll? Dann ergreife jetzt die Chance, GMP-Erfahrung in einem Biotechunternehmen im Kreis Pinneberg zu sammeln, in einem für ein Jahr befristeten Projekt. Nutze dieses Jahr zur Orientierung, in welche Richtung es für Dich gehen soll. Mit dieser Praxiserfahrung kannst Du Dich bewusster für oder gegen einen Masterstudiengang entscheiden.

On Top gibt es gutes Geld zu verdienen. Das Grundgehalt pro Monat beträgt € 3.113,50, plus 13. Monatsgehalt, plus € 1.200 Urlaubsgeld, plus Schichtzulagen (€ 300 - 600/Monat).

Das sind Deine Aufgaben:

- Anzucht von Zellkulturen in Kleinf fermentern
- Fermentation im industriellen Maßstab
- IPC (Inprozesskontrolle)
- Aufreinigung von pharmazeutischen Wirkstoffen mittels Chromatographie und Ultrafiltration
- Arbeiten und Dokumentation unter GMP-Bedingungen

✉ **Hayat.Tajoua@hox.de**

☎ **+49 698700664 13**

PREISE FÜR ANZEIGEN IM SERVICE TEIL (2022)

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

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,10	€ 10,40
185 mm breit	€ 14,20	€ 20,80

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



University of
Zurich ^{UZH}

ETH zürich

Are you looking for an international PhD Program in the Life Sciences?

The Life Science Zurich Graduate School hosts 17 highly competitive PhD programs and is jointly run by the ETH Zurich and the University of Zurich. At our school you can expect a comprehensive and challenging PhD education that will allow you to take on leading positions in life science research or in life science related industry in the future.

Our PhD positions are generously funded (between CHF 47'040.- to CHF 50'040.-) and we provide a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. With more than 500 research groups and over 1600 PhD students, we are one of the largest Life Science graduate schools in Europe.

Are you interested in applying?

Find out more about our programs and complete your application online until 1 December 2022!

Need more information?

www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html

Contact details:

Dr. Susanna Bachmann
Life Science Zurich Graduate School
University of Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich
Switzerland



Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)
<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

	Anzeigenschluss
Ausgabe 12-2022 (erscheint am 12.12.2022)	28.11.2022
Ausgabe 1/2-2023 (erscheint am 07.02.2023)	24.01.2023
Ausgabe 3-2023 (erscheint am 09.03.2023)	24.02.2023
Ausgabe 4-2023 (erscheint am 18.04.2023)	27.03.2023
Ausgabe 5-2023 (erscheint am 15.05.2023)	28.04.2023
Ausgabe 6-2023 (erscheint am 14.06.2023)	30.05.2023
Ausgabe 7/8-2023 (erscheint am 14.07.2023)	30.06.2023

Im Serviceteil gilt ein späterer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (0761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Das Biomedizinische Centrum München (BMC, Ludwig-Maximilians-Universität) sucht für den

Sonderforschungsbereich „Chromatindynamik“ eine Teamassistentz (w/m/d)

Aufgaben:

Bei dem Sonderforschungsbereich (SFB) handelt es sich um ein Forschungsnetzwerk, das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird. Der SFB koordiniert und administriert die Forschung von 25 Projekten. Zu den Aufgaben zählen die verantwortliche Verwaltung der Finanzen (Mittelabrufe, Zahlungen, Verwendungsnachweise, Monitoring) in Zusammenarbeit mit der Zentralen Universitätsverwaltung, die Fertigung von Verträgen, die redaktionelle Erstellung von Berichten, die Organisation von Meetings und Tagungen, die Betreuung von Kollaborationspartnern und Gastwissenschaftlerinnen, sowie die Aktualisierung von Internet-Seiten.

Anforderungen:

- Einschlägige administrative Vorkenntnisse (Finanzen, Personal)
- Begeisterung für Zahlen und Tabellen
- Sicherer Umgang mit MS Office (Word, Powerpoint, Excel)
- Gute organisatorische Fähigkeiten
- Gute Kommunikationsfähigkeiten (Deutsch, Englisch)
- Bereitschaft zur Fort- und Weiterbildung

Unser Angebot:

- Vollzeitstelle, zunächst auf drei Jahre befristet (Ablauf der SFB-Förderperiode)
- Teilzeit unter bestimmten Voraussetzungen möglich
- Vielseitige Tätigkeit mit persönlichen Kontakten im Bereich des Forschungsmanagements
- Selbständiges Arbeiten und in einem kleinen Team
- Freundliche, inklusive Arbeitsumgebung
- Möglichkeiten der Fortbildung und Qualifizierung

Die Stelle ist ab sofort zu besetzen und zunächst bis zum 30.06.2025 befristet. Die Eingruppierung erfolgt nach TV-L E8. Der Arbeitsplatz ist am Biomedizinischen Centrum auf dem Campus der Ludwig-Maximilians-Universität in Martinsried angesiedelt. Das BMC ist um eine diverse Zusammensetzung der Mitarbeitenden bemüht. Schwerbehinderte Personen werden bei im Wesentlichen gleicher Qualifikation bevorzugt. Wiedereinsteiger/innen sind bei uns willkommen. Die Einarbeitung und das Erlernen der Aufgaben erfolgt in einem kleinen erfahrenen Team.

Bewerbungen sollten ein Anschreiben, das Motivation und Erfahrung zusammenfasst, einen Lebenslauf sowie alle förderlichen Dokumente als PDF-Dateien enthalten.

Bewerbungen per E-Mail nimmt entgegen:
Carolin Brieger (carolin.brieger@bmc.med.lmu.de)

Telefonische Rückfragen beantwortet:
Carolin Brieger, Tel. 089-2180 75411



BIOMEDICAL CENTER MUNICH
BIOMEDIZINISCHES CENTRUM MÜNCHEN



SCHREIBEN SIE IHRE GESCHICHTE MIT UNS!

Rentschler Biopharma ist ein führendes Auftragsentwicklungs- und Produktionsunternehmen (CDMO) für Biopharmazeutika. Unsere Stärke: Die Bioprozessentwicklung und die Herstellung hochwertiger Biopharmazeutika sowie damit verbundene Beratungsleistungen einschließlich Projektplanung und regulatorische Unterstützung.

Was uns vereint, ist die Leidenschaft für das was wir tun: Nachhaltig Nutzen stiften.

WIR STELLEN EIN:

BTA / CTA / UTA / Biotechnologen / Chemiker, aber auch Quereinsteiger wie Brauer / Mälzer / Lebensmitteltechnologien.

BEWERBEN SIE SICH JETZT, UM UNSER TEAM ZU VERSTÄRKEN:

WWW.RENTSCHLER-BIOPHARMA.COM

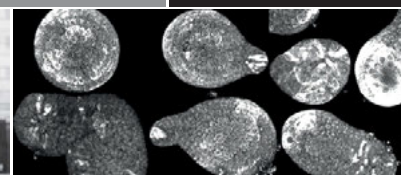


Rentschler Biopharma SE

Erwin-Rentschler-Str. 21 · 88471 Laupheim · www.rentschler-biopharma.com



Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research



INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease. Our research focuses on:

Application information: www.fmi.ch/phd

Application deadline: November 21, 2022

Next deadline: May 2023

- > NEUROBIOLOGY
- > GENOME REGULATION
- > MULTICELLULAR SYSTEMS

www.fmi.ch

Affiliated Institute of the University of Basel

Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

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

Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.



DIE PREISE (2022)

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 660,-/Monat*

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite www.laborjournal.de (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat.

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 460,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 250 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

* Bitte vor Beauftragung anfragen, ob ein Premium-Platz frei ist.

Kennen Sie schon unseren **Stellenmarkt-Newsletter?**
Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.

LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 10.10.2022 eingegeben.

Medizinische/ Fachangestellte/ (w/d/m) zur Einstellung als Studienschwester (w/div/m)

Tätigkeitsprofil: Die Blutentnahmen bei ambulanten und stationären Patienten / Aufbereitung und Versand biologischer Proben / Organisation von Probentransport / Datendokumentation in schriftlicher und elektronischer Form / Vorbereitung und Terminierung der Entnahme von Patientengenen / Koordination von Datenaustausch/Meetings zwischen Klinikum und Labor / Blutentnahmen zur Isolation von Serum für Forschungszwecke im Labor... mehr

Leibniz-Inst. f. Naturstoff-Forschung & Infektionsbiologie – HKI

Jena 11.10.2022

International Ph.D. Programs in the Life Sciences

Are you looking for an international PhD Program in the Life Sciences? The Life Science Zurich Graduate School hosts 17 highly competitive PhD programs and is jointly run by the ETH Zurich and the University of Zurich. At our school you can expect a comprehensive and challenging PhD education that will allow you to take on leading positions in life science research or in life science related industry in the future... mehr

Life Science Zurich Graduate School

Zürich 21.10.2022

Teamassistenz (w/m/d) im Sonderforschungsbereich „Chromatindynamik“

Aufgaben: Bei dem Sonderforschungsbereich (SFB) handelt es sich um ein Forschungsnetzwerk, das von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird. Der SFB koordiniert und administriert die Forschung von 25 Projekten. Zu den Aufgaben zählen die verantwortliche Verwaltung der Finanzen (Mittelabrufe, Zahlungen, Verwendungsnachweise, Monitoring) in Zusammenarbeit mit der Zentralen Universitätsverwaltung, die Fertigung von Verträgen, die redaktionelle Erstellung von Berichten, die Organisation... mehr

Biomedizinisches Centrum, LMU

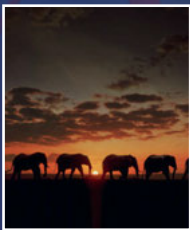
Planegg-Martinsried/München



Cloning 2.0

Innovative und zuverlässige Produkte für:

DNA Assembly & Synthetic Biology



NEBuilder HiFi DNA Assembly:

Einfache und fehlerfreie Multiplex-Assemblierung von DNA-Konstrukten bis zu 20kb; ohne Restriktionsenzyme, isothermal, in weniger als einer Stunde.



NEB Golden Gate Assembly:

Schnelle, spezifische und nahtlose Assemblierung von 2 bis >50 DNA-Fragmenten ohne unerwünschte, zusätzliche Basen an den Übergängen.



PCR mit höchster Genauigkeit:

Nutzen Sie die „fehlerfreie“ Q5 High-Fidelity DNA Polymerase—über 280mal genauer als *Taq* und besonders zuverlässig auf allen Templates (AT-reich, GC-reich, bis 20 kb).



Erfahren Sie mehr über Cloning 2.0 unter:
www.neb-online.de/synbio