

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

12/2022



## Humane endogene Retroviren

## Integrierte Zeitbomben

**ANTIKÖRPER SPAREN**  
Methoden-Special:  
Aptamere

**SIE HAT SICH BEWEGT!**  
Wissenschaftsnarr  
lobt DFG

**ENERGIE SPAREN**  
Biotech und Pharma  
reagieren



*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](http://www.hettichlab.com)



Liebe Leserinnen und Leser,

„Jeder Mensch erfindet sich früher oder später eine Geschichte, die er für sein Leben hält“, schrieb Max Frisch 1964 in seinem Roman „Mein Name sei Gantenbein“. In der Geschichte ist der Erzähler von seiner Frau verlassen, die Wohnung leer, die Möbel sind abgedeckt. Er habe also eine Erfahrung gemacht, sagt er sich – und suche nun die Geschichte dazu. Die Erzählung kann beginnen.

Bin ich meine Geschichte? Ein Lieblingsthema von Max Frisch.

Man kann tatsächlich vermuten, dass das Gehirn die Geschichte unseres Lebens permanent zusammenfügt und weiterführt. Ein Bewusstseinsstrom, ein Biographiefloss. Zusammengesetzt aus Erlebnissen, Bildern, Gesprächen, Filmen, Literatur – eben allem, was rein kommt. Es wird aber nicht alles einfach nur gespeichert, sondern es wird gefiltert, bewertet, gekürzt, sortiert und geschönt. Und ausgeblendet. Es soll einen möglichst schlüssigen, logischen Stream unseres Lebens ergeben.

Das meiste davon läuft wohl im Hintergrund. Unser Gehirn versucht zu automatisieren – wohl auch, weil alles andere einen gigantischen Aufwand bedeuten würde. Deshalb gerät der Strom möglichst selten an die Oberfläche. Bei Entscheidungen etwa, die neu sind und die noch nicht mit unserer Erfahrung getroffen wurden.

Es ist ein steter Strom, ein dauerndes Gemurmel von Stimmen, Szenen, Wörtern und Bildern. Und dieser Strom ist kaum zu stoppen. Versuchen Sie mal, ein paar Minuten lang nichts zu denken. Also gar nichts, nicht nur etwa: „Ich denke nichts, ich denke nichts, ich denke nichts, ...“ Es gibt wohl Menschen, die das können – aber die haben dafür jahrelang geübt. Und das nicht nur nebenbei zwischen zwei Terminen oder abends, wenn die Kinder im Bett sind.

Im Übrigen fühlt es sich immer etwas skurril an, über sein Gehirn nachzudenken. Da denkt dann ein Organ über sich selbst nach. Ein bisschen ist es so, wie es der „Känguru“-Autor Marc-Uwe Kling schreibt: „Du reddest wieder mit Dir selbst.“ – „Ja, ich weiß“, sage ich zu mir.“

Kann das jemals objektiv sein? Oder ist es nicht quasi die Definition von Subjektivität, sich selbst zum Zentrum der Wirklichkeit zu machen?

Da wir sonst kein Organ zum Denken besitzen, bleibt uns aber gar keine Wahl, als es über sich selbst nachdenken zu lassen. Wir entscheiden zwar manchmal, „aus dem Bauch heraus“, oder ein Wunsch kommt, „von Herzen“ – aber darüber kann das Gehirn nur schmunzeln. Einen gewissen Bias müssen wir beim Denken übers Denken daher wohl in Kauf nehmen. Wahrscheinlich können nur Systeme, die über sich selbst nachdenken können, die richtigen Fragen an Systeme stellen, die über sich selbst nachdenken können. Computer können das noch nicht, also bleibt nur das Gehirn. Und damit der Mensch.

Versuche aus den Achtzigerjahren des letzten Jahrhunderts haben gezeigt, dass unser Gehirn Entscheidungen trifft, noch bevor diese an unsere Bewusstseinsoberfläche gelangen. Äh, wer entscheidet da? Unser Gehirn? Aber das sind doch wir!

Da stellt sich natürlich die Frage, ob es so etwas wie einen freien Willen überhaupt gibt. Eine elektrochemisch-biochemische Kettenreaktion in unserem Gehirn erweckt in uns den Wunsch, eine Entscheidung in die eine oder andere Richtung zu treffen?

Die Debatte darüber läuft, auch wenn sie so mancher für entschieden hält. Die Frage ist doch letztlich: Was soll's? Ändert es etwas an meinem Dasein, wenn ich weiß, dass mein *Ich* das Resultat aus Determinismus und Zufall ist? Kann diese Erkenntnis überhaupt etwas in mir ändern, wenn ich doch gar keinen freien Willen habe? Immerhin lässt mein Selbst es zu, dass ich mal darüber nachdenke, „Du reddest wieder mit Dir selbst.“ – „Ja, ich weiß“, sage ich zu mir.

Es gibt das Konzept des erinnernden und des erlebenden Selbst, vor allem entwickelt von dem Kognitionspsychologen Daniel Kahnemann. Das erinnernde Selbst baut demnach unsere Lebensgeschichte, versucht Ordnung und Plausibilität reinzubringen. Das erlebende Selbst ist das auf den Augenblick konzentrierte Bewusstsein.

Die beiden sind natürlich nicht komplett voneinander zu trennen. Sie überschneiden sich, werfen sich die Bälle zu und manchmal konkurrieren sie auch miteinander. Beispielsweise wenn Sie sich vornehmen, aus Umwelt- und vielleicht auch aus Gesundheitsgründen weniger Fleisch zu essen. Dann war das nach diesem Konzept ein Plan des erinnernden Selbst. Das hat entschieden, dass nach al-

lem, was es mitbekommen hat, es nun besser sei, kein oder wenig Fleisch zu essen.

Doch es kommt der Hunger, es kommt die Wurstbude – und das erlebende Selbst schmeißt den Vorsatz des erinnernden Selbst über den Haufen. „Senf oder Ketchup?“

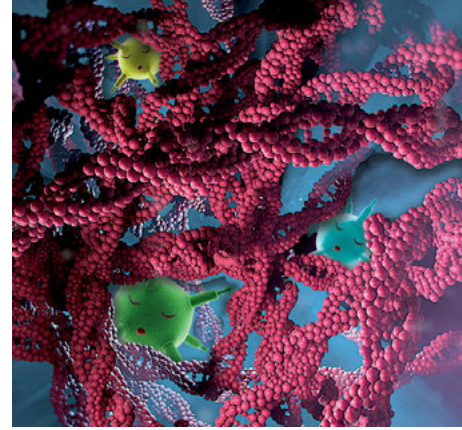
Wenn wir das ein paarmal so gemacht haben, geben wir den Vorsatz am Ende auf. Und wenn wir das mit anderen Vorsätzen auch so machen, baut das erinnernde Selbst irgendwann in unsere Biographie ein, dass wir lieber keine Vorsätze haben. Ob das jedoch gesund ist für uns?

Dieses Spiel kann beispielsweise für die Umwelt fatale Folgen haben. Aber auch für unser Gehirn. So nehmen wir uns etwa alles Mögliche vor: weniger Auto fahren, weniger Wasser- und Energieverbrauch, weniger Plastik kaufen – die Liste ist lang. Die Ausrede: Das bringt nichts – denn wenn ich weniger Essen verschwende, sind das nur ein paar Gramm verglichen mit den Tonnen, die insgesamt täglich weggeworfen werden. Das ist wahr. Aber vielleicht geht es gar nicht so sehr darum, was wir selbst ausrichten können, sondern darum, wer wir sein wollen.

Bernd Ulrich brachte es neulich in der *ZEIT* auf den Punkt: „Wer will ich sein in dieser Welt, die drauf und dran ist, sich zu ruinieren? Will ich jemand sein, der mit tausend Ausreden in stressigen, fahigen Selbstgesprächen ungefähr so weitermacht? Jemand der an seinen Gewohnheiten mehr hängt als an seinen Kindern? Jemand, der im ständigen Widerspruch zu seinen Werten lebt? – Oder einer und eine, die sich so verhalten, als könnten sie zu der Wende etwas beitragen, und zwar unabhängig davon, ob diese Wende auch wirklich geschieht.“

Etwas tun, obwohl wir es für sinnlos halten, es zu tun? Es trotzdem tun? Da kommt uns Sisyphos in den Sinn. Und gleich danach taucht Albert Camus im dunklen Tuch vor unserem geistigen Auge auf. Schließlich ging es in Camus' philosophischem Werk vor allem um das Weiterleben im Bewusstsein des Absurden – und um das Weiterleben in Revolte gegen das Absurde. Heute würde man eher sagen, es ist eine Frage der Selbstachtung, ob ich etwas tue oder nicht.

Ganz früher war die Sache übrigens noch einfacher. Jüngstes Gericht: „Sie waren ein Umweltsünder – Fegefeuer – Wegtreten!“ Da nehmen wir doch lieber die Selbstachtung.

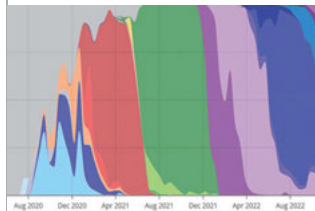


NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Hintern-Polyp“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Paper-Retraktionen – Bei Corona nichts Neues
- 12 Frisch gepreist: Alexander-von-Humboldt-Professuren / Preise kompakt
- 12 Geld kompakt

HINTERGRUND



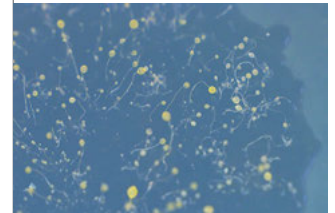
- 14 Im Corona-Gespräch: Ulrich Elling, Wien, über aktuelle und potenzielle SARS-CoV-2-Varianten
- 18 Humane endogene Retroviren: Zeitbomben im Genom
- 22 Journal-Fehlverhalten: Die Zeitschrift Cell schweigt zu offensichtlich „falschem“ Paper

SERIEN



- 25 Erlebnisse einer TA (158): Heute hier, morgen dort
- 26 Wissenschaftsnarr (52): „Spät kommt Ihr, doch Ihr kommt! Der weite Weg, DFG, entschuldigt Euer Säumen.“
- 39 Wirkstoff des Monats (30): Faricimab
- 66 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (8): Bachelor, Master, PhD? – To be(come), or not to be(come), that is the question!

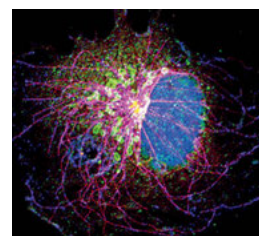
JOURNAL-CLUB



- 29 Journal-Club kompakt
- 30 Corona-Virologie in Freiburg: SARS-CoV-2 lässt Immunsystem entgleisen
- 32 Vielzellige Amöbenverbände in Jena: In Gelb reift es sich besser
- 34 Immunzellen in Bonn: Auf die Spur gebracht
- 36 Stichwort des Monats: Bakterielle Genotoxine
- 37 Schöne Biologie: Modell-Probleme



Kapp dreißig Fachleute aus aller Welt sind sich einig: Eine Publikation im Fachmagazin Cell zum Infektionsmechanismus von SARS-CoV-2 muss zurückgezogen werden? Doch Cell hält einfach die Füße still. Ab Seite 22

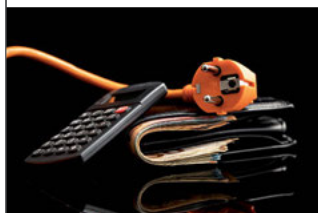


Die Schlagkraft des Immunsystems hängt auch von seiner Geschwindigkeit ab. So müssen dendritische Zellen im Ernstfall möglichst schnell zum nächsten Lymphgefäß gelangen. Dafür arbeiten sie mit einem Trick, den Forscher bisher nur von Krebszellen kannten. Ab Seite 32

# „ Unser Titelthema: Humane endogene Retroviren

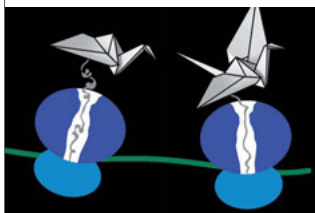
Das menschliche Genom ist voll von Sequenzabschnitten mit großer Ähnlichkeit zu Retroviren. Diese endogenen Viren sind inaktiv, können aber unter bestimmten Bedingungen wieder zum Leben erwachen – ein Ereignis, das im Verdacht steht, Krankheiten wie Multiple Sklerose oder Diabetes auszulösen. Auf der anderen Seite könnte sich ihre gezielte Aktivierung dafür nutzen lassen, das Immunsystem auf Krebszellen aufmerksam zu machen. Mehr ab Seite 48.

## WIRTSCHAFT



- 38 Wirtschafts-News
- 40 Wie sparen Biotech- und Pharma-Unternehmen Energie? – Panik ist keine Lösung!
- 44 Firmenporträt: Nahtlos (St. Gallen/CH)
- 46 Produktübersicht: Real-Time-PCR (qPCR)-Thermocycler
- 57 Neue Produkte

## METHODEN



- 52 **Methoden-Special: Aptamere und Affimere – vielseitige kleine Helfer für Forschung und Diagnostik**
- 58 Neulich an der Bench: Untersuchung von Proteinbewegungen mit Deuterium-Austausch-Massenspektrometrie
- 60 Tipps und Tricks: Das Rapid-Tome – ein selbstgebautes Mikrotom aus dem 3D-Drucker

## BUCH ET AL.



- 62 Heilsame Viren – Bakteriophagen von Thomas Häusler und Christian Kühn
- 63 (Wie) denken Tiere? – Das rationale Tier von Ludwig Huber

## SONSTIGES



- 37 Impressum
- 21 Preisrätsel: Der Suffix-Präger
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

## SERVICE

- 67 Kongresse
- 69 Fortbildungen
- 72 Stellenmarkt



Aptamere binden ihre Zielmoleküle ähnlich spezifisch wie Antikörper, sind aber deutlich vielseitiger. Als Imaging- und Diagnostik-Agentien konnten sie sich bereits etablieren, als Therapeutika sind sie noch in der Probephase. Ab Seite 52

 laborjournal@mstdn.science  
 @Lab\_Journal  
 www.facebook.de/laborjournal  
[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)

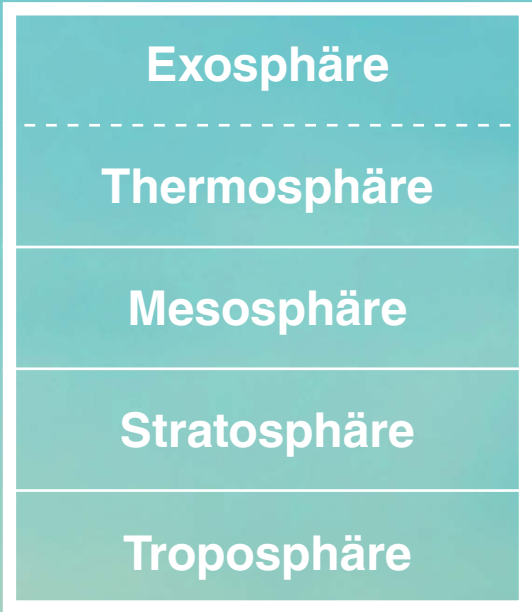
LUFT

WASSER

BODEN



# 5,15 Brd. t



sind es wert, analysiert zu werden:

- GC
- LC
- HPLC
- IC
- MS
- UV/VIS
- AAS

**Umweltanalytik**  
by Carl ROTH

---



Wir versorgen Sie mit allem, was Sie für Ihre Analyse brauchen.



Laborbedarf,  
Life Science und  
Chemikalien.

[www.carlroth.de](http://www.carlroth.de)





... und ein schönes neues Jahr wünscht **CARL ROTH**

©goetzinger+komplizen



## Hintern- Polyp

*Es entbehrt nicht einer gewissen Ironie, solch einer Ansicht zu begegnen, während man die Biopsie-Probe aus einer Darmspiegelung untersucht. Vielleicht hielt der Pathologe Mohammed Atieh vom Loyola University Medical Center in Chicago sie ja gerade deshalb via Foto fest. Vielleicht aber auch nur aus rein ärztlichem Interesse – um diesen Polypen vom Typ eines tubulovillösen Adenoms zu dokumentieren.*

## Forscher Ernst

von Rafael Florés







# GILEAD FÖRDERPROGRAMM 2022

## Gilead unterstützt innovative Forschung: Geförderte Projekte 2022

Durch Förderung innovativer, translationaler Grundlagenforschung möchte Gilead die Situation von Menschen mit schweren und potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen verbessern. Deswegen unterstützt Gilead auch dieses Jahr im Rahmen des Förderprogrammes 18 Wissenschafts- und Communityprojekte, die von unabhängigen Expertengremien ausgewählt wurden.



**Gesamtfördersumme in 2022 knapp € 900.000**

Menschen, Innovationen, Forschung

Mehr unter  
[www.gilead-grants.de](http://www.gilead-grants.de)



## Inkubiert

Transparenz ist eines der Schlagworte, mit dem Forschung und Wissenschaft einen neuen Schub erhalten sollen. Schluss soll sein damit, dass man im stillen Labor-Kämmerlein vor sich hin werkelt – um die Resultate schließlich in strategisch optimierten Häppchen preiszugeben. Schluss soll sein damit, dass vor allem der Nutzen für die eigene Karriere die Balance zwischen Mitteilen und Zurückhalten bestimmt. Stattdessen solle endlich wieder der wissenschaftliche Erkenntnisfortschritt als oberste Handlungsmaxime priorisiert werden. Und dies erreiche man eben am besten durch weitestmögliche Transparenz

„Open“ sollen demnach sämtliche Schritte des Erarbeitens wissenschaftlicher Erkenntnisse vollzogen werden: Open Science, Open Data, Open Publishing, Open Access, Open Review, Open Lab Book, ... Die neuen digitalen Technologien machen es möglich.

Und tatsächlich können sich immer mehr Forscherinnen und Forscher mit dem Transparenzgedanken anfreunden. Zumal es ja auch kaum Gegenargumente gegen den Grundgedanken gibt, dass eine größtmögliche Transparenz des Wissenschaftsbetriebs die Effektivität des Erkenntnisgewinns nur verbessern kann.

Gleichzeitig bleibt bei vielen aber dennoch ein flaes Gefühl, die eigenen Dienste völlig uneigennützig und ausschließlich dem wissenschaftlichen Fortschritt unterzuordnen. Zu angespannt, zu prekär, zu kompetitiv ist meist die eigene Karrieresituation, um immer und überall der absoluten Transparenz den Vorzug zu geben.

Sicherlich stößt deshalb auch die neueste Transparenz-Idee der „Open Applications“ bislang nur auf wenig Zustimmung. Demnach sollen auch die Forschungsanträge bereits bei deren Einreichung und somit weit vor der Förderentscheidung für alle offen einsehbar sein.

„Super“, hört man es dazu grummeln, „dann wird mein Projekt abgelehnt, irgendein anderer schnappt sich die Idee – und ich schau in die Röhre.“ „Aber mit dem Antrag hast du die Priorität für deine Idee doch längst für alle dokumentiert“, lautet das Gegenargument. „Doch was nützt mir das, wenn der andere das zuerst veröffentlicht?“

Womit wir wieder beim Grundproblem jeglicher Openness in der Wissenschaft wären: Sie wird erst funktionieren, wenn sich deren Belohnungssystem grundlegend ändert.

Ralf Neumann

## Fokussiert

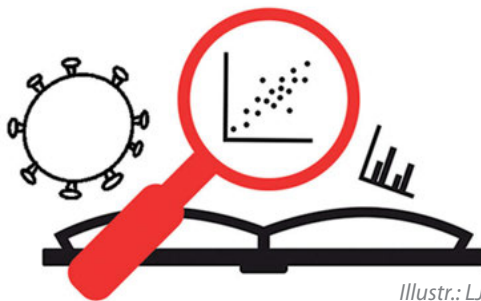
### Paper-Retractions

## Bei Corona nichts Neues

Es ist traurige Tatsache: Viele zurückgezogene Veröffentlichungen werden nach wie vor zitiert, als ob deren Inhalt weiterhin gültig wäre. Erst vor einem halben Jahr prangerten wir diese Unsitte folgendermaßen an:

„Wird ein publiziertes Paper zurückgezogen („retracted“) – egal, ob aus ehrenhaften oder unehrenhaften Gründen –, dann gilt es augenblicklich als aus dem Scientific Record entfernt. Mit all seinen Daten und Schlussfolgerungen. Als hätte es nie existiert, als wären die Experimente nie gemacht worden.“

Doch leider sieht die Realität gar nicht mal selten anders aus. Hartnäckig geistern zurückgezogene Veröffentlichungen als putzmuntere Zombies weiter durch den Wissenschaftsbetrieb – und treiben ihr Unwesen vor allem in den Referenzlisten nachfolgender Veröffentlichungen.



Illustr.: LJ

Als wäre das nicht so schon schlimm genug, schreibt ein Team um den Epidemiologen Gideon Meyerowitz-Katz von der australischen Universität von Wollongong, dass die Corona-Pandemie das ganze Übel sogar nochmals extra befeuert habe (*medRxiv*, doi.org/jnj7). 212 Veröffentlichungen nahmen sich die Autoren vor, die aus dem Gesamtwerk von weit über 200.000 Artikeln zur Corona-Forschung seit Pandemiebeginn zurückgezogen wurden – 2.697-mal wurden diese insgesamt bis zum letzten Sommer zitiert, im Durchschnitt also siebenmal pro Publikation.

Insbesondere interessierte das Autorenteam der Anteil klinischer Studien an den Retractions. Also nahm es 1.036 Artikel, die entsprechende Veröffentlichungen zitierten, nochmals genauer unter die Lupe – und hielt folgende Ergebnisse fest:

80 Prozent der zitierenden Artikel erschienen erst nach der offiziellen Retraction des zitierten Papers; etwa die Hälfte davon wurde sogar erst dann zur Publikation eingereicht,

als der betreffende Artikel bereits zurückgezogen war. In 86 Prozent der Zitierungen bezogen sich die Autoren genau so auf die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der zurückgezogenen Artikel, wie sie darin präsentiert wurden. Lediglich in 143 Fällen zitierten Kollegen die betreffende Studie entweder mit dem ausdrücklichen Hinweis, dass sie zurückgezogen wurde, oder vor dem Hintergrund, dass sie die Zuverlässigkeit des Artikels anzweifelte.

Zum besseren Einordnen dieser Zahlen gehört sicherlich die Tatsache, dass vor allem drei Veröffentlichungen mit manipulierten oder nicht-reproduzierbaren Daten den Großteil dieser Zitierungen auf sich zogen – und zwar:

» Die im Mai 2020 in *The Lancet* veröffentlichte Arbeit „Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis“. Sie wurde zwei Wochen nach Erscheinen wieder zurückgezogen.

» Das im Mai 2020 im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte Paper „Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19“, das nach fünf Wochen zurückgezogen wurde.

» Ein im April 2020 im *SSRN Electronic Journal* veröffentlichtes Preprint-Paper mit dem Titel „Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study“. Diese Arbeit wurde nach zwei Monaten entfernt und ist auch online nicht mehr zugänglich.

Angesichts dieser schnellen Retractions ist wohl klar, dass der Löwenanteil der Zitierungen, die diese drei Artikel zusammen auf sich zogen, tatsächlich aus Veröffentlichungen stammt, die erst danach eingereicht wurden. (Die beiden obigen Paper in *The Lancet* und dem *New England Journal of Medicine* standen laut Web of Science bis Ende November übrigens zusammen bei knapp 1.600 Zitaten.)

Meyerowitz-Katz *et al.* schließen daher: „Es besteht Handlungsbedarf, um die Auswirkungen zurückgezogener Studien auf die künftige Forschung und klinische Praxis hinsichtlich COVID-19 und darüber hinaus zu minimieren.“

Klar! Wäre ja auch zu schön gewesen, wenn gerade das nochmals hochgeheizte Publikationsgeschehen rund um die Corona-Pandemie das grundsätzliche Problem des unkritischen Zitierens längst zurückgezogener Veröffentlichungen eher eingedampft hätte.

Ralf Neumann

# 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.

## Geld kompakt

» Ab dem nächsten Frühjahr fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) elf neue **Graduiertenkollegs**. Für zunächst fünf Jahre erhalten sie Fördermittel von insgesamt 69 Millionen Euro. Drei der „Neulinge“ kommen aus Medizin und Life Sciences:

» „**Monoaminerge neuronale Netze & Krankheiten**“ an der Universität Bochum, Sprecher: Stefan Herlitze;

» „**Werkzeuge und Wirkstoffe der Zukunft – Innovative Methoden und neue Modalitäten in der Medizinischen Chemie**“ an der Universität Bonn, Sprecherin: Christa E. Müller;

» „**Herz & Gehirn: Integrative Forschung über Organengrenzen hinweg**“ an der Universität Göttingen, Sprecherin: Dörthe M. Katschinski.

» Die Charité-Universitätsmedizin Berlin startet erste klinische Studien zu **Post-COVID und Chronischem Fatigue-Syndrom**. Unter Leitung der Charité-Immunologin **Carmen Scheibenbogen** haben sich dazu Angehörige unterschiedlicher Forschungsrichtungen und mehrerer Universitäten zu einer Nationalen Klinischen Studiengruppe (NKSG) zusammengeschlossen. Der Schwerpunkt ihrer Arbeit wird zunächst auf Tests von Arzneimitteln liegen, die bereits für andere Krankheiten verfügbar sind, um einen schnellen Fortschritt in der Behandlung zu erreichen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert das Projekt mit rund zehn Millionen Euro.

» Sogenannte **acetogene Bakterien** fixieren das Klimagas CO<sub>2</sub> und erzeugen dabei Essigsäure. Gleichzeitig können sie aber auch andere Stoffe produzieren, wie etwa Ethanol oder – nach gentechnischer Veränderung – Aceton oder Bioplastik. Wie diese Bakterien Energie via CO<sub>2</sub>-Reduktion über spezielle Atmungsketten gewinnen, hat der Mikrobiologe **Volker Müller** von der Goethe-Universität Frankfurt am Main teilweise aufgeklärt. Unklar ist jedoch bisher, welche Rolle die in den Bakterien nachgewiesenen Cytochrome dabei spielen. Um dieses Rätsel zu lösen, erhält Müller nun eine Million Euro aus dem Reinhart-Kosellek-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). -RN-

# Frisch gepreist

## Alexander-von-Humboldt-Professuren

### Gewebeentwicklung und Bionanotechnologie

Die Alexander-von-Humboldt-Stiftung bezeichnet ihre gleichnamigen Professuren selbst als „höchstdotierten Forschungspreis Deutschlands“ – und meint damit die Förderung von bis zu fünf Millionen Euro pro Professur. Nach den Statuten des Programms sollen die Ausgewählten aus dem Ausland nach Deutschland kommen. Das Preisgeld fließt allerdings erst dann, wenn die Berufungsverhandlungen mit den deutschen Universitäten, die sie berufen haben, erfolgreich abgeschlossen sind.

Fünf Forscher und eine Forscherin sind jetzt frisch nach diesen Kriterien ausgewählt worden. Vier von ihnen widmen sich verschiedenen Aspekten der Informatik und der künstlichen Intelligenz, die übrigen zwei kommen aus den Life Sciences:

» Die Entwicklungsbiologin **Miki Ebisuya**, deren Fokus auf der zeitlichen Regulation der Gewebeentwicklung liegt, soll vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Barcelona an die TU Dresden kommen.

» Der Zellbiologe **Daniel Jobst Müller**, der an der ETH Zürich mit neuen Entwicklungen und Anwendungen der Rasterkraftmikroskopie die Untersuchung molekularer und zellulärer Systeme in Nanometerauflösung weiter vorantreibt, wurde von der Universität Heidelberg nominiert.

Kommen die entsprechenden Berufungsverhandlungen zu einem erfolgreichen Abschluss, wird ihnen der Preis 2023 verliehen.



**Miki Ebisuya** (li.), **Daniel Jobst Müller** (re.)

Fotos: EMBL/M. Schupp (li.), ETH Zürich/ C.P. Covino

## Preise kompakt

» **Stephan Urban**, Professor für „**Translationale Virologie**“ am Universitätsklinikum Heidelberg, erhält den **Baruch-S.-Blumberg-Preis 2023** der Hepatitis-B-Foundation. Mit seinem Team entwickelte er einen Aufnahmeblocker für das oftmals mit Hepatitis-B co-infizierende **Hepatitis-D-Virus**. Seit 2020 ist dieser unter dem Markennamen „**Hepcludex**“ als Medikament gegen die Virus-verursachte Lebererkrankung zugelassen.

» Die Logistik des **Proteintransports zwischen Cytoplasma und Zellkern** ist das Spezialgebiet von **Dirk Görlich**, Direktor am Göttinger Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften. Seine Gruppe beobachtete, dass der zentrale Kanal der Kernpore mit einem als FG-Phase bezeichneten gelartigen Material gefüllt ist. Dieses lässt die von Görlich et al. bereits zuvor charakterisier-

ten **Importine und Exportine** samt ihrer **Proteinfracht** den Kanal passieren – und verwehrt anderen Molekülen den Durchtritt. Die Hongkonger World Laureates Association (WLA) ehrte ihn dafür mit ihrem **WLA-Preis** – samt 10 Millionen chinesischen Yuan (1,4 Millionen Euro).

» Vor etwas mehr als zehn Jahren identifizierte **Ulrike Stein** mit Kollegen das Gen **Metastasis-Associated-in-Colon-Cancer-1 (MACC1)** – ein bis dato völlig unbekanntes Gen, dessen Produkt die **Metastasierung solider Tumore** antreibt. Für diese und weitere Erkenntnisse ehrt die **Metastasis Research Society** die Arbeitsgruppenleiterin am **Experimental and Clinical Research Center (ECRC)** des **Max-Delbrück-Centrums** und der **Charité-Universitätsmedizin Berlin** mit ihrem diesjährigen **Women in Science Achievement Award**. -RN-

# Kennen Sie schon unsere **Dossiers?**

[www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php](http://www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php)

- Specials
- Hintergrund
- Dossiers**
- Rankings
- Stichwort des Monats
- Wirkstoff des Monats
- Journalclub
- Karriere
- Biobiz
- Online Artikel

## Dossiers



Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch noch länger heiß bleiben. Daher haben wir unsere Artikel zu diesen „Dauerbrennern“ auf unserer Website in Themen-Dossiers zusammengestellt. ([www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php](http://www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php)) Wenn Sie auf ein Thema Ihrer Wahl klicken – dann erscheinen auf der Folgeseite die Artikel, die Laborjournal dazu bislang veröffentlicht hat. Weitere Dossiers werden dazukommen. Und thematisch passende Artikel, die wir erst in Zukunft bringen, werden in die entsprechenden Dossiers integriert.



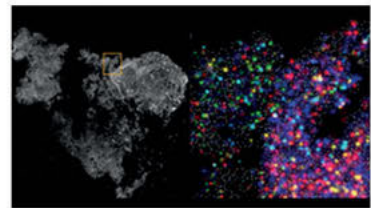
### Unsere Corona-Gespräche

Was Experten aus der Wissenschaft zu Forschung und Maßnahmen rund um Corona zu sagen haben ... [mehr](#)



### Mikrobiom

Die Anzahl der Publikationen mit Stichwort "Mikrobiom" ist zuletzt explodiert. Tatsächlich kam viel Interessantes heraus, jedoch erwiesen sich auch ... [mehr](#)



### Transkriptom-Analyse

Die Sequenzierung von Transkriptomen ist inzwischen Routine. Viel kniffliger ist es, die einzelnen Transkripte in Zellen und Geweben exakt zu lokalisieren. ... [mehr](#)



### Tierversuche

Von Regularien erstickt und Tierversuchsgegnern bedrängt, erklärt die Forschung geduldig, wo Tierversuche notwendig sind – und wie sie ... [mehr](#)



### Replikationskrise

Erschreckend viele Resultate biomedizinischer Studien können nicht reproduziert werden. Wie kommen wir aus dieser Replikationskrise ... [mehr](#)



### Grüne Gentechnik

Wer in der Pflanzenforschung arbeitet, zweifelt bisweilen angesichts der Art und Weise, wie Politik und Gesellschaft mit gentechnisch veränderten Pflanzen ... [mehr](#)

[Newsletter abonnieren](#)

[Impressum](#) | [Datenschutz](#) | [Haftungsausschluß](#)

IM CORONA-GESPRÄCH: ULRICH ELLING, WIEN

# Neue Varianten früh erkennen

*Corona und die Varianten – inzwischen haben die meisten von uns wohl den Überblick verloren. Trotzdem sei die Lage derzeit unerwartet entspannt, beruhigt Ulrich Elling vom Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) in Wien. Der Genetiker überwacht die SARS-CoV-2-Varianten in Österreich. Wir haben nachgefragt, welche Mutationen für uns potenziell gefährlich werden könnten.*

**Laborjournal:** Eigentlich arbeitet Ihre Gruppe an eukaryotischen Zellen und schaut sich genregulatorische und epigenetische Mechanismen an. Sie verwenden Methoden wie CRISPR/Cas. Außerdem sind Sie derzeit in die Überwachung der SARS-CoV-2-Varianten in Österreich involviert. Auf den ersten Blick ist das ja eine ganz andere Baustelle.

**Ulrich Elling »** Dazu bin ich tatsächlich wie die Jungfrau zum Kind gekommen. In meiner Gruppe betreiben wir viel Hochdurchsatz-Genetik und haben eigene Verfahren zur Genotypisierung von Zellen entwickelt. Als COVID-19 losging, habe ich mich mit Luisa Cochella zusammengetan, die bis 2021 am Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie in Wien war. Wir haben ihr Wissen über RNA und mein Wissen über Barcoding zusammengebracht, um eine Methode für die Detektion von SARS-CoV-2 zu entwickeln, die wir im Hochdurchsatz und in Kombination mit Next-Generation-Sequenzierung anwenden können. Wir haben die Methode SARSeq genannt für „Saliva Analysis by RNA Sequencing“.

Sie hatten SARSeq bereits 2020 vorgestellt (siehe auf Laborjournal online: „36.000 Proben auf einen Schlag“ vom 25.11.2020) und dann 2021 publiziert (Nat. Commun., doi.org/jm6g).

**Elling »** Ja. Als wir die Methode entwickelten, waren wir im Austausch mit den Gesundheitsbehörden in Österreich, weil wir Proben brauchten. Als dann die Alpha-Variante von SARS-CoV-2 auftauchte, bekam ich einige Tage vor Weihnachten einen Anruf von den Gesundheitsbehörden: Es gab in Österreich keine Kapazitäten, die anfallenden positiven Proben im Hochdurchsatz zu sequenzieren. Doch genau das war notwendig, um die Corona-Varianten zu überwachen. Und so kamen wir ins Spiel. Luisa Cochella und ich haben unsere SARSeq-Pipeline daraufhin zu einer Sequenzier-Pipeline umgebaut und ab Januar 2021 begonnen, im großen Stil zu sequenzieren. Ich bin zwar Genetiker, hatte bis dahin aber nur wenig mit Immunologie und Epidemiologie zu tun. Aber wir hatten die Methode, die zu der Zeit gebraucht wurde, und konnten Proben schnell für wenig Geld sequenzieren. Ei-

ne Probe kostete damals nur 20 Euro inklusive Nebenkosten.

**Wird denn jede Probe bei Ihnen komplett sequenziert? Man konnte einige Varianten ja auch über charakteristische PCR-Produkte oder deren Ausbleiben erkennen.**

**Elling »** Als neben dem Wildtyp nur Alpha oder Delta im Umlauf waren, ging das noch, wurde dann aber immer unübersichtlicher. Mittlerweile gibt es so viele verschiedene Varianten mit so vielen Änderungen an unterschiedlichen Positionen, dass dieser Weg eigentlich nicht mehr realisierbar ist.

**Demnach ist also nur eine umfangreiche Sequenzierung sinnvoll, um Varianten zu finden oder zu überwachen. Wie viele Proben verarbeiten Sie?**

**Elling »** Die Gesundheitsbehörden in Österreich sammeln Proben aus allen Bundesländern und leiten sie an uns weiter. Wir analysieren die Sequenzen dann und stellen die Daten der Genomdatenbank GISAID zur Verfügung. Das sind ungefähr 2.800 Proben in



*Vor der Corona-Pandemie entwickelte der Molekularbiologe Ulrich Elling Techniken zur Herstellung haploider Stammzellen und entschlüsselte den Wirkungsmechanismus der Biowaffe Rizin.*

*Foto: Elia Zilberberg*

der Woche, was im Vergleich zu anderen Ländern inzwischen viel ist, da sie kaum noch sequenzieren. Tatsächlich wird in Österreich noch immer viel getestet, weshalb wir wesentlich niedrigere Positiv-Raten haben als zum Beispiel Deutschland.

*Vermutlich sehen Sie ständig neue Varianten oder zumindest neue Kombinationen bekannter mutierter Loci. Wie aber erkennen Sie, ob eine Sichtung relevant ist? Denn auch eine heute weit verbreitete Variante war ja irgendwann mal ein Einzelfund.*

**Elling** » Man kann diesen Varianten schon einiges ansehen. Immunevasion zum Beispiel funktioniert nicht über eine einzige Mutation. Die meisten Viren haben irgendeine Mutation, die keinen besonders großen Effekt hat. Aber es gibt halt Fälle, wo viele Mutationen auf einmal auftauchen. Kommt es zu solch einem seltenen Event, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass es einen Selektionsvorteil für das Virus hat. Und dann müssen wir diese Positionen genau anschauen und uns fragen, was diese Mutationen bedeuten. Sind sie gehäuft in den Regionen, wo Antikörper binden? Dann müssen wir uns darum kümmern.

Die molekularbiologischen Daten geben uns also durchaus Hinweise. Und dabei stehe ich in engem Austausch mit den Variantenjägern weltweit. Wir gleichen unsere Daten miteinander ab und diskutieren, ob und in welchem Kontext jemand diese Mutation schon gesehen hat. Einige Mutationen tauchen ja immer wieder auf – und wir wissen von ihnen, welche Veränderungen sie hervorrufen.

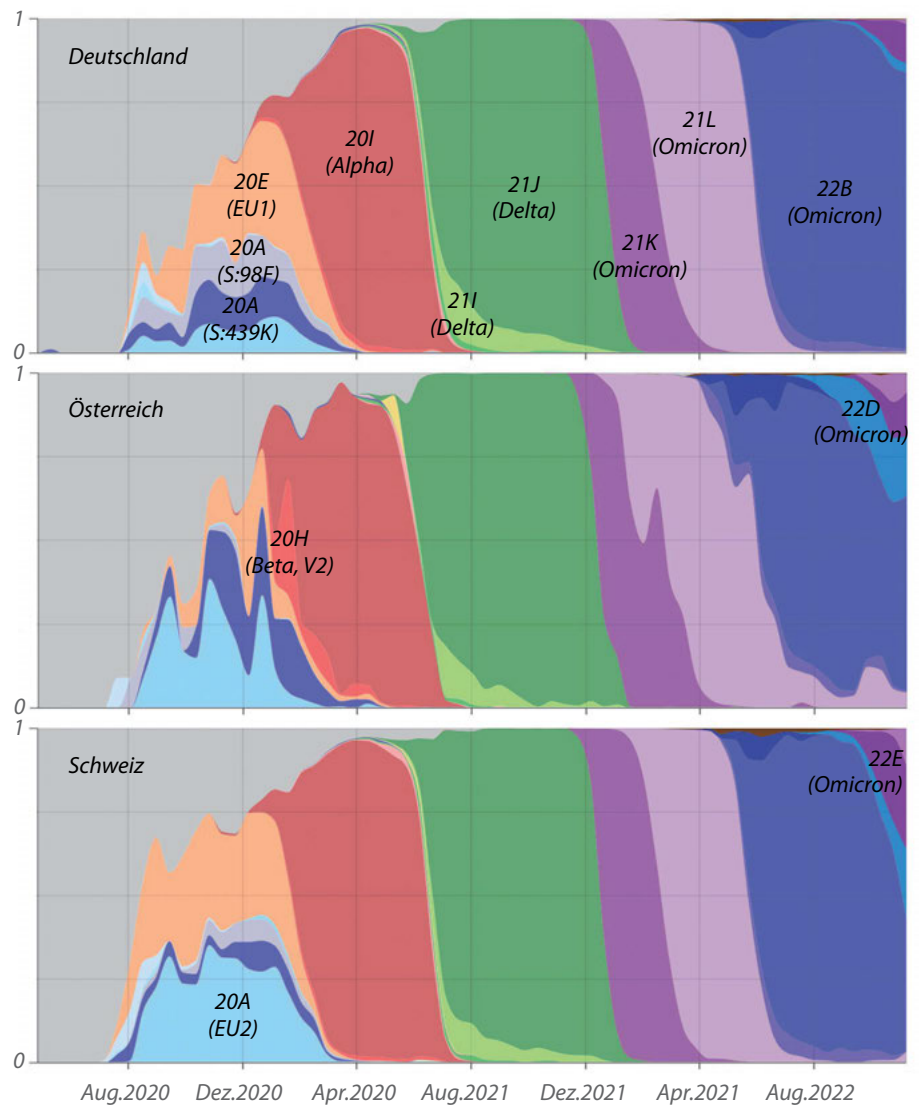
*Gibt es derzeit eine Variante, die noch nicht in aller Munde ist, Ihnen aber Sorgen bereitet?*

**Elling** » Nein, im Moment geht es hin zu einem Sammelsurium von Varianten, in denen Gruppen von Mutationen in verschiedenen Kombinationen zusammenkommen. Was spannend ist: Alle Varianten der letzten Monate wie zum Beispiel BA.2.75, BA.2.75.2, XBB und BQ.1.1 begannen mit einem steilen Wachstum, weshalb ich und andere Alarm schlugen. Jetzt aber fällt ihre Ausbreitungsgeschwindigkeit überraschenderweise ab. Das war nicht zu erwarten.

*Wie erklären Sie sich das?*

**Elling** » Meine beste Erklärung ist, dass sie in Afrika oder Asien aus einer BA.2-Welle heraus entstanden sind und sich dort mit einem Selektionsvorteil in einer Bevölkerung ausbreiteten, die immun gegen BA.1 und BA.2 war.

Jetzt sind wir aber in einer Post-BA.5-Zeit und unsere BA.5-Immunität schützt laut neuester Impfdaten besser gegen neue Varianten als gedacht. Diese Varianten sind, wenn man so will, nicht dafür gemacht, sich in einer BA.5-immun



Relative Häufigkeiten der Genomsequenzen bisheriger SARS-CoV-2-Varianten.

Illustr.: Nextstrain.org

munen Bevölkerung auszubreiten, sondern auf eine BA.2-immune Bevölkerung adaptiert. Die Durchseuchung mit BA.5 bremst also anscheinend ihr Wachstum und die Herbst-/Winterwelle kommt vielleicht nicht so schnell und akut, wie wir befürchtet hatten.

*»Vermutlich ist es nur eine Frage der Zeit, wann die nächsten Varianten neue Wellen machen.«*

*Dementsprechend werden sich aber bald neue Varianten etablieren, die die Immunität gegen BA.5 umgehen?*

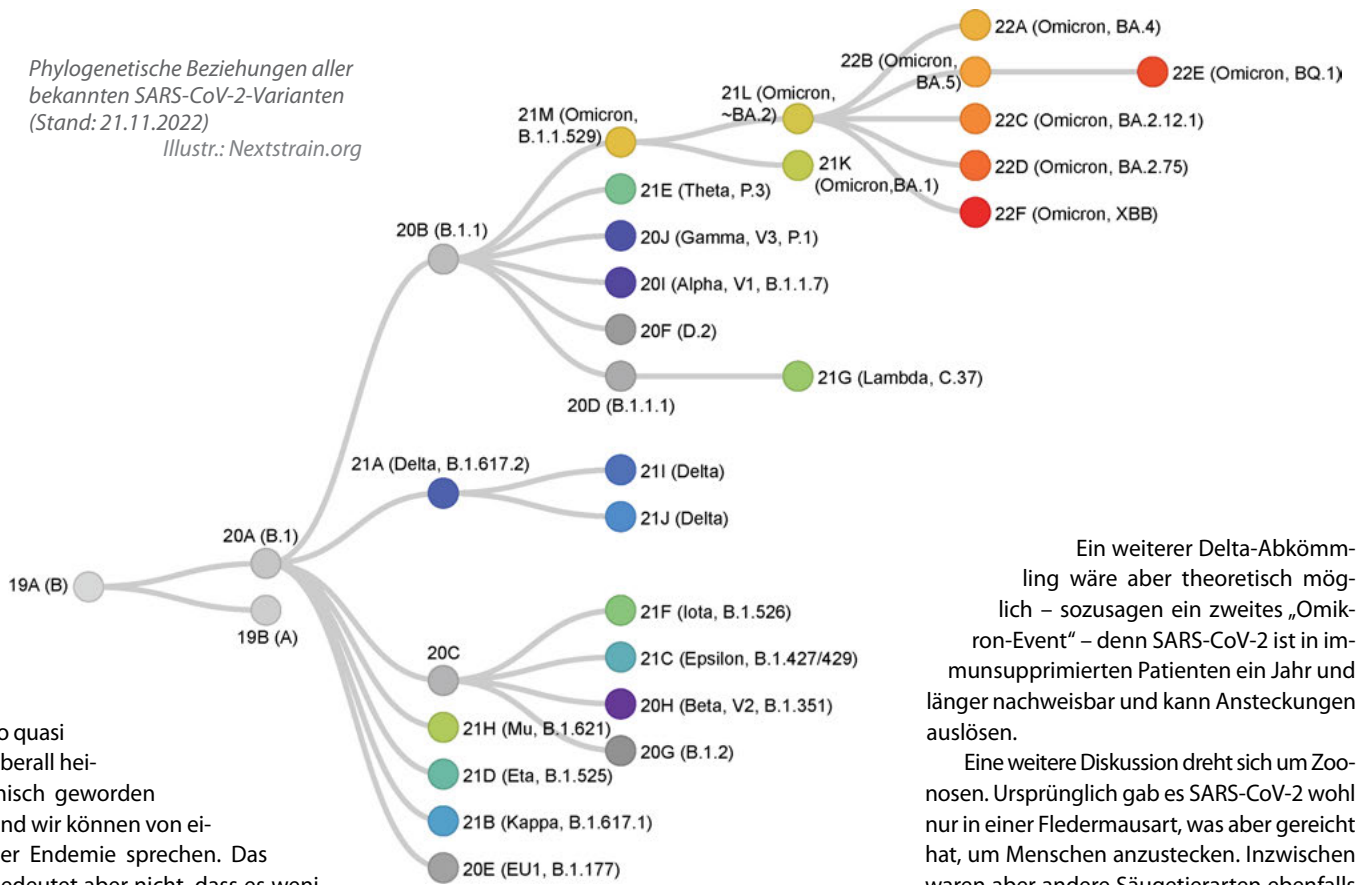
**Elling** » Ja, und BQ.1.1 ist im Prinzip schon eine solche Variante. Mit drei wichtigen Mutationen von BA.5 sowie drei weiteren konnte sie sich sehr gut in einer BA.2-immunen Bevölkerung verbreiten. In der BA.5-immunen Bevölkerung kommt sie nicht mehr ganz so schnell voran. Vermutlich ist es aber nur eine

Frage der Zeit, wann die nächsten Varianten neue Wellen machen. Das sehen wir ja auch bei Influenza. Im Moment sieht es für die Omikron-Linien aber so aus, als gebe es eine konvergente Evolution mit den immer gleichen Mutationen.

*Unter Experten gibt es unterschiedliche Auffassungen, wie lange wir noch den Begriff „Pandemie“ verwenden sollen. Ist das nicht im Widerspruch dazu, dass BA.5 in einer grundimmunisierten Bevölkerung praktisch jeden erwischt hat? Von anderen Erkältungskrankheiten kenne ich das so nicht.*

**Elling** » Wobei wir uns auch mehrmals im Jahr mit Rhinoviren infizieren, über deren mildere Symptome aber nicht so viel nachdenken. Ob wir mit SARS-CoV-2 noch in einer Pandemie oder bereits in einer Endemie sind, ist eine akademische Diskussion. Sicherlich haben annähernd alle Menschen auf der Erde mittlerweile eine Immunität aufgebaut, sei es durch Infektion, Impfung oder beides. Das Virus ist al-

Phylogenetische Beziehungen aller bekannten SARS-CoV-2-Varianten (Stand: 21.11.2022)  
Illustr.: Nextstrain.org



so quasi überall heimisch geworden und wir können von einer Endemie sprechen. Das bedeutet aber nicht, dass es weniger Infektionen gibt. Noch sind dem Virus nicht die „Ideen ausgegangen“, um dem Immunsystem Haken zu schlagen. Für diejenigen unter uns, die gesund sind und eine Hybridimmunität haben, ist die akute Bedrohung möglicherweise vorbei. Der vulnerable Teil der Bevölkerung – sei es aufgrund des Alters oder einer Immunsuppression – ist aber weiterhin bedroht. Deshalb befinden wir uns jetzt in einer kontroversen Phase: Ein Teil der Gesellschaft hat nach wie vor Angst, der andere Teil will das gewohnte Leben zurück.

*Die Leute in meinem Umfeld fühlen sich derzeit recht sicher. Gleichzeitig sterben in Deutschland etwa eintausend Menschen pro Woche im Zusammenhang mit Corona.*

**Elling** » Genau. Mittlerweile muss man diese Todeszahlen mit Vorsicht genießen. In Österreich geht inzwischen jemand, der erst zwei Wochen nach der Infektion stirbt, nicht mehr als Corona-Toter in die Statistik ein. Dennoch ist die Übersterblichkeit in vielen europäischen Ländern deutlich gegeben, was ja zeigt, dass irgendetwas nicht gut läuft. Man kann jetzt diskutieren, ob die Menschen an oder mit Corona sterben, ob COVID-19-Patienten leichter an einer anderen Erkrankung versterben, ob Menschen ohne Corona gesundheitlich schlechter versorgt werden, weil COVID-19-Patienten behandelt werden müssen und so weiter. Aber am Ende des Tages ist es trotzdem noch so, dass Corona zu einer Übersterblichkeit führt.

*Wie kann eine Variantenüberwachung konkret helfen? Gibt es Wege, lokal auf eine neue Viruslinie zu reagieren – anstatt alles ungebremst weiterlaufen zu lassen oder brutal mit dem Hammer draufzuschlagen?*

**Elling** » Die Mobilität auf unserem Globus ist so hoch, dass es nicht realistisch ist, Varianten irgendwo einzugrenzen oder sie im Keim ersticken zu wollen. Das wurde ja mit Omikron in Südafrika versucht. Flüge wurden eingestellt, aber trotzdem gab es direkt Fälle weltweit. Oder anderes Beispiel: Infolge der Beta-Variante wurde Tirol abgeriegelt und Alpha breitete sich in Europa aus. Eigentlich hat man also Feuer mit Feuer bekämpft.

Die Variantenüberwachung kann uns aber eine Vorwarnung liefern. Wächst eine neue Variante an, können wir extrapolieren, in wie vielen Wochen mit einer Welle zu rechnen ist. Leider ist das aber mehr ein Beobachten als ein Verhindern.

*Ist eigentlich noch eine Wildtyp-Variante im Umlauf?*

**Elling** » Vereinzelt gibt es noch Delta mit wenigen Fällen in Österreich, Deutschland, Frankreich, Spanien und Südamerika. Die Immunität gegen diese Varianten ist allerdings wahrscheinlich hoch. Wenn wir uns mit Omikron anstecken, boostern wir auch unsere Original-Immunität. Somit ist nicht zu erwarten, dass sich Delta nochmals durchsetzen kann.

Ein weiterer Delta-Abkömmling wäre aber theoretisch möglich – sozusagen ein zweites „Omikron-Event“ – denn SARS-CoV-2 ist in immunsupprimierten Patienten ein Jahr und länger nachweisbar und kann Ansteckungen auslösen.

Eine weitere Diskussion dreht sich um Zoonosen. Ursprünglich gab es SARS-CoV-2 wohl nur in einer Fledermausart, was aber gereicht hat, um Menschen anzustecken. Inzwischen waren aber andere Säugetierarten ebenfalls exponiert, in denen neue Varianten entstehen könnten. Zum Beispiel haben Weißwedelhirsche in Kanada nachweislich Mutanten akkumuliert und anschließend einen Menschen infiziert. Auch von Nerzen in Dänemark wissen wir, dass sie Menschen anstecken können.

Ein solches Aufflammen einer neuen Variante würden wir dank Sequenzierung sofort erkennen. Wahrscheinlich würden ihr für Omikron typische Mutationen fehlen, während andere auftauchen, die wir vorher nicht beobachtet hatten. Egal, wo auf der Welt so etwas passieren würde, es gäbe schnell Alarm.

*Welchen evolutionären Spielraum hat SARS-CoV-2 noch, um dem Immunsystem zu entkommen?*

**Elling** » Natürlich muss das Virus in der Lage bleiben, an die Zelle anzudocken, mit der Membran zu verschmelzen und sein Genom in die Zelle zu bringen. Auch darüber hinaus gibt es viele Limitierungen, die ich als „Soft-Grenzen“ bezeichnen würde. Zum Beispiel ist es innerhalb eines Codons nicht möglich, über einzelne Basenaustausche zu jeder beliebigen anderen Aminosäure zu gelangen. Hinzu kommt, dass man bestimmte Aminosäuren im Spike-Protein nicht einfach austauschen kann, ohne zugleich eine zweite Aminosäure zu verändern. Das nennt sich Epistasie.

Diese „Soft-Grenzen“ können die Evolution also verlangsamen, aber nicht prinzipiell verhindern. Das Labor von Jesse Bloom hat innerhalb von Spikes Rezeptorbindedomäne alles



permutiert sowie in Hinblick auf den ACE2-Rezeptor und die Neutralisation durch Antikörper getestet [siehe *Virus Evol.*, doi.org/jm68]. Daraus sind Vorhersagemodelle entstanden, was bei dieser oder jener Mutation bezüglich einer Immunevasion zu erwarten ist. Allerdings können wir nicht alle Möglichkeiten experimentell testen, und auch größere Rearrangements innerhalb eines Proteins sind schwer abbildbar. Und theoretisch könnte es natürlich auch zu Rekombinationen kommen, die überhaupt nicht vorhersagbar sind.

*Das Virus kann ja in aller Ruhe in anderen Säugern oder in immunsupprimierten Patienten „ausprobieren“, epistatische Wechselwirkungen zu umgehen.*

**Elling** » Genau. Und mit jeder neuen Variante ist potenziell der Schritt hin zu einem neuen Ziel erleichtert. Ist schon eine Position eines Codons mutiert, erreicht eine weitere Mutation eine ganz neue Aminosäure.

*Könnte SARS-CoV-2 auch der T-Zell-Immunität entkommen, die uns ja bislang vor schweren systemischen Verläufen schützt?*

**Elling** » Das Virus ist evolutiv dafür selektiert, sich effizient zu vermehren, und nicht,

uns schwer krank zu machen. Und die Ansteckungen passieren typischerweise präsymptomatisch. Ich sehe also keinen plausiblen Selektionsdruck zur Umgehung der T-Zell-Immunität. Denkbar wäre das vielleicht in einer immunsupprimierten Person, was aber keinen gesellschaftlichen Selektionsvorteil hätte. Denn wir alle haben ja individuelle MHC-Proteine und erkennen verschiedene Epitope. Außerdem sind wir alle inzwischen größtenteils nicht nur geimpft, sondern auch genesen, und die T-Zell-Antwort hat sich auf andere virale Proteine ausgeweitet, sodass ein solcher Escape nicht denkbar ist.

---

*»Noch sind dem Virus nicht die Ideen ausgegangen, um dem Immunsystem Haken zu schlagen.«*

---

*Gibt es eine Erkenntnis zur Pandemie, die Sie besonders überrascht hat?*

**Elling** » Als die Pandemie begann, bin ich davon ausgegangen, dass es eine enorme Herausforderung für die Wissenschaft wird, Antworten in hoher Geschwindigkeit zur

Verfügung zu stellen – von der Hochdurchsatz-Überwachung bis hin zu Impfungen und Medikamenten. Aber die Wissenschaft hat erstaunlich schnell geliefert.

Die viel größere Hürde war stattdessen der gesellschaftliche Umgang mit der Pandemie. Auch wenn sie in gewisser Weise vorbei sein mag, trage ich gern weiter eine Maske in öffentlichen Verkehrsmitteln, weil ich nicht weiß, wie anfällig die Menschen um mich herum sind. Gleichzeitig ist es aber auch schwierig zu deeskalieren, nachdem wir Menschen jetzt zweieinhalb Jahre lang Angst gemacht haben – zum Teil ja aus guten Gründen.

Vor allem mache ich mir Sorgen, dass sich ein Narrativ durchsetzt nach dem Motto: „Jetzt, wo wir die Sache laufen lassen, ist es doch gar nicht so schlimm. Also waren die Maßnahmen der letzten Jahre umsonst.“ Dem ist aber eben nicht so, denn damals hatten wir es mit anderen Varianten zu tun, die auf eine nicht-immune Bevölkerung trafen. Ich hoffe, der Gesellschaft bleibt das irgendwie in Erinnerung. Denn die Frage ist nicht, ob es eine weitere Pandemie geben wird, sondern wann und mit welchem Virus.

*Interview: Mario Rembold (16.11.22)*



## HUMANE ENDOGENE RETROVIREN

# Zeitbomben im Genom

Das menschliche Genom ist voll von Sequenzabschnitten mit großer Ähnlichkeit zu Retroviren. Diese endogenen Viren sind inaktiv, können aber unter bestimmten Bedingungen wieder zum Leben erwachen – ein Ereignis, das im Verdacht steht, verschiedene Krankheiten auszulösen wie Multiple Sklerose oder Diabetes. Auf der anderen Seite könnte sich ihre gezielte Aktivierung dafür nutzen lassen, das Immunsystem auf Krebszellen aufmerksam zu machen.

Lange Zeit sah es so aus, als ob ein Großteil der menschlichen DNA funktionslosen „Müll“ darstellt, der sich irgendwann in der Evolution angesammelt hat. Inzwischen hat man erkannt, dass viele dieser scheinbar nutzlosen Sequenzen sehr wohl eine – oft regulatorische – Funktion haben. Noch wenig erforscht sind hingegen von Retroviren abstammende Sequenzabschnitte, die irgendwann stabil ins menschliche Genom integriert wurden. Da diese sogenannten HERV (humane endogene Retroviren) immerhin acht Prozent des menschlichen Genoms ausmachen und damit fünfmal mehr Platz einnehmen als codierende Gene, ist zu vermuten, dass sie ihrem Wirt irgendeinen Nutzen bringen und tatsächlich gibt es dafür einige Belege.

## Spuren aus grauer Vorzeit

In den letzten Jahren mehren sich allerdings vor allem die Hinweise darauf, dass HERV an der Entstehung von Krankheiten beteiligt sein können – ein Grund für viele Forscher aus unterschiedlichen Disziplinen, sich das mal genauer anzuschauen. Zu ihnen gehört Patrick Küry, Universitätsprofessor für Neuroregeneration und Forschungsgruppenleiter an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Als Zellbiologe forscht er über die Mechanismen der Neuroregeneration und ist dabei eher zufällig mit den mysteriösen viralen Sequenzen in Kontakt gekommen. „Wir erforschen, wieso das Gehirn nach einer Verletzung nicht mehr regenerieren kann“, erzählt er. „Eine Modell-erkrankung, mit der wir arbeiten, ist die Multiple Sklerose (MS), bei der mit jedem Krankheitsschub die neurologischen Ausfälle zunehmen.“ Bereits im Jahr 1997 zeigte der französische Virologe Hervé Perron, dass bei der Entstehung der MS auch HERV eine Rolle spielen.

„Die meisten HERV sind schon viele Millionen Jahre alt“, sagt Küry. „Es handelt sich um stabil ins Genom integrierte virale Kasset-

ten, die transkriptionell weitgehend stillgelegt sind.“ Letzteres wird vor allem durch epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierung und Histonmodifikation sichergestellt – ein Thema, an dem in Deutschland unter anderem auch Gunnar Schotta von der Ludwig-Maximilians-Universität in München forscht (*Cell. Mol. Life Sci.*, 74: 2055). „Viele HERV haben in der langen Zeit ihrer Existenz aber auch Insertionen und Deletionen angehäuft, sodass sie gar nicht mehr funktionsfähig sind“, fügt Küry hinzu. Ohne diese Inaktivierung würden sich HERV als Untergruppe der Retrotransposons ständig durch einen Copy-and-Paste-Mechanismus vermehren – Chaos im Genom wäre programmiert!



„Ohne HERV gäbe es keine Säugetiere.“ – Patrick Küry, Professor für Neuroregeneration an der Universität Düsseldorf.

Foto: privat

Dennoch gibt es Beispiele dafür, dass abgelesene HERV-Gene Vorteile bringen, wenn nicht sogar gleich einen massiven evolutiven Sprung ermöglichen können. „Ohne HERV gäbe es keine Säugetiere“, verdeutlicht Küry mit einem Beispiel: „Aus den Genen für HERV-Hüllproteine sind vor langer Zeit Gene entstanden, die für eine Gruppe von fusogenen Proteinen codieren, den Syncytinen, die für den Aufbau einer normalen Plazenta unerlässlich ist.“ Auch das für die X-Chromosom-Inaktivierung notwendige *Xist*-Gen hat sich im Zusammenspiel mit retroviralen Sequenzen entwickelt. Da im stark verdichteten Heterochromatin derart viele HERV vorkommen, wird außerdem diskutiert, dass sie dort zur Genomarchitektur beitragen könnten. Insgesamt weiß man aber nur wenig über mögliche Aufgaben von HERV im menschlichen Körper – auch weil sie aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit zueinander und einem hohen Anteil an hochrepetitiven Abschnitten nur schwer zu untersuchen seien, wie Küry bedauert.

Insgesamt geht man heute davon aus, dass die meisten HERV wohl eher keinen Nutzen für ihren Wirt bringen. „Vermutlich liegen sie einfach an Stellen im Genom, an denen sie keinen Schaden anrichten können, und konnten deshalb überdauern“, spekuliert Küry.

Manche von ihnen ticken aber im Genom wie kleine Zeitbomben: Längst nicht nur bei MS ist eine Beteiligung von HERV nachgewiesen. Vor 20 Jahren stieß ein Team um den Neurovirologen Robert Yolken von der Johns Hopkins University School of Medicine im Liquor cerebrospinalis von Patienten, die kurz zuvor eine Schizophrenie entwickelt hatten, auf Geneprodukte eines HERV (*PNAS*, 98(8):4634-9). Weder bei gesunden Probanden, noch bei solchen, bei denen die Krankheit schon länger ausgebrochen war, ließen sich die HERV-Transkripte nachweisen. Gleiches gelang im Hirngewebe von Patienten, die an einer Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) verstorben waren.

Illustr.: AdobeStock / kras99

Trotzdem sei der Gegenwind gegen das Konzept zuerst sehr hoch gewesen, erinnert sich Küry. „Es durfte nicht sein, dass etwas aus unserem eigenen Genom sich derart gegen uns wendet und uns letztlich krank macht.“ Der Zellbiologe selbst ist davon überzeugt, dass aktivierte HERV eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der MS spielen – nicht zuletzt, weil er selbst mit seinem Team wichtige Forschungsbeiträge in dieser Richtung geleistet hat. „Den eindeutigen Beweis zu erbringen, ist aber schwierig, weil die für den Menschen spezifischen endogenen Retroviren im Mausmodell nun mal nur schlecht untersucht werden können.“ Oft müssen sich die Forscher deshalb auf Korrelationen verlassen, die allerdings sehr stark sein können – wie in einer kürzlich abgeschlossenen Langzeitstudie der Harvard University, die bei über zehn Millionen Probanden den Zusammenhang zwischen dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und MS herstellen konnte (*Science*, 375(6578):296-301).

## Aus dem Dornröschenschlaf erwacht

Als Auslöser für die Aktivierung von HERV werden unter anderem UV-Licht und verschiedene Infektionskrankheiten wie eben eine EBV-Infektion diskutiert. Alle bekannten Auslöser listet eine Snapshot-Veröffentlichung zu HERV von Michelle Vincendeau, die am Institut für Virologie des Helmholtz Zentrums München unter anderem daran forscht, und ihrem dänischen Kollegen Johan Jakobsen (*Cell*, 185(2): 400). Im Falle der Multiplen Sklerose ist eine vorangegangene Infektion mit EBV ein wichtiger Risikofaktor. Häufig erfolgt sie asymptomatisch, schwere Verläufe wie das Pfeiffersche Drüsenfieber sind selten. „Vielleicht macht man in der Kindheit eine unauffällige Infektion durch, die zu einer schwachen, aber langfristigen Aktivierung von HERV führt“, spekuliert Küry. „Im Erwachsenenalter entwickelt sich dann eine Multiple Sklerose, die zunächst gar nicht mit der EBV-Infektion in Zusammenhang gebracht wird.“ Wahrscheinlich müssen für den Ausbruch der Krankheit aber Umweltfaktoren, genetische Prädispositionen und Vorerkrankungen zusammenwirken.

Genauso vielfältig wie die Auslöser einer HERV-Aktivierung sind die möglichen Folgen. So können HERV-Sequenzen als Promotoren oder Enhancer dienen und somit die Expression anderer Gene verändern, wenn sie im Zuge ihrer Vermehrung in deren Nähe ins Genom integriert werden. Auf ähnliche Weise können sie alternative Spleiß- oder Polyadenylierungsstellen erzeugen und dadurch Genprodukte verändern. In manchen Fällen werden nach einer HERV-Aktivierung sogar virale Proteine gebildet. Dass diese über pathogenes Potenzi-

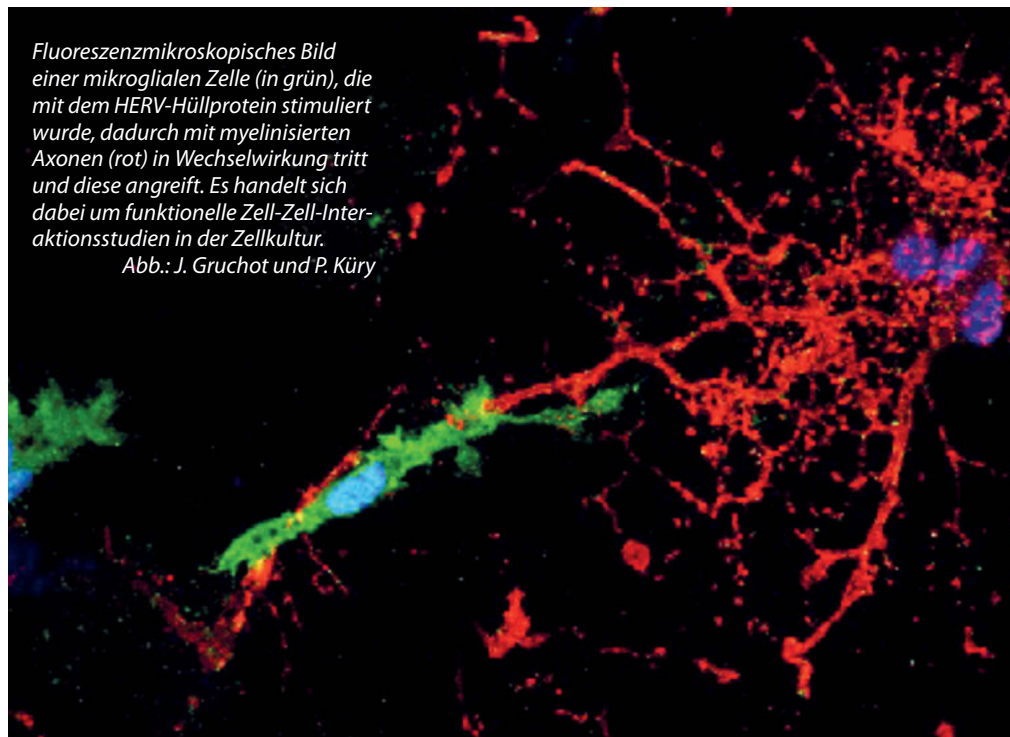
al verfügen, haben Küry und sein Team für die MS gezeigt (*PNAS*, 116(30): 15216-25). Hier ist der Übeltäter ein retrovirales Hüllprotein, das Entzündungsprozesse und Neurodegeneration fördert und zudem intrinsische Regenerationsprozesse erschwert.

MS ist eine Autoimmunerkrankung, bei der sich das Immunsystem gegen die Myelinscheiden, die die Axone der Nervenzellen elektrisch isolieren, richtet. Infolgedessen werden Nervenimpulse immer schlechter weitergeleitet, bis die entsprechende Nervenzelle ihre Funktionsfähigkeit verliert und letztlich abstirbt. Die Krankheit entwickelt sich in Schüben und tritt irgendwann in die sogenannte progrediente Phase ein, in der die Attacken des Immunsystems schwächer werden. Trotzdem

in den Mikrogliazellen gebildet, gelangen wie ihre Pendants in Retroviren an die Oberfläche und werden dort abgestreift“, beschreibt Küry. Im Zellzwischenraum bilden sich daraus Multimeren, die kaum noch abbaubar sind und an verschiedene Oberflächenrezeptoren von Mikrogliazellen andocken. Die daraufhin angeschalteten Signalwege scheinen die Immunzellen aggressiver werden zu lassen. Ihre Attacken richten sich vor allem gegen die Myelin-produzierenden Oligodendrozyten. Erschwerend kommt hinzu, dass in Anwesenheit des HERV-Hüllproteins die Vorläuferzellen der Oligodendrozyten mit der Zeit immer mehr die Fähigkeit verlieren, neue Myelin-produzierende Zellen zu bilden. Das schmälert zunehmend die bereits nur recht schwach ausge-

*Fluoreszenzmikroskopisches Bild einer mikroglialen Zelle (in grün), die mit dem HERV-Hüllprotein stimuliert wurde, dadurch mit myelinisierten Axonen (rot) in Wechselwirkung tritt und diese angreift. Es handelt sich dabei um funktionelle Zell-Zell-Interaktionsstudien in der Zellkultur.*

*Abb.: J. Gruchot und P. Küry*



nehmen die neurologischen Ausfälle immer weiter zu. Der Grund sind die Mikrogliazellen, spezialisierte Immunzellen des Gehirns. „Wir sehen in dieser Phase Läsionen im Gehirn, die immer größer werden“, beschreibt Küry. „An den Rändern sitzen Mikrogliazellen, die das Gehirngewebe zerstören. Die Immunantwort ist offensichtlich unabhängig vom peripheren Immunsystem geworden und läuft weiter wie ein schwelender Brand.“ Die Forscher haben diese aggressiven Mikrogliazellen untersucht und fanden darin im Unterschied zu Kontrollzellen aktive HERV.

## Antikörper als Hoffnungsträger

Offensichtlich stellt das virale Hüllprotein die Mikroglia scharf. „Die Hüllproteine werden

gebildet, gelangen wie ihre Pendants in Retroviren an die Oberfläche und werden dort abgestreift“, beschreibt Küry. Im Zellzwischenraum bilden sich daraus Multimeren, die kaum noch abbaubar sind und an verschiedene Oberflächenrezeptoren von Mikrogliazellen andocken. Die daraufhin angeschalteten Signalwege scheinen die Immunzellen aggressiver werden zu lassen. Ihre Attacken richten sich vor allem gegen die Myelin-produzierenden Oligodendrozyten. Erschwerend kommt hinzu, dass in Anwesenheit des HERV-Hüllproteins die Vorläuferzellen der Oligodendrozyten mit der Zeit immer mehr die Fähigkeit verlieren, neue Myelin-produzierende Zellen zu bilden. Das schmälert zunehmend die bereits nur recht schwach ausge-

bildete Regenerationsfähigkeit des (erwachsenen) Zentralnervensystems. Dass HERV-Hüllproteine Immunzellen scharf schalten können, könnte auch erklären, warum vor allem Autoimmunerkrankungen wie MS und Typ-1-Diabetes sowie weitere Krankheiten, die durch Entzündungsprozesse gekennzeichnet sind (wie Schizophrenie und Autismus), so stark mit der Aktivierung von HERV korrelieren. Das macht diese Proteine zu einem attraktiven Ziel für neue Therapeutika.

Bereits weit fortgeschritten ist der Ansatz der von Hervé Perron gegründeten Firma GeNeuro mit Sitz in Genf, die einen ersten Antikörper gegen das an MS beteiligte Hüllprotein in einer klinischen Phase 2b testet. Eine großangelegte Phase-3-Studie soll demnächst

folgen. Laut Küry, der mit GeNeuro kooperiert, sind die Ergebnisse der Studien mit Temelimumab erfolgversprechend: „Durch die Bindung des Antikörpers an das Hüllprotein entstehen Komplexe, die vom Immunsystem abgebaut werden. Infolgedessen nimmt die Degeneration von Nervengewebe ab, während die Regeneration gefördert wird.“

Für die Wissenschaftler ist dieses Ergebnis gleichzeitig eine Bestätigung ihrer Forschungsergebnisse. Allerdings ist der Weg zu einer wirksamen Therapie noch weit, wie Küry betont: „Die komplexen klinischen Studien laufen höchstens zwei Jahre lang, während sich eine MS über viele Jahre langsam entwickelt. Es ist deshalb noch zu früh, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Temelimumab zu ziehen.“ Ein weiteres Problem sei, dass Antikörper schlecht ins Innere des Gehirns vordringen können.

Eine Alternative zum Ansatz, Antikörper als Medikament zu verabreichen, wäre gegen das Hüllprotein zu impfen. Diese Idee sieht Küry jedoch sehr kritisch: „Für eine Impfung verstehen wir viele Prozesse noch nicht gut genug. HERV-Hüllproteine haben beispielsweise eine große Ähnlichkeit zu den Syncytinen. Hier besteht die Gefahr, dass sich das Immunsystem dann auch gegen dieses essenzielle Protein richtet.“

### Krebs heilen mit HERV?

Einen ähnlichen Ansatz wie GeNeuro verfolgt auch Martin S. Staeger, außerplanmäßiger Professor an der Klinik für Pädiatrie I des Universitätsklinikums Halle an der Saale, gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus der Neurologie und vom Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie (*Pharmaceuticals*, 14: 70). „Ein wesentlicher Teil unserer Forschungen zielt auf die Identifizierung von HERV-Sequenzen ab, welche bei Krebs- oder Autoimmunerkrankungen exprimiert werden“, so der Immunologe und Krebsforscher. „Neben zahlreichen nicht-codierenden Sequenzen, die häufig gefunden werden, stellen codierende Sequenzen, vor allem für Hüllproteine, interessante Zielstrukturen dar.“ Einerseits könnten Antikörper diese potenziell schädlichen HERV-Proteine blockieren, wie es für Temelimumab gezeigt wurde. Ein weiteres Ziel könnten laut Staeger aber auch HERV-Proteine sein, die auf der Oberfläche von Tumorzellen erscheinen.

Und dann gibt es da noch die Idee, HERV in Krebszellen gezielt zu aktivieren, um damit das Immunsystem auf sie aufmerksam zu machen. Küry und Staeger halten das beide grundsätzlich für eine spannende Idee, die aber viele Risiken birgt. Immerhin geht man davon aus, dass die Aktivierung von HERV die Entstehung von Krebs auch begünstigen kann,

etwa wenn dadurch Onkogene vermehrt abgelesen werden. Letzteres ist Forschungsthema von Martin S. Staeger, der deutlich macht, dass hierbei viele Vorgänge noch nicht verstanden sind. Im Zusammenhang mit Krebs plädiert der Krebsforscher daher dafür, den Begriff für die viralen Elemente weiter zu fassen und lieber von ERV-ähnlichen Elementen



„Es gibt Hinweise auf antivirale Funktionen von HERV“, sagt Martin S. Staeger vom Universitätsklinikum Halle (Saale)

Foto: UKH

zu sprechen. Darunter fallen alle möglichen Sequenzen mit Ähnlichkeit zu retroviralen Sequenzen, auch solche, von denen nur die für Retroviren typischen endständigen Wiederholungssequenzen (long terminal repeats, LTR) übrig geblieben sind. „Gerade LTR können als Promotoren für benachbarte Gene dienen und so auch Onkogene oder andere tumorrelevante Gene steuern“, so Staeger.

Am Ende steht die Forschung wieder einmal vor dem Problem, zwischen Ursache und Wirkung unterscheiden zu müssen. Sind aktivierte ERV-ähnliche Elemente für die Tumorentstehung mitverantwortlich oder werden die Elemente vielleicht vielmehr erst im Zuge der fehlregulierten Genexpression in Tumorzellen aktiviert? Zumindest konnte für einige dieser Elemente gezeigt werden, dass ihre Aktivierung den betreffenden Zellen Eigenschaften verleiht, die für die Tumorentstehung förderlich sind (*Mol Clin Oncol*, 17(4): 143). Auch wisse man, dass hohe HERV-Expression die Prognose bei einigen Krebsarten verschlechtern kann.

„Andererseits gibt es für HERV aber auch Hinweise auf eine antivirale Funktion“, bringt Staeger einen möglichen Nutzen der viralen Elemente ins Spiel. „Ihre Aktivierung in Tumorzellen könnte also auch Teil eines Schutzmechanismus der Zelle gegen fehlregulierte Regelkreise sein.“ Also könnten HERV tatsächlich einen Beitrag zur Krebsbekämpfung leisten, der sich vielleicht sogar therapeutisch unterstützen ließe? „HERV-Proteine können Immunantworten auslösen sowie Interferon-Signalwege und die Immunstimulationskapazität von Tumorzellen positiv beeinflussen“, weiß Staeger und fügt hinzu: „Meine Vermutung ist, dass sich die große Zahl an ERV-ähnlichen Elementen im Genom fixieren konnte, weil die Zelle mit ihnen über ein endogenes Repertoire an Antigenen und Sequenzen verfügt, welches im Sinne einer SOS-Reaktion aktiviert werden könnte, wenn andere Mechanismen versagen.“

So sei es ein wesentliches Merkmal von Tumorzellen, dass Regelkreise, die normalerweise die Überaktivierung einzelner Signalwege regulieren, nicht mehr richtig funktionieren. „Sofern die Zelle dies durch geeignete Mechanismen angezeigt bekommt, könnten ERV-ähnliche Elemente exprimiert werden und entsprechende intrazelluläre oder Immun-Reaktionen auslösen, die die Zelle im günstigen Fall aus dem Organismus entfernen.“

### Jenseits von Korrelationen

Trotz aller aufregenden Erkenntnisse der letzten Jahre muss man festhalten, dass die HERV-Forschung gerade erst in Fahrt kommt und viele Zusammenhänge noch kaum verstanden sind. Als ein wesentliches Problem ihrer Forschungsdisziplin sehen Martin S. Staeger und Patrick Küry, dass sich viele Fragen rund um die menschlichen ERV-Sequenzen im Tiermodell einfach nicht ausreichend erforschen lassen. Die größte Herausforderung besteht für Küry darin, endlich einen direkten Beweis, jenseits von Korrelationen, für die Pathogenität der HERV zu erbringen. Auch Überlegungen, wie sich die pathogenen Viruskomponenten inaktivieren lassen könnten, werden seiner Meinung nach in den nächsten Jahren im Vordergrund stehen.

Und dann ist letztlich die Frage zu klären, ob auch andere Krankheiten mit der Aktivierung von HERV einhergehen. „Aktive HERV sind oft nicht leicht nachzuweisen, weil sie nur schwach abgelesen werden“, weiß der Zellbiologe. Die Suche könnte aber damit belohnt werden, eine Erklärung für bisher unverstandene Krankheiten zu finden und damit die Möglichkeit, sie endlich wirksam zu behandeln.

Larissa Tetsch



Kennen Sie ihn?

## Der Suffix-Präger

*Als Protagonist der chemischen Industrie seiner Zeit blieb er der Grundlagenforschung zeitlebens verbunden. Seine Fußstapfen hat er in beiden Welten hinterlassen.*

Das Verfahren zur Gewinnung der neu entdeckten Wirksubstanz beschrieb unser Gesuchter im Jahre 1833 mit seinem Co-Autor folgendermaßen:

„Hier ist die Methode, mit der es am besten gelungen ist: Man zerstampft frisch gekeimte Gerste in einem Mörser, trinkt sie mit etwa der Hälfte ihres Gewichts an Wasser und setzt diese Mischung einem starken Druck aus. Die entstehende Flüssigkeit wird mit so viel Alkohol vermischt, dass ihre Viskosität eliminiert wird. Dabei fällt auch der größte Teil des stickstoffhaltigen Materials aus, welches man durch Filtration abtrennt. Die filtrierte, mit Alkohol ausgefällte Lösung liefert die unreine [Wirksubstanz]; diese wird durch dreimaliges Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol bis zum Überschuss gereinigt. Die [Wirksubstanz]-Lösung, entweder rein oder zuckerhaltig, trennt auch Dextrin von allen Stärken und stärkehaltigen Stoffen und ermöglicht so die direkte Analyse von Mehl, Reis und Brot.“

Klar, das Autoren-Duo schrieb nicht „Wirksubstanz“. Stattdessen steht im Original bereits der Name, auf den unser Chemiker das aufkonzentrierte Makromolekül getauft hatte. Diesen Namen musste es zwar später gegen einen besser passenden eintauschen, die letzten drei Buchstaben jedoch – das Suffix – blieben ihm erhalten. Denn längst wurde dieses Suffix per Übereinkunft zur namentlichen Kennzeichnung aller Vertreter der großen funktionellen Substanzklasse verwendet, für die unser Gesuchter und sein Partner die Premiere geliefert hatten.

Nur ein paar Jahre später sollte unserem Mann nochmals ein solches Suffix-Kunststück gelingen. Im Gegensatz zu Kollegen wie etwa Joseph Louis Gay-Lussac hatte er erkannt, dass Holz keine einheitliche Substanz ist, son-

dern vielmehr aus mindestens zwei sehr unterschiedlichen chemischen Bestandteilen zusammengesetzt ist. Sein chemischer Analyse-eifer war damit geweckt. Als er Holz schließlich mit Salpetersäure aufschloss, erhielt er eine faserige Substanz, die sich als relativ resistent gegen diese Behandlung entpuppte. Die Elementaranalyse offenbarte, dass sie dieselbe chemische Zusammensetzung wie die zuvor von ihm untersuchte Stärke aufwies – auch wenn sie deutlich andere Eigenschaften zeigte. Wiederum führte unser Analytiker die Substanz mit einem Namen in die chemische Literatur ein, dessen Drei-Buchstaben-Suffix prägend für die gesamte Stoffklasse werden sollte – auch wenn in diesem Fall der eine oder andere Vertreter schon sehr lange unter anderem Namen bekannt war.



Natürlich konnte es nicht ausbleiben, dass sich unser „Stoffklassen-Täufer“ auch für das eigentliche holzige Material interessierte, das er ja im Rahmen seiner chemischen Malträtierungen erfolgreich von obiger Substanz getrennt hatte. Auch hier ermittelte er für das Grundmolekül die chemische Zusammensetzung und bezeichnete sie diesmal schlichtweg – und Suffix-los – als „inkrustierende Substanz“. Den Namen, unter dem die hochgradig Polymer-bildenden Moleküle heute firmieren, kennt wohl jeder.

Holz und Stärke waren jedoch nur zwei von vielen Betätigungsfeldern unseres chemischen Tausendsassas. Geboren wurde er, als sein Heimatland mitten in einer der folgenreichsten Revolutionen der europäischen Geschichte steckte. Deren Ereignisse führten auch dazu, dass sein Vater seinen Job verlor und daraufhin rund um einen alten Jagdsitz in der Nähe der Hauptstadt nacheinander eine Bleicherei, eine Kattun-Druckerei und eine Gelatine-Fabrik errichtete – ein Industriekomplex, der bald noch um die Herstellung von Schwefelsäure, Chlorwasserstoff und Borax sowie um die Raffination von Zucker erweitert wurde.

Nachdem der Vater unseren Gesuchten fernab der Schule selbst unterrichtet hatte, schickte er ihn in die Hauptstadt zum Studi-

um der Chemie, Physik und Mathematik. In der Zwischenzeit hatte die Revolution ihre Kinder gefressen, und der selbstgekrönte Kaiser wurde endgültig in die Verbannung geschickt, als unser Gesuchter gerade sein Studium abschloss. Also übernahm der Absolvent mit 21 Jahren umgehend die Borax-Raffinerie – und, als sein Vater gestorben war, vier Jahre später 25-jährig die Leitung des gesamten Industriekomplexes.

19 Jahre später hatte er alle Fabriken verkauft. Bis dahin hatte er unter anderem eine Methode zum Bleichen von Zucker mittels Tierkohle erfunden, ein billiges Syntheseverfahren von reinem Borax entwickelt, die Lebensmittelanalytik und den Düngemittelleinsatz vorangetrieben, ein anwendungswissenschaftliches Standardwerk über die Kartoffel geschrieben – und der chemischen Nomenklatur die beiden beschriebenen Suffixe geschenkt.

Die restlichen 32 Jahre seines Lebens verbrachte der Ex-Industrielle als Forscher und Lehrer auf Chemie-Lehrstühlen an gleich zwei Hochschulen der Hauptstadt. Er starb fast zeitgleich mit dem offiziellen Ende eines verlorenen Krieges gegen einen Bund nordöstlicher Nachbarn, als er eine Tagung der Nationalen Akademie für Medizin besuchte. Bei Betreten des Sitzungssaals traf ihn ein Hirnschlag, drei Tage später lebte er nicht mehr.

Wie heißt er?

-RN-

### Na, wer ist's?

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

In LJ 10/2022 suchten wir **Enrique Paschen**. Gewonnen haben **Niels Rösch** (Kiel) und **Kristina Bichler** (Neufahrn bei Freising).

### Auflösung aus LJ 11/2022:

„Die ewige Assistentin“ ist **Emmy Stein**, die 1921 anhand ihrer Löwenmäulchen-Experimente als Este berichtete, dass ionisierende Strahlen eine mutationsauslösende Wirkung auf Organismen haben.



JOURNAL-FEHLVERHALTEN

## Editorial Boards als Hüter wissenschaftlicher Integrität?

Illustr.: AdobeStock / ariadnas

Beinahe dreißig Fachleute aus aller Welt sind sich einig: Eine Publikation im Fachmagazin *Cell* zum Infektionsmechanismus von SARS-CoV-2 muss zurückgezogen werden – sie gefährde Patienten. Die Autoren des Artikels widersprechen. Und *Cells* Editorial Board schweigt. Ist das ein Paradebeispiel für wissenschaftlichen Diskurs? Oder ist etwas faul in unserem Publikationsprozess? Ein Fallbeispiel.

Redaktionelles Fehlverhalten beim Editor-in-Chief von *Cell*? Das behauptet ein Artikel vom 4. Oktober 2022 im Blog *RetractionWatch*. In ihm klagen Michael Bader, Professor für Molekulare kardiovaskuläre Endokrinologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, sowie Robert Speth, Professor für Pharmakologie und Physiologie an der Georgetown University School of Medicine in Washington, *Cells* Chief-Editor an mit den Worten: „Failing to correct blatant errors in the literature is, in our opinion, editorial misconduct.“ Ist der Vorwurf gerechtfertigt?

### Aufsehenerregender Artikel ...

Zur Vorgeschichte: Mitte April 2021 veröffentlichte eine 22-köpfige Arbeitsgruppe um

Patrick Chiu Yat Woo und Kwok-Yung Yuen ihre jüngsten Studienergebnisse im Fachmagazin *Cell*. Woo ist Direktor des Instituts für Mikrobiologie der Universität Hongkong (HKU) und hat in den letzten zwei Jahrzehnten laut HKU mehr Coronaviren entdeckt als jeder andere weltweit. Yuen ist Lehrstuhlinhaber für Infektionskrankheiten am selben Institut und entdeckte 2003 sowohl das SARS-CoV-1-Virus wie auch Fledermäuse als dessen Ursprungswirt. Während der COVID-19-Pandemie diente er der Hongkonger Regierung als Fachberater. Auch die anderen Autoren der Publikation verfügen über seriöse wissenschaftliche Erfahrung.

Ihre Veröffentlichung „Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angio-

tensin system“ (*Cell*, doi.org/gpkxx5) behauptet zweierlei:

1.) SARS-CoV-2 ist für eine Infektion auf die lösliche Form des Wirtsrezeptors Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2) angewiesen.

2.) Ein Komplex aus löslichem ACE2 (sACE2), dem viralen Spike-Protein und Vasopressin befähigt das Virus, Zellen auch über den Vasopressin-Rezeptor AVPR1B zu infizieren. Membran-ständiges ACE2 ist dafür unnötig.

### ... mit Konsequenzen

Diese Aussagen widersprechen dem gegenwärtigen Verständnis des Infektionsmechanismus von SARS-CoV-2: Über seine Spike-Proteine bindet es an ACE2 auf Gefäßendothelzellen im Herzen, in den Nieren, in Blutge-

fäßen und auf Atemwegsepithelien und wird daraufhin endozytiert – allerdings nur, wenn das Transmembranprotein ACE2 auch Membran-gebunden vorliegt. Ein Komplex aus löslichem ACE2 und SARS-CoV-2 wird nicht internalisiert. Lösliches ACE2 begünstigt die virale Infektiosität also nicht.

Darüber hinaus wirkt sich die Publikation auf die klinische Behandlung von COVID-19-Patienten aus: Führt eine SARS-CoV-2-Infektion zu akutem Lungenversagen, müssen Erkrankte künstlich beatmet werden. Ohne Sedierung geht das nicht, was die Gabe Kreislauf-unterstützender Medikamente notwendig macht.

Als solches dient Vasopressin. Auch bekannt als antidiuretisches Hormon (ADH) veranlasst das Nonapeptid die Niere, vermehrt Wasser aus dem Harn zurückzugewinnen. Außerdem wirkt es gefäßverengend. Infolge beider Effekte steigert es den Blutdruck. Neben Noradrenalin und Adrenalin ist es deshalb Teil der Primärtherapie erwachsener COVID-19-Patienten und bietet den Catecholaminen gegenüber sogar einen Vorteil: Es verengt das pulmonale Gefäßsystem nicht und gewährleistet somit den bestmöglichen Sauerstoffaustausch. Fördert es allerdings – wie Yuen, Woo und Kollegen nahelegen – die Infektionsrate von SARS-CoV-2, müsste es COVID-19-Patienten vorenthalten werden. Ihre Therapie wäre um eine potenziell lebensrettende Option ärmer.

## Zweifel

Derart spektakuläre Ergebnisse zu Infektionsverlauf und Therapie von SARS-CoV-2 und COVID-19, publiziert auf dem Höhepunkt der Pandemie in einem der renommiertesten Zellbiologie-Journale, generierte natürlich Aufmerksamkeit. Und Aufmerksamkeit brachte prüfende Blicke mit sich – unter anderem von Michael Bader. Am Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) untersucht der Pharmatoxikologe mit seiner Gruppe die pathophysiologischen Funktionen kardiovaskulärer Hormone wie Angiotensin, Bradykinin und Serotonin. Mehr als 600 Originalartikel und Reviews untermauern seine Fachkompetenz.

In der Hongkonger Publikation stolperte Bader schnell über eine Reihe von Ungeheimtheiten, auf die er *Cells* Chefredakteur John Pham am 5. Mai 2021 per E-Mail hinwies. In acht Abschnitten erörterte Bader, welche Fehlvorstellungen und handwerklichen Fehler die Hauptschlussfolgerungen der Publikation zunichtemachen. Demnach mangelt es bereits dem High-Throughput-RNA-Screening-Test, mit dem die Hongkonger Arbeitsgruppe auf Vasopressin gestoßen war, an sta-

tistischer Aussagekraft. Auf die beschriebene Art und Weise konnte Vasopressin nicht identifiziert werden.

Für die Zellkultur-Assays, die SARS-CoV-2 in Gegenwart von Vasopressin infektiöser erscheinen lassen, verwendeten die Autoren außerdem nicht das neun Aminosäurereste lange Vasopressin, sondern ein 17,3 Kilodalton schweres Vorläuferprotein aus 166 Aminosäureresten. „Ob das physiologisch Sinn macht, hinterfragten die Hongkonger Virologen nicht“, mutmaßt Bader gegenüber *Laborjournal*. „Denn die beteiligten Moleküle kommen im menschlichen Körper nirgendwo zusammen vor. Vasopressin wird noch im Gehirn aus seinem Vorläuferprotein herausgeschnitten und in den Blutkreislauf abgegeben. Gleichzeitig wird der Vasopressin-AVPR1B-Rezeptor gar nicht von den primären Zielzellen von SARS-CoV-2, also Epithelzellen der Atemwege, exprimiert“, sagt Bader. „Somit ist es konzeptuell undenkbar, dass der Vasopressin-Vorläufer erst SARS-CoV-2 sowie sACE2 und dann den Vasopressin-Rezeptor bindet, um Lungenzellen zu infizieren.“

Darüber hinaus widersprechen einzelne experimentelle Befunde der Hongkonger ihrer eigenen Hypothese, fährt Bader fort. Beispielsweise zeigen Zellkultur-Assays von Zelllinien ohne sACE2, die laut Autoren resistenter gegenüber Coronaviren sein sollen, die gleiche Empfänglichkeit wie Zelllinien mit sACE2. Auch sind Verweise auf frühere Publikationen zur Bedeutung von sACE2 irreführend, da deren Verfasser Membran-ständiges ACE2 verwendeten.

Wie das Manuskript *Cells* Peer-Review-Prozess überstehen konnte, ist Bader daher ein Rätsel. Wer es begutachtete, ist unbekannt.

Am Ende seiner E-Mail an Pham sah Bader nur eine Möglichkeit: Er bat *Cells* Chefredakteur darum, seine Publikationsentscheidung zu überdenken. Schließlich wären Folgeprojekte sowie im schlimmsten Fall auch klinische Studien – etwa mit Vasopressin-Antagonisten – unnütz und zum Scheitern verurteilt.

## Originalautoren widersprechen

Sieben Wochen später fand Pham Zeit für eine Antwort. Kurzerhand schlug er eine direkte Kommunikation mit den Originalautoren vor, die ihrerseits in mehreren Runden hochengagiert seitenlange Erklärungen von Pro- und Kontra-Argumenten nachlieferten. Ihre Verwendung des Vasopressin-Präkursors rechtfertigten sie damit, dass das Vorläuferprotein bei Lungenkarzinomen im Blut anzutreffen sei, wo ja auch SARS-CoV-2 zirkuliere. Von Expressionsmustern bei Krebserkrankungen auf COVID-19 zu extrapolieren, überzeugte Bader jedoch nicht. Ebenso wenig akzep-

tierte er, dass sich widersprüchliche Ergebnisse mit unterschiedlichen Assay-Sensitivitäten erklären ließen.

Vielleicht am entscheidendsten: Bis heute existiert keine Evidenz dafür, dass Vasopressin-Präkursoren an Vasopressin-Rezeptoren binden. Laut Originalautoren würde aber erst die biochemische Charakterisierung aller Isoformen der AVPR1B-Rezeptoren Klarheit bringen, wie sie die SARS-CoV-2-Infektiosität in Gegenwart von löslichem ACE2 mechanistisch beeinflussen. Die Aussagen der *Cell*-Publikation seien daher valide. Chefredakteur Pham widersprach nicht.

## Peer-Review par excellence

Bader bat daraufhin 27 Experten und Expertinnen für ACE- und Vasopressin-Rezeptoren aus elf Staaten um eine kritische Evaluierung der Originalpublikation sowie seiner Argumente und der Hongkonger Gegenargumente. Allesamt stimmten sie Bader zu. In einer gemeinsamen E-Mail schrieben sie Mitte August 2021 an John Pham: „We think this paper has major flaws and should be retracted.“

Doch selbst die einhellige Meinung von 27 Fachexperten überzeugte den Chefredakteur nicht, einer Retraktion zuzustimmen. Pham selbst promovierte 2006 zu Mechanismen von RNA-Splicing und RNA-Interferenz, war ab 2008 Teil des Redaktionsteams von *Molecular Cell* – und entscheidet seit 2018 als Editor-in-Chief der Mutterzeitschrift *Cell*, ob ausreichend Evidenz vorliegt, um ein Manuskript dort zu veröffentlichen.

Allerdings bot Pham den 27 Zweiflern an, ihre Bedenken in einem Letter to the Editor zu veröffentlichen. Der Kommentar erschien schließlich Ende Mai 2022, also ein Jahr nach der Originalpublikation, und enthält experimentelle Daten der Arbeitsgruppe um Daniel Battle, Professor für Medizin an der Northwestern University in Chicago, und ebenfalls langjähriger Experte für Angiotensin-Regelkreise (*Cell*, doi.org/gp72fj). Demnach gelang es den Autoren nicht, die Resultate von Yuen, Woo und Kollegen zu replizieren. Obwohl sie die gleichen Nierenzellen, experimentellen Protokolle und Konzentrationen an löslichem ACE2 wie ihre Hongkonger Kollegen verwendeten, beeinflusste sACE2 die Infektiosität von SARS-CoV-2 in ihren Händen nicht. Auch in Lungen-Organoiden, die dem primären Zielorgan von SARS-CoV-2 vielleicht am meisten ähneln, zeigte es keinen Effekt. Also züchteten Battle *et al.* Nieren-Organoiden aus ACE-Knockout-Zelllinien, die weder lösliches noch Membran-gebundenes ACE2 exprimieren. Auch sie konnte SARS-CoV-2 nicht infizieren, selbst wenn die Autoren sACE2 hinzugaben. Ihre Schlussfolgerung: Membran-

ständiges ACE2 ist der einzige Rezeptor für SARS-CoV-2.

## Status quo

Warum die Reproduktion ihrer Ergebnisse fehlschlug, erklärte die Hongkonger Arbeitsgruppe in einem eigenen Letter to the Editor in der selben Ausgabe von *Cell* folgendermaßen (*Cell*, doi.org/jmc8): Batlles Team verwendete gar nicht natives, monomeres ACE2, da sie das Protein in einem Expressionssystem hergestellt haben, das zuvor bezüglich Zellkulturmedium, Ausbeute und Glykosylierungsstatus optimiert worden war – und ACE2 dimerisieren ließ. Bader widerspricht: „Beide Gruppen exprimierten die identische Sequenz der Aminosäurereste 18 bis 740 des humanen ACE2. Entsprechend war die für eine mögliche Dimerisierung verantwortliche Collectrin-Domäne in beiden ACE2-Konstrukten vorhanden. Außerdem ist der entscheidende Knackpunkt doch, dass Batlles sACE2 das SARS-CoV-2-Spike-Protein zwar nachweislich bindet, sich Zellen aber trotzdem so nicht infizieren lassen“.

Weiterhin befand die Hongkonger Arbeitsgruppe Organoide als ungeeignet, um den sACE2-Effekt zu untersuchen. Bestimmte Zellkultur-Supplemente würden Infektionsstudien in Organoiden verfälschen. Auch hätten es Batlle *et al.* übersehen, die Hintergrundkonzentration an sACE2 zu bestimmen. Diese würde den Effekt des hinzugegebenen sACE2s wahrscheinlich maskieren. Dass Batlles ACE2-Knockout-Organoide gar kein ACE2 exprimieren, übergangen sie.

## Mehr Zweifel

Während das Vor und Zurück wissenschaftlicher Argumente in vollem Gange war, trat ein, was Bader bereits im Mai 2021 befürchtet hatte: Mediziner vom Massachusetts General Hospital in Boston nahmen die Hongkonger Publikation zum Anlass und untersuchten in einer retrospektiven klinischen Studie, inwieweit eine Vasopressin-Behandlung von 52 schweren COVID-19-Fällen deren Virenlast beeinflusst hatte (*Br. J. Anaesth.*, doi.org/jmgd). Ihr Ergebnis: Weder erhöhte Vasopressin virale mRNA-Level noch schwächte es die Virus-Elimination ab. Auch korrelierte es nicht mit der sACE2-Konzentration. Die *In-vitro*-Daten aus Hongkong spiegelten sich demnach nicht in der Klinik wider. Vasopressin kann weiterhin auf Intensivstationen eingesetzt werden.

Im Juni 2022 gerieten die *In-vitro*-Daten aus Hongkong schließlich von einer weiteren Seite in Kritik. Eine Arbeitsgruppe der Montana State University in Bozeman hatte Metalloproteasen studiert, die die Ektodomäne

von ACE2 abschneiden und sACE2 generieren. Sie resümierten: „A recent report [*Anm. d. Red.: gemeint ist die Publikation von Woo, Yuen und Kollegen*] suggests sACE2 can facilitate viral uptake into cells [...] These findings are difficult to reconcile with our results [...]“ (*Front. Immunol.*, doi.org/jmjj).



**Michael Bader:**

„Stellen sich Publikationen in renommierten Journalen als falsch heraus, sind sie nur schwer wieder aus der Welt zu kriegen.“

(Foto: MDC / David Ausserhofer)

Auf Nachfragen von *Laborjournal* reagierten Patrick Chiu Yat Woo und Kwok-Yung Yuen nicht. Und auch für das Editorial Board von *Cell* war die Angelegenheit mit Erscheinen der beiden Letters to the Editor erledigt. Auf Baders Vorschlag, die Hongkonger Originalpublikation wenn schon nicht zurückzuziehen, so doch wenigstens um eine Correction zu erweitern, reagierte das Board ebenfalls nicht. Michael Bader und Robert Speth wendeten sich folglich an *RetractionWatch*: „We can only hope that by publicizing these errors in as many venues as possible, we can minimize the harm that this paper could potentially cause to ventilated COVID-19 patients.“

## Zeit für Konsequenzen?

Spiegelt dieser Austausch zwischen Originalautoren, Editorial Board und kritischen

Kollegen noch den normalen wissenschaftlichen Diskurs wider? Oder ist die Stufe bereits überschritten, ab der wissenschaftliche Zweifel und handwerkliche Mängel es rechtfertigen würden, eine Publikation zurückzuziehen?

*Laborjournal* fragte Mitte November 2022 bei John Pham nach. Eine Antwort blieb aus. Anstelle des Chief Editors meldete sich *Cells* Head of Media & Communication Joseph Caputo zu Wort. Doch auch er wollte keine Fragen zu konkreten Fällen beantworten und verschickte nur Auszüge aus den Verhaltensrichtlinien des *Committee on Publication Ethics* (COPE).

Wird ernsthafte Kritik gegenüber *Cells* Editorial Board geäußert, verpflichtet es sich, einem der folgenden vier Wege zu folgen (*cell.com/cell/authors*):

- 1.) In einer *Editorial Note* erklärt es, warum weitere Maßnahmen unnötig sind.
- 2.) Im Fall leichter Irrtümer veröffentlicht es eine *Correction*.
- 3.) Bei schwerwiegenden Problemen markiert es die Publikation mit einer *Retraction*.
- 4.) Auf langwierige Untersuchungen weist es mit einer *Expression of Concern* hin. Denn schließlich gilt für *Cells* Editorial Board: „Correcting the scientific record is a priority for us.“

Welche der vier Optionen wäre im Fall der Hongkonger Publikation die angemessenste? *Cells* Editorial Board erschien keine davon nötig. Warum weder *Cells* Selbstverpflichtungen noch die COPE-Richtlinien im Fall der Hongkonger Publikation greifen sollen – die Frage bleibt bestehen.

Trotz ihres zweifelhaften Werts sammelt die Publikation von Woo, Yuen und Kollegen folglich weiterhin Zitationen. Aktuell wurde sie laut *Web of Science* 101-mal in anderen Artikeln erwähnt (Stichtag 19.11.2022). Damit gehört sie zu den zehn Prozent der meistzitierten *Cell*-Artikel aus 2021.

„Aufsehenerregende Ergebnisse lassen sich halt gut verkaufen – sie schaffen Aufmerksamkeit“, resümiert Bader. „Nach meiner Erfahrung müssen Manuskripte verrückt sein und über Grenzen hinausgehen, um in renommierten Journalen angenommen zu werden. Das ist nicht immer gut. Denn stellen sie sich als falsch heraus, sind sie nur schwer wieder aus der Welt zu kriegen.“

Tatsächlich erfreut sich *Cell* jedes Jahr über zehn Prozent mehr Zitationen. Während dessen Impact-Faktor die letzten zwanzig Jahre um einen Wert von 25 oszillierte, verdreifachte er sich seit 2018 beinahe. Aktuell liegt er bei 67. Das Fachmagazin und sein Editorial Board wird's freuen.

Wen noch?

Henrik Müller





## Erlebnisse einer TA

# Heute hier, morgen dort

„Dringend NASA anrufen!“

Das steht für heute in meinem Terminplan. Und darunter: „(Ersatzweise ESA.)“

Das muss wirklich dringend erledigt werden. Jemand muss sich endlich um die vielen Wurm Löcher kümmern, die bei uns im Labor ihr Unwesen treiben. Eine andere Erklärung gibt es nicht mehr für das rätselhafte Kommen und Gehen unbelebter Materie in unseren Räumen.

In welches Paralleluniversum die Gegenstände verschwinden? Keine Ahnung. Leider. Denn es muss wunderschön dort sein. Ihre Rückkehr verzögert sich mitunter um mehrere Tage.

### Einfach verschwunden

Für ein Experiment brauchte ich einen Überkopfmischer. Von denen besitzt unser Arbeitskreis an normalen Tagen zwei Stück. Am damaligen Wurmlochtag war nicht einer davon aufzutreiben, dabei standen beide gestern noch ordentlich im dafür vorgesehenen Schrankfach. Brauchen die Geschöpfe in Narnia ab und zu Überkopfmischer? Es scheint so. Jedenfalls suchte ich alle Labore ab, fragte meine anwesenden Kollegen, ob sie einen der Schüttler woanders hingbracht haben oder etwas über ihren Verbleib wüssten, vergeblich. Die Dinger sind einfach verschwunden. Da ich wenig Lust verspürte, meine Proben über Nacht selbst zu schütteln, verschob ich mein Experiment kurzerhand auf den nächsten Tag.

Sind all diese temporär abwesenden Geräte etwa nur halbtags an der Uni beschäftigt? Haben sie woanders einen Teilzeitjob oder betrügen sie uns gar mit anderen Laboren?

Am nächsten Tag stand einer der beiden Schüttler wieder brav an seinem Platz. Ob es ihm im Paralleluniversum doch nicht gefallen hat?

Das Phänomen der temporären Existenz erstreckt sich nicht nur auf Geräte. Neulich suchte meine Kollegin verzweifelt einen ihrer fünf Western Blot-Streifen. Nach 20 Minuten hektischer Suche fand sie ihn schließlich in der puffergefüllten Schale neben seinen Geschwistern. Als wäre es nie anders gewesen, schwammen wieder fünf statt vier Streifen munter im PBS-Puffer herum.

Offenbar hat der Streifen nur einen kurzen Abstecher ins Paralleluniversum unternommen.

### Durchs Wurmloch ins Labor

Daran, dass er als einziger zufällig auf der Rückseite beschriftet war und dadurch schlicht übersehen wurde, kann seine Unsichtbarkeit ja nicht gelegen haben.

Auch andere Dinge materialisieren und rematerialisieren sich fröhlich aus dem Nichts. Seit zwei Wochen steht ein kleiner Stapel abgeernteter Erbsenanzuchtschalen im Flur herum.

„Derjenige, der sie benutzt hat, soll sie ins Gewächshaus zurückbringen“, wurde mehrfach im Seminar vor versammelter Belegschaft verkündet. Nichts dergleichen geschah. Kein Wunder. Die Schalen sind bestimmt durch eines der Wurm Löcher in unser Labor gelangt, und da wir keinen Wurmlochbeauftragten haben, ist folglich niemand zuständig. Klare Sache.

Am besten delegieren wir dieses Amt an diejenigen, den uns die NASA schickt. Oder die ESA.

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](mailto:redaktion@laborjournal.de)





## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (52)

# „Spät kommt Ihr, doch Ihr kommt! Der weite Weg, DFG, entschuldigt Euer Säumen.“

Die letzten beiden Positionspapiere der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum wissenschaftlichen Publizieren und zu Open Science haben es in sich. Damit schwört sie sich selbst und ihre Mitglieder doch tatsächlich auf Reformen ein.

Wann haben Sie eigentlich das letzte Mal ein Positionspapier oder eine Denkschrift der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gelesen? Vermutlich noch nie. Womit Sie in guter Gesellschaft wären.

Für die meisten Wissenschaftler ist die DFG einfach nur der wichtigste und prestigereichste Forschungsförderer. Man reicht Projektanträge bei ihr ein, und die werden abgelehnt oder eben bewilligt.

»All dies führt dazu, dass die DFG ein ultrakonservativer Organismus ist.«

Neben ihrem Fördergeschäft jedoch äußert sich die DFG auch regelmäßig zu wissenschaftspolitischen Themen. Das hat sie vor kurzem erst wieder getan, indem sie zwei sogenannte Positionspapiere herausbrachte. Das eine hat den etwas sperrigen Titel „Wissenschaftliches Publizieren als Grundlage und Gestaltungsfeld der Wissenschaftsbewertung – Herausforderungen und Handlungsfelder“, das andere bekennt mit seiner Überschrift, „Open Science als Teil der Wissenschaftskultur“ direkt Farbe.

Vielleicht hat es mir den Kopf verdreht, dass ich an dem Papier zum Publizieren mitarbeiten durfte, aber ich denke, zumindest für die DFG handelt es sich dabei um geradezu revolutionäre Schriftstücke. Und weil Sie beide Papiere vermutlich nicht gelesen haben, erlaube ich mir Ihnen kurz darzulegen, warum der sonst so kritische Narr plötzlich so enthusiastisch ist.

Vorweg aber zur Einordnung erstmal ein paar Gedanken zur eigentümlichen und weltweit durchaus einmaligen Verfasstheit der DFG. Trotzdem sich die DFG aus Steuergeldern finanziert (70 Prozent vom Bund, 30 Prozent von den Ländern), ist sie ein eingetragener Verein! Wie jeder ordentliche Verein hat sie Mitglieder. Doch obwohl die DFG sich selbst als die „Selbstverwaltungsorganisation der Wissenschaft in Deutschland“ bezeichnet, sollten Sie sich die Mühe sparen, einen Mitgliedsantrag zu stellen! Denn die derzeit 97 Mitglieder der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind Hochschulen, andere Forschungseinrichtungen, Akademien der Wissenschaften sowie wissenschaftliche Verbände.

Wie in einem Kaninchenzüchter-Verein gibt es in der DFG natürlich auch eine Menge an Organen und Posten: Mitgliederversammlung, Präsidentin, Präsidium, Vorstand, Generalsekretärin, Senat mit einer Busladung Senatoren, Hauptausschuss, Kommissionen – und nicht zu vergessen die Fachkollegien. 3,3 Milliarden Euro jährlich wollen schließlich geordnet unter die Leute gebracht werden. Dafür hat die DFG auf administrativer Ebene eine recht schlanke und kompetente Verwaltung. Wer hat nicht schonmal bei der Sachbearbeiterin nachgefragt, wie es um den eigenen Antrag steht, oder was man tun kann, wenn er abgelehnt wurde?

Aber wo bleibt bei alledem eigentlich die „Selbstverwaltung“? Diese begründet die DFG damit, dass ja wissenschaftliche Organisationen wie etwa die Universitäten Vereinsmitglieder sind und somit an den Entscheidungen teilhaben. Zum anderen sitzen im Senat, den Kommissionen und den Fachkollegien lauter Wissenschaftler – auch wenn viele von denen mittlerweile häufiger in Gremiensitzungen als im Labor oder wenigstens beim Paper-Schreiben anzutreffen sind. Immerhin aber könnten Sie, sofern Sie promoviert und an einer anerkannten wissenschaftlichen Einrichtungen in Deutschland tätig sind, mit Ihrer Stimme alle vier Jahre per Wahl einen Kollegen oder eine Kollegin in eines der 46 Fachkollegien entsenden.

All das ist für nationale Großförderer einmalig. Die US-National Institutes of Health sind dem amerikanischen Kongress verpflichtet, der Wellcome Trust sich selbst, die Wissenschaftsministerien fördern im direkten Staatsauftrag, ... und so weiter. Wenn wir also von *der* DFG reden – oder auch über sie schimpfen, weil wir wieder mal nicht gefördert wurden –, reden wir dann eigentlich nicht von uns selbst?

Das kommt sehr darauf an. Sollten Sie arrivierter Wissenschaftler sein, im Idealfall Lehrstuhlinhaber oder Institutsdirektor, dann gilt dies tatsächlich. Denn dann sind potenziell Sie es, der in den Gremien, Kommissionen und

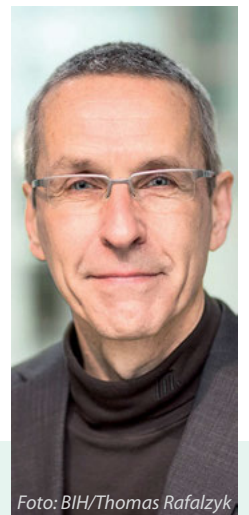


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

### 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.

Sämtliche Folgen der „Einsichten eines Wissenschaftsnarren“ gibt es unter [www.laborjournal.de/rubric/narr](http://www.laborjournal.de/rubric/narr)

Kollegien sitzt und (Richtungs-) Entscheidungen fällt. Als gewöhnlicher Wissenschaftler – insbesondere wenn Sie noch nicht durch eine Habilitation geädelt wurden oder gar abseits des Mainstreams forschen – dürfen Sie zwar die arrivierten Wissenschaftler wählen, die von den Hochschulen und wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Wahl vorgeschlagen werden. Ebenso dürfen Sie, sofern Sie ein bestimmtes Maß an Reputation erreicht haben und sonst nicht irgendwie unangenehm aufgefallen sind, als Fachgutachter Förderanträge für die DFG begutachten. Die letztendlichen Förderentscheidungen treffen aber die „Vierzehnder“!

All dies führt dazu, dass die DFG ein ultra-konservativer Organismus ist. Die im System Erfolgreichen geben die Richtung vor und sorgen dafür, dass ihnen genehme und interessant erscheinende Forschung gefördert wird.

Und dass sie selbst und ihre Adepten dabei natürlich nicht zu kurz kommen.

Aber ist das nicht auch gut so? Gerade die Erfolgreichen haben doch an sich selbst bewiesen, was gute Forschung ist und wie man sie macht. Da sollte doch schon nichts anbrennen.

»Warum sollten diejenigen, die es im System zu etwas gebracht haben, etwas daran ändern wollen?«

Die Schattenseite eines solchen Systems ist aber, dass eine derart verfasste Organisation notwendigerweise dem Mainstream verpflichtet ist und damit zugleich eine unglaubliche Trägheit entwickelt, die sie reformunfähig macht: Warum sollten ausgerechnet die-

jenigen, die es im System zu etwas gebracht haben, irgend etwas daran ändern wollen? Dazu kommt eine Intransparenz in der Begutachtungspraxis, der bereits Juristen bescheinigt haben, dass sie rechtsstaatlichen Anforderungen nicht genügt, da Entscheidungen nicht ausreichend begründet werden und keine Widerspruchsmöglichkeiten für Abgewiesene bestehen.

Und dies bringt mich nun endlich zu den beiden eingangs erwähnten Positionspapieren. Denn vor diesem Hintergrund zeigt sich die DFG in ihnen überraschend system- und damit selbstkritisch – und entwickelt darin eine Programmatik des Systemwandels. Kurz gesagt: Vom Kern her geht es der DFG darum, die Wissenschaft transparenter und offener („Open Science“) zu machen wie auch die Bewertung von Forschern und deren Produkten – also Papers, Anträge *et cetera* – zu reformie-





## 2023 schon verplant?

Sind Ihnen normale Kalender auch nicht wissenschaftlich genug, oder haben Sie dort nicht genug Platz, um Ihre Projekte oder Vorhaben zu planen und zu managen? Das ging uns auch so. Deshalb haben wir von **HOX Life Science** den **Scientific Planner 2023** konzipiert – den etwas anderen **Kalender**.

Neben den – für einen Kalender üblichen – **Wochen-, Monats- und Jahresübersichten**, haben wir noch einige **Projektmanagement Tools** integriert, damit die Planung ganz leicht von der Hand geht.

- Wie das **Kanban Board**, zur Visualisierung der wöchentlichen Aufgaben.
- Sowie jeden Monat
  - ein **Artikel** zu einem Thema aus der Welt der Wissenschaft
  - eine Seite zur **SWOT Analyse** anstehender Projekte
  - ein **Gantt-Diagramm** zum Management der Arbeitspakete

**Jetzt auf Amazon bestellen!**



[www.hox.de](http://www.hox.de)

ren. Klar – UNESCO, EU und die League of European Research Universities (LERU) sind mit Manifesten und Deklarationen vorangegangen, und manche Länder wie die Niederlande oder Frankreich setzen hierzu bereits nationale Pläne um. Dennoch möchte man mit Schiller der DFG freudig zurufen: „Spät kommt Ihr, doch Ihr kommt! Der weite Weg entschuldigt Euer Säumen.“

---

### »Der Journal-Impact-Faktor und ähnliche ungeeignete Metriken werden gleich ganz verbannt.«

---

Besonders interessant ist das Positionspapier zum wissenschaftlichen Publizieren. Wieso sollte sich die DFG hierzu äußern, das ist doch nun wirklich Sache jeden Wissenschaftlers? Beim Studium des Papiers wird jedoch schnell klar, dass es in Wirklichkeit um viel mehr, eigentlich um alles geht. Das Papier ist ein veritables trojanisches Pferd!

Wissenschaftliches Publizieren dient der Bekanntmachung von Ergebnissen, deren Qualitätssicherung und Dokumentation sowie der Sicherung von Urheberschaft. In Letzterem wiederum versteckt sich aber die Zuschreibung von Reputation. Und Reputation ist im wissenschaftlichen System entscheidend fürs Fortkommen. Das Stipendium, die Stellenzusage, die Professur, der Antragserfolg und so weiter – alles hängt davon ab.

Das DFG-Papier bietet nun eine gründliche Propädeutik, Historie und Kritik davon, wie die Zuschreibung von Reputation über Publikationen sich in den letzten Jahrzehnten zu einem System entwickelt hat, in dem es bei der Beurteilung von Forschern zunehmend weniger auf die Inhalte von deren Forschung sowie den wissenschaftlichen oder gesellschaftlichen Impact von deren Ergebnissen ankommt als vielmehr auf die Reputation des Journals, in dem diese veröffentlicht wurden. Oftmals gar nur auf karge, damit zusammenhängende bibliometrische Zahlen wie dem Journal-Impact-Faktor (JIF), dem h-Index oder der schiereren Anzahl von Publikationen.

Das Papier kommt nach diesem theoretischen Teil zu wesentlich eindeutigeren Schlüssen und Handlungsanweisungen, als diese bisher von der DFG zu hören waren. Und die DFG kehrte auch gleich vor der eigenen Haustüre, beispielsweise änderte sie das Formular für den Lebenslauf sowie den Leitfaden für Projektanträge. Damit fördert sie unmittelbar eine inhaltlich-qualitativ fundierte wie auch eine den jeweiligen Lebens- und Karriereabschnitt stärker berücksichtigende Bewertung

wissenschaftlicher Leistung. So können Antragsteller jetzt etwa das gesamte Spektrum wissenschaftlicher Publikationsformen gleichwertig in Förderanträgen und Lebensläufen abbilden – also zum Beispiel auch Artikel auf Preprint-Servern, reine Datensätze oder Softwarepakete. Der Journal-Impact-Faktor und ähnliche ungeeignete Metriken werden gleich ganz verbannt. Womit die DFG letztlich einlöst, wozu sie sich mit der Unterzeichnung der San Francisco Declaration on Research Assessment (DORA) verpflichtet hatte.

Im kurz darauf veröffentlichten und noch druckfrischen Positionspapier „Open Science als Teil der Wissenschaftskultur“ bekennt sich die DFG meiner Ansicht nach tatsächlich klar zu Open Science. Dabei hebt sie insbesondere hervor: die Verbesserung von Forschungsprozessen, erhöhte Transparenz, gleichberechtigten Zugang zu wissenschaftlicher Information, Stärkung der wissenschaftlichen Zusammenarbeit und die Erleichterung von Innovationen durch die offene Wissenschaft. Weil sich das Dokument aber über weite Strecken mit „Herausforderungen“ befasst und zu einer „differenzierten Betrachtung“ aufruft, wurde die Positionierung der DFG bereits vielfach als halbherzig kritisiert und als Lippenbekenntnis abgetan.

In der Tat finden sich in dem Papier eine Vielzahl von Statements wie etwa:

- dass „Reformziele in Kulturwandelprozessen der Wissenschaft nicht als Selbstzweck behandelt werden sollten“;
- dass Open Science kein „Heilsversprechen oder Ideologie“ sein dürfe,
- dass „Open Science *per se* kein Garant für Forschung von höherer Qualität“ sei,
- dass die „völlige und unregulierte Transparenz aller Prozesse und Daten“ potenziell schädlich sei,
- oder dass „wo Open Science ausschließlich als Vorgabe politischer Zielsetzungen erscheint, sich Effekte ergeben könnten, die zu wissenschaftsinadäquaten Entwicklungen führen können“.

---

### »Man musste wohl die Zweifler und Bremser ruhigstellen, die es in der wissenschaftlichen Community immer noch gibt.«

---

Doch Hand aufs Herz: Es ist doch wohl selbstverständlich, dass dort, wo etwas zum reinen Selbstzweck, zur Ideologie, zum unregulierten Prozess oder zur reinen politischen Vorgabe mutiert, kein Blumentopf mehr zu gewinnen ist! Durch die Einstreuung solcher Platitüden musste man wohl vielmehr die Zweif-

ler und Bremser ruhigstellen, die es in der wissenschaftlichen Community und damit auch in der DFG immer noch gibt.

Im Übrigen gibt es tatsächlich eine Reihe von – um im DFG-Sprech zu bleiben – „Herausforderungen“. Dazu zählen etwa die Qualitätskontrolle (gilt für „Closed Science“ allerdings genauso!), mögliche infrastrukturelle Abhängigkeiten und Effekte der Kommerzialisierung von Open Science (man denke an die horrenden Open-Access-Publishing-Gebühren) – oder die Tatsache, dass zu vielen Aspekten der offenen Wissenschaft bislang Infrastrukturen und Kompetenzen fehlen, die von den Institutionen vorgehalten und von den Fördergebern finanziert werden müssten. All das steht indes auch in dem Papier.

---

### »Der Verweis auf Statements der DFG kann in universitären Gremien wahre Wunder bewirken.«

---

Was aber ist nun der Nährwert solcher Positionspapiere? Wo sie doch die meisten von uns, die wir durch die DFG selbstverwaltet werden, gar nicht lesen? Ich denke, dass man deren Wirkung nicht unterschätzen darf. Zum einen, weil sich die DFG damit selbst zur Reform verpflichtet – tatsächlich wurden erste Schritte bereits eingeleitet. Zum anderen, weil die Mitglieder der DFG damit auf die Ziele ihres Vereins eingeschworen werden. Schließlich ist man Vereinsmitglied. Und der Verweis auf Statements der DFG kann in universitären Gremien wahre Wunder bewirken.

Etablierten Wissenschaftlern scheint es wie dem Mädchen Goldlückchen im gleichnamigen Märchen zu gehen. Im Haus der drei Bären ist Goldlückchen der Brei stets „nicht zu heiß, nicht zu kalt, sondern genau richtig“. Sobald man es in der akademischen Welt geschafft hat, arbeitet man gefühlt im besten aller Systeme – und will auf keinen Fall mehr etwas daran verändern. Deshalb müssen wir dankbar sein, dass es in der Geschäftsstelle der DFG eine namenlose Menge kreativer und fortschrittlicher Köpfe gibt, die deutlich mehr machen als Förderanträge bearbeiten und Begutachtungen organisieren. Behutsam antagonisieren sie die Inertia der etablierten Wissenschaftler in den DFG-Gremien – und haben damit einen wesentlichen Anteil daran, die DFG und damit auch das akademische System in Deutschland zu reformieren.

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

Zürich

## Kompass für Krebs

Eine der größten Herausforderungen in der Tumorthherapie ist es, Krebszellen spezifisch anzusteuern. Vielleicht können Prokaryoten dabei helfen. Als zukünftige Wirkstoff-Fähren untersucht das Team um **Simone Schürle-Finke** vom Institut für Translationale Medizin der ETH Zürich Bakterien der Art *Magnetospirillum magneticum* (*Sci. Robot.*, doi.org/gq4vms). Ihr Clou: Injiziert in die Blutbahn von Mäusen können die „Mikroben des Jahres 2019“ zielgenau ins Tumorgewebe gelenkt werden. Denn in speziellen Organellen, sogenannten Magnetosomen, enthalten sie Eisenoxid-Partikel, dank

derer sie auf externe Magnetfelder reagieren. Rotierenden Magnetfeldern ausgesetzt, bohren sich die Einzeller in einer vorwärts gerichteten Drehbewegung regelrecht in Zellzwischenräume, durchdringen so die Blutgefäßwände und besiedeln Krebsgeschwüre.

Wie die bakteriellen Mikroroboter mit Wirkstoffen bewaffnet werden können, ist indes noch Gegenstand der Forschung. Erste Zellkulturtests mit Fluoreszenzfarbstoff-beladenen Liposomen laufen. Weitere Details auf *Laborjournal online*: „Tanz in den Tumor“ vom 9.11.2022. -HM-

Köln/Osnabrück

## Chaos bei Mutter Natur

Warum existieren weltweit mehrere zehn Millionen Arten? Klar, weil sie sich über Jahrmillionen kontinuierlich an wechselnde Umweltbedingungen anpassen mussten. Wären Umwelteinflüsse dagegen konstant, hielte die Evolution inne. Es stürben weder Spezies aus, noch kämen neue hinzu, richtig?

Falsch. Die Arbeitsgruppe des Kölner Zoologen **Hartmut Arndt**, unterstützt vom Osnabrücker Informatiker **Frank Hilker**, belegte, dass Populationsgrößen auch unter konstanten Bedingungen schwanken, selbst wenn sie in keinsten Weise mit Räuber- und Beutespezies sowie anderen Umweltfaktoren in Berührung kommen. Doch mehr als das: Arndts Doktoranden **Johannes Werner** und **Tobias Pietsch** ließen einzellige Eukaryoten in che-

mostatischen Zellkulturen wachsen. Wider Erwarten wuchsen oder schrumpften deren Populationen jedoch nicht kontinuierlich oder oszillierten periodisch. Stattdessen folgten die Populationsgrößen nichtlinearen Mustern, die – obwohl auf einfachen Differenzialgleichungen basierend – mathematisch nicht vorher-sagbar sind. Wie das genau aussieht, illustrieren Bifurkations-Diagramme formschön.

Was ist das Besondere daran? Es ist das erste Mal, dass deterministisches Chaos in Populationen einzelner Spezies – noch dazu anhand von realen Experimenten – nachgewiesen werden konnte (*PNAS*, doi.org/gq7v3p). Chaos scheint unentbehrlich, um die Biodiversität des Planeten zu erhalten. -HM-

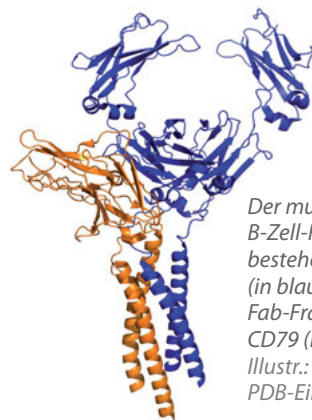
Freiburg

## Ein Leben für B-Zellen

Der B-Zell-Rezeptor besteht aus einem Membran-ständigen Immunglobulin einer der fünf Isotypen IgA, IgD, IgE, IgG oder IgM zur Antigen-Erkennung plus dem heterodimeren Transmembranprotein CD79 zur Signaltransduktion. Obwohl fundamentaler Bestandteil jedes Immunologie-Lehrbuchs war seine 3D-Struktur bisher unbekannt. Eine internationale Forschungsgruppe um den Freiburger Immunologen **Michael Reth** klärte sie jetzt per Kryo-Elektronenmikroskopie mit einer Genauigkeit von 3,3 Ångström auf (*Nature*, doi.org/gq3jgm).

Auffällig am Strukturmodell: Das CD79-Heterodimer bindet nur eine der zwei identischen IgM-Schwerketten. Das symmetrische IgM ist Teil eines asymmetrischen Proteinkomplexes. Welche zusätzlichen Proteine regulie-

ren wohl den B-Zell-Rezeptor an seiner anderen IgM-Schwerkette? Reth und Co. sind noch lange nicht fertig. -HM-



Der murine B-Zell-Rezeptor bestehend aus IgM (in blau; ohne Fab-Fragmente) und CD79 (in orange).  
Illustr.: HM/  
PDB-Eintrag 8E4C

## Corona-Club

» Als Multisystem-Erkrankung treibt SARS-CoV-2 in fast allen Organen sein Unwesen. Wäre es folglich nicht wertvoll zu wissen, welche der 29 viralen Proteine mit welchen Proteinen der 17.500 offenen Leserahmen des Menschen interagieren können? Ein internationales Konsortium unter Co-Leitung von **Pascal Falter-Braun** vom Institut für Netzwerkbiologie (INET) des **Helmholtz Zentrums München** bejahte diese Frage: Die 52 Forscher und Forscherinnen testeten 555.090 Interaktionsmöglichkeiten in Yeast-Two-Hybrid-Analysen (*Nature*, doi.org/gqzrmm). Obendrein überprüften sie, wie 19 Mutationen in neun Proteinen der Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Stämme von SARS-CoV-2 die Kontaktkarte beeinflussen. Ihr „Kontaktom“ aus etwa 200 intraviralen und Virus-Wirt-Proteininteraktionen stellen sie in der IMEx-Datenbank unter der Identifikationsnummer IM-28880 frei zugänglich zur Verfügung.

» Post-COVID betrifft auch Kinder und Jugendliche – wenn auch seltener. Dem widerspricht eine Forschungsgruppe von Erstautor **Martin Rößler** vom Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung der **TU Dresden**. Sie verglichen Gesundheitsdaten von 11.950 Kindern und Jugendlichen sowie 145.184 Erwachsenen, die sich PCR-nachgewiesen mit SARS-CoV-2 infiziert hatten, mit einer Kontrollkohorte von 750.000 nicht-infizierten Personen gleichen Alters, gleichen Geschlechts sowie mit gleichen Vorerkrankungen (*PLoS Med.*, doi.org/gq7nrm). Ihr Ergebnis: Drei Monate nach SARS-CoV-2-Infektion ist die Wahrscheinlichkeit für Gesundheitsprobleme bei Kindern um 30 Prozent, bei Erwachsenen um 33 Prozent erhöht. Trotz ähnlicher Inzidenzrate zeigen Kinder allerdings andere Symptome als Erwachsene: Sie litten am stärksten unter Unwohlsein und Erschöpfung, Husten sowie Hals- und Brustschmerzen. Bei Erwachsenen dominierten Geruchs- und Geschmacksstörungen, Fieber und Atemnot. Eine Einschränkung gibt es: Die Gesundheitsdaten stammen aus dem ersten Halbjahr 2020, als nur der SARS-CoV-2-Wildtyp grassierte und noch niemand geimpft war. Ob die Ergebnisse daher auch auf aktuelle Virus-Varianten und Impfstatus übertragbar sind? -HM-

# SARS-CoV-2 lässt Immunsystem entgleisen

**FREIBURG:** Bei manchen COVID-19-Patienten gerät das Immunsystem aus der Balance. Die überschießende Immunreaktion erinnert an diejenige, die man von einigen Autoimmunerkrankungen kennt. Maßgeblich daran beteiligt sind Immunkomplexe, die ein Freiburger Forschungsteam mit einem speziellen Test nachweisen kann.

Ein gut funktionierendes Immunsystem trägt dazu bei, SARS-CoV-2 in Schach zu halten. Doch manchmal funktioniert irgendetwas nicht, die Betroffenen werden sehr schwer krank. Im ersten Pandemiejahr, also bevor es Impfungen oder Therapieempfehlungen gab, landeten viele solcher Patienten im Krankenhaus – oft auf der Intensivstation. Schnell stellte sich heraus, dass in diesen Fällen das Immunsystem pathologisch aktiv und die von der Infektion ausgelösten Entzündungsreaktionen viel zu heftig waren.

Auch an der Universitätsklinik Freiburg im Breisgau lagen Anfang 2020 Infizierte mit genau solchen Symptomen auf der Intensivstation. Für die Betroffenen war das ein schweres Schicksal, viele verstarben. Für die Forschung aber bot sich eine einzigartige Gelegenheit. „Wir konnten nämlich von dem Zeitpunkt an, da diese Menschen in die Klinik kamen, also einige Tage nach Symptombeginn, bis zu ihrer Entlassung beziehungsweise ihrem Versterben den Status ihres Immunsystems verfolgen“, berichtet Valeria Falcone vom Institut für Virologie der Uniklinik Freiburg.

## Eine Frage der Balance

Normalerweise wird bei einer Infektion das Immunsystem durch aktivierende und inhibitorische Prozesse sehr genau kontrolliert. Zu den wichtigsten Molekülen, die die Aktivität der Abwehr in der Waage halten, gehören Fc-gamma-Rezeptoren (FcγR). Sie sitzen auf der Oberfläche von Immunzellen, binden die konstanten Fc-Regionen von Antikörpern

und modulieren dadurch die Abwehrreaktion. Zu dieser Gruppe von Rezeptoren gehört FcγRIII, auch als CD16A bekannt. FcγR aktivieren die Immunantwort, wenn sie zellgebundene und lösliche Immunkomplexe (soluble immune complex, sIC) binden können. Solche löslichen Komplexe bestehen aus mehreren IgGs, die an einzelne Antigene gebunden sind. Man kann sie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Viruserkrankungen finden, beispielsweise solchen mit HIV- oder Hepatitis-C-Infektionen. Aufgrund korrelativer Befunde vermutet man außerdem, dass vorangegangene Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus oder Cytomegalieviren Autoimmunerkrankungen sowie das chronische Erschöpfungssyndrom auslösen können.

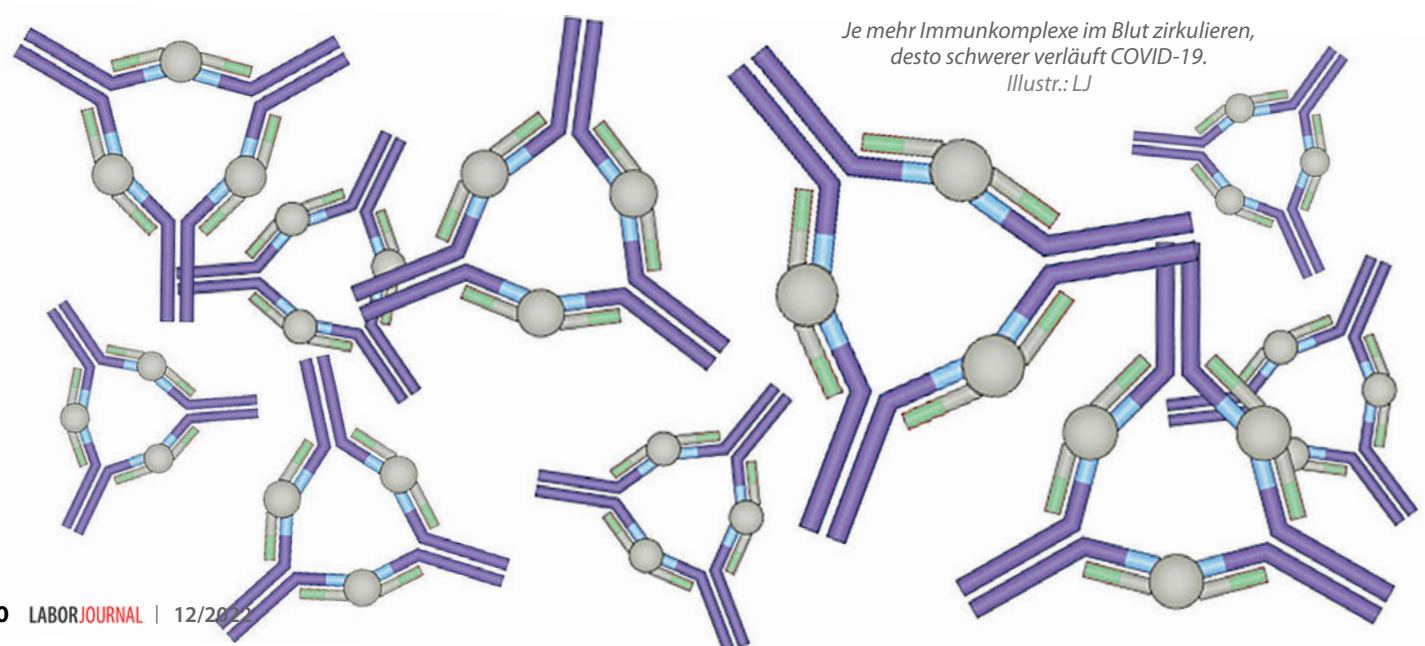
Um die durch diese Rezeptoren vermittelte Aktivierung von Immunzellen während einer Autoimmunerkrankung qualitativ und quantitativ bestimmen zu können, hatten Forscher und Forscherinnen der Universität Freiburg ein zellbasiertes Testsystem entwickelt (*EMBO Mol Med*, doi.org/jnd8). „Unser Test ist ein Reporterzellsystem“, erklärt Philipp Kolb. „Er misst die Reaktion von Immunzellen über die Fc-Rezeptoren in Abhängigkeit von der Menge der Immunkomplexe in der Blutprobe. Da die Rezeptoren die Immunantwort amplifizieren, ist unser Test eintausendmal empfindlicher als kommerzielle Tests, die lediglich die Präsenz von Immunkomplexen messen. Wir stellen also nicht nur fest, ob Immunkomplexe vorhanden sind, sondern auch, ob und wie stark sie die Immunzellen tatsächlich aktivieren.“

Als die Rheumatologen der Freiburger Uniklinik berichteten, dass die bei schweren COVID-19-Fällen beobachtete Hyperinflammation der systemischen Entzündung einiger Autoimmunerkrankungen ähnelt, wurden die Virologen hellhörig. Sie begannen daraufhin, das Blut von COVID-19-Patienten systematisch nach löslichen Immunkomplexen zu durchforsten, die wie erwähnt auch bei Autoimmunerkrankungen eine zentrale Rolle in der Pathogenese spielen (*Nat. Commun*, doi.org/jnd9).

## Maß für die Erkrankungsschwere

Die Freiburger COVID-19-Kohorte bestand aus 27 kritisch, 14 schwer und 28 mild Erkrankten sowie 30 gesunden Blutspendern. „Im Blut der sehr kranken Personen zirkulierten viel mehr reaktive Immunkomplexe als im Blut von Gesunden oder von Patienten mit milden Symptomen“, fasst Sebastian Giese das Ergebnis der Untersuchungen zusammen, die er mit Jakob Ankerhold vornahm. Von den 35 Personen mit einer hohen Zahl an Immunkomplexen verstarb etwa die Hälfte; von den 21 Patienten, bei denen keine oder wenig sICs im Blut zirkulierten, waren es nur zehn Prozent. „Wir konnten damit zeigen, dass die Schwere der Erkrankung mit der Menge an löslichen Immunkomplexen korreliert“, so Giese. „Dieses Muster fanden wir übrigens auch bei Patienten mit systemischem Lupus.“

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass das Virologie-Team bei Patienten mit anderen respiratorischen Erkrankungen,





Philipp Kolb, Valeria Falcone und Sebastian Giese (v.l.n.r.) charakterisieren IgG-Komplexe, die über eine Aktivierung von Fcγ-Rezeptoren schwere Verläufe von COVID-19 auslösen. Foto: Institut für Virologie

beispielsweise Influenza, keine Immunkomplexe nachweisen konnte. Da fragt man sich: Warum aktiviert ausgerechnet SARS-CoV-2 die Immunantwort in einer derart schädlichen Weise? Kann man dies vielleicht über die Art der Antikörper in den Immunkomplexen erklären? „Wir fanden keine IgGs gegen SARS-CoV-2-Bestandteile in diesen Immunkomplexen“, sagt Falcone. „Tatsächlich konnten wir die Immunkomplexe teilweise schon vor dem Auftreten viruspezifischer Antikörper nachweisen. Die Infektion selbst scheint also die heftige Immunreaktion mit der Bildung von Immunkomplexen auszulösen, erst daraufhin bilden sich Antikörper gegen das Virus. Deshalb nehmen wir an, dass Autoantikörper in den Komplexen stecken. Wir wissen aber noch nicht, welche es sind.“

## Erwachte Autoimmunität

Diese Annahme wird von Befunden anderer Arbeitsgruppen gestützt, die im Blut von COVID-19-Patienten freie Autoantikörper gegen verschiedene Cytokine wie etwa Platelet-Faktoren und Interferone sowie gegen Komplement-Moleküle, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sowie gegen Bestandteile des Zellkerns fanden. Gerade Letztere, sogenannte anti-nukleäre Antikörper (ANA) und anti-ENA (extrahierbare nukleäre Antigene), sind typisch für rheumatische Autoimmunerkrankungen. Offensichtlich gibt es einen Zusammenhang zwischen einem pathologisch aktiven Immunsystem, SARS-CoV-2 und Sympto-

men, die auch bei Personen mit Autoimmunerkrankungen auftreten.

Warum aber „überdreht“ das Immunsystem nicht bei allen mit SARS-CoV-2 infizierten Personen, sondern nur bei einigen? Auch dazu haben die Freiburger eine Theorie. Vermutlich bildet jeder Mensch im Verlauf seines Lebens Autoantikörper. Normalerweise entfernen Fresszellen diese pathologischen Gebilde. Manchmal kann das aber zum Ausbruch einer Autoimmunerkrankung führen, die kann sich aber auch wieder zurückbilden. Das kennt man beispielsweise von Personen mit Alopecia – einer Form von Haarausfall, die von Entzündungsreaktionen ausgelöst wird. Typischerweise fallen die Haare kreisrund aus, in vielen Fällen wachsen die Haare aber wieder nach. Giese: „Wir nehmen an, dass eine SARS-CoV-2-Infektion – aus welchen Gründen auch immer – bei prädisponierten Personen diese latente, schlafende Autoimmunität über eine Barriere hebt und deren Immunsystem dann so heftig reagiert, wie wir es beobachten.“

Das Team entdeckte außerdem, dass das hyperaktive Immunsystem auch die Antikörper gegen virale N- und S-Antigene verändert: Sie verlieren den Zucker Fucose. Diese Afucosylierung ist eine für schwere, entzündliche Reaktionen typische Signatur an Antikörpern. Kolb: „Durch die Afucosylierung wird das Immunsystem noch stärker aktiviert. Als Folge werden noch mehr Gefäße und Gewebe geschädigt, was wiederum die Entzündungsreaktion verstärkt. So entsteht ein Teufelskreis, den man medikamentös unterbrechen muss.“ Dies

gelingt teilweise mit Corticosteroiden – weswegen hospitalisierte COVID-19-Patienten heute standardmäßig damit behandelt werden.

Die Untersuchungen hatte das Team zu Beginn der Pandemie vorgenommen. Falcone: „Auch jetzt machen wir Analysen, wenn auch nicht systematisch. Dabei beobachten wir, dass der Anteil der Personen mit Immunkomplexen sinkt. Am Anfang der Pandemie hatten 80 Prozent der schwer Erkrankten auf der Intensivstation lösliche Immunkomplexe im Blut, inzwischen sind es nur noch halb so viele. Woher das kommt, ob es ein Resultat von bereits eingeleiteten Therapien, der neuen Varianten oder gar der Impfungen ist, wissen wir allerdings noch nicht.“

Einen sehr wichtigen Befund hinsichtlich der Impfungen will die Biologin an dieser Stelle allerdings noch hervorheben: „Bei Impfungen haben wir keine Immunkomplexe gefunden. Sie bilden sich also tatsächlich als Reaktion auf eine echte Infektion, nicht auf eine Impfung.“ Warum sie das betont? Menschen mit dem Post-Vakzine-Syndrom haben ähnliche Symptome wie solche mit Long-COVID-Syndrom. „Weil eine Impfung die Vermehrung des Virus bei einer nachfolgenden Infektion bremsen kann, entstehen weniger Schäden an Zellen und Organen. Es könnte sein, dass somit eine ‚schlafende‘ Autoimmunität erst gar nicht geweckt wird.“ Folglich scheint insbesondere ein gut ausbalanciertes Immunsystem der Schlüssel dafür, eine COVID-19-Erkrankung gut zu überstehen.

Karin Hollricher

# In Gelb reift es sich besser

JENA: Während ihrer Entwicklung bildet die einzellige Amöbe *Dictyostelium discoideum* vielzellige Verbände. Ein Team um den Chemiker Pierre Stallforth hat einen Naturstoff identifiziert, der den Vorgang mitsteuert.

Unzählige kleine Zellen wuseln unter dem Mikroskop. Plötzlich, wie durch ein lautloses Kommando, streben die Zellen aufeinander zu, verschmelzen und bilden einen zunächst unförmigen Blob. Die formlose Zellmasse erhebt sich auf einem dünnen Stiel und erinnert entfernt an eine Kugel mit einem Nuckelaufsatz. Auch wenn es so klingen mag: Die hier geschilderten Vorgänge entspringen keineswegs einem Alien-Blockbuster. Auch das Wesen, das hier seine eindrucksvolle Metamorphose vollzieht, ist kein Exot. Es handelt sich um die viel studierte Amöbe *Dictyostelium discoideum* und ihren normalen Entwicklungszyklus.

Dass man auch gut erforschten Modellorganismen neue Erkenntnisse entlocken kann, zeigen die Forschungsgruppen von Pierre Stallforth und Falk Hillmann am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie in Jena nun in ihrer kürzlich erschienenen Studie (PNAS. doi.org/gq3h82). Die Arbeitsgruppe um Stallforth, Abteilungsleiter am Jenaer Leibniz-Institut und Professor für bioorganische Chemie und Paläobiotechnologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, sowie Falk Hillmann, mittlerweile Professor für Biochemie/Biotechnologie an der Hochschule Wismar, interessieren sich jedoch weniger für den komplexen Lebensstil der Amöbe, sondern für ihr Jagdverhalten. *Dictyostelium* ist nämlich ein geschickter Bakterienfresser. „Unsere Gruppe hat sich bis vor etwa zwei Jahren hauptsächlich mit Räuber-Beute-Beziehungen beschäftigt – und da ist *Dictyostelium* ein sehr guter Modellorganismus“, erzählt Rosa Herbst, Co-Erstautorin der PNAS-Studie. Dafür gibt es viele Gründe.



Stolz auf ihr PNAS-Paper: Rosa Herbst, Markus Günther und Christin Reimer (v.l.n.r.) vom Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie. Foto: Stallforth

Der Schleimpilz ist genetisch gut charakterisiert und manipulierbar, zudem hat sich über die Jahre eine sehr große und offene wissenschaftliche Community aufgebaut, die sich mit *Dictyostelium* beschäftigt.

## Schleimige Bakterienjäger

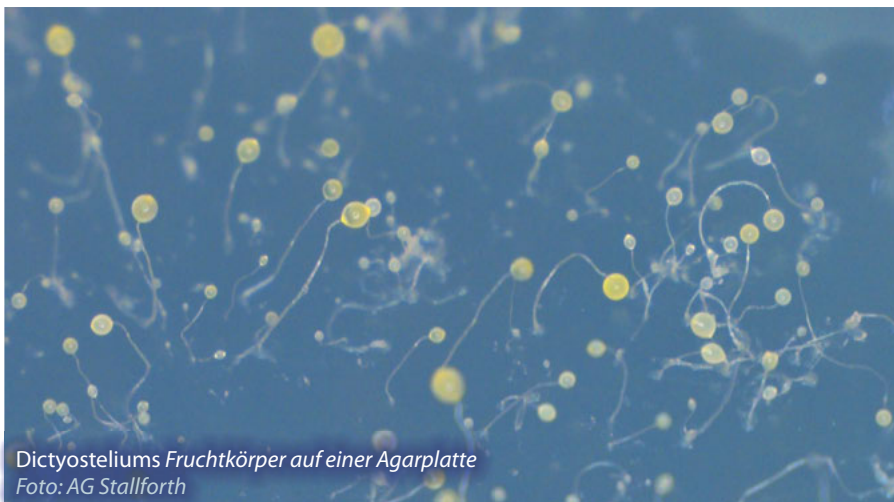
Doch worum handelt es sich bei *Dictyostelium discoideum* eigentlich genau? Entdeckt wurden Vertreter der Gattung *Dictyostelium* bereits 1869 durch den deutschen Botaniker Oscar Brefeld. Ihre pilzähnliche Morphologie ließ Brefeld eine Verwandtschaft mit den Pilzen vermuten. Aufgrund ihrer schleimigen Oberfläche etablierte sich bald der irreführende Name „Schleimpilz“ für Organismen dieser Gattung. Erst elf Jahre später klärte der französische Botaniker Philippe Édouard Léon Van Tieghem

auf, dass sich während ihres Entwicklungszyklus einzellige, eukaryotische Amöben zu einem mehrzelligen Organismus zusammenfinden. Im Jahre 1935 beschrieb Kenneth Raper, ein US-amerikanischer Mykologe, schließlich erstmals die Spezies *Dictyostelium discoideum*, die sich kurz darauf als Modellorganismus für diverse biologische Fragestellungen etablierte. Raper war es auch, der die eingangs beschriebene Transformation der Amöben erstmals auf Zelluloid bannte. Das intelligent anmutende Verhalten der Mikroorganismen während der Ausbildung ihrer mehrzelligen Form – auch soziale Amöbe genannt – ist eine Reaktion auf akuten Nahrungsmangel. Dabei verschmilzt eine Vielzahl der einzelligen Amöben zu einem Fruchtkörper, dem Sporokarp. Dessen mit Sporen gefüllte kugelförmige Verdickung, der sogenannte Sorus, platzt bei einer leichten Berührung und schleudert die Sporen in die Umwelt. Daraus schlüpfen dann wieder Amöben, die an ihrem neuen Lebensort auf Bakterienjagd gehen.

## Komplex: Prozess und Steuerung

„Wir begannen uns zuerst dafür zu interessieren, welche Stoffe die Beute der Amöben produziert, um sich vor dem Fressfeind zu schützen“, erinnert sich Markus Günther, ebenfalls Co-Erstautor des PNAS-Papiers. „Von dort aus haben wir uns dann das Arsenal der Amöben angeschaut, denn die reagieren natürlich auf die Verteidigung ihrer Beute.“

So stieß die Gruppe schnell auf die Stoffgruppe der Polyketide, eine vor allem von Mikroorganismen produzierte heterogene Sub-



*Dictyostelium*s Fruchtkörper auf einer Agarplatte  
Foto: AG Stallforth



stanzklasse, zu der auch medizinisch relevante Naturstoffe wie Tetracyclin oder Erythromycin gehören. „*Dictyostelium* allein verfügt über 40 Gene, die für eine Polyketidsynthese codieren“, erklärt Stallforth. Deren Produkte erfüllen in Mikroorganismen und niederen Eukaryoten oft wichtige Steuerungsfunktionen. Als besonders Steuerungs-intensiven Prozess identifizierten die Jenaer den komplexen Lebenszyklus der sozialen Amöbe. Insbesondere die Bildung des Fruchtkörpers und die Reifung der Sporen erfordert ein korrektes Timing, so der Biochemiker. Die Gruppe kategorisierte die 40 Polyketidsynthese-Gene zunächst nach ihrer zeitlichen Aktivität während der Fruchtkörperbildung. Aufgrund ihres Expressionsprofils und hohen Transkriptionslevels in der mittleren bis späten Entwicklungsphase des mehrzelligen Fruchtkörpers kristallisierte sich die Polyketidsynthese PKS5 als interessanter Kandidat heraus.

Um dann sicherzustellen, dass PKS5 tatsächlich in die Steuerung der Fruchtkörperbildung involviert ist, schalteten Stallforth und Co. das Gen mittels CRISPR/Cas aus. Dabei ließen sich schnell Unterschiede zwischen dem Wildtyp und dem *pks5*-defizienten Organismus erkennen, wie Herbst beschreibt: „Uns ist aufgefallen, dass die Kapsel der Deletionsmutante nicht gelb ist, wie wir es sonst beim Wildtyp beobachten.“ Zudem fanden die Jenaer vermehrt leere Sporenhüllen im Sorus, was auf einen verfrühten Schlupf der Amöben hindeutete. Brachten sie das Gen daraufhin wieder extrachromosomal in den Organismus ein oder reparierten das defekte Gen der Deletionsmutante durch CRISPR/Cas-Editierung, bildeten sich wieder gelbe Kapseln und der Schlupf verlief genau nach Zeitplan.

### Die Nadel im Heuhaufen

Als das Amöben-Team alle Puzzlestücke zusammensetzte, bestätigte sich die anfängliche Vermutung, dass PKS5 eine entscheidende Rolle im Entwicklungszyklus von *Dictyostelium*

um spielt. „Das war wirklich die Meisterleistung der Co-Erstautoren Markus Günther, Christin Reimer und Rosa Herbst, die Funktion dieser Polyketidsynthese und ihre physiologische Relevanz zu identifizieren“, erklärt Stallforth.

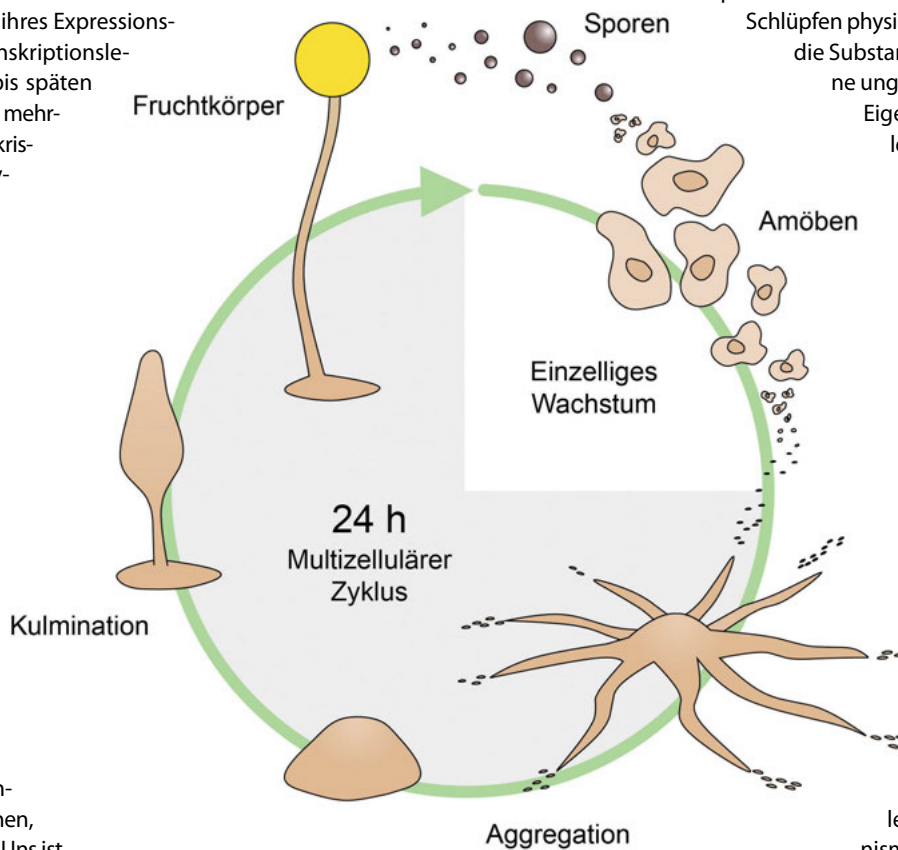
Die Isolation des von der Polyketidsynthese 5 produzierten Polyketides erwies sich jedoch als Herausforderung, wie Herbst ausführte: „Diese Stoffe werden nur in geringen Konzentrationen vom Organismus produziert. Davon dann ausreichende Mengen für eine chemische Charakterisierung zu isolieren, ist das größte Nadelöhr.“ Mit einem Trick gelang

sionsmutante verglichen und die Substanz so identifiziert.“ Dass sie auf dem richtigen Weg waren, erkannte das Team an einem hervorstechenden Merkmal des isolierten Polyketides: „Die aufgereinigte Substanz hatte eine intensiv gelbe Farbe“, erinnert sich Herbst. In *In-vitro*-Experimenten konnte die Gruppe um Stallforth dann auch die Funktion des isolierten Polyketides namens Dictyoden B bestätigen. „Wir haben Sporen in der Petrischale mit dem Polyketid inkubiert und festgestellt, dass so die Keimung der Sporen unterbunden wird.“ Wie genau das Polyketid diese Wirkung entfaltet, ist jedoch noch nicht klar. Günther: „Eine plausible Vermutung ist, dass Dictyoden B das Schlüpfen physikalisch unterbindet.“ So sei die Substanz chemisch betrachtet eine ungesättigte Fettsäure, die die Eigenschaften der Sporenhülle beeinflussen könne. Zudem absorbiert der Stoff UV-Licht, was auch eine Steuerung durch Sonnenlicht denkbar macht.

### Funktion im Fokus

Die Studie zeigt erstmals, dass die Steuerung der Fruchtkörperbildung robuster ist, als vermutet. „Der ganze Prozess ist offenbar sehr redundant gestaltet. Hier darf auch nichts schiefgehen, denn sonst leidet die Fitness des Organismus enorm“, fasst Stallforth zusammen. Zudem etablierte die Arbeit der Jenaer einen neuen Ansatz in der Naturstoff-Forschung, der sich eher auf die ökologische und physiologische Funktion der Substanzen konzentriert als auf ihre potenzielle Nutzung. In nächster Zeit will die Gruppe um Stallforth nach den Funktionen der weiteren Polyketide von *Dictyostelium* fahnden. Auch die Synthesewege der Substanzen sind noch nicht völlig verstanden. Dabei möchten die Forscher und Forscherinnen vor allem Grundlagen schaffen, wie Stallforth abschließend erklärt: „Wir sind nicht auf der Suche nach einer Anwendung für die Naturstoffe. Mit diesem Ansatz findet man oft nur ähnliche Verbindungen zu denen, die wir bereits kennen. Uns geht es darum, die Substanzen in ihrem Umfeld besser zu verstehen.“

Tobias Ludwig



Der Lebenszyklus von *Dictyostelium discoideum*. Illustr.: AG Stallforth

es der Gruppe um Hillmann jedoch, die Polyketidasubstanz zu verbessern: Sie brachten das *pks5*-Gen zusätzlich auf einem extrachromosomalen Vektor in die Zellen ein und erhöhten dessen Expression durch die Verwendung des starken *actin15*-Promoters. Doch auch mit einer erhöhten Produktionsrate glich die Identifikation der von PKS5 produzierten Substanz der Suche nach der sprichwörtlichen Nadel im Heuhaufen, wie Markus Günther einwirft: „Man hat keine Möglichkeit, vom Gen oder der Struktur des Enzyms auf das Produkt zu schließen. Wir haben also die Polyketid-Profile der *pks5*-Deletions-Mutante mit der Überexpres-

# Auf die Spur gebracht

**BONN:** Die Schlagkraft des Immunsystems hängt auch von seiner Geschwindigkeit ab. So müssen dendritische Zellen im Ernstfall möglichst schnell zum nächsten Lymphgefäß gelangen. Dafür arbeiten sie mit einem Trick, den Forscher bisher nur von Krebszellen kannten.

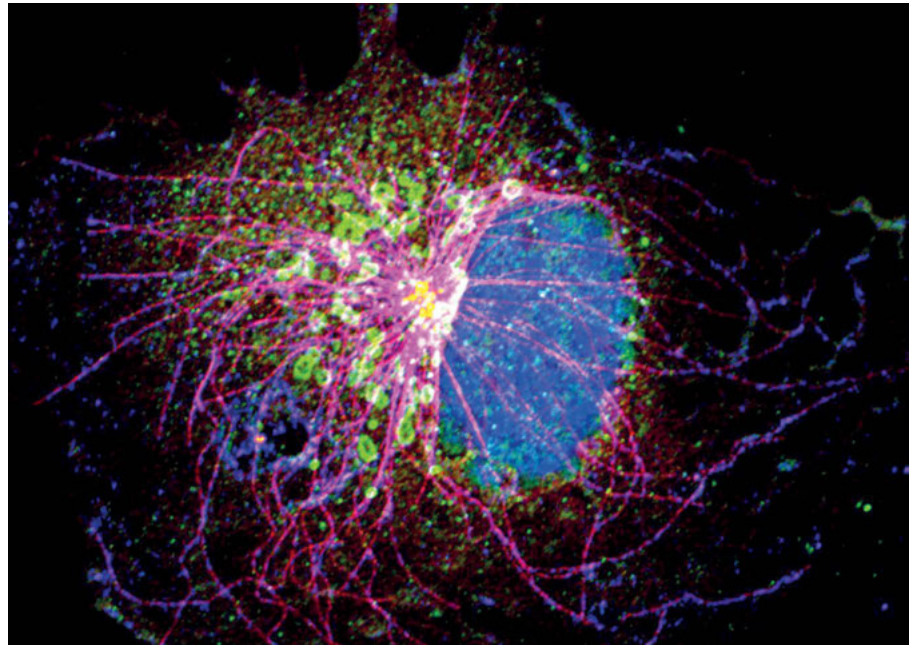
Mikrotubuli als Bestandteil des Zellskeletts sind die Garanten für eine korrekte Zellteilung. Sie bilden den Spindelapparat, der die homologen Chromosomen beziehungsweise die Chromatiden auf die beiden Tochterzellen verteilt. Das Wachstum der Mikrotubuli wird von einem speziellen Zellorganell organisiert, dem Centrosom, das auch als MTOC (*microtubule organizing center*) bezeichnet wird und aus zwei zylinderförmigen Centriolen besteht, die in einer Proteinmatrix eingebettet sind. Die Spindel wird zwischen zwei Centrosomen aufgespannt, die sich jeweils an den beiden Zellpolen befinden und bei der Zellteilung auf die Tochterzellen verteilt werden. In der DNA-Synthesephase des Zellzyklus verdoppelt sich das Centrosom parallel zur Verdopplung der Chromatiden, um für die nächste Zellteilung erneut eine Spindel ausbilden zu können. Dazu wächst aus jeder Mutter-Centriole eine Tochter-Centriole aus.

Eine gesunde Zelle, die sich nicht teilt, hat also immer nur ein Centrosom, bringt es Eva Kiermaier auf den Punkt. Die Biochemikerin, die 2017 mit dem NRW-Rückkehrprogramm aus Österreich ans Life & Medical Sciences Institut (LIMES) der Universität Bonn gewechselt ist, forscht dort an der Schnittstelle zwischen Tumor- und Immunbiologie. „Zellen mit mehr als einem Centrosom in der Interphase kennt man mit Ausnahme von multiciliären Zellen nur von Krebszellen“, erklärt Kiermaier und fügt hinzu: „Metastasierende Tumoren enthalten besonders viele Centrosomen.“

## Hochmobile Immunzellen

Das „Dogma des *einen* Centrosoms“ wird nun allerdings von neuen Forschungsergebnissen der Kiermaier-Gruppe infrage gestellt (*J. Cell Biol.*, doi.org/gq2qfj). Hierzu trug ein Zufallsfund bei, wie die Arbeitsgruppenleiterin erzählt: „Wir haben bei nicht mehr teilungsaktiven dendritischen Zellen einige mit doppeltem Chromosomensatz gefunden. Das deutete auf eine Störung des Zellzyklus hin.“

Für Kiermaier war das die Chance, die Forschungsthemen aus ihrer Doktoranden- und Postdoc-Zeit zusammenzubringen: den Zellzyklus und die Zellmigration. Ersteren hat die Tumorbiologin während ihrer Doktorarbeit am Institut für Molekulare Pathologie der Universität Wien erforscht, die Migration kam in der Postdoc-Zeit hinzu. „Meine Postdoc-Zeit ha-



Die Färbung mit spezifischen Antikörpern illustriert prachtvoll: Dendritische Zellen transportieren Vesikel (grün) vom Centrosom (gelb) über Mikrotubuli (magenta) weg vom Zellkern (blau) in die Zellperipherie, um ihre Sekretion vorzubereiten. Airyscan-Bild: AG Kiermaier

be ich in der Gruppe von Michael Sixt am Institute of Science and Technology (IST) Austria in Klosterneuburg verbracht, weil ich wieder mit Säugerzellen arbeiten wollte“, erinnert sich Kiermaier. In Klosterneuburg kam sie auch mit Immunzellen in Berührung, die zu den schnellsten Zellen im Körper gehören. Für die Fortbewegung benötigen sie Mikrotubuli, wodurch eine Verbindung zu Kiermaiers vorheriger Zellzyklusforschung gegeben war. „Mikrotubuli geben bei der Zellmigration die Wanderungsrichtung vor“, erklärt die Forscherin, die in Bonn weiterhin mit Immunzellen, insbesondere dendritischen Zellen, arbeitet.

Die sternförmigen dendritischen Zellen bilden eine Schnittstelle zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem: Selbst Teil des angeborenen Immunsystems sind sie als professionelle Antigen-präsentierende Zellen darauf spezialisiert, T-Zellen zu aktivieren. Sie sind überall im Körper anzutreffen, in hoher Dichte vor allem in Geweben mit Barrierefunktion, die direkt mit der Umwelt in Kontakt kommen. Dort erkennen sie Antigene, nehmen diese auf, prozessieren sie und präsentieren die Bruchstücke auf MHC-Molekülen. Mit dieser Fracht wandern sie in die Lymphknoten, wo sie auf cytotoxische T-Zellen treffen und diese aktivieren.

Um eine schlagkräftige Immunantwort auslösen zu können, müssen dendritische Zellen deshalb möglichst effizient in die lymphatischen Gefäße einwandern können, um von dort die Lymphknoten zu erreichen, in denen die Aktivierung der T-Zellen stattfindet. „Dendritische Zellen sind hochmobil und sehr anpassungsfähig“, bestätigt Kiermaier. Dabei unterscheidet sich ihre Fortbewegungsweise von der anderer mobiler Körperzellen wie beispielsweise Fibroblasten. Auf einem Epithel nutzen sie Integrine und „krabbeln“ damit vorwärts. Im dreidimensionalen Raum hingegen zeigen sie eine schnelle, amöboide Fortbewegungsweise, die unabhängig von Integrinen funktioniert und die es ihnen sogar ermöglicht, sich durch enge Poren zu quetschen. Voraussetzung dafür ist, dass sie zwei unterschiedliche Pole ausbilden: Ein Aktin-reiches Lamellipodium wird wie ein Füßchen vorgestreckt; am Hinterende, dem zurückziehenden Uropod, konzentriert sich das Mikrotubuli-Gerüst mit dem Centrosom.

## Zu viele Centrosomen

Und genau bei diesen dendritischen Zellen konnte Kiermaiers Team eine Centrosomenvermehrung nachweisen. Für die Versuche nutzte

das Forschungsteam unreife dendritische Zellen aus dem Knochenmark von Mäusen und löste bei ihnen durch die Gabe eines Antigens – Lipopolysaccharid aus der Zellhülle gramnegativer Bakterien – die Reifung aus. Die reifen Zellen waren nun in der Lage, zu migrieren und naive T-Zellen zu aktivieren. „Indem wir einen bestimmten Mausstamm mit einem GFP-markierten Markerprotein verwendeten, konnten wir in diesen Zellen die Centrosomen sichtbar machen“, erläutert Kiermaier. „Wir waren überrascht, als wir bei rund 30 Prozent der Zellen mehr als ein Centrosom nachweisen konnten.“ Experimente mit dendritischen Zellen aus unterschiedlichen Barriereorganen bestätigten das Ergebnis. „Wir werden oft gefragt, warum vor uns noch niemand diese Beobachtung gemacht hat“, wundert sich auch die Forscherin. „Wir vermuten, dass es daran liegt, dass Centrosomen meist mit Antikörpern gefärbt werden und man dabei am Rande der Auflösungsgrenze von konventioneller Lichtmikroskopie arbeitet.“ Außerdem sind Immunzellen in der Regel nicht adhären und dementsprechend schwer mit dem Lichtmikroskop zu beobachten.

Da reife dendritische Zellen ausdifferenziert sind, ist es unwahrscheinlich, dass sich die zusätzlichen Centrosomen auf aktive Zellteilung zurückführen lassen. Dazu passt, dass das Forschungsteam keine zellulären Marker für die S-Phase und den G2-M-Übergang nachweisen konnte. Stattdessen deuteten die Marker auf einen Arrest in der G1-Phase hin. Diese liegt allerdings zeitlich vor der DNA-Duplikation. Doch auch hierfür hat die Biochemikerin eine Erklärung: „Im Mikroskop können wir beobachten, dass bei Zellen mit doppeltem Chromosomensatz die Zellteilung scheitert. Die Zellen verdoppeln die DNA und leiten die Teilung ein, fallen aber wieder in sich zusammen. Der Zellzyklus wird dann in der folgenden G1-Phase arretiert.“

Eine statistische Auswertung bestätigte das Ergebnis: „Wenn wir uns unreife dendritische Zellen anschauen, befinden sich diese in allen Phasen des Zellzyklus. Nach der Aktivierung befinden sich dagegen 99 Prozent in der G1-Phase.“ Für die Forscherin ergibt das Sinn: „Die Mitose ist sehr kostspielig. Wenn dendritische Zellen ein Antigen entdeckt haben, ist nur noch dessen Beseitigung wichtig. Deshalb wird die sehr kostspielige Mitose gestoppt.“ Weniger einleuchtend war, warum auch manche Zellen mit einfachem Chromosomensatz mehrere Centrosomen ausgebildet hatten. „Der Duplikationszyklus der Centrosomen ist noch nicht im Detail verstanden, aber es ist bekannt, dass bestimmte Kinasen dabei eine Rolle spielen. Bei Krebszellen werden diese oft überexprimiert“, so Kiermaier. Diese Polo-like-Kinasen (PLKs) sorgen da-

für, dass aus einer Mutter-Centriole mehrere Tochter-Centriolen entstehen können. Und tatsächlich konnten die Bonner zeigen, dass PLK2 nach der Aktivierung der dendritischen Zellen verstärkt exprimiert wird und dass die Hemmung des Enzyms den Anteil an Zellen mit mehr als zwei Centriolen sinken lässt.

## Schneller vor Ort

Welchen Vorteil haben die zusätzlichen Centrosomen nun für die dendritischen Zellen? Um diese Frage beantworten zu können, verglichen die Forscher das Wanderungsverhalten von diploiden Zellen mit einem und mit zwei Centrosomen miteinander. Letztere waren zwar etwas schneller als Zellen mit nur einem Centrosom. Vor allem aber bewegten sie sich gerichtet, sie hielten also die Spur besser und konnten damit in gleicher Zeit eine größere Strecke zurücklegen. Eine gezielte Zerstörung der überzähligen Centrosomen mithilfe eines Lasers führte dazu, dass die Zellen wieder öfter die Bewegungsrichtung wechselten.

Gemeinsam mit Stefan Wieser, den Kiermaier von ihrer Zeit am IST Austria kannte, modellierten die Bonner die Abstände der Lymphgefäße im Gewebe und berechneten dann, wie lange die beiden Zellpopulationen brauchen würden, um die Lymphknoten zu erreichen. „Dabei haben wir starke Unterschiede gefunden“, freut sich Kiermaier. „Zellen mit nur ei-

nem Centrosom haben mehrere Stunden länger gebraucht, bis sie in den lymphatischen Gefäßen ankamen.“ Sogar auf ihre Fähigkeit, naive T-Zellen zu aktivieren, hatten die zusätzlichen Centrosomen einen positiven Einfluss. Ein Grund dafür ist wohl, dass sie vermehrt Cytokine ausscheiden – über Vesikeltransport, der ebenfalls Mikrotubuli benötigt. Den Einfluss der Centrosomen auf die Interaktionen zwischen T- und dendritischen Zellen möchte Kiermaier künftig weiter untersuchen.

Die neuen Erkenntnisse sorgen aber nicht nur für Begeisterung. Denn viele Krebsmedikamente greifen in die Organisation der Mikrotubuli ein. Möglicherweise hemmen sie dadurch auch die dendritischen Zellen. „Krebszellen mit mehreren Centrosomen können sich nur teilen, weil sie die Centrosomen zu Clustern zusammenfassen“, erklärt Kiermaier. „Löst man das Clustern durch Medikamente auf, so kann sich keine Spindel mehr ausbilden und die Zelle kann sich nicht mehr teilen. In unseren Versuchen hemmten diese Wirkstoffe auch die Migration der dendritischen Zellen.“ Im Moment schauen die Wissenschaftler deshalb, ob sie bei den am Clustern beteiligten Faktoren Unterschiede zwischen Krebszellen und dendritischen Zellen finden. Vielleicht lassen sich durch diese Erkenntnis zukünftige Krebsmedikamente noch verträglicher machen.

Larissa Tetsch



Gruppenbild mit den Erstautorinnen des JCB-Papers: Anni Weier (2.v.l.) und Mirka Homrich (2.v.r.)  
Foto: AG Kiermaier



## Stichwort des Monats

# Bakterielle Genotoxine

Unter den Mikroorganismen tummeln sich ein paar Schurken, die schädliche Substanzen herstellen. Denken wir beispielsweise an das Botulinumtoxin aus *Clostridium*, das als eines der stärksten Gifte überhaupt gilt. Andere Bakterien produzieren Stoffe, die DNA schädigen. 2016 hatte Teresa Frisan vom Karolinska-Institut in Stockholm für einen Review-Artikel zu zwei Gruppen bakterieller Genotoxine recherchiert und deren Wirkmechanismen zusammengefasst (*Biochim Biophys Acta.*, doi.org/f3vhdg).

Zum einen ging es um die Cytolethal Disrupting Toxins (CDT), hergestellt von einigen gramnegativen Bakterien, etwa aus den Gattungen *Aggregatibacter*, *Helicobacter*, *Shigella* oder *Campylobacter*, mitunter aber auch von *E. coli*. Zum anderen beschreibt Frisan im Review den Wirkmechanismus des Typhus-Toxins aus Salmonellen des Serotyps „Typhi“. Beides sind sogenannte AB-Toxine; es sind Proteinkomplexe mit zwei funktionellen Domänen. Gemeinsam ist ihnen eine Untereinheit, die auf dem Gen *cdtB* codiert und für die DNase-Aktivität verantwortlich ist. Außerdem gibt es eine Bindedomäne, über die sich diese Genotoxine gezielt bis zum Kern vorarbeiten.

## Zielsicher gegen die DNA

CDT wird in der Regel von Bakterien außerhalb der Zelle produziert und gelangt über Zellmembran und den retrograden Golgi-Transport ins endoplasmatische Retikulum und schließlich in den Kern. Typhus-Bakterien dringen gleich selbst in die Zelle ein und setzen dort das Typhus-Toxin frei.

Warum aber zielen einige Bakterien so gezielt auf die DNA? Wenn Doppelstrangbrüche so sehr überhand nehmen, dass sie die Reparaturmechanismen überfordern, so leitet die Zelle ihren eigenen Tod per Apoptose ein, oder aber sie stoppt ihre Teilung und verharrt in einem Zustand der Seneszenz. Dabei haben es einige CDT-produzierende Bakterien offenbar auf die T-Zellen abgesehen, wie Sarah Mathiasen *et al.* 2021 berichteten (*Cell Rep.*, doi.org/gk5wbh). Die Gruppe isolierte CD4-T-Zel-

len aus dem Blut gesunder Spender und setzte diese in verschiedenen Experimenten CDT aus. Dabei zeigte sich, dass die Proliferation der T-Zellen gehemmt wird. Das Autoren-Team schreibt im Ergebnisteil von DNA-Schäden und es findet auch molekulare Indikatoren für Seneszenz. Eine Funktion dieser Genotoxine besteht also wohl darin, das menschliche Immunsystem auszubremsen, um sich möglichst ungestört zu vermehren.

Neben Proteinen gibt es auch kleine Moleküle aus dem bakteriellen Stoffwechsel, die als Genotoxine wirken. Ein Beispiel dafür ist das Colibactin einiger *E.-coli*-Stämme. Es leuchtet ein, dass solche Substanzen, wenn sie im menschlichen Darm permanent von einigen mikrobiellen Mitbewohnern produziert werden, nachhaltig unsere Gesundheit schädigen könnten.

Vor diesem Hintergrund hat ein Team um Noah Palm von der Yale School of Medicine in New Haven ein Screening-Verfahren entwickelt, um Genotoxine im Darmmikrobiom nachzuweisen. Für eine im Oktober in *Science* erschienene Arbeit analysierte das Yale-Team Bakterien aus Spendern, die unter einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung leiden (*Science*, doi.org/gq47nc). Palm *et al.* berichten über eine ganze Reihe bakterieller Small-Molecule-Metaboliten mit genotoxischer Aktivität aus ihren Proben. Sie fanden auch ein Muster von DNA-Schäden, das sich von jenen unterscheidet, die vom Colibactin bekannt sind. In diesen Isolaten gab es auch keine Hinweise auf Stoffwechselwege, wie sie für andere bekannte Genotoxine typisch sind. Schließlich stießen die US-Amerikaner auf eine neue Gruppe genotoxischer Small Molecules, die sie dem Bakterium *Morganella morganii* zuordnen konnten. Ihre neu entdeckten Genotoxine nennen die Autoren „Indolimine“.

## Darmkrebs in Mäusen

Man vermutet, dass Genotoxine im Mikrobiom entzündliche Prozesse auslösen oder zumindest begünstigen können. Naheliegender ist außerdem, dass die permanent induzierten

DNA-Schäden auch das Risiko für Darmkrebs erhöhen. Die Gruppe aus New Haven versetzte daher den Darm keimfreier Mäuse mit *M. morganii* und stellte als Kontrolle eine Indolimin-freie Mutante des Bakteriums her. Die Mäuse mit den Wildtyp-Bakterien zeigten eine erhöhte Darm-Permeabilität sowie Transkriptom-Signaturen, die auf abnormale DNA-Replikation hinweisen. Außerdem entwickelten die „Indolimin-Mäuse“ häufiger Darmtumore als die Kontrollgruppe mit den Bakterien ohne Indolimin-Produktion.

## Ursache oder Wirkung?

Wie so häufig bleibt zu klären, ob diese experimentellen Daten auch auf den Menschen übertragbar sind. Dass man im Darmmikrobiom von Spendern mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen häufiger Bakterien findet, die Genotoxine produzieren, ist zunächst nur eine Korrelation. Möglicherweise können sie sich in einem gestörten Darmmilieu einfach besser vermehren und sind nicht zwangsläufig Auslöser der Krankheit.

„Mutationen in der menschlichen DNA sind ein zentraler Bestandteil der Krebsentstehung und es ist verblüffend, wie weit verbreitet die Fähigkeit hierzu in unseren Darmmikroben ist“, kommentiert Jens Puschhof, Forschungsgruppenleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, die aktuelle Studie. Er betont aber, dass sichere Rückschlüsse auf den Beitrag dieser neu identifizierten genotoxischen Bakterien auf ein Krankheitsgeschehen derzeit noch nicht möglich seien. An dieser Stelle hält Puschhof fest: „In der Tat sind sowohl eine Anreicherung dieser Bakterien in einer entzündeten Mikroumgebung im Darm als auch ein Beitrag dieser Bakterien zur Entzündung plausible Szenarien, die sich nicht gegenseitig ausschließen. Es wird besonders wichtig sein, zu untersuchen, ob diese Bakterien in entzündlichen Darmerkrankungen das Risiko der Krebsentwicklung durch DNA-Schädigung erhöhen.“

Mario Rembold



## Schöne Biologie

# Modell- Probleme

Wird die Methodik immer mächtiger, geraten selbst manche seit Langem etablierten Erkenntnisse in Gefahr. Unter dem Druck immer größerer Datenmengen aufgrund von neuen Technologien steht am Ende oft die Einsicht: Das Ganze stellt sich doch deutlich komplexer dar, als wir bisher dachten.

Besonders anfällig für solch ein „Komplexitäts-Verblässen“ sind insbesondere auch so einige gute, alte mathematische Modelle aus der Biologie. Und eigentlich ist das auch ziemlich logisch. Schließlich entwickelt man quantitative Modelle vor allem, um eine Vielzahl einzelner Beobachtungen in ein allgemeingültiges mathematisches Muster gießen zu können – um mit diesem dann für weitere passende Einzelfälle bestimmte Parameter quantitativ berechnen zu können. Dazu jedoch muss man so gut wie immer vereinfachen. Etwa gewisse Einflussgrößen auf das Gesamtsystem ignorieren, eben weil zu viele Parameter die Komplexität für ein generalisierendes quantitatives Modell am Ende zu groß werden lassen.

Klar, gerade dadurch haben sich viele Modelle lange konstruktiv bewährt – und adäquat geliefert. Andererseits war dadurch bereits inhärent mit eingebaut, dass sie spätestens dann zu einfach werden, wenn größere Komplexität sowohl experimentell wie auch mathematisch beherrschbar würde.

Doch damit nicht genug: Zur gesamten Crux gehört weiterhin dazu, dass das Parameterproblem biologischer Modelle noch einen anderen Aspekt hat. Der Mathematiker John von Neumann drückte es spöttisch einmal so aus: „Mit vier Parametern kann ich einen Elefanten passend machen, und mit fünf kann ich ihn mit dem Rüssel wackeln lassen.“ Damit meinte er, dass ein Modell mit zu vielen Parametern schwer zu falsifizieren ist. Demnach würde es zunehmend auf nahezu alle Daten passen – sodass dessen spezifische Erklärungskraft am Ende hauptsächlich auf dem Zufall der besonderen Parameterwerte beruht.

Das Dilemma dürfte damit klar sein: Wenn ich einen biologischen Prozess in im-

mer größerer Komplexität erfassen kann, liefert die Anwendung quantitativer Modelle immer unschärfere Ergebnisse, da sie in aller Regel nur mit einer begrenzten Parameterzahl zuverlässig funktionieren.

Vor Kurzem erst demonstrierte ein Ökologen-Trio der University of California in Santa Barbara dieses Dilemma beispielsweise am Lotka-Volterra-Modell (*Ecology* 103(7): e3693). Mit diesem lässt sich prognostizieren, wie sich die Populationsdynamik einer Räuber-Beute-Beziehung entwickelt – also, wie sich die Populationsgrößen von Räuber und Beute in Abhängigkeit von deren Wechselwirkung verändert. Explizit werden in dem Modell nur *ein* Räuber und *ein* Beutetier (oder *eine* Futterpflanze) betrachtet, alle anderen Interaktionen mit ihrer Umwelt werden darin als gleichbleibend angenommen. Eine klare Vereinfachung zugunsten schärferer Aussagefähigkeit.

Die Kalifornier hingegen nahmen sich zwei räuberische Süßwasserprotisten *Paramecium bursaria* und *Colpidium* sp. vor, die prinzipiell um dieselbe Bakterienbeute konkurrieren. Allerdings hat *Paramecium* im Laufe der Evolution zusätzlich die Fähigkeit zur Photosynthese erworben, kann also auch autotroph leben. Besonders interessant war folglich, wie sich die ganze Dreiecks-Beziehung unter verschiedenen Beleuchtungsstärken quantitativ verhält. Womit noch ein weiterer nicht-gleichbleibender Parameter mit ins Spiel kommt. Hinsichtlich der Populationsdynamik kam schließlich heraus: Im Licht dominierte *Paramecium*, während im Dunkeln *Colpidium* den Konkurrenten überflügelte.

Dass die Autoren bei derartiger Komplexität mit der Anwendung des „Parameter-armen“ Lotka-Volterra-Modells scheiterten, wundert nicht. Was zur Folge hatte, dass sie ein neues mathematisches Modell entwickelten, das deren empirische Ergebnisse adäquat widerspiegeln konnte.

Die Frage, die allerdings noch bleibt: Kann dieses Modell eventuell auch Elefanten mit dem Rüssel wackeln lassen?

Ralf Neumann

## IMPRESSUM

### Laborjournal 29. Jahrgang\* | Heft 12/2022

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:

Greentech, Design Cells, koya979 (alle  
Adobe Stock); Montage: Kai Herfort

#### Ständige MitarbeiterInnen:

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

#### Bankverbindung:

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

\* 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.

## Qiagen, Hilden

## Milliardenschweres Fusions-Pingpong

Und wieder ist es so weit: Nach etlichen Ja-Nein-Vielleicht-Diskussionen, Beinahe-Übernahmen und viel Geheimniskrämerei in den vergangenen Jahren brodelt erneut die Gerüchteküche um den mittlerweile Milliarden-schweren Labordienstleister Qiagen. Wir erinnern uns: Zum Jahreswechsel 2019/2020 standen 11,5 Milliarden US-Dollar von Thermo Fisher Scientific für eine Übernahme im Raum.

Wobei Gerücht vielleicht nicht ganz korrekt ist, denn Qiagen und der ebenfalls Milliarden-schwere Labordienstleister Bio-Rad Laboratories (USA) sprechen offen über eine mögliche Fusion – ohne allerdings Details zu nen-



Foto: AdobeStock / Tsung-Lin Wu

nen oder sich auch annähernd irgendwie festlegen zu wollen. Wenig überraschend machte Qia-gens Aktienkurs nach zuletzt eher maue-

Ergebnissen einen Freudenhüpfer von 42 auf immerhin etwa 46 Euro.

Auch Bio-Rad blickt auf ein vergleichsweise schlechtes Börsen-Jahr zurück. Während die Wertpapiere im November 2021 noch mit 690 Euro gehandelt wurden, waren die Aktien Anfang November 2022 nur noch etwa die Hälfte wert. Und so richtig riss auch eine mögliche Zusammenlegung mit Qiagen die Bio-Rad-Aktionäre nicht vom Hocker.

In den kommenden Wochen darf also noch viel spekuliert werden – stay tuned! Nur eines scheint sicher: Es geht – natürlich – um Milliarden.

Sigrid März

## Resolve Biosciences, Monheim

## Molekulare Karten

Auf mittlerweile mehr als 100 Millionen US-Dollar hat das Monheimer Start-up Resolve Biosciences sein Finanzpolster ausgebaut. Dafür sorgte im Oktober 2022 auch eine Serie-B-Finanzierungsrunde in Höhe von 71 Millionen US-Dollar. Bereits im Gründungsjahr 2020 hatte Resolve zudem in einer Serie-A-Finanzierung 24 Millionen US-Dollar eingeworben.

Das Unternehmen setzt auf Spatial Biology, also räumliche Biologie. Dabei werden nicht nur Einzelzellen und deren Charakteristika angeschaut, sondern ebendiese Zellen in ihrem subzellulären Kontext: Mit welcher Nachbarzelle kommuniziert und interagiert die Zelle über welchen Weg? So erge-

ben sich Informationen über einfache Zellverbände oder komplexe Gewebe, die weit über die reine Sequenzierung von Einzelzellen hinausgehen. Mit der entsprechenden Technologie entstehen detaillierte zelluläre oder molekulare Karten von beispielsweise Tumoren.

Resolve hat eine Plattform für „Multiplex-Einzelmoleküldetektionstechnologien“ entwickelt, die Transkriptome sensitiv und spezifisch erstellt und einordnet. Hunderte Gene können so in einem Durchgang „kartiert“ werden. In Zukunft sollen Daten zu DNA, Proteom und Metabolom folgen. Das Unternehmen nennt die Technologie Molekular-Kartografie und sieht Anwendungsgebiete in On-

kologie, Neurowissenschaften und der Erforschung von Infektionskrankheiten.

Gegründet wurde Resolve Biosciences im Jahr 2020 vom heutigen CEO Jason T. Gammack sowie vom ehemaligen Qiagen-Vorstandsvorsitzenden und Unternehmer Peer Schatz, der im Resolve-Aufsichtsrat sitzt. Die aktuelle Finanzierungsrunde führte der US-amerikanische Investor Patient Square Capital an, flankiert von EDBI (Singapur), Alafi Capital (USA) und der NRW.BANK (Deutschland) sowie bestehenden Investoren wie MasterMind Advisory Services (Deutschland) und dem High Tech Gründerfonds (Deutschland).

Sigrid März

## Merck KGaA, Darmstadt

## Auf, auf, aufwärts

Merck machte in den vergangenen Wochen mit gleich mehreren Meldungen auf sich aufmerksam. Ende September gaben die Darmstädter bekannt, dass sie für 29 Millionen Euro ein neues Biologika-Prüfzentrum in Shanghai eröffnet haben. Das Labor zur Virusabreicherung ist Teil des neuen China Biologics Testing Centers und stellt als Service-Einheit für lokale Arzneimittelentwickler einen weiteren Schritt zur Erschließung des asiatischen Marktes dar. Der Betrag hat den Merck-Finanzmenschen wohl nur ein müdes Lächeln entlockt, verlautbarte das Unternehmen Anfang Oktober doch, dass es demnächst 15–20 Milliarden Euro für größere Einkäufe lockermachen will. Wofür

genau? Vielleicht die eine oder andere Übernahme oder ein paar Wirkstoff-Einlizenzierungen, so heißt es.

Ebenfalls im Oktober hatte Merck an seinem Standort Martillac in Frankreich das neue Serviceangebot Millipore CTDMO (also Contract Testing, Development, and Manufacturing Organization) vom Stapel gelassen. Was heißt das? Merck hat die Produktionskapazitäten hochgefahren, zum Beispiel bei Bioreaktoren für die Arzneimittelherstellung.

Was steckt hinter dieser Investitionseuphorie? Die Darmstädter schreiben, die Corona-Pandemie habe 800 Millionen Euro Sonderumsätze in die Kasse gespült, etwa durch

die erhöhte Nachfrage von Impfstoffforschern und -herstellern weltweit nach Labormaterialien. Aber auch ohne wächst der Pharmariese: Bis 2025 will Merck den Umsatz auf 25 Milliarden Euro steigern, vorheriges Jahr waren's noch 19,7 Milliarden.

Da passt es in den Plan, dass just Mitte November die Zahlen des dritten Quartals 2022 den Aufwärtstrend bestätigten: Merck steigerte seinen Umsatz auf 5,8 Milliarden Euro. Das sind mal eben knapp 17 Prozent mehr als im Vergleichszeitraum 2021. „Schuld“ daran sind unter anderem Medikamente gegen Krebs (Avelumab beim Merckzellkarzinom) und Multiple Sklerose (Cladribin).

Sigrid März

Anvajo, Dresden

## Minimini-Labor

In einer Serie-A-Finanzierungsrunde warb Anvajo im Oktober 17,7 Millionen Euro ein. Mit dem Geld möchte das Dresdner Health-Tech-Start-up seine Flüssiganalyse-Technologie auf den human-medizinischen Markt bringen.

Dass ihre Technologie funktioniert, hat Anvajo bereits bewiesen. Denn für Forscherinnen und Forscher in – nicht nur – akademischen Laboren ist der automatische Zellzähler und Spektrometer fluidlab R-300 bereits am Start. Der Pluspunkt des Geräts: Es ist kaum größer als ein Smartphone und bei einfachen Messungen trotzdem so leistungsstark, dass es sich nicht hinter großen Laborgeräten verstecken muss – auch wenn es das aufgrund seiner Kleinheit natürlich leicht könnte.

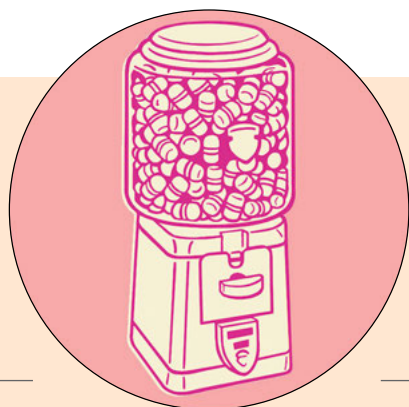
Die Entwickler von Anvajo setzten für das digitale Mikroskop-Spektroskop im Taschenformat auf miniaturisierte optische Sensoren und machten so sperrige Linsensysteme und Halbleiter-Bauelemente überflüssig. Unterstützt wird die Technologie durch firmeneigene Algorithmen zur Analyse der optischen Signale. Fertig ist ein handliches Messgerät für den Laborgebrauch, das nach

der Messung schnell in einer Schublade verschwinden, kann statt wertvolle Arbeitsfläche zu blockieren. (Mehr über Gerät und Firma hat Gründer und heutiger CTO Stefan Fraedrich im letzten Jahr auf *LJ online* verraten: siehe „Ein Taschenmesser für den Laborgebrauch“, 21.01.2021.)

Nun soll das Minilabor auch die Point-of-Care-Diagnostik in der Humanmedizin ergänzen. Angedacht sind Screenings und die Überwachung von Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen. Mit Urin kennen sich die Dresdner aus, ist das fluidlab-R-300-Pendant vet fluidlab doch bereits für die Urinmikroskopie in der Veterinärmedizin im Einsatz.

Anvajo wurde 2016 als Spin-off der Technischen Universität Dresden gegründet. An der aktuellen Finanzierungsrunde beteiligten sich unter der Leitung des Pharma-Unternehmens MEDICE deutsche Investoren und Firmen wie Elber Beteiligungen, Think.Health und BrückenKöpfe sowie der US-amerikanische Fonds der Johnsonville Ventures.

Sigrid März



## Wirkstoff des Monats

# Faricimab

*Doppelt hält besser. Diese Eigenschaft zeichnet auch den bispezifischen Antikörper Faricimab aus, mit dem die altersbedingte feuchte Makuladegeneration (AMD) und das diabetische Makula-Ödem (DMÖ) behandelt werden kann.*

*Bei einer AMD wachsen neue Blutgefäße in die Netzhaut ein und schädigen sie irreversibel. Dies führt zur Erblindung. Ein entscheidendes, für die Genese der neuen Adern nötiges Molekül ist der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A). Deshalb basieren Therapien darauf, ihn aus dem Verkehr zu ziehen.*

*Bisher hat man dies mit verschiedenen Inhibitoren versucht: mit dem Fusionsprotein Aflibercept und den beiden therapeutischen Antikörpern Ranibizumab und Brolucizumab. Mit solch einer Therapie lässt sich die Erkrankung zwar nicht heilen, aber ihr Fortschreiten verlangsamen. Manche Patienten konnten nach Beginn der Therapie sogar wieder etwas besser sehen. Für einen langfristigen Therapieerfolg muss der Wirkstoff allerdings im Abstand von maximal zwei Monaten dauerhaft und regelmäßig appliziert werden – und zwar mittels einer Spritze in den Glaskörper des Auges. Diese Injektionen sind für die Betroffenen wenig angenehm und auch mit einem gewissen zeitlichen Aufwand verbunden. Deshalb wird die Therapie oft nicht konsequent durchgehalten. Dagegen*

*hält die Wirkung von Faricimab, der ebenfalls VEGF-A bindet, vier Monate an, was sich wohl positiv auf die Bereitschaft der Patienten, sich dieser Therapie zu unterziehen, auswirken dürfte.*

*Faricimab bindet außer VEGF-A auch das Peptidhormon Angiotensin-2 (ANG-2). Hersteller Roche stattete den Antikörper mit diesem zweiten Fab-Arm aus, weil man annimmt, dass ANG-2 die Bildung von Ödemen unterstützt. Diese entstehen, weil die neu gebildeten Blutgefäße gewöhnlich nicht dicht sind und Flüssigkeit abgeben (vaskuläres Leak-Syndrom). Nicht nur bei einer AMD, sondern auch bei dem DMÖ bilden sich solche Ansammlungen von Flüssigkeit.*

*Als Hinweis für eine Beteiligung des Oktopeptids ANG-2 gilt die Beobachtung, dass seine Konzentration in den Augen von Patienten mit dem Verlust der Sehkraft korreliert. Ein zweiter Anhaltspunkt kommt von Tierstudien: Mäuse, die spontan schon im ersten Lebensmonat anomale Gefäße in der Netzhaut ausbilden und später normalerweise erblinden, verlieren ihre Sehkraft nicht, wenn ihnen das Ang-2-Gen fehlt. Der bispezifische Antikörper wurde im Oktober 2022 von der EU zugelassen.*

Karin Hollricher

WIE SPAREN BIOTECH- UND PHARMA-UNTERNEHMEN ENERGIE?

## Panik ist keine Lösung



Foto: AdobeStock / Jiri Hera

*Erst Corona, dann Krieg in Europa, jetzt steigende Gas- und Strompreise. Seit drei Jahren scheint Deutschland im Dauer-Krisenmodus. Während die Biotech- und Pharma-Branche – bezogen auf ihre Umsätze – zumindest im Großen und Ganzen von SARS-CoV-2 noch profitierte, wird sie aktuell von Energieknappheit und steigenden Kosten wie andere Branchen auch getroffen. Wie ist aktuell die Situation? Laborjournal hat nachgefragt.*

In Deutschland wird geforscht, entwickelt und produziert – und das nicht zu knapp: 774 Biotechnologie-Firmen mit knapp 45.000 Beschäftigten sowie 546 Pharma-Unternehmen mit mehr als 143.000 Beschäftigten tummeln sich zwischen Nord- und Ostsee sowie den Alpen. Sie entwickeln und produzieren nicht nur Unmengen an Arzneimitteln, Laborbedarf und neuen Technologien, sie verbrauchen dafür auch ebensolche Unmengen an Energie. Wie viel genau?

Für die deutsche Biotechnologie hat das offenbar noch niemand so richtig berechnet. Aber für Small und Big Pharma. Das Institut der deutschen Wirtschaft (IW) stellte im Juli 2022 fest, dass die pharmazeutische Industrie im Gegensatz zur Chemieindustrie zwar nicht zu den energieintensiven Branchen Deutschlands gehöre. Jedoch stieg der Energiever-

brauch in den vergangenen Jahren vor allem in der Produktion von 20,5 Terawattstunden (TWh) auf rund 22 TWh pro Jahr. Zum Vergleich: Laut Umweltbundesamt verbrauchten im Jahr 2018 alle privaten Haushalte in Deutschland zusammen etwa 644 TWh Energie. Das ist dreißig Mal Pharma. Oder, weil in den Medien ja gern mit Fußball-assoziierten Bildern gerechnet wird: 22 TWh sind eine Million hell erleuchtete Fußballstadien während eines Bundesligaspiels, inklusive Gastronomie und Fernsehübertragung.

### Biotech scheint unbeeindruckt

Gleichzeitig stieg der Anteil von Gasen am Energiemix in der pharmazeutischen Produktion von 12 (2010) auf 40 Prozent (2019), also 8,8 TWh. Das liegt laut IW daran, dass um-

weltschädlicheren fossilen Brennstoffen der Rücken gekehrt wurde.

Da kommt es ungelegen, dass (nicht nur) Deutschland 2022 in eine Energiekrise stolperte. Russland überfiel zunächst die Ukraine und kürzte dann – weil Deutschland und Europa sich davon wenig begeistert zeigten – die Gaslieferungen. Auf dem Großhandelsmarkt stiegen die Preise für Erdgas daher empfindlich, von etwa 76 Euro pro Megawattstunde (MWh) im Januar auf mehr als 300 Euro pro MWh Ende August. Mittlerweile, im November, liegt der Preis wieder bei rund 110 Euro pro MWh.

Auch wenn die Gasumlage – ein Auswuchs des Energiesicherungsgesetzes – erst einmal vom Tisch ist, haben einige Gasversorger dennoch vorsorglich ihre Preise erhöht – genauer: verdoppelt. Laut Bundesverband der Energie- und Wasserwirtschaft (BDEW) lag der Erdgas-



preis für ein Einfamilienhaus Ende 2021 bei rund 9 Cent pro Kilowattstunde (KWh). Mittlerweile sind es mehr als 18 Cent pro KWh. Gleichzeitig zog auch der Strompreis weiter an. Im Mittel kostet eine KWh mittlerweile 40 Cent, Ende 2021 waren es noch zehn Cent weniger. Insgesamt also eine eher unschöne Situation für Firmen, die mehr oder weniger Energie verbrauchen – auch wenn Gewerbetreibende sicherlich auf günstigere Tarife für Gas und Strom zurückgreifen können als Privathaushalte.

Dennoch scheint zumindest die Biotechnologie bislang unbeeindruckt. Noch im Juni 2022 meldete der Branchenverband Bio Deutschland Rekorde bei Umsatz und Investitionen in Forschung und Entwicklung. Wohl gemerkt, rückwirkend für das Jahr 2021. Der Umsatz wuchs – im Vergleich zu knapp 7 Milliarden Euro im Jahr 2020 – auf 26,3 Milliarden Euro. Dass 19 Milliarden Euro davon allein auf BioNTech entfällt – geschenkt! Fünf Prozent davon, 949 Millionen Euro, investierten die Mainzer in Forschung und Entwicklung, Impfstoff-Konkurrent CureVac liegt mit 820 Millionen Euro nur knapp dahinter. Insgesamt flossen 2021 in Deutschland 3,84 Milliarden Euro in Forschung und Entwicklung – und damit 54 Prozent mehr als 2020. Bleibt abzuwarten, wie es im kommenden Jahr aussieht.

## Pharma kühlt konjunkturell ab

Weniger euphorisch gibt sich der Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa) und sieht – bezogen auf die Gesamtindustrie – „Deutschland [...] als exportorientierte und rohstoffarme Volkswirtschaft von den jetzigen Entwicklungen in besonderer Weise betroffen“ (*Economic Policy Brief*, 20.10.22). Einerseits stiegen die Preise für Rohstoffe und Vorleistungen, etwa Erdgas und Energie. Andererseits ließe die globale Nachfrage nach Investitionsgütern nach. Dennoch ist der vfa vorsichtig optimistisch: „Auch in der Pharmaindustrie zeigt sich eine konjunkturelle Abkühlung, die – im Gegensatz zur Industrie insgesamt – unter dem Strich nicht zu einem Rückgang der Wertschöpfung in diesem Jahr führen wird.“ Im Jahr 2021 habe es ein Plus gegeben, 2022 sei stark gestartet, wahrscheinlich wegen der Impfstoff-Produktion. Seit dem Früh Sommer beobachte der Verband allerdings eine rückläufige Pharmaproduktion: „Dies liegt auch an den erheblichen Preissteigerungen bei den Vorleistungen. Der Produktionsanstieg in der Branche wird daher deutlich geringer ausfallen, als noch zu Jahresbeginn erwartet.“

Während die Politik nun aufruft, in öffentlichen Gebäuden nur noch auf 19 Grad Celsius zu heizen, um Energie zu sparen, die Beleuchtung zu dimmen oder etwa nachts ganz aus-

zuschalten und im eigenen Wohnzimmer einfach mal einen Pulli mehr anzuziehen, können Biotech-Branche und Pharmaindustrie ob solcher Energiespartipps wohl nur müde lächeln. Selbst ein neues Minus-80-Grad-Celsius-Ultratiefkühlgerät verbraucht immer noch rund 10 kWh. Jeden Tag. Das ist so viel wie eine vierköpfige Familie; oder dreiköpfig, wenn einer dieser Köpfe zu einem medienaffinen Teenager gehört. Oder wie eine sehr, sehr lange Weihnachtslichterkette mit etwa 800.000 LEDs. Ältere Tiefkühlgeräte dürften locker zwei-, drei- oder viermal so viel Strom ziehen. Also mal eben ein neues anschaffen? Klar, wenn man 10.000 oder 15.000 Euro übrig hat.

Oder nehmen wir Autoklaven. Die schlagen je nach Modell mit gut und gern 15 bis 50 kWh zu Buche. Oder Kühlräume, Bioreaktoren, Sicherheitswerkbänke, Zentrifugen, Zellkultur-Inkubatoren. Die Liste ist lang und gerade große Unternehmen nutzen nicht nur *einen* Tiefkühler, *einen* Bioreaktor, *eine* Werkbank. Das läppert sich also.

Daten, wie sehr oder ob überhaupt die aktuelle Energiekrise die Biotech- und Pharma-Branche daher belastet, gibt es noch nicht. Also hat *Laborjournal* selbst nachgefragt. Um die einhundert große und kleine Unternehmen haben wir angeschrieben und sie zum Beispiel gefragt: „Wo merken Sie gestiegene Energiekosten besonders?“ und „Wie plant Ihr Unternehmen kurz- und möglicherweise auch langfristig, Energie zu sparen und so Kosten zu senken?“ Immerhin 17 haben geantwortet. Die Antworten sind so vielfältig wie die Biotech- und Pharma-Branche.

Schnell wird klar: Komplett unvorbereitet taumeln Deutschlands Biotech- und Pharma-Firmen nicht in die Energiekrise. Bei vielen Unternehmen heißt es schon lange: Nachhaltiger, effizienter, ökologischer. Umfassende Nachhaltigkeitsstrategien sind inzwischen oftmals ebenso Teil der Firmenpolitik wie Produktion, Forschung und Entwicklung.

Lassen wir aber die Firmen zu Wort kommen. Hier sind Auszüge aus ihren Antworten.

Besonders Start-ups schrieben, sie seien in Unis oder Shared Labs eingemietet und dadurch bislang relativ sicher, was die Planung der Energiekosten angeht. Zum Beispiel: Das 2020 gegründete Start-up **Curexsys** (Göttingen) stellt therapeutische Exosomen her und sitzt aktuell noch in der Life Science Factory, eine vom Laborzulieferer Sartorius initiierte Gründerschmiede. „Die Preise richten sich nach gemieteten Geräten und Flächen“, schreibt Sarah Meyer von Curexsys. Bisher habe es keine Anpassung wegen gestiegener Energiekosten gegeben.

Michael Burnet, Gründer und Geschäftsführer des 2004 gegründeten Arzneimittel-Entwicklers **Synovo** (Tübingen), schätzt, dass die

Energiekosten im laufenden Jahr um etwa 20 Prozent zunehmen, verglichen mit 2021. Langfristig geplant seien deshalb Photovoltaik-Anlagen auf dem Dach, neue Wärmepumpen und effizientere Geräte. Aktuell relevanter seien aber die Kosten für die rund 50 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Steigende Spritkosten etwa bedeuteten mehr Homeoffice oder Gehaltserhöhungen, sagt Burnet.

## Behörden stehen im Weg

Eines ärgert den Synovo-Geschäftsführer aber besonders: „Die Behörden bestehen in vielen Fällen darauf, Abfälle durch Autoklavieren zu inaktivieren.“ Dabei sei es doch einfach, teure und energieintensive Autoklaven zu vermeiden. Deutlich energieeffizienter sei eine Inaktivierung auf chemischem Wege, etwa über Peroxid-Vernebler, sagt Burnet. Bislang stößt er mit diesem Vorschlag aber offenbar auf wenig Gegenliebe bei den Behörden. „Sie haben eben schon immer auf Autoklavieren bestanden.“

Mit deutlich höheren Energiekosten für 2022 rechnet der Tübinger Anbieter genetischer Diagnostik und Sequenzier-Dienstleistungen **CeGaT**, nämlich mit doppelt bis sogar dreimal mehr. „Die größten Energieposten der CeGaT GmbH sind neben der Produktion, also der Entschlüsselung von DNA und RNA, die Kühlung der Chemie und der Proben und der Betrieb des eigenen Rechenzentrums im Haus“, sagt Dirk Biskup, Geschäftsführer und Mitgründer von CeGaT. Während die Ausgaben aktuell stiegen, blieben Einnahmen über die Dienstleistungen gleich beziehungsweise würden perspektivisch sogar sinken. Denn: „Der Sequenziermarkt ist seit Jahren durch sinkende Marktpreise gekennzeichnet.“

Eine solche Schere sei eine Herausforderung, wenngleich sich das Familienunternehmen nicht in seiner Existenz bedroht sieht. Dennoch setzt CeGaT auf Energiesparen. Neue Sequenziergeräte etwa seien deutlich energie- und ressourcensparender als bisherige. Außerdem heißt es: „Licht und Geräte ausschalten, wenn nicht benötigt.“

Im kommenden Jahr soll zudem ein Erweiterungsbauprojekt fertig werden, der nicht nur ressourcensparend geplant wurde. „Der Energiebedarf wird zukünftig ausschließlich durch erneuerbare Energien abgedeckt, etwa durch eigene Geothermie- und Photovoltaik-Anlagen“, sagt Biskup.

Ebenfalls mit höheren Energieausgaben kalkuliert der Vertragshersteller **Rentschler Biopharma** (Laupheim); allerdings erst später, denn bis Ende 2023 sind Strom und Gas vertraglich fix. „Bisher bleiben unsere Kosten entsprechend relativ konstant. Ab 2024 rechnen wir aktuell mit einer Steigerung von

100 Prozent für Gas und 60 Prozent für Strom“, schreibt Unternehmenssprecherin Cora Kaiser. Was frisst so viel Energie? Auch darauf hat Rentschler Antworten: speziell klimatisierte Reinraum- und Hygienezonen für die Produktion und Entwicklung, genauer die Bereitstellung von Prozessdampf, Lüftung, Heizung und Luftbefeuchtung.

## Die Beschäftigten ins Boot holen

Um aktuell Energie zu sparen, setzen die Oberschwaben auf Maßnahmen wie die Absenkung von Vorlauftemperaturen der Heizungs- und Lüftungsanlagen. „Außerdem haben wir uns entschieden, sämtliche beleuchtete Unternehmens-Logos auf dem Campus in der Nacht auszuschalten“, schreibt Kaiser, betont aber zugleich, dass das Energiesparen natürlich auch zuvor bereits auf der firmeneigenen Nachhaltigkeitsagenda stand, wie auch die Themen Energiesicherheit und Klimaschutz.

Eine weitere Strategie: Die Beschäftigten mit ins Boot holen. Kaiser: „Wir haben vor einigen Monaten eine interne Energiesparkampagne gestartet, um die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen für das Thema zu sensibilisieren und so kurzfristige Energieeinsparungen zu erreichen.“

Hier sieht auch **Qiagen** eine Stellschraube und schreibt: „Derzeit befinden wir uns in Vorbereitungen für eine globale Energiespar-Kampagne unter unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, um sie mit Veranstaltungen und Trainings für weitere Energiesparmaßnahmen zu sensibilisieren.“ Weitere Maßnahmen beim Hildener Laborzulieferer seien die Aufstellung von Solaranlagen und Wärmepumpen sowie die Einrichtung einer Holzpellet-Heizanlage. Damit wollen sie sich unabhängiger vom Gas machen. Im Jahr 2021 verbrauchte Qiagen 35.000 MWh, weniger als die Hälfte davon in Deutschland. „Bis zur endgültigen Inbetriebnahme der neuen Anlagen im März 2023 können wir bei akuten Engpässen in der Gasversorgung vorübergehend auch auf Öl zurückgreifen – und sind damit schon heute gasunabhängig“, schreibt eine Unternehmenssprecherin.

Aber nicht nur Erdgas ist ein Thema, auch Energie im Allgemeinen. Im Jahr 2021 nutzte Qiagen weltweit rund 88.000 MWh an Energie. Das soll weniger werden. Konkret will das Unternehmen durch mehrere Maßnahmen die Energieeffizienz der Standorte verbessern, etwa „durch Kraft-Wärme-Kopplungsanlagen, verbesserte Isolierung, Wärmerückgewinnung, den Austausch der Beleuchtung und die Installation intelligenter Gebäudesysteme“.

Hier wird auch klar, dass gerade für die großen Biotech- und Pharma-Firmen die Ener-

gieproblematik keine rein deutsche ist. Das 1980 gegründete Pharma-Unternehmen **Amgen** hat seinen Hauptsitz in den USA, aber auch etliche Niederlassungen in Europa. „Die Schwerpunkte von Amgen in Deutschland liegen im Vertrieb sowie an unserem Forschungsstandort Amgen Research Munich (ARM) in Forschung und Entwicklung“, schreibt eine Unternehmenssprecherin. Der Anstieg der Energiepreise schlage insbesondere bei der Produktion von Biopharmazeutika zu Buche.

Und das ist ein Problem: „Die Preisentwicklungen sind für forschende Pharma-Unternehmen wie Amgen eine besondere Herausforderung, weil sie die höheren Kosten aufgrund der politisch vorgegebenen Preisfixierung von Arzneimitteln nicht an ihre Abnehmer weitergeben dürfen und somit die höheren Kosten selbst auffangen müssen“, heißt es von Amgen-Seite. Dabei seien die neuen Anforderungen durch das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz nicht wirklich hilfreich, da an dieser Stelle höhere Abschläge für die Pharma-Industrie hinzukämen. Amgen spricht von einer Doppelbelastung, die dazu führe, dass an anderer Stelle gespart werden müsse. Und das sind unter anderem „Investitionen in Innovationen“, also bei Forschung und Entwicklung.

Energie sparen möchte das global aktive Unternehmen dennoch und hat mit seinem Nachhaltigkeitsprogramm „Road to Net Zero“ bereits vor 15 Jahren begonnen. „Bis heute wurden bereits eine 33-prozentige Reduktion der CO<sub>2</sub>-Emissionen, ein um 30 Prozent geringerer Wasserverbrauch sowie 28 Prozent weniger Abfälle erzielt“, schreibt Amgen. Die Biopharmazeutika-Produktionsanlage in Singapur etwa verbrauche schon heute 45 Prozent weniger Wasser und 71 Prozent weniger CO<sub>2</sub> als herkömmliche Anlagen. Bis 2027 sollen weltweit zudem CO<sub>2</sub>-Neutralität und eine weitere Verringerung des Wasserverbrauchs um 40 Prozent sowie der Abfälle um 75 Prozent erreicht werden.

Aber kommen wir noch einmal auf das Durchreichen gestiegener Gaspreise an mögliche Produktabnehmer zurück. Gerade junge Unternehmen, die sich auf Forschung und Entwicklung konzentrieren, haben kaum Möglichkeiten, höhere Kosten an Kunden weiterzugeben. Denn sie haben oft schlichtweg keine. Vor allem, wenn sie noch in der Gründungsphase stecken.

Oder anderes Problem: Der Markt ist zu kompetitiv, um einfach mal die Preise zu erhöhen. Wie etwa beim Braunschweiger Auftragsforschungsunternehmen für therapeutische Antikörper **Yumab**. Mitgründer und CEO Thomas Schirrmann schreibt, mittelfristig werde es aber trotzdem zu Preiserhöhungen kommen. Die Gründe dafür sieht er nicht nur bei den Energiekosten, sondern bei höheren Personalausgaben aufgrund der herrschenden Hochinflation, die aber – wie er feststellt – auch irgendwie mit den höheren Energiekosten zusammenhängt.

Wie viel mehr Yumab im Jahr 2022 hinblättern muss, weiß Schirrmann noch nicht, denn die Biotech-Firma hat sich in Laborräume eingemietet. „Aber ich schätze, dass wir mindes-



Foto: Mayo Clinic

Extreme Biotech-Stromfresser: Alte Ultratiefkühlschränke

tens 50 Prozent höhere Energiekosten haben werden“, schreibt er.

Stromfresser seien etwa Lüftungsanlagen, die man zwar nicht einfach ausschalten oder austauschen, aber durchaus intelligenter steuern könne. „Die gesetzlichen Vorgaben lassen häufig Spielraum zu“, schreibt der Yumab-CEO. Zum Beispiel sei ein achtfacher Luftwechsel pro Stunde meist nur bei einer hohen Gefährdungsbeurteilung notwendig. Schirrmann nennt außerdem Kühlanlagen, Inkubatoren und Schüttler, die oft durchgehend liefern und so ordentlich Energie ziehen.

## Bringen neue Geräte was?

Also möglichst zügig neue, effizientere Geräte anschaffen? Panik sei keine Lösung, sagt Schirrmann. Umrüstung dauere und sollte daher eher langfristig geplant werden, etwa wenn ohnehin Veränderungen wie Umzug, Umbau oder Erweiterungen anstünden. Außerdem fragt er: „Wie lange braucht man, um Zwanzig-, Fünfzig- oder Hunderttausend Euro einzusparen?“ Ein Gerätetausch sei deshalb kaum mit einer Energieeinsparung zu rechtfertigen.

Und dann muss man ja auch erst einmal an neue Geräte gelangen. Ein Dilemma, mit dem sich auch **Starlab**-CEO Klaus Ambos heurumschlagen muss. „Produkte rund um Heiztechnik sind schwer zu bekommen, moderne und energiesparende Geräte teilweise nicht lieferbar oder sehr teuer“, schreibt er. Kantenkühlschränke etwa seien um 40 Prozent im Preis gestiegen. Zudem fehle Fachpersonal: „Qualifizierte Handwerker für den Einbau sind über viele Wochen oder sogar Monate hinaus ausgebucht.“ Starlab – mit Hauptsitz in Hamburg – hat Niederlassungen in Frankreich, Großbritannien und Italien. Das Unternehmen verkauft aber weltweit Artikel wie Pipettenspitzen, Zellkulturware, Handschuhe und Laborgeräte.



Manche Unternehmen setzen auf Energieautarkie.

Dementsprechend schlagen sich steigende Energiepreise vor allem in der Produktion sowie beim Transport nieder. „Bei den Gebäuden verzeichnen wir zudem höhere Stromkosten für Beleuchtung und IT sowie höhere Heizkosten für Lagerflächen und Büros“, schreibt Ambos. Wenngleich Starlab mit einem frühzeitigen Wechsel zu Ökostrom vorgesorgt hatte – „wo die Kosten nicht ganz so stark explodieren“ –, rechnet der Geschäftsführer für sein Unternehmen mit einem Kostenanstieg von 20 Prozent.

## Viele waren vorbereitet

Dabei sieht sich Starlab in einer privilegierten Position, da ihre Produkte für die Arbeit im Labor größtenteils einfach nötig seien. Ambos rechnet zwar mit Margenverlusten, aber ein Teil der Firmenkunden könne die Preiserhöhungen aufgrund gestiegener Produktionskosten wiederum ihrerseits an die Kunden weitergeben. „Bei Universitäten und Forschungseinrichtungen mit festen Budgets ist das allerdings schwieriger. Sie können nicht einfach mehr ausgeben, sondern müssen die Einkaufsmenge reduzieren“, sagt Ambos.

Trotz der Einschnitte möchte Ambos das große Ganze nicht aus den Augen verlieren: „Wir bauen seit Jahren bewusst auf Nachhaltigkeit und haben schon viel Hirnschmalz in das Energiethema investiert.“ Jetzt müsse Starlab analysieren, was noch möglich sei. „Können wir den Energieverbrauch in Büros und Logistik noch weiter reduzieren, indem wir die Zimmer- und Lagerhallentemperatur senken? Oder bewusster lüften? Gibt es Optimierungspotenzial bei der Wiederverwertung und Reduktion von Verpackungsmaterial?“, zählt der Hamburger Unternehmer einige Ideen auf.

Generell scheinen besonders die Großen der Branche nicht unvorbereitet in die Energiekrise zu schlittern. Nehmen wir zum Beispiel den Pharma-Riesen Roche, an dessen deutschen Produktionsstandorten Mannheim und Penzberg laut Unternehmenssprecherin rund 15.600 Beschäftigte arbeiten. Seit Jahren gebe es hier Nachhaltigkeitsbestrebungen, zu denen auch der Ausbau erneuerbarer Energien und die Emissions-Reduktion gehörten. „Am größten deutschen Standort in Mannheim konnten die Treibhausgasemissionen bereits um etwa 82 Prozent ge-

senkt werden, insbesondere durch die Umstellung von Stromproduktion im Gaskraftwerk auf den Bezug von 100 Prozent Ökostrom sowie die Nutzung von Dampf aus der thermischen Abfallverwertung für Produktions- und Heizzwecke“, schreibt Roche. Auf diese Weise macht sich das Unternehmen nicht nur unabhängiger von steigenden Energiepreisen, sondern hat nach eigenen Angaben mittlerweile sogar rund 550.000 MWh Erdgas eingespart. Damit ließe sich ein Mannheimer Reihenhaus rund 27.000 Jahre heizen. Oder ein Drittel aller Mannheimer Privathaushalte für ein Jahr.

Am Standort Penzberg gewinnt Roche Energie aus Abwasser. Entstehendes Klärgas aus der Abwasserreinigungsanlage werde im Blockheizkraftwerk verbrannt und daraus Strom erzeugt. Die Abwärme werde zudem in das Nahwärmenetz eingespeist. „Dadurch wandelte sich die Abwasserreinigungsanlage des Standortes von einem Energieverbraucher zu einem Energieproduzenten“, schreibt die Unternehmenssprecherin.

Zum Plan gehört es auch, regelmäßig den Verbrauch von Heizungs-, Lüftungs- und Klimaanlage zu optimieren, alte Geräte durch neue, energieeffizientere zu ersetzen sowie –

wo möglich – vermehrt Wärmepumpen und Photovoltaik-Anlagen einzusetzen.

Auch **Merck** setze auf Geothermie und Solaranlagen, schreibt ein Unternehmenssprecher des Darmstädter Chemie- und Pharma-Riesen. „Seit Beginn des Krieges in der Ukraine hat die Sicherstellung der Energieversorgung an unseren Standorten eine noch höhere Priorität bekommen, etwa beim Aus- und Aufbau neuer Infrastruktur.“ So seien neue Gebäude am Stammsitz in Darmstadt weitgehend energieautark gebaut.

## Produktionsprozesse gesichert

Die Produktion frisst dennoch reichlich Energie. Im Jahr 2021 betrug laut Merck die Energiekosten rund 100 Millionen Euro. „In Europa hat unser Standort Darmstadt den größten Gasbedarf“, schreibt der Unternehmenssprecher. Man sei darauf vorbereitet, die Produktion auch mit einer reduzierten Gasmenge weiterlaufen zu lassen. „Unsere Produktionsprozesse können wir dazu dauerhaft auf flüssige Brennstoffe umstellen und haben uns bereits Ölreserven an unseren Standorten gesichert.“

Und was ist mit dem Biotech-Umsatz-Wunder aus Mainz? **BioNTech** antwortete zwar nicht auf unsere Fragen (wir hingegen fragen uns, wie weit unsere Ticketnummer 42534 mittlerweile vorgerutscht ist), schreibt allerdings in einer Pressemeldung am 7. November, dass das Unternehmen „weiterhin die Versorgungssituation mit Erdgas im Rahmen des regulären Betriebskontinuitätsmanagements“ beobachte und mögliche Maßnahmen zur Energieversorgung evaluiere. Das scheint auch gut so, denn: „BioNTechs kommerzielle Produktion des COVID-19-Impfstoffs läuft weiterhin auf Basis von Erdgas“, heißt es weiter. „Das Unternehmen geht jedoch davon aus, dass die Produktion bei Bedarf ohne Störung der Betriebsabläufe auf alternative Energieversorgungen umgestellt werden könnte.“ Welche Alternativen das sind? Das zu erfahren wäre doch mal spannend gewesen. Klar wird nur: BioNTechs Ziel ist es, die Produktion aufrechtzuerhalten. Denn wir erinnern uns – wir sind ja aktuell nicht nur in einer Energie- sondern mit einem Bein auch noch immer in der Corona-Krise. Beruhigende Worte aus Mainz: „Die Produktionslieferkette von BioNTech ist nach wie vor stabil, und das Unternehmen rechnet nicht mit energiebedingten Unterbrechungen.“ Na dann.

Insgesamt ist die Stimmung der befragten Biotech- und Pharma-Unternehmen also vorsichtig abwartend, aber nicht panisch. Zumindest bei denen, die uns antworteten. Die kommenden Monate werden zeigen, wie gut Biotech und Pharma in Deutschland tatsächlich durch diese weitere Krise kommen.

Sigrid März

FIRMENPORTRÄT: NAHTLOS, ST. GALLEN (SCHWEIZ)

# Nie wieder Pampe

Das Schweizer MedTech-Unternehmen Nahtlos entwickelt textile EKG-Elektroden, die ohne Kontaktgel auskommen. Dadurch sind sie auch für den Langzeit-Gebrauch geeignet. Der Weg zu den Elektroden war alles andere als geradlinig. Von Gurten, Pampe und rettenden Corona-Masken.

Nur 500 Meter gelaufen und schon aus der Puste? Dazu seit Wochen absolut antriebslos? Hinzu kommen Schwindel und spontanes Herzrasen? Was ist da los?, fragt sich dann so mancher. Ist es nur der Stress, also lediglich eine „Phase“? Oder doch Herzrhythmusstörungen und damit ein Hinweis auf mögliche Herzleiden?

Mit einem EKG, einem Elektrokardiogramm, lässt sich checken, was im Brustkorb gerade vor sich geht. Bevor sich das Herz zusammenzieht, durchzuckt es eine elektrische Erregung. Diese Spannungsänderung in den Zellen kann man messen, praktischerweise von außerhalb des Körpers. Dafür bapen Kardiologen Elektroden an bestimmte Stellen des Körpers und bestimmen eine Herzspannungskurve. Die Methode ist nicht invasiv und in der Regel schmerzlos.

## Gereizte Haut

Die Elektroden sind oft Einmal-Artikel, die aus elastischen Materialien wie Polyethylenschaum bestehen. Eine Klebeschicht sorgt für zuverlässige Haftung auf der Haut. Der leitende Teil ist bei den meisten heute gebräuchlichen Elektroden ein Kern aus Silber mit einer Silberchlorid-Schicht. Daher auch der Name Silber/Silberchlorid-Sensor, oder – für die gesamte Einheit – kurz: Ag/AgCl-Elektrode.

Damit Elektronen fließen können, braucht es noch einen Elektrolyt, welcher die Patienten haut mit der Elektrode verbindet. Das erhöht die Leitfähigkeit, senkt somit den Widerstand und sorgt für eine gute Signalübertragung vom Körper des Patienten zum Gerät. Kontaktgele, auch Leitpaste genannt, gibt es in flüssig und „fest“. Sie beinhalten Salze wie Kalium- oder Natriumchlorid, also leitende Chlorid-Ionen. Die Salze reizen die Haut mitunter und trocknen sie aus. Die Gele sind damit nichts, das man länger als nötig auf der Haut belassen sollte.

Am Ende der Messung steht das Elektrokardiogramm, also eine Aufzeichnung aller elektrischer Aktivitäten der Herzmuskelfasern über die Zeit. Abweichungen vom Normalzustand fallen dort schnell ins Auge, etwa bei Herzrhythmusstörungen, Entzündungen oder Erkrankungen der Herzkranzgefäße. Ist das EKG auffällig, schauen Mediziner noch

einmal genauer nach. Damit ist die Methode wichtiger Bestandteil medizinischer Überwachung.

## Schwierige Langzeitmessung

Eine solche Messung kann man – zack, zack – mal eben schnell machen, etwa bei Verdacht auf Herzinfarkt im Rettungswagen. Dann wird auch nicht mit Leitpaste an den Elektroden gespart, denn in dem Moment gilt nur: Möglichst gute Signale in möglichst kurzer Zeit. Mitunter läuft ein EKG aber auch über zwei, drei Tage. Dann nennt es sich Langzeit-EKG und die Elektroden messen kontinuierlich die Herzströme eines Menschen. Langzeit-Kardiogramme geben Aufschluss über die Aktivität des Herzens in Ruhephasen oder unter Stress.

Aber: Mit der Zeit trocknet das Gel aus, sodass das Signal schlechter wird. Und weil mensch sich tagsüber und ebenso nachts bewegt, müssen die Elektroden einiges mitmachen. Nicht optimal sitzende oder rutschende Elektroden sorgen dann für Bewegungsartefakte. Ein weiteres Problem: Einige Menschen reagieren mit Hautreizungen und Juckreiz auf das Kontaktgel und brechen im schlimmsten Fall Messungen selbstständig ab.

Alles nicht so richtig optimal für eine längerfristig angelegte und stabile Messung. Dachten sich auch zwei Gründer im schweizerischen St. Gallen. Ihre Lösung: Eine textilbasierte, gelfreie Elektrode. Und ein Start-up namens Nahtlos.

## Nahtlos schweiß nahtlos

Bereits 2017 gründete Michel Schmid mit einem Kollegen das MedTech-Unternehmen. An der Empa, der Eidgenössischen Materialprüfungs- und Forschungsanstalt, hatten die beiden eine Methode entwickelt, Gewebe zu verschweißen – mithilfe eines Lasers. Weil sie dabei keine Naht als mögliche Schwachstelle produzierten, nannten sie das Empa-Spin-off kurzerhand Nahtlos (mehr zum Namen und der Gründungsgeschichte lesen Sie auf unserer Website [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)).

Plan A funktionierte nur kurzfristig, schon stand Plan B vor der Tür. Und mit ihm José Näf, studierter Betriebswirt und Firmengrün-

der. Mit seinem Unternehmen Advertima saß Näf in direkter Nachbarschaft zu Nahtlos im St. Gallener Innovationszentrum Startfeld. Da läuft man sich schonmal über den Weg. „Michel Schmid erzählte mir von einem Gurt, mit dem Herzrate und Herzratenvariabilität über einen langen Zeitraum erfasst werden könne“, erinnert sich Näf. Spannend, dachte er sich, und der Zeitpunkt war gut: „Ich wollte eh zurück in die Medizintechnik“. Zurück insofern, als dass der Master of Business Administration and Management zwischen Studium und Firmengründung eine Weile beim Schweizer Medizintechnik-Unternehmen Hocoma gearbeitet hatte. Also verkaufte Näf seine Advertima-Anteile und wandte sich „Nahtlos 2.0“ zu. Seit 2019 führt er das Unternehmen gemeinsam mit Schmid. Ein weiterer Mitarbeiter unterstützt das Duo.

## Dampfender Mini-Tank

Vom Gurt kamen die Entwickler zügig wieder ab, zu groß der hygienische Aufwand für eine Mehrfachnutzung. Eine weitere Idee, eine Art Träger mit anklippbaren Elektroden, bestand den Bewegungstest nicht. Die Elektroden rutschten zu viel hin und her, was die Qualität der Signale verschlechterte. Am Ende lief es auf medizinische Elektroden für Langzeit-EKGs hinaus, die – was Näf und seinen Kollegen besonders wichtig ist – einen deutlichen Vorteil haben gegenüber dem bisherigen Goldstandard der selbstklebenden Gelelektroden: „Wir verwenden kein Gel, sondern ein leitendes Textil, das mit einer Befeuchtungseinheit kombiniert wird“, erklärt der Betriebswirt.

Diese Einheit sitzt wie ein kleiner Tank auf jeder einzelnen Elektrode und gibt kontinuierlich Wasserdampf ab, und zwar nur genau so viel, wie nötig ist. Schwitzt der Patient, stoppt die Flüssigkeitsabgabe. Ist die Haut trocken, wird nachgelegt. Der Feuchtigkeitszustand wird also ständig reguliert. Das ermöglicht einen minimal nötigen Film zwischen den in das Textil eingewobenen Silberfäden und der Haut.

Der Wasserdampf verbindet sich mit Ionen aus dem Textil sowie Salz und Unreinheiten auf der Haut und ersetzt dadurch ein leitendes Medium, welches ansonsten separat zugesetzt werden muss; oder wie Näf es beschreibt: „Der Feuchtigkeitsfilm hat einen ähn-



Die Gründer der Nahtlos AG José Näf (li.) und Michel Schmid mit den textilbasierten Elektroden für Langzeit EKGs in ihrem Labor in St.Gallen

Foto: Nahtlos

lichen Effekt wie das Leitgel, aber ohne dass die Haut ständig voller Gel-Pampe ist.“ Kein unangenehm feuchtes Gefühl auf der Haut, kein Verrutschen der Elektroden auf einem schleimigen Gelfilm. Bis zu drei Wochen können die Elektroden so am Körper bleiben, ohne Reizungen auf der Haut.

Ganz von allein halten die Elektroden dann aber doch nicht. Ein medizinischer Kleber hält sie in Position. „Die klebenden Substanzen haben sich in den letzten zehn, fünfzehn Jahren enorm weiterentwickelt“, sagt Näf und verweist auf Sensoren für die kontinuierliche Glucose-Messung, die Diabetiker bis zu zwei Wochen an einer Körperstelle tragen. Einen solchen nutzt auch Nahtlos, damit die Elektroden dort bleiben, wo sie sollen.

## Der Markt ruft

Aber nicht nur messen können die Nahtlos-Elektroden. „Unsere Elektroden sind Schnittstellen, entweder zur Potenzialmessung oder um elektrische Impulse weiterzuleiten, etwa um Muskeln oder Nerven zu stimulieren“, sagt Näf. Solche Reizungen setzen Mediziner beispielsweise in Elektrostimulationstherapien ein, um Muskelmasse gelähmter Patienten zu erhalten.

Die Idee der Elektroden überzeugte. Erst im Oktober 2022 warb das Start-up in ei-

ner Seed-Finanzierungsrunde eine Million Schweizer Franken ein. Mit dieser Kapital-spritze möchte Nahtlos die noch namenlosen Elektroden als Medizinprodukt auf den Markt bringen. In etwa sechs Monaten könnte es so weit sein. Dann sollen etwa Hersteller von EKG-Geräten oder andere Medizintechnik-Unternehmen zu den Kunden der St. Gallener Firma gehören.

## Und dann kam Corona ...

Für den gesundheitsbewussten Laien sind sie sogar schon erhältlich: „Wir verkaufen die Elektroden bereits im Consumer-Sektor, um Langzeit-Herzraten zu messen“, sagt Näf. „Zum Beispiel im Sport ist Bewegungsfreiheit und stabiler Sitz noch einmal wichtiger als im Alltag.“ Und im Gegensatz zu Wearables, die bereits zahlreiche Körperparameter messen, liefern die Langzeit-EKG-Elektroden von Nahtlos genauere Signale.

Mit der Seed-Finanzierung und ersten Umsätzen im Rücken schaut Näf positiv in die Zukunft. Das war nicht immer so. Anfangs finanzierte sich die junge Firma zum Beispiel über ein Wandeldarlehen. „Die Ausschüttung war an bestimmte Meilensteine gebunden“, sagt Näf. Das ist an sich nicht ungewöhnlich. Aber dann kam Corona. Die Empa schloss ihre Tore und die Kantonsspitäler hatten anderes zu

tu, als neuartige Elektroden zu testen. Dennoch musste Nahtlos irgendwie Meilensteine erreichen und vorweisen.

Mitte 2020 drohte dem Start-up das Geld auszugehen. „Wir hätten vielleicht noch ein oder zwei Monate überstehen können“, sagt Näf rückblickend. Aber erneut zeigte sich die Kreativität der Jungunternehmer, die aus der Not eine Tugend machten: Schon beim Gurt und später bei den textilen Trägern hatten sie gelernt, feine Materialien herzustellen. Na ja, und wofür benötigten die Menschen im Jahr 2020 Stoffe? Genau, für den Mund- und Nasenschutz. Statt EKG-Gurte oder Träger „strickte“ Nahtlos also Masken aus Biobaumwolle. Gemeinsam mit der Empa entwickelten sie außerdem eine textile Maske mit FFP2-Filterleistung, die bis zu zehnmal waschbar ist. Corona-Masken „Made im Kanton Thurgau“. Der Verkauf über die eigens eingerichtete Webpräsenz wemask.ch rettete das MedTech-Start-up über den ersten Corona-Sommer und noch ein bisschen länger, wie Näf erzählt: „Insgesamt konnten wir mithilfe der Masken ein Jahr überleben.“

Aber jetzt geht es geradewegs Richtung Elektroden-Zielgerade. Und vielleicht auch Richtung „Nahtlos 3.0“? Zuzutrauen ist es dem Schweizer Start-up allemal.

Sigrid März



## PRODUKTÜBERSICHT: REAL-TIME-PCR (qPCR)-THERMOCYCLER

# Alternative Heizkonzepte

*In großen stationären qPCR-Thermocyclern wird zumeist noch mit schweren Silberblöcken geheizt und gekühlt. Wesentlich vielseitiger und ideenreicher sind die Wärmequellen in kleinen tragbaren Instrumenten für die Diagnostik.*

Als Russell Higuchi und seine Kollegen von Roche Molecular Systems vor ziemlich genau dreißig Jahren in ihrem Labor in Kalifornien die erste Real-Time-qPCR etablierten, gab es noch keine speziellen qPCR-Thermocycler. Die Gruppe verwendete für die Versuche ein damals gängiges Thermocycler-Modell, das für die Endpunkt-PCR vorgesehen war. Über dem Heizblock des Cyclers platzierte das Team eine Video-Kamera, die die Zunahme des mit dem interkalierenden Farbstoff Ethidiumbromid (EtBr) markierten PCR-Produkts in Echtzeit aufzeichnete. EtBr ersetzten die Methoden-Entwickler in der Folgezeit rasch durch andere Fluoreszenz-Farbstoffe, wie zum Beispiel SYBR Green, oder sie verwendeten fluoreszierende Proben. Und statt einer Video-Kamera bauten die Hersteller der ersten kommerziellen qPCR-Thermocycler Fluoreszenz-Detektoren in die Instrumente ein.

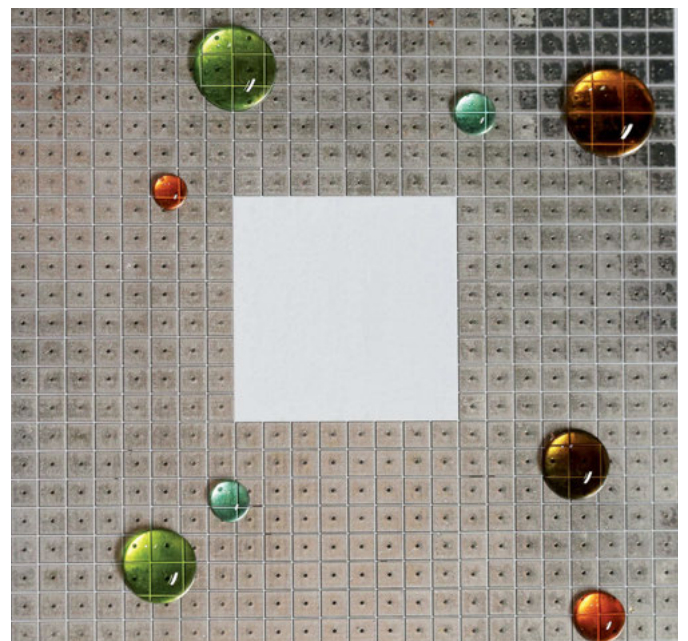
In modernen Geräten bringen meist einzelne über dem Heizblock angeordnete LEDs oder LED-Arrays die Fluorophore in den qPCR-Ansätzen zum fluoreszieren. Ein System aus Filtern und Spiegeln oder häufig auch Lichtleitern lenkt die Lichtsignale zu Photodioden, Photoelektronenvervielfachern (PMTs) oder ladungsgekoppelten Geräten (CCDs), die sie in elektrische Signale oder im Fall der CCDs in ein Bild umwandeln. Eine entsprechende Software wertet diese schließlich aus.

### Noch dominieren Silberblöcke

An diesem klassischen Aufbau hat sich in konventionellen qPCR-Maschinen in den vergangenen dreißig Jahren nur wenig verändert. Das gilt auch für die cyclische Heizung und Kühlung der qPCR-Reaktionen mit Peltier-gesteuerten Silberblöcken. Die Entwicklungs-Ingenieure feilten zwar akribisch an der Optimierung der Thermoblöcke, indem sie diese mit Gold überzogen oder horizontal aufbohrten, um auch noch das letzte Quäntchen an besserer Wärmeübertragung aus ihnen herauszuholen und Temperatur-Unterschiede innerhalb der Blöcke so weit als möglich zu eliminieren. Am Grundprinzip der Blockcycler und ihrer physikalischen Grenzen ändern diese technischen Tricks jedoch nichts.

Auch bei den parallel entwickelten Rotor-Cyclern, die mit Heißluft oder magnetischer Induktion heizen, ist das Optimierungspotenzial inzwischen ziemlich ausgereizt – oder sie wurden wie im Fall von Roches LightCycler 2.0 ganz vom Markt genommen und durch ein Blockcycler-Modell ersetzt.

Neue Konzepte und Ideen für qPCR-Thermocycler kommen derzeit überwiegend von akademischen Gruppen oder kleinen Start-ups. Peltier-gesteuerte Silberblöcke spielen bei diesen aber zumeist keine Rolle mehr oder die Blöcke wurden bis zur Unkenntlich-



*Auf einem digitalen Mikrofluidik-Chip bewegen elektrische Felder Tropfen an gewünschte Positionen. Teilt man den Chip in entsprechende Temperaturzonen auf, erhält man einen qPCR-Thermocycler.*

Foto: Jimmy Day/MIT

keit modifiziert. Ein Beispiel für Letzteres ist der pyramidenförmige qPCR-Cycler des Schweizer Start-ups Diaxxo, den sich Diaxxos Geschäftsführer Michele Gregorini zusammen mit seinem Technischen Direktor Philippe Bechtold während der Doktorarbeit in Wendelin Starks Gruppe an der ETH Zürich ausdachte (siehe hierzu auch *Laborjournal*-online: „Mit Pyramiden-PCR auf Rekordjagd“, 3. Februar 2022).

Das Team verschlankte den Thermoblock so weit, bis von ihm nur noch ein hauchdünnes Aluminium-Blech mit einer Stärke von einem halben Millimeter übrig blieb. In dieses bohrten die drei winzige Vertiefungen, die als Reaktionsgefäße für die qPCR dienen. Die Blech-Kartusche platzierten die Züricher direkt auf einem Peltier-Element, das von einem bei Elektronik-Bastlern beliebten Raspberry-Pi-Mikrocomputer gesteuert wird.

Dass ein Peltier-Element das Aluminium-Blech wesentlich schneller erwärmt als einen klobigen Silberblock und die Wärme von diesem schneller an den qPCR-Ansatz übertragen wird als bei einem üblichen PCR-Tube aus Plastik, leuchtet auch ohne genaue physikalische Berechnung ein. Und so fix wie sich das Alu-Blech aufheizt, gibt es die Wärme auch wieder an seine Umgebung ab –

ganz ohne aktive Kühlung durch ein Peltier-Element wie bei einem konventionellen Thermoblock.

Ohne klassischen Thermoblock kommt auch der tragbare Viren-Detektor Octea des Martinsrieder Start-ups GNA Biosolutions aus, der nichts anderes ist als ein kleiner portabler qPCR-Cycler. Im Octea Analyzer sind zwei dünne Heizplatten mit einer konstanten Temperatur von 65 Grad Celsius ober- und unterhalb eines streifenförmigen Glas-Chips mit acht zylindrischen PCR-Reaktionskammern angeordnet. Im ursprünglichen Prototyp von GNA Biosolutions verlaufen 75 Gold-beschichtete Wolframdrähte auf dem Boden der Kammern entlang. Einer der beiden qPCR-Primer ist mit einer Thiol-Gruppe auf der Goldoberfläche der Drähte immobilisiert, der andere kann sich frei in dem qPCR-Ansatz aus Puffer, Template und Polymerase bewegen. Fließt ein Strom durch die Drähte, erhitzen diese blitzschnell ihre unmittelbare Umgebung und schmelzen hier die Template-DNA auf. Der freie Primer bindet an die DNA und wird anschließend bei 65 Grad Celsius verlängert. Im kommerziellen Octea Analyzer ersetzen die Bayern die Wolframdrähte schließlich durch eine leitfähige Folie und fixierten einen der beiden Primer mit magnetischen Beads an deren Oberfläche.

## Durch elektrische Felder bewegte Tropfen

Äußerst raffiniert ist auch die qPCR-Technologie der 2014 gegründeten US-Firma Baebies. Diese entwickelt kleine Test-Geräte für Babys, mit denen zum Beispiel Lysosomale Speicherkrankheiten bei Neugeborenen diagnostiziert werden können. Baebies verwendet für die Assays Scheckkarten-förmige Chips, auf denen kleine Flüssigkeitstropfen wie von Geisterhand mithilfe der digitalen Mikrofluidik transportiert, gemischt, aufgeteilt oder dispensiert werden. Die Tropfen bewegen sich auf einem Netzwerk aus vielen einzelnen Elektroden, die jeweils individuell an eine Steuerelektronik angeschlossen sind. Fließt ein Strom durch eine der Elektroden, erzeugt sie ein kleines elektrisches Feld in ihrer Umgebung. Befindet sich ein Tropfen auf der Elektrode, verändert das elektrische Feld die Oberflächenspannung und damit auch die Wechselwirkung des Tropfens mit der hydrophoben Elektroden-Oberfläche.

Diese sogenannte Elektrobenetzung (Electrowetting) nutzt die von dem Pionier der digitalen Mikrofluidik Vamsee Pamula von der Duke University in Durham, USA, mitgegründete Firma für den Transport von Tropfen aus. Sollen sie sich zum Beispiel entlang eines Oberflächenspannungs-Gradienten bewegen, schaltet die Steuerelektronik benachbarte Elektroden auf der geplanten Strecke nacheinander an und wieder aus, bis die Tropfen ihr Ziel erreicht haben.

Um die Technik an die qPCR zu adaptieren, musste Pamulas Team lediglich zwei Temperaturzonen sowie entsprechende Sensoren in die Mikrofluidik-Chips integrieren, in denen die Tropfen auf 95 Grad Celsius beziehungsweise 60 Grad Celsius erwärmt werden. Die Steuerelektronik verschiebt die Tropfen zwischen den Zonen hin und her und regelt auch die automatische Probenvorbereitung – etwa bei einem von Baebies entwickelten Chip für die Detektion von SARS-CoV-2.

Ganz ohne externe Wärmezufuhr funktioniert ein Plasmonen-qPCR-Thermocycler, den Samuel Sias Team an der Columbia University in New York konstruierte (*Nat. Nanotechnol.* 17: 984-92). Die Gruppe nutzt in diesem einen speziellen Effekt metallischer Nanopartikel. Fällt Licht auf die Partikel, wechselwirkt das elektromagnetische Feld des Lichts mit den Elektronen im Leitungsband des Metalls, die hierdurch mit der Frequenz des Feldes oszillieren. Schwingen diese sogenannten Plasmonen in

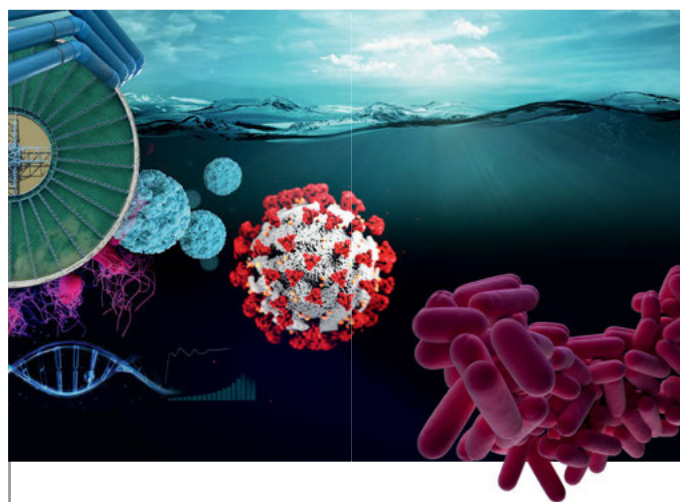
Resonanz mit den Lichtwellen, wird das Licht sehr stark absorbiert, wodurch sich die Nanopartikel rasch erwärmen.

An der Plasmonen-PCR haben sich schon etliche Gruppen versucht, bisher gelang es ihnen aber nicht, die Technik in einen qPCR-Cycler zu integrieren – meist überlagerten sich in diesen die Wellenlängen für die thermische Anregung der Plasmonen und die Fluoreszenz-Detektion zu sehr. Sias Mannschaft umgeht dieses Problem, indem sie die Plasmonen der Nanopartikel mit infrarotem Licht anregt, die Fluorophore für die Detektion hingegen mit sichtbarem Licht.

Entsprechend einfach ist der Plasmonen-qPCR-Cycler aufgebaut: Das qPCR-Tube mit dem Reaktionsansatz und den zusätzlich Goldnanopartikeln ist in dem Gerät von drei symmetrisch angeordneten Infrarot-LEDs umgeben, die die Nanopartikel aufheizen. Ein kleiner Ventilator kühlt den PCR-Ansatz während der Zyklen wieder ab. Das gerade mal 1.000 Euro teure optische Detektions-System besteht aus einem Blaulicht-Laser, dessen Strahl auf das PCR-Tube gerichtet ist, sowie einem Spektrophotometer, das die aus dem Tube ausgesendeten Fluoreszenz-Signale einfängt. Die New Yorker konnten mit ihrem für die Point-of-Care-Diagnostik konzipierten Prototyp drei Fluoreszenz-Farbstoffe parallel detektieren und wiesen mit ihm SARS-CoV-2 mit hundertprozentiger Spezifität sowie Sensitivität nach.

Klassische Thermoblocke findet man in mobilen qPCR-Cyclern für die Vorort-Diagnostik hingegen immer seltener. Wie lange sie sich noch in großen stationären qPCR-Thermocyclern behaupten können, ist schwer abzuschätzen. Die Alternativen zu Peltier-beheizten Silberblöcken werden aber auch hier immer interessanter.

Harald Zähringer



## PCR analysis | made easy.

### Detektion biologischer Parameter in Wasser und Abwasser

Analytik Jena hat einen Abwassermonitoring-Workflow für biologische Parameter entwickelt. Herzstück des Verfahrens ist die quantitative Real-Time PCR.

Der Prozess, welcher im SARS-Cov-2 Monitoring etabliert ist, beinhaltet die Anreicherung und Extraktion von Nukleinsäuren, das PCR-Ergebnis liegt innerhalb weniger Stunden vor.

[www.analytik-jena.de/abwassermonitoring](http://www.analytik-jena.de/abwassermonitoring)



qTOWER<sup>3</sup> touch

**analytikjena**  
An Endress+Hauser Company

# Real-Time-PCR (qPCR)-Cycler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FASSUNGS- VERMÖGEN	MAX. AN- STIEGSRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Agilent</b> Waldbronn www.agilent.com <b>Kontakt:</b> Tel. +800 603 1000 customercare_germany@ agilent.com	AriaMx Real-Time PCR System	96-Well-Platten, PCR-Streifen	6°C/sec	Geeignet für Detektion mit Fluoreszenz-Farbstoffen oder -Proben   LED-Anregungslicht, Detektion von bis zu fünf Zielen je Well   Einfache Bedienung über Touchscreen	Auf Anfrage
<b>Analytik Jena</b> www.analytik-jena.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 3641 777 444 sales@analytik-jena.com	qTOWER <sup>3</sup>	5–100 µl	8°C/sec	Massiver 96-Well-Probenblock aus goldbeschichtetem Ster- lingsilber im SBS-Format   Flexible Konfiguration mit bis zu 6 Filtermodulen   Patentiertes, faseroptisches System mit 4 High-Power-Long-Life-LEDs als Anregungslichtquelle   Lizenzfreie Software qPCRsoft für alle gängigen Quantifi- zierungs-Verfahren mit kostenfreien Updates	Auf Anfrage
	qTOWER <sup>3</sup> 84	2–30 µl	4°C/sec	Massiver 384-Well-Probenblock aus Aluminium, speziell legiert im SBS-Format   Flexible Konfiguration mit bis zu 6 Filtermodulen   Patentiertes, faseroptisches System mit 4 High-Power-Long-Life-LEDs als Anregungslichtquelle   Lizenzfreie Software qPCRsoft für alle gängigen Quantifi- zierungs-Verfahren mit kostenfreien Updates	Auf Anfrage
	qTOWER <sup>3</sup> touch	5–100 µl	8°C/sec	Stand-Alone-Real-Time-PCR-Gerät mit 10"-Touchscreen   96-Well-Probenblock aus goldbeschichtetem Sterling- silber im SBS-Format   Flexible Konfiguration mit bis zu 6 Filtermodulen   Patentiertes, faseroptisches System mit 4 High-Power-Long-Life-LEDs als Anregungslichtquelle	Auf Anfrage
	qTOWER <sup>3</sup> auto	5–100 µl	8°C/sec	Modulares Design (entkoppeltes Powermodul) mit minimalem Platzbedarf   Frei zugängliche Proben-Lade für automatisiertes Plattenhandling   Patentiertes Platten-Liftsystem und Labware-Erkennungsfunktion für sichere Entnahme der Platte aus dem Probenblock   Leistungsstarker Probenblock (96-Well oder 384-Well)   Patentiertes, faseroptisches System mit 4 High-Power- Long-Life-LEDs als Anregungslichtquelle	Auf Anfrage
	qTOWER <sup>3</sup> 84 auto	2–30 µl	4 °C/sec	s.o.	Auf Anfrage
<b>BiFlow Systems</b> Chemnitz www.biflow-systems.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 371 5347 940 info@biflow-systems.com <i>Hersteller: Ahrm Biosystems</i>	Palm PCR S1/S1e	24-Well	--	Spezielles, sehr schnelles PCR-Verfahren, das ohne zyklisches Aufheizen/Abkühlen auskommt und dadurch Geschwindigkeiten von bis zu 9 Minuten/30 Zyklen erreicht   Portables Gerät, auch mit Akkubetrieb   Verfügbar mit bis zu 6 Kanälen	19.900,-
<b>Bio-Rad Laboratories</b> <b>Feldkirchen</b> www.bio-rad.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 800 00246723 info.sales.LSG@bio-rad.com	CFX Opus 96 Real- Time PCR System	96-Well (1–50 µl)	5°C/sec	Temperatur-Uniformität ± 0,2°C   WiFi, Ethernet, USB, Br.iO-Cloud und API-Konnektivität; Kalibrations- und wartungsfreies LED-Shuttle „factory calibrated“   Auch als IVDR-konformes Dx-System	Auf Anfrage
	CFX Opus 96 Dx Real- Time PCR System	s.o.	s.o.	s.o.	Auf Anfrage
	CFX Opus 384 Real- Time PCR System	384-Well (1–30 µl)	2,5°C/sec	s.o.	Auf Anfrage
	CFX Opus 384 Dx Real-Time PCR System	s.o.	s.o.	s.o.	Auf Anfrage
	CFX Opus Deepwell Real-Time PCR System	96-Well (1–125 µl)	2,5°C/sec	s.o.	Auf Anfrage
	CFX Opus Deepwell Dx Real-Time PCR System	s.o.	s.o.	s.o. Ab Januar 2023 erhältlich	Auf Anfrage
	CFX Duet Real-Time PCR System	96-Well (1–50 µl)	5°C/sec	Temperatur-Uniformität ± 0,2°C   PC-Konnektivität mittels CFX-Maestro-Software   Kalibrations- und wartungsfreies LED-Shuttle „factory calibrated“	Auf Anfrage



## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FASSUNGS- VERMÖGEN	MAX. AN- STIEGSRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Biozym Scientific</b> Hess.-Oldendorf www.biozym.com <b>Kontakt:</b> Detlev Freermann Tel.: +49 5152 9020 support@biozym.com  <i>Hersteller:</i> Azure Biosystems	Cielo 3 Cielo 6	96-Well bei 6-fach- Plexing (ohne Standard möglich)	max. 6°C/sec	Stand-alone-qPCR-System mit 10,3"-Touchscreen und/ oder Computersteuerung über USB mit 16-fach optischem Glasfasersystem zur parallelen Messung von 16 Wells mit bis zu 6 Farbstoffen (echtes 6-fach-Plexing)   Überragende Sensitivität bei Detektion von 3/6 Farbstoffen mit höchster Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit (Marlow-Peltier- Elemente)   Detektiert schon 2-fache Unterschiede der Ziel-DNA-Menge in Single-Plex-Reaktionen; Sensitivität: eine Kopie	Ab 19.220,-
<i>Hersteller:</i> Bioer <b>Kontakt:</b> Helmut Prechel Tel.: +49 5152 9020 support@biozym.com	LineGene 9600+	96 x 0,2-ml-Tubes oder Plates	>4°C/sec	Block mit High-Performance-Peltier-Elementen von Ferrotec und Gradientenfunktion   4 oder 5 Farbkkanäle (LED/PMT/PD) für alle Standard-Fluorophoren   Komplette qPCR-Suite für Virusdetektion, absolute und relative Quantifizierung, Genotypisierung/SNP-Analyse mit um- fangreichen Report- und Exportfunktionen (CSV/Excel)	Ab 14.995,-
<i>Hersteller:</i> Biomolecular Systems <b>Kontakt:</b> Helmut Prechel	MIC Magnetic Induc- tion qPCR Cycler	48 Proben	>5°C/sec	Uniformität $\pm 0,05^\circ\text{C}$ oder $\pm 0,1^\circ\text{C}$ , damit höchste Auflösung bei HRM und Quantifizierungen   2 oder 4 Farb- kanäle, Grundfläche 15 x 15 cm   Komplette qPCR-Suite für Virusdetektion, absolute und relative Quantifizierung, Genotypisierung/SNP-Analyse, Kommunikation über USB/ Bluetooth, einfache Anbindung an LIMS/LIS	Ab 12.995,-
<i>Hersteller:</i> Biomolecular Systems <b>Kontakt:</b> Helmut Prechel	MIC-IVD qPCR Cycler	48 Proben	>5°C/sec	CE-IVDR Gerät, unter ISO 13485:2016 gefertigt   4 Farbk- kanäle, Grundfläche 15 x 15 cm   Ergonomische qPCR-Suite für Virusdetektion, absolute Quantifizierung, Kommunika- tion über USB/Bluetooth, einfache Anbindung an LIMS/LIS	Auf Anfrage

## Neues Real-Time PCR System

FastGene® qFYR: 96-Well Format | 4 Farben für Multiplex | HRM |

**17.499 EUR\***

~~18.990 EUR~~ \*Bis zum 31.3.2023



**Fast-Mode für schnellere Ergebnisse**  
Dual FAM-Kanal halbiert die Detektionszeit

**Probennahe optische Einheit**  
Erhöht die Sensitivität und verhindert Cross-talk Effekte

**Einfaches Setup durch intuitive Software**  
Quantifizierung, Genotyping & vieles mehr...

**Überzeugen Sie sich selbst!**  
Gerne mit einer unverbindlichen Produktvorführung



## Real-Time-PCR (qPCR)-Cycler

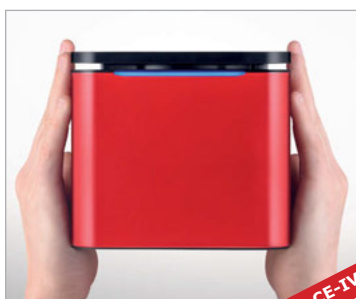
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FASSUNGS- VERMÖGEN	MAX. AN- STIEGSRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Chai</b> Santa Clara, USA www.chaibio.com <b>Kontakt:</b> Tel. +1 650 779 5577 sales@chaibio.com	Open qPCR	16-Well (2 x 8)	5,0°C/sec (Heizen und Kühlen)	Flexible Verbindung via USB, Wifi und Ethernet   Halbleiter-Optik ohne bewegliche Teile   Unterstützte Fluorophore: FAM, HEX, VIC, JOE, Chai Green, SYBR Green	Ab 5.799,- USD
<b>LTF Labortechnik</b> Wasserburg www.labortechnik.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 8382 9852 0 info@labortechnik.com	MyGo ESR Real-Time Cycler	32 x 0,1-ml-Einzel- tubes, PCR-Strip- Tubes	5°C/sec Heizrate 4°C/sec Kühlrate	Vorkalibrierte- und Benutzer-Farbstoffe   Uniformität: 0,05°C (SD)   Laufzeit: < 30 min	Auf Anfrage
	MyGo Mini Real-Time Cycler	16 x 0,1-ml-Einzel- tubes	3°C/sec Heizrate 1,5°C/sec Kühlrate	Sehr leicht und transportsicher: auch für Feldeinsatz geeignet   2-Kanal   Laufzeit: < 30 min	Auf Anfrage
	BioQuant-96 Real- Time-Cycler	96 x 0,2-ml-PCR- Strip-Tubes, 96- Well-PCR-Platten	6°C/sec Heizrate 5,5°C/sec Kühlrate	5-Kanal   Unabhängige Temperaturregelung   FAST-Modus für schnellere Zyklen	Auf Anfrage
	TurboQ Real-Time Cycler	96 x 0,2-ml-PCR- Strip-Tubes, 96- Well-PCR-Platten	2,5°C/sec Heizrate	4-Kanal   CCD-basiertes Erkennungssystem (keine unterschiedlichen Reaktionszeiten)   Motorisiertes Platten-Trägerfach	Auf Anfrage
<b>neofroxx</b> Einhausen www.neofroxx.com <b>Kontakt:</b> Julia Bauer Tel. +49 6251 989 24 0 info@neofroxx.com	Insta Q96 - 6.0 Real Time PCR Machine	96-Well-Block	4°C/sec	Rox-unabhängiges Open-Source-System mit anpassbarer Farbstoffbibliothek; 6 Kanäle (F1: FAM, SYBR Green I; F2: VIC, HEX, TET, JOE; F3: ROX, TEXAS-RED; F4: Cy5; F5: CY5.5; F6: CY3, NED, TAMRA) und 12 verschiedene Gradiententemperaturen   Inklusive benutzerfreundlicher Analysesoftware für absolute und relative Quantifizierung, Single-Nucleotide-Polymorphism (SNP) und High- Resolution-Melt-Analysis (HRM)   Peltier-basierte Heiztechnik von Ferrotec, LED-Lichtquelle	19.500,-
	Insta Q96 Plus Real Time PCR Machine	96-Well-Block	4°C/sec	ROX-unabhängiges Open-Source-System mit anpassbarer Farbstoffbibliothek; 5 Kanäle (F1: FAM, SYBR Green I; F2: VIC, HEX, TET, JOE; F3: ROX, TexRed; F4: Cy5; F5: CY5.5) und 12 verschiedene Gradiententemperaturen   Inklusive benutzerfreundlicher Analysesoftware für absolute und relative Quantifizierung, Single-Nucleotide-Polymorphism (SNP) und High-Resolution-Melt-Analysis (HRM)   Peltier-basierte Heiztechnik von Ferrotec, LED-Lichtquelle	18.900,-
<b>Nippon Genetics Europe</b> Düren www.nippongenetics.eu <b>Kontakt:</b> info@nippongenetics.de	FastGene qFYR Realtime PCR System	96 x 0,1 ml	6°C/sec	Inklusive High-Resolution-Melt-Analysis (HRM)   4-Farben-Multiplex mit 10 µl PCR-Probenvolumen   Fast-Mode durch Dual-FAM-Kanal; 4 Sekunden für 96 Proben pro Zyklus	18.999,-
<b>QIAGEN</b> Hilden www.qiagen.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2103 29 0 Orders-de@qiagen.com	QIAquant	Mit 96-Well- oder 384-Well-Proben- block erhältlich	Max. Heizrate 8°C/sec (96-Well); 4°C/sec (384-Well) Max. Kühlrate: 6°C/sec (96-Well); 2°C/sec (384-Well)	Patentiertes, faseroptisches System zur schnellen Akquisition in bis zu 5 Farbkämen   Heizblock mit Temperatur-Uniformität von bis zu ± 0,15°C und Gradienten-Funktion   Unterstützt alle gängigen qPCR- Anwendungen wie Genexpression und Pathogendetektion	Auf Anfrage
<b>Quantabio</b> Beverly, USA www.quantabio.com <b>Kontakt:</b> Daniel Teutsch Tel. +49 1525 4566912 Daniel.Teutsch@ quantabio.com	Q	48 Proben pro Q (bis zu 480 Proben bei 10 miteinander verbundenen Qs)	Heizen: 4°C/sec Kühlen: 3°C/sec	Magnetische Induktionstechnologie: Präzise Daten in 25 Minuten   Robustes, kleines Gerät (2 kg) mit 4 Detektions-Kanälen und intuitiver, kostenloser Software   Bis zu 10 Qs können mit einem Computer per Bluetooth verbunden werden	16.959,-
<b>Roche</b> Penzberg www.roche.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 8856 600	LightCycler 480	384-Well, Achter- Streifen mit Adapter	Heizen: 4,8°C/sec Kühlen: 2,5°C/sec	Für unterschiedliche Probenformate und Farbstoffe geeignet   Integrierbar in Roboter-Systeme	Auf Anfrage
	LightCycler 96	96-Well, Achter- Streifen	Heizen: 4,4°C/sec Kühlen: 2,2°C/sec	Unter einer Stunde pro Lauf   Intuitive, lizenzfreie Soft- ware, integrierter PC   4-Kanal-Multiplex-Analyse	Auf Anfrage

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	FASSUNGS- VERMÖGEN	MAX. AN- STIEGSRATE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Thermo Fisher Scientific / Applied Biosystems</b> Langenselbold www.thermofisher.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6184 90 6000 info.labequipment.de@thermofisher.com	QuantStudio 1 Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml)	Ø 1,8°C/sec	Schnelle Installation   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 3 gekoppelten Kanälen   Kostenfreie Software	Auf Anfrage
	QuantStudio 3 Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml) oder 96-Well-Block (0,1 ml)	Ø 3,66°C/sec	Schnelle Installation   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   3 unabhängige Temperaturzonen für Optimierung der PCR   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 4 gekoppelten Kanälen   Kostenfreie Software	Auf Anfrage
	QuantStudio 5 Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml) oder 96-Well-Block (0,1 ml) oder 384-Well-Block	Ø 3,66°C/sec	Schnelle Installation   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   96-Well-Block: 6 unabhängige Temperaturzonen für Optimierung der PCR   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 6 entkoppelten (96-Well-Block) bzw. 5 gekoppelten Kanälen (384-Well-Block)   Kostenfreie Software	Auf Anfrage
	QuantStudio 6 Pro Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml) 96-Well-Block (0,1 ml) und 384-Well-Block	Ø 3,66°C/sec	Wechselblock-System   Installation inkludiert   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   96-Well-Block: 3 unabhängige Temperaturzonen für Optimierung der PCR   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 5 gekoppelten Kanälen (96- und 384-Well-Block)   Kostenfreie Software	Auf Anfrage
	QuantStudio 7 Pro Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml), 96-Well-Block (0,1 ml), 384-Well-Block und TaqMan-Array-Card-Block	Ø 3,66°C/sec	Wechselblock-System   Installation inkludiert   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   96-Well-Block: 6 unabhängige Temperaturzonen für Optimierung der PCR   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 6 entkoppelten (96-Well-Block) bzw. 5 gekoppelten Kanälen (384-Well-Block)   Kostenfreie Software	Auf Anfrage
	QuantStudio 5 Dx Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml)	Ø 3,66°C/sec	Installation inkl. IQOQPQ   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   6 unabhängige Temperaturzonen für Optimierung der PCR   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 6 entkoppelten Kanälen   Kostenfreie Software inkl. SAE-Modul   IVDR-Compliant	Auf Anfrage
	QuantStudio 7 Pro Dx Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml) und 384-Well-Block	Ø 3,66°C/sec	Installation inkl. IQOQPQ   Intuitives Interface   Heizblock: Peltier   96-Well-Block: 6 unabhängige Temperaturzonen für Optimierung der PCR   OptiFlex-Technologie mit weißer LED und 6 entkoppelten (96-Well-Block) bzw. 5 gekoppelten Kanälen (384-Well-Block)   Kostenfreie Software inkl. SAE-Modul   IVDR-Compliant	Auf Anfrage
	QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System	96-Well-Block (0,2 ml), 96-Well-Block (0,1 ml), 384-Well-TaqMan-Array-Card-Block & OpenArray-Block	Keine Angabe	4 OpenArray-Platten in einem Lauf   Bis zu 110.000 Einzeldaten pro Arbeitstag   Kurze Vorbereitungs- und Bedienzeiten   Optionen für Multiplexing-Detektionschemie   Heizblock: Peltier   Fluoreszenz-Detektion mit verbessertem OptiFlex-System	Auf Anfrage

## Kompromisslose Performance

## MIC - Magnetic Induction qPCR Cycler



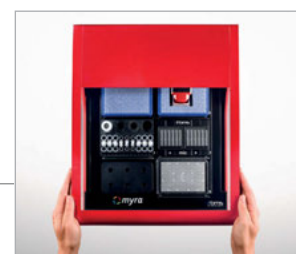
Als CE-IVDR  
verfügbar

Überragende Uniformität  
Komplette qPCR Suite

**Biozym**  
SCIENCE IS OUR BUSINESS

Für alle 96 / 384 Well Geräte & Mic  
Höchste Pipettierpräzision (<1% CV)

## Myra Liquid Handling für qPCR



Persönlicher Support

[www.biozym.com](http://www.biozym.com)



Foto: Pixabay

## Methoden-Special: Aptamere und Affimere

# Kleine Antikörper-Rivalen

*Aptamere binden ihre Zielmoleküle ähnlich spezifisch wie Antikörper, sind aber deutlich vielseitiger. Als Imaging- und Diagnostik-Agentien konnten sie sich bereits etablieren, als Therapeutika sind sie noch in der Probephase.*

Aptamere sind einzelsträngige DNA- oder RNA-Oligonukleotide aus 20 bis 80 zufällig zusammengewürfelten Basen. Nur an den Enden enthalten sie konstante Abschnitte, die für das Selektions-Verfahren, etwa PCR-Amplifikation, Klonierung *et cetera* nötig sind. Sie bilden dreidimensionale Strukturen, die mit hoher Affinität und Spezifität an die unterschiedlichsten Moleküle binden können – das Spektrum reicht von kleinen Liganden wie Zucker oder Alkaloide bis zu Multiprotein-Komplexen und Nukleinsäuren. Damit ähneln Aptamere Antikörpern, sie sind aber viel kleiner sowie einfacher aufgebaut und lassen sich ohne Tiere durch chemische oder enzymatische Synthese herstellen. Zudem sind Aptamere wenig immunogen und dank verschiedener Modifikationen sehr stabil.

Aptamere werden im Wesentlichen nach einer 1990 von zwei britischen Arbeitsgruppen beschriebenen Methode namens SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) hergestellt. Die Moleküle sind hoch variabel: Aus vier Nukleotiden

lässt sich bei einer Länge von 20 bis 80 Nukleotiden ein gigantischer Sequenz-Pool kombinieren. In der Realität arbeitet man mit  $10^{14}$  bis  $10^{16}$  individuellen, chemisch synthetisierten RNA-Sequenzen.

Wie findet man darin das Aptamer seiner Wahl? Das Zielmolekül wird an chemischen „Haken“ fixiert und über mehrere aufeinanderfolgende Runden mit passenden Aptameren selektioniert. Die Isolierung eines Aptamers ist also eigentlich nichts anderes als eine Frage wiederholter Selektion und gerichteter Evolution.

### In zwei Wochen fertig

Auf diese Weise erhält man verschiedene Aptamer-Moleküle, die wahrscheinlich sehr ähnliche Sequenzen aufweisen und im besten Fall mit sehr hoher Affinität und Spezifität an das Ziel binden. „Wenn es gut läuft, brauchen wir dank Automatisierung und Robotern nur zwei Wochen, um ein paar Aptamere gegen ein Zielmolekül zu isolieren“, bestätigt Gün-

ter Mayer, Aptamer-Experte an der Universität Bonn. Und wenn es schlecht läuft? „Dann finden wir gar keines. Das passiert allerdings nicht sehr häufig.“ Problemfälle sind sehr kleine Moleküle und metastabile Proteine, die ihre Konformation leicht ändern.

In ihrer ursprünglichen Form sind Aptamere ausgesprochen empfindlich gegenüber Nukleasen. Um sie zu stabilisieren, greift man tief in die Chemie-Trickkiste und verändert Basen, Zucker und sogar die Phosphatreste, wodurch xenobiotische Nukleinsäuren (XNA) beziehungsweise Xeno-Nukleinsäuren entstehen. Um Letztere zu synthetisieren, benötigt man allerdings eine entsprechende Polymerase. Die erste hierfür geeignete entdeckte Vitor Pinheiro von der Universität Leuven, Belgien, 2012 (*Science* 336: 341-44). Er gab damit vor gerade mal zehn Jahren den Startschuss für die Herstellung von XNA-Aptameren.

Statt Ribosen enthalten XNA-Aptamere Hexosen oder Threose, die Phosphate können durch ungeladene Phosphonate ersetzt sein – und statt der vier kanonischen Basen nutzt

man beispielsweise Uracil, an dessen 5-Position Benzyl-, Naphthyl- oder Indolyl-Reste hängen. Aptamere mit hydrophoben Seitenketten am Uracil nennt man SOMAmere, sie werden von der Firma SomaLogic (Boulder, USA) hergestellt. SOMA steht für Slow Off-rate Modified Aptamers – ein Hinweis darauf, dass die Modifikationen dafür sorgen, dass die Liganden gut binden und nur sehr langsam wieder dissoziieren.

Besonders einfach lassen sich die Modifikationen durch Klick-Chemie einführen. Auch das Mayer-Labor probierte die Klick-Chemie zur Modifikation von Aptameren aus und gründete, als es funktionierte, die Firma Clickmer Systems für die Vermarktung der Technologie (siehe hierzu auch *Laborjournal*-online: „Es hat Klick gemacht“, 21.10. 2021). „Wir verwenden die Azid-Alkin-Cycloaddition, um Seitenketten an die Aptamere anzuhängen. Dadurch erhalten wir eine große Vielfalt an Modifikationen, was die Bindungseigenschaften und die Chance, passende Aptamere im Selektions-Verfahren zu finden, deutlich steigert“, sagt Mit-Gründerin und Laborleiterin Nora Karnowski. Auch gespiegelte Aptamere aus L-Ribonukleinsäuren, sogenannte Spiegelmere, entwickelt von der Firma Noxxon Pharma, sind stabiler als ihre natürlichen Vorbilder.

## Aptamere als Gen-Schalter ...

Aptamere sind interessante Werkzeuge für Forschung und Imaging, sie können aber auch als Diagnostika und Therapeutika eingesetzt werden. Beatrix Süß leitet an der Technischen Universität Darmstadt das Labor Synthetische RNA-Biologie. Sie sieht sich als eine „Tool-Entwicklerin“ und betont, dass Aptamere hervorragende Tools seien.

Mit ihrem Team konstruiert sie sogenannte Riboswitches, mit denen man die Genexpression posttranskriptionell beeinflussen kann – vor ein Gen geschaltet werden sie mit diesem transkribiert. Ändern sie in Anwesenheit eines Liganden ihre dreidimensionale Struktur, können sie die Translation der gesamten RNA blockieren – oder auch Einfluss auf das Spleißen nehmen, wenn man sie in ein Intron inseriert.

„Doch leider ist es mit dem klassischen SELEX-Protokoll nur schwer möglich, solche Aptamere zu finden“, konstatiert Süß. Deshalb probierte ihre Gruppe das schon publizierte, aber in Vergessenheit geratene Capture-Selex-Verfahren aus. Bei diesem werden die Aptamere mittels Oligonukleotiden über eine kurze, im Pool integrierte Fänger-Sequenz an kleine Kügelchen (Beads) hybridisiert. Bindet ein Ligand an ein Aptamer, das sich als Riboswitch eignet, verändert sich dessen Konformation, wodurch es sich aus der Hybridisierung löst und eluieren lässt (*Nucleic Acids Res.*

47: 4883-95, *Methods* 161: 10-15). „Die auf diese Weise isolierten Moleküle funktionieren tatsächlich als Riboswitches“, erklärt die Biologin.

Die Darmstädter isolierten zum Beispiel ein Tetracyclin-bindendes Aptamer, mit dem sich Spleiß-Vorgänge kontrollieren lassen. „Mit solch einem Aptamer konnte Michael Reth von der Universität Freiburg endlich herausfinden, welche Rolle das Molekül CD20 bei der Genese von B-Zellen einnimmt“, freut sich Süß. Obwohl CD20 ein Ziel vieler therapeutischer Antikörper zur Behandlung von B-Zell-Tumoren und manchen Autoimmunerkrankungen ist, war die genaue Funktion in B-Zellen noch nicht geklärt. Nun weiß man, dass es ein Gatekeeper ist, der je nach Situation naive B-Zellen ruhig hält oder aktiviert (*PNAS* 118: e2021342118).

Ein Aptamer für optogenetische Studien entwickelte Mayers Gruppe zusammen mit Andreas Möglichs Team an der Universität Bayreuth (*Nat. Chem. Biol.* 15: 1085-92). Unter blauem Licht bindet dieses den Photorezeptor PAL (siehe hierzu auch den Journal Club in *Laborjournal* 10/2019 „Zuwachs im Werkzeugkasten“ ab Seite 32).

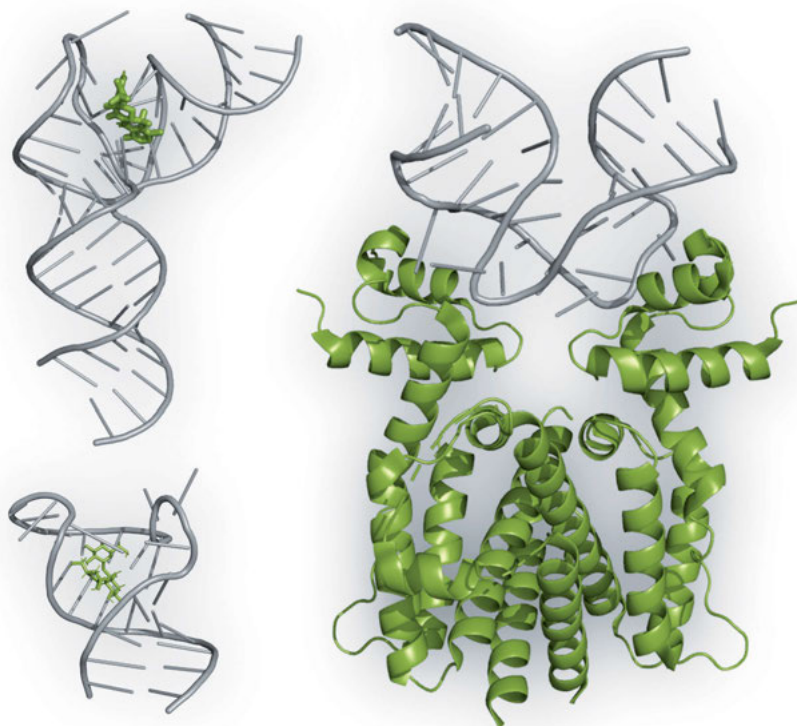
Mit dem Konstrukt lässt sich die Genexpression kontrollieren und analysieren. „Wir haben inzwischen eine Reihe von Applikationen getestet, und zwar in Bakterien und Säuger-

zellen. Wir können beispielsweise die Translation, siRNAs und CRISPR-Cas damit steuern“, berichtet Mayer.

Da Aptamere klein und sehr exakt lokalisierbar sind und außerdem tief in das Gewebe eindringen können, bieten sie sich für die Fluoreszenz-Mikroskopie sowie suprauflösende Verfahren an. Von Vorteil ist auch, dass sie ihre Ziele mit einer Eins-zu-eins-Stöchiometrie binden, und hierdurch eine gleichmäßige Markierung ermöglichen.

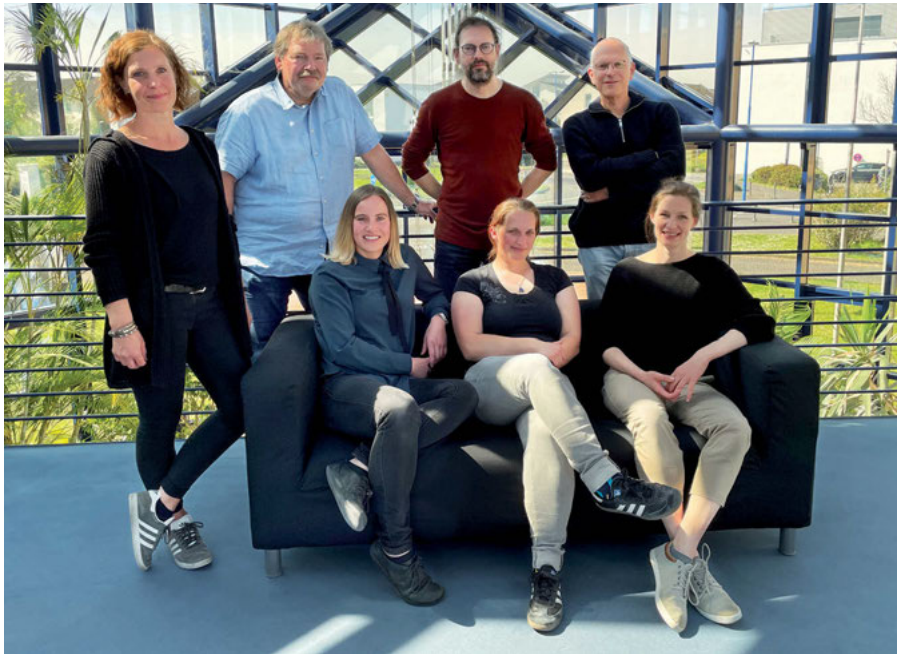
## ... und zum Malen mit DNA

Wie gut das funktioniert, dokumentierte die Arbeitsgruppe von Ralf Jungmann vom Max-Planck-Institut für Biochemie in München. Sie benutzte SOMAmere für das DNA-PAINT (DNA Points Accumulation in Nanoscale Topography)-Verfahren, um Targets in verschiedenen Kompartimenten im Multiplexverfahren quasi gleichzeitig lokalisieren zu können (*Nat. Methods* 15: 685-88). Ein ausführliches Protokoll dazu hat das Team gerade veröffentlicht (*Methods Mol. Biol.* 2570: 177-85). Mit dieser Technologie sollte es möglich sein, „... zehn bis hunderte zelluläre Ziele in einer einzelnen Zelle mit lokaler Einzelmolekül-Auflösung quantitativ darzustellen“, prognostizierte Jungmanns



Die von Beatrix Süß' Gruppe an der Universität Darmstadt konzipierten Riboswitches enthalten eine kleine Aptamer-Domäne, an die Liganden binden. Der Kontakt führt zu einer Änderung der Riboswitch-Konformation, die man für die Kontrolle der Genexpression ausnutzen kann.

Illustration: Leon Kraus



Das von Günter Mayer mitinitiierte Spin-off Clickmer Systems der Universität Bonn wurde im Frühjahr von einem britischen Unternehmen übernommen. Zum Gründungsteam gehören (v.l.) Stefanie Büsch, Joachim Schorr, Maren Hamann, Günter Mayer, Nora Karnowski, Michael Famulok und Elisa Merklinger.

Foto: Sandro Todaro

Gruppe in dem erwähnten Artikel. Und weiter: „Die SOMAmer-Markierung für DNA-PAINT [...] könnte weitreichende Auswirkungen haben und eines der ultimativen Versprechen von SMLM [Single Molecule Localization Microscopy, *Anm. der Red.*] einlösen: Die Durchführung von systemweiten biologischen Studien mit quantitativer Einzelprotein-Auflösung.“

## Leuchtkraft-Verstärker

Es existieren auch Aptamere, die die Leuchtkraft von Fluorophoren um mehrere Größenordnungen verbessern können. Fluorescent Light-up Aptamers oder kurz FLAPs nennt man diese speziellen RNA-Moleküle. Sie können als DNA von der Zelle codiert und zum FLAP-Tag transkribiert werden. Die heute verwendeten und kommerziell erwerbbareren Moleküle firmieren unter so hübschen Namen wie Spinach, Broccoli, Mango und Corn. Je nach Aptamer-Fluorophor-Kombination reichen die Emissions-Wellenlängen von 380 bis 600 Nanometern.

Das erste FLAP namens Malachit-Grün entwickelte der GFP-Papst Roger Tsien (*J. Am. Chem. Soc.* 125: 14716-17). Leider war das Chromophor Zell-toxisch – darum sattelte man auf Abkömmlinge des GFP-Chromophors um (*Science* 333: 642-46). Auch Cyanine eignen sich als Farbstoffe für FLAPs. Beispielsweise stecken in den rot fluoreszierenden Mango-Varianten Biotin-modifizierte Thiazol-Orange-Derivate. FLAPs kann man als Sensoren einsetzen oder auch in FRET-Systeme zur Untersu-

chung von Protein-RNA- und RNA-RNA-Interaktionen integrieren.

Aptamere sind wie geschaffen für die Diagnostik. Auf diesem Feld tut sich SomaLogic besonders hervor. Mit dem SomaScan will die US-Firma nichts weniger als die Forschung revolutionieren; so heißt es jedenfalls auf ihrer Website. Mit SomaLogics Plattform lässt sich im automatisierten Hochdurchsatz-Verfahren die Anwesenheit von 7.000 Proteinen mittels SOMAmeren überprüfen. Das seien mehr als doppelt so viele wie bei anderen Plattformen, wirbt das Unternehmen. Damit bietet sie sich natürlich für die Suche nach Biomarkern an (*PLoS One* 5: e15004; *PLoS One* 6: e26332).

Auch Clickmer Systems ist in diesem Markt unterwegs. „Wir produzieren Clickmere vor allem für den diagnostischen Einsatz“, berichtet Karnowski.

Schon wegen ihrer Bindungseigenschaften, die Antikörpern ähneln, sind Aptamere als potenzielle Therapeutika im Gespräch. Tatsächlich wurde in der EU schon 2006 das Aptamer Pegaptanib, das den Wachstumsfaktor VEGF bindet, als Therapeutikum zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration zugelassen. Doch nahm der Hersteller das Produkt wieder vom Markt – vermutlich weil wirksamere Antikörper entwickelt worden waren.

Seither erreichte kein Aptamer mehr eine Phase-3-Studie. Warum? „Ich denke, das ist eine Frage der Zeit“, spekuliert Mayer. Ja, auch monoklonale Antikörper, die heute die Biotech-Pharma-Szene beherrschen, brauchen dafür eine Weile: Es dauerte nach der Ent-

wicklung der ersten monoklonalen Antikörper zwanzig weitere Jahre, bis zwei monoklonale Antikörper als Therapeutika zugelassen wurden. Zehn Jahre später waren es schon fünfzehn.

## Noch nicht reif für Therapeutika

Man sollte also annehmen, dass auch Aptamere dafür „reif“ wären. Sind sie aber offensichtlich (noch) nicht. Zu den wenigen Aptameren in klinischen Prüfungen gehören die Moleküle NOX-A12 und NOX-36 von TME Pharma (ehemals Noxxon, Berlin). Diese Spiegelmer neutralisieren verschiedene Chemokine beziehungsweise deren Liganden und sollen damit zur Krebstherapie geeignet sein. TME Pharma gab bekannt, dass NOX-A12 bei der Behandlung des sehr aggressiven Glioblastoms in einer Phase-1/2-Studie „vielversprechende und aufregende Wirksamkeit“ zeige. Es lasse in Kombination mit anderen Therapeutika die Tumore deutlich schrumpfen, was mit einer herkömmlichen Therapie kaum gelinge.

Ein anderes gegen Krebszellen gerichtetes Aptamer namens AS1411 überstand eine Phase-2b-Studie leider nicht. Trotz vielversprechender präklinischer Daten war es nicht ausreichend stabil und wirksam (*Invest. New Drugs* 32: 178-87). AS1411 ist ein Guanin (G)-reiches, 26 Nukleotide langes DNA-Aptamer, das eine G-Quadruplex-Struktur ausbildet und an das Protein Nucleolin bindet, das sich auf den Oberflächen von Krebszellen findet. Man gibt AS1411 aber nicht auf, sondern überprüft, ob sich damit toxische Liganden in Krebszellen einschleusen lassen (*Sci. Rep.* 9: 7945). Dieses Prinzip testen auch andere Forschergruppen mit Aptameren.

## Zufalls-Aptamer

Besondere Aufmerksamkeit erlangte kürzlich das Molekül BC007 des Start-ups Berlin Cures, ein Spin-off des Max-Delbrück-Centrums und der Charité mit Sitz im schweizerischen Zug. Dieses Aptamer bindet Autoantikörper, die G Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) angreifen. Zufällig stellte man fest, dass BC007 schwerste Symptome von vier Long-COVID-Patienten verschwinden ließ (siehe hierzu auch das *Laborjournal*-Editorial vom 3. 8. 2020 „Wenn SARS-CoV-2 am Herzen liegt“ sowie der Hintergrund-Artikel in *LJ* 5/2022 ab Seite 14). In einer klinischen Studie will das Start-up prüfen, ob sich dieser Therapieerfolg auch bei anderen Patienten mit Long-COVID einstellt. Es wäre sehr wünschenswert, denn für diese sehr schwer Betroffenen gibt es bislang keinerlei Therapie. Erste Ergebnisse erwartet man im dritten Quartal 2023.

Karin Hollricher

IM GESPRÄCH MIT CHRISTIAN TIEDE, LEEDS

## „Affimere wurden als Alternativen zu Antikörpern entwickelt“

*Christian Tiede begleitet die Affimer-Entwicklung seit über zehn Jahren. Gegenwärtig leitet er die BioScreening-Technology-Gruppe an der University of Leeds (UK) und ist dort für die Herstellung von Affimern zuständig. Wir wollten von ihm wissen, warum man so wenig von Affimern hört – obwohl sie Antikörpern einiges voraus haben.*

### Wie kamen Sie zum Affimer?

**Christian Tiede** » Ich hatte in Deutschland eine Doktorarbeit mit Antikörpern gemacht und schon damals die Idee, mich mit alternativen Scaffolds, also Proteingerüsten, zu befassen. Ich ging 2010 nach Großbritannien und seither arbeite ich mit Affimern.

### Was sind Affimere?

**Tiede** » Affimere wurden als Alternativen zu Antikörpern entwickelt. Man hat nach Alternativen gesucht, weil Antikörper schwer zu generieren sind. Früher hat man das nur in Tieren gemacht, heute geht das auch rekombinant in Zellkulturen. Es ist aber nicht so trivial, wie es sich anhört. Affimere sind künstliche Proteine auf der Basis eines Cystein-Protease-Inhibitors namens Cystatin. Dieses mit etwa 12 kDa sehr kleine Molekül – Antikörper sind 150 kDa groß – kommt bei Tieren, auch beim Menschen, und in Pflanzen vor. Es besteht aus circa 120 Aminosäuren, die sich in Form von vier Beta-Faltblättern und einer Alpha-Helix anordnen. Bei Affimern werden zwischen diese Domänen zwei räumlich nebeneinanderliegende Loops mit jeweils neun willkürlich gewählten Aminosäuren platziert. Dies ist die Binderegion der Affimere, vergleichbar mit den Antigen-bindenden Bereichen der Antikörper. Affimere bestehen allerdings nur aus einer Polypeptidkette.

### Gibt es Unterschiede zwischen pflanzlichen und humanen Affimern?

**Tiede** » Strukturell sehen sie genauso aus, unterscheiden sich jedoch relativ stark in der Aminosäuresequenz. Auf die humane Variante hat die Firma Avacta die Patente. Daher haben wir uns bei der Entwicklung unserer Bibliothek entschlossen, die pflanzliche Version zu verwenden. Wir haben eine Konsensus-Sequenz aus 57 verschiedenen Phytocystatinen als Basis genommen, um ein möglichst stabiles Ausgangsprotein zu erzielen.

### Warum ist das wichtig?

**Tiede** » Das ist nötig, damit die beiden randomisierten Loops, die immerhin etwa zwanzig Prozent des Affimers ausmachen, nicht die



*Christian Tiede zog nach seiner Doktorarbeit an der Charité vom Festland auf die britische Insel und stieg von Antikörpern auf Affimere um.*

Foto: Christian Tiede

gesamte Struktur nachteilig beeinflussen. Je stabiler die Grundstruktur, desto besser. Auf der Basis dieses synthetischen Phytocystatins erzeugen wir Affimere, die zurzeit vorrangig als Forschungsreagenzien genutzt werden.

### Wie variabel sind Affimere?

**Tiede** » Extrem variabel. Wir haben eine Affimer-Phagendisplay-Bibliothek mit über zwanzig Milliarden Varianten erstellt. Für die Synthese der Loops haben wir eine Mischung aus 19 Trimeren verwendet, die für 19 Aminosäuren codieren. Auf Cystein haben wir verzichtet. Dadurch erhielten wir eine ausgeglichene Verteilung, jede Aminosäure kommt zumindest theoretisch gleich häufig in der Bibliothek vor. Auf diese Weise konnten wir auch Stopp-Codons vermeiden. Des Weiteren führen (n-1) oder (n+1) Produkte während der Oligosynthese immer noch zu einem funktionellen Protein – „Frameshifts“ werden somit vermieden. Übrigens sind Affimere sehr gut in *E. coli* exprimierbar, das ist wichtig für

ein gutes Phagendisplay. Im Gegensatz zum Antikörper-Phagendisplay sollte der *In-vivo*-Druck reduziert sein, was zu einer Erhöhung der Komplexität der Bibliothek und somit zu einer erhöhten Erfolgsrate führt.

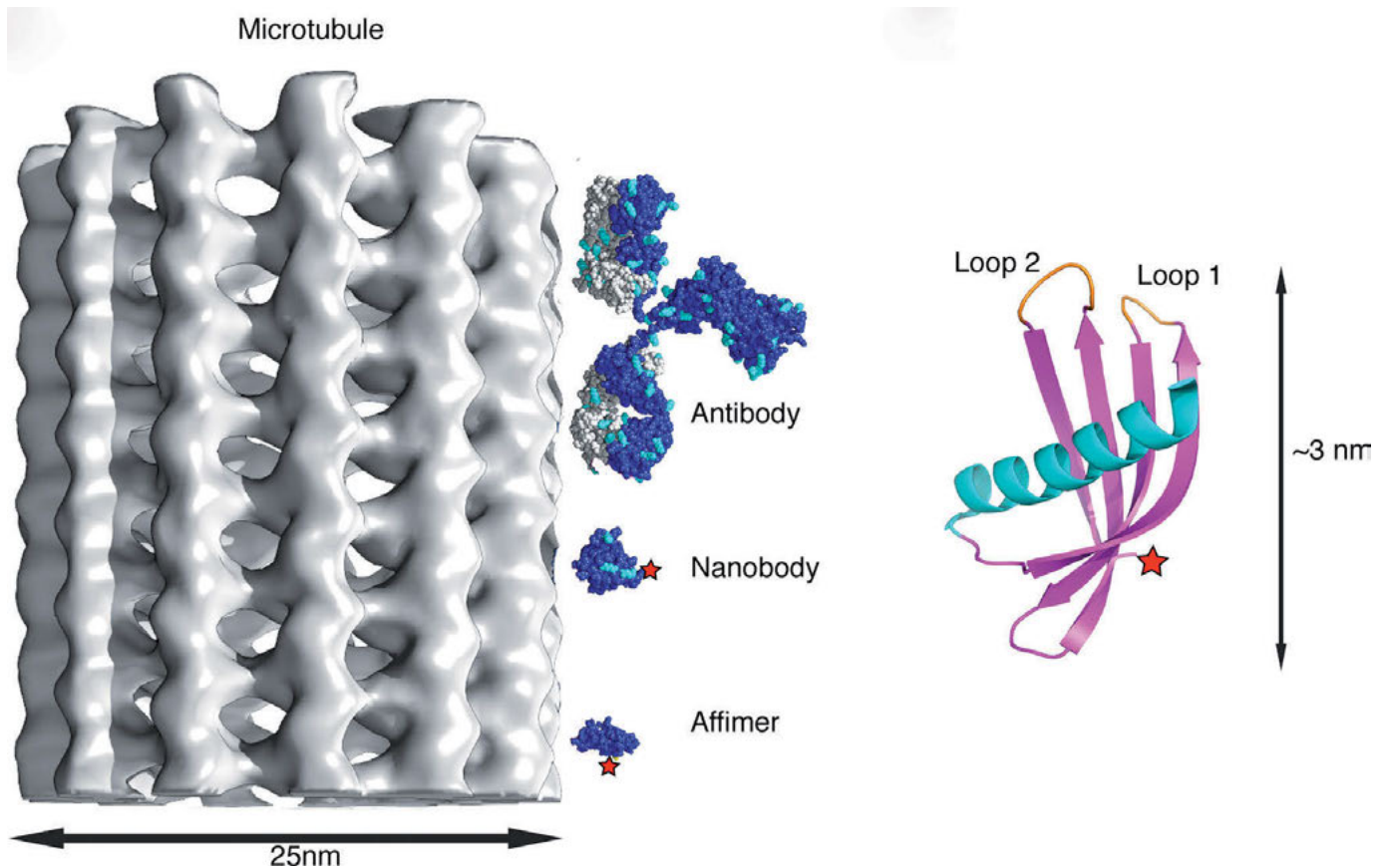
### Wie lange dauert die Isolation eines Affimers?

**Tiede** » Wenn wir das Zielmolekül haben, benötigen wir nur zehn Arbeitstage inklusive Phagen-ELISA, um spezifische Affimere zu isolieren. Positive Klone werden dann sequenziert und anschließend in Expressionsvektoren kloniert.

### Wie viele Screening-Runden machen Sie?

**Tiede** » Normalerweise haben wir nach drei Runden genug Moleküle mit hoher Affinität, die zwischen ein und zehn Nanomolar liegt.

*Müssen Sie die Binder auch einer Affinitätsreifung unterziehen?*



Affimere sind wesentlich kleiner als Antikörper und liefern bei der supraauflösenden Mikroskopie präzisere Signale für die Lokalisierung der untersuchten Strukturen, etwa Mikrotubuli. Die beiden Loops des Affimers (Abb. rechts) binden an das Zielprotein Tubulin. Das Fluorophor ist am C-Terminus des Affimers verankert.

Illustration: Carrington et al.

**Tiede »** In den ersten zehn Jahren, die ich jetzt damit arbeite, war das nie nötig. Entweder wir fanden Affimere, die waren dann auch ausreichend gut, oder wir fanden keine.

**Keine?**

**Tiede »** In dieser Zeit haben wir nach Affimern für schätzungsweise 700 verschiedene Zielmoleküle gesucht. Bei Protein-Targets waren wir zu etwa 90 Prozent erfolgreich, bei kleineren Molekülen wie Peptiden und chemischen Komponenten ist die Quote geringer. Das ist klar, denn die haben ja eine viel kleinere Oberfläche. Dennoch ist es uns gelungen, Affimere beispielsweise für TNT, also Trinitrotoluol, zu isolieren, was wir 2017 in *elife* publiziert haben (*eLife* 6: e24903).

**Läuft die Selektion automatisiert?**

**Tiede »** Teilweise. Eine Vollautomatisierung rechnet sich bei unserem Durchsatz von 5 bis 16 Protein-Targets pro Runde noch nicht.

**Ist eine Phagendisplay-Bibliothek mit Affimern beliebig lange nutzbar?**

**Tiede »** Wir haben unsere jetzt über zehn Jahre lang intensiv genutzt und bisher keine Nachteile gesehen. Unser Material reicht insgesamt für circa 5.000 Screenings.

**Welches Ihrer Projekte fanden Sie besonders spannend?**

**Tiede »** Für gewöhnlich ist unsere Arbeit mit der Isolierung der Affimere beendet und wir geben die Binder an unsere Auftraggeber ab. Nichtsdestotrotz nutzen wir unsere Bibliothek auch für die eigene Forschung. So haben wir zum Beispiel KRAS-Inhibitoren identifiziert und anschließend im Komplex kristallisiert. Die Strukturanalyse kann für die Entwicklung von Pharmacophoren genutzt werden. Die Arbeit haben wir letztes Jahr in *Nature Communications* veröffentlicht (*Nat. Commun.* 12: 4045). Momentan arbeiten wir an Inhibitoren für Beta-Lactamasen. Diese Enzyme machen die Wirkung von bestimmten Antibiotika zunichte, spielen also eine wichtige Rolle bei Antibiotika-Resistenzen, die wiederum laut WHO zu den zehn größten globalen Bedrohungen für die öffentliche Gesundheit gehören.

**Was ist mit Imaging?**

**Tiede »** Stimmt, das ist auch sehr spannend. Affimere eignen sich natürlich für jede Art von Fluoreszenz-Mikroskopie, haben sich aber als besonders hilfreich bei der hochauflösenden Mikroskopie gezeigt. Da sie so klein sind, machen sie nur kleine Linkage-Fehler, können auch in sehr dichte Strukturen ein-

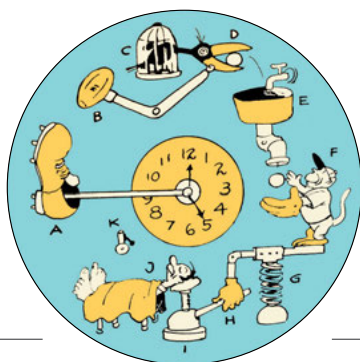
dringen und dort Moleküle markieren. Sie sind hochspezifisch und können sogar verschiedene Konformationen unterscheiden. Man hat sie mit dSTORM, STED und DNA-PAINT getestet, das funktioniert alles prima. Allerdings reagiert jedes Affimer anders auf die Bindung an individuelle Fluorophore. Die Mikroskopie-Experten müssen das also austesten und gegebenenfalls ihre Protokolle anpassen.

**Das klingt alles super. Warum hört man dann so wenig von Affimern? Gibt es irgendwelche Nachteile?**

**Tiede »** Allerdings: die Patent-Sache. Wenn man ein Affimer kommerziell nutzen will, muss man eine Lizenz bei Avacta erwerben. Mittlerweile hat Avacta auch eine Exklusiv-Lizenz für unser Pflanzen-basiertes Affimer. Daher müssen wir Anfragen aus der Industrie meistens abblocken. Aber das ist bei DARPINs und Antikörpern, den direkten „Konkurrenten“ von Affimern, bestimmt ganz ähnlich. Dennoch arbeiten wir stetig daran, die Verwendung von Affimern zu erhöhen. Immerhin haben wir über die letzten acht Jahre mehr als dreißig Affimer-Publikationen herausgebracht. Falls jemand an einer Forschungs Kooperation Interesse hat, soll er oder sie sich bei uns melden. Wir sind für neue Projekte immer offen.

Gespräch: Karin Hollricher





## Neue Produkte

### DIGITALE PCR

#### ddPCR-System

**Name und Hersteller:**

QX600 Droplet Digital PCR System  
von Bio-Rad

**Technik:** Das System erlaubt Multiplexing mit sechs Farbstoffen (FAM, HEX, Cy5, Cy5.5, ROX und ATTO 590) sowie die Quantifizierung von 12 Zielen in einem Well. Es ist mit den Reagenzien, Assays sowie Verbrauchsmaterialien des Vorgängermodells kompatibel.



**Vorteile:** Reproduzierbare und sensitive Quantifizierung von Nukleinsäuren.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 89 3188 4393  
[www.bio-rad.com](http://www.bio-rad.com)

### INKUBIEREN

#### Kühlbrutschrank

**Name und Hersteller:**

KB ECO 400  
von Binder

**Technik:** Der Kühlinkubator ist mit energieeffizienten und leisen Peltier-Elementen ausgestattet. Er heizt die Proben bis 70°C oder kühlt sie bis 0°C (oder maximal 28°C unter Umgebungstemperatur). Der Innenkessel sowie zwei Einschubgitter sind aus Edelstahl.

**Vorteile:** Ein Austrocknungs- und Kondenswasser-Schutz sorgt für die Sicherheit der Proben. Die intelligente thermoelektrische Temperierung gewährleistet den zuverlässigen Betrieb.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 7462 2005 0  
[www.binder-world.com](http://www.binder-world.com)



### cDNA-SYNTHESE

#### Reverse Transkriptase

**Name und Hersteller:**

Induro Reverse Transcriptase  
von New England Biolabs

**Technik:** Gruppe-II-Intron-codierte Reverse Transkriptase mit hoher Aktivität, verbesserter Temperatur-Stabilität sowie Toleranz gegenüber Inhibitoren. Ideal für die cDNA-Synthese langer Transkripte mit Sekundärstrukturen geeignet.



**Vorteile:** Das Enzym liefert hohe Ausbeuten langer cDNAs und ist für die direkte RNA-Sequenzierung sowie für Long-Read-Sequenzierungs-Protokolle geeignet.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 69 305 23140  
[www.neb-online.de](http://www.neb-online.de)

### CHROMATOGRAPHIE

#### Flowmeter

**Name und Hersteller:**

Flüssigchromatographie-Durchflussmessgerät Version 1.2  
von Testa Analytical Solutions

**Technik:** Der Anwender kann optimale Integrationszeiten für verschiedene Anwendungen einstellen. Zum Beispiel ist eine Datenerfassung alle 0,1 Sekunden optimal für die Echtzeitüberwachung der HPLC-Pumpenleistung, während eine Datenerfassung alle zehn Sekunden am besten für die Kalibrierung der absoluten Durchflussrate geeignet ist.

**Vorteile:** Der Benutzer hat die Möglichkeit, Kalibrierungsfaktoren für unterschiedliche Lösungsmittel zu speichern und einen Klartextnamen des verwendeten Lösungsmittels zu hinterlegen. Eine verbesserte Pufferung der Kommunikationsdaten sorgt dafür, dass keine Daten verloren gehen, selbst wenn das Gerät vorübergehend die Verbindung zum PC verliert.

**Mehr Informationen:**

Tel. +49 30 864 24076  
[www.testa-analytical.com](http://www.testa-analytical.com)





NEULICH AN DER BENCH (217): HDX-MASSENSPEKTROMETRIE

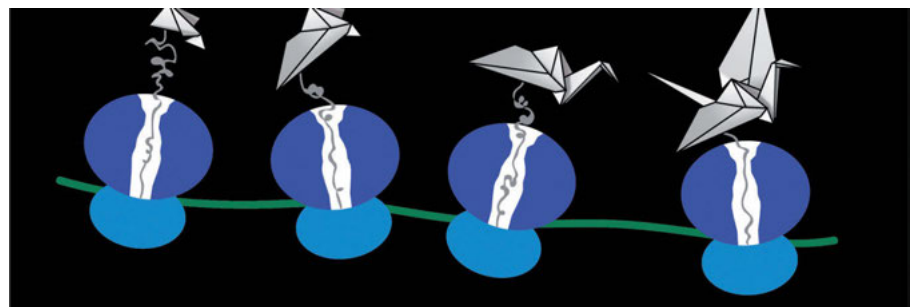
# Deuterium-Trick enttarnt Proteinfaltung

Mit der Wasserstoff-Deuterium-Austausch-Massenspektrometrie kann man die Faltung von Proteinen am Ribosom verfolgen. Denn nur H-Atome der Peptidbindung, die von außen zugänglich sind, werden durch Deuterium ersetzt.

Wer die Massenspektrometrie (MS) nur gelegentlich einsetzt, wird dazu mit einem auf MS spezialisierten Team kooperieren und muss nicht alle Details der Technologie verstehen. Für viele Fragen aus der Proteomik, insbesondere zu bereits bekannten Proteinen, existieren inzwischen gut etablierte Methoden. Um Massenspektrometrie-Experimente durchzuführen, kann man sich einfach an eine entsprechende Core-Facility wenden. Auch die Auswertung der erhaltenen Massenspektren sollte man erfahrenen Experten überlassen, die die Proteinzusammensetzung der ursprünglichen Probe mithilfe geeigneter Software rekonstruieren.

Wissen sollte man aber, dass die Massenspektrometrie zunächst nur Rückschlüsse auf Summenformeln zulässt. Und zwar, wie der Name verrät, anhand der Masse. Komplexe Moleküle mit unterschiedlichen Isomeren kann man aber nicht so einfach in das Gerät laden und erwarten, dass sie eindeutig identifizierbar sind – dazu muss man sich einige Tricks ausdenken. Proteine verdaut man in der Regel zu kleineren Peptiden, bevor sie massenspektrometrisch analysiert werden. Dabei gehen Informationen zur räumlichen Struktur natürlich verloren – und selbst von komplett gefalteten Proteinen würde man nur eine Summenformel erhalten.

Mit der Wasserstoff-Deuterium-Austausch-MS (HDX-MS) kann man dennoch wichtige Informationen zur Faltung eines entstehenden Proteins sammeln. Um sich das Prinzip klarzumachen, lohnt sich ein kurzer Blick auf die Auswertung massenspektrometrischer Daten, etwa am Beispiel von Ethanol und Ameisensäure. Kohlenstoff hat die Atommasse 12, Sauerstoff 16 und Wasserstoff 1. Addiert man die Atommassen aus der Summenformel  $C_2H_6O$  für Ethanol, so kommt man auf 46. Den gleichen Wert erhält man aber auch für Ameisensäure, obwohl diese eine andere Summenformel hat, nämlich  $CH_2O_2$ . Das Massenspektrometer erfasst aber auch die feinen Abweichungen hinter dem Komma, die durch den Massende-



Die Faltungsprozesse naszierender Proteine sind äußerst komplex. Mit der Wasserstoff-Deuterium-Austausch-Massenspektrometrie werden sie sichtbar.

Illustration: Gruppe Balchin

fekt im Atomkern zustande kommen. Je nach Anzahl der gebundenen Protonen ist die Bindungsenergie unterschiedlich hoch. Tatsächlich liegt die Molmasse für den Trinkalkohol bei 46,07 Gramm pro Mol, bei der Ameisensäure hingegen nur bei 46,03 (eigentlich berücksichtigt die im Periodensystem angegebene Atommasse auch den Anteil verschiedener Isotope, was wir in diesem Beispiel aber vernachlässigen können).

## Fingerabdruck von Peptiden

Bei komplexen Molekülen führt die Summenformel also nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Weiß man hingegen, dass man ein Proteinfragment vor sich hat, so müssen die Summenformeln zu den Aminosäuren passen, die in Frage kommen. Hier braucht man nicht jede chemisch mögliche Variante zu berücksichtigen. Außerdem existieren umfangreiche Bibliotheken zu typischen Massenspektren bekannter Proteine und Peptide, in denen man nach den „Fingerabdrücken“ der eigenen Proben suchen kann.

Will man aber die Faltung eines Proteins bei verschiedenen Bedingungen vergleichen, wird es kompliziert. Wäre die Röntgenkristallographie eine Möglichkeit? Ja, aber nur für Protein-Domänen, die sich kristallisieren lassen. Die meisten Proteine bleiben dabei außen vor, und an sogenannte intrinsisch unge-

ordnete Regionen in Proteinen kommt man mit der Röntgenkristallographie nicht heran. Gerade diese Abschnitte sind aber besonders spannend, wenn man unterschiedliche Faltungs-Optionen oder auch Zwischenstufen bei der Proteinsynthese besser verstehen will. Ganz zu schweigen von Krankheiten, die mit fehlgefalteten Proteinen einhergehen – etwa Parkinson und Alzheimer. Auch hier wäre es wünschenswert, Faltungszustände genau erfassen und vergleichen zu können.

Hier kommt der Deuterium-Trick der HDX-MS ins Spiel. Durch seine dreidimensionale Struktur und gegebenenfalls auch durch das Zusammentreffen mit weiteren Untereinheiten schirmt ein Protein einige Regionen von seiner Umgebung ab, andere liegen an der Oberfläche und sind von außen weiterhin zugänglich. Die Wasserstoffatome an den Peptid- beziehungsweise Amid-Bindungen der Aminosäuren sind nicht fest gebunden, sondern tauschen sich mehr oder weniger dynamisch und vom pH-Wert abhängig mit dem Milieu aus, das sie umgibt. Ist es basisch, können Hydroxidionen ein Proton am Stickstoff entfernen, der hierdurch mit einer negativen Ladung zurückbleibt. Erhöht man den pH-Wert wieder, bindet erneut ein Proton an den negativ geladenen Stickstoff.

Statt normales Wasser als Lösungsmittel zu verwenden, das zu annähernd hundert Prozent Wasserstoffatome mit der Atommasse 1

enthält, kann man ein Protein auch in einem Puffer mit schwerem Wasser lösen. Das darin an Sauerstoff gebundene stabile Wasserstoff-Isotop Deuterium (D) besteht aus einem Proton und einem Neutron. Löst man ein Protein in D<sub>2</sub>O, werden die Wasserstoffatome an den Amid-Bindungen gegen Deuterium ausgetauscht. Das Protein kann aber nur in Regionen Wasserstoffatome austauschen, in denen die Amide zugänglich sind. In gefalteten Domänen sind viele Stickstoffatome so gut abgeschirmt, dass keine Säure-Base-Reaktionen möglich sind. Je weniger Wasserstoff ein Protein gegen Deuterium austauscht, desto kompakter ist es gefaltet – und umgekehrt.

Mit der HDX-MS oder einfach HDX kann man sehr zuverlässig erkennen, wie viel Deuterium in einzelnen Peptiden enthalten ist. Einen Überblick über die Methode mit Angaben zu Reaktionsbedingungen und zur Kinetik liefert zum Beispiel ein 2020 erschienener Review von Dominic Narang, Cristina Lento und Derek Wilson (*Biomedicine* 8(7): 224).

### Faltung durch Chaperone

David Balchins Gruppe am Francis Crick Institute in London setzte die HDX ein, um die Proteinfaltung während der Translation am Ribosom zu verfolgen. Die damit erzielten Ergebnisse stellt sie in einem *bioRxiv*-Preprint vor ([doi.org/jnjs](https://doi.org/jnjs)).

Am Ribosom sind verschiedene Chaperone dafür verantwortlich, ein entstehendes Protein korrekt in Form zu bringen. In *E. coli* ist eines davon der sogenannte Trigger Factor (TF). Ohne TF wachsen die Zellen deutlich schlechter. „Und wenn ein weiteres Chaperon ebenfalls deletiert ist, können die Zellen überhaupt nicht mehr wachsen“, ergänzt der Pionier der Proteinfaltung und Chaperon-Forschung Ulrich Hartl, der am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried die Abteilung „Zelluläre Biochemie“ leitet. Dieses zweite Chaperon, das ein Stück weit den Funktionsverlust von TF kompensieren kann, ist DnaK. „Aber die Funktion der Chaperone am Ribosom ist essenziell“, resümiert Hartl, auch wenn das nicht unbedingt für jedes einzelne Protein gelten müsse.

Hartl ist Mitautor des *bioRxiv*-Manuskripts seines ehemaligen Postdocs Balchin. Als Modell für die Faltung eines am Ribosom entstehenden Proteins suchte sich das Team die Dihydrofolatreduktase (DHFR) von *E. coli* aus, die Hartl schon fast sein ganzes Forscherleben begleitet. Die DHFR ist ein 159 Aminosäuren kurzes Protein mit nur einer Domäne. Bekannt war, dass die spontane Rückfaltung der denaturierten DHFR in wenigen Millisekunden erfolgt, während die Synthese am Ribosom acht bis sechzehn Sekunden dauert. Für ih-

re Experimente erzeugte die Gruppe unterschiedliche DHFR-Varianten, an die sie eine acht Aminosäuren lange sogenannte Stall-inducing Sequence jeweils an verschiedenen Positionen anhängte. Das halb fertige Transkript bleibt durch die Blockier-Sequenz im Ribosom stecken – man erhält gewissermaßen einen „Schnappschuss“ des unfertigen, gerade entstehenden (naszierenden oder naszenten) Proteins. Den Komplex aus Ribosom und naszierenden Ketten nennt das Team RNC. „Die RNCs werden aus den *E. coli*-Zellen isoliert; hierfür ist vorn am N-Terminus ein spezieller Tag angebracht“, erklärt Hartl.

### Unterschiedliche Zeitfenster

An den isolierten Komplexen mit unterschiedlich langen naszenten DHFR-Ketten findet der H-D-Austausch statt. Als Dauer für die Austauschreaktion wählte Balchins Mannschaft zehn, hundert sowie tausend Sekunden. „Danach müssen die Proteine durch Pepsin-artige Proteasen in Peptide zerlegt werden“, fährt Hartl fort. „Das macht man bei saurem pH, weil hierdurch die H-D-Austauschreaktion gestoppt oder zumindest drastisch verlangsamt wird. Schließlich wollen wir ja das Austauschmuster für die nachgeordnete Analyse bewahren und stabilisieren.“

In der Theorie klingt das einfach, tatsächlich seien die Schnappschüsse aber sehr herausfordernd, und es waren unterschiedliche Kontrollexperimente notwendig, um die Resultate abzusichern. „Wir haben ja eine extrem komplexe Mischung, zusammen mit den ganzen ribosomalen Proteinen“, so Hartl. „Diese Proteine müssen Sie aufwendig über HPLC voneinander trennen, und Sie brauchen die sensitivsten Methoden der Massenspektrometrie.“

Anhand der unterschiedlichen Längen der naszenten DHFR-Ketten am Molekül sowie der aufgenommenen Menge Deuterium konnte das Team rekonstruieren, wie sich das Protein nach und nach faltet, während es aus dem Ribosom austritt. Aus ihren Experimenten schließt die Gruppe, dass die Faltung nicht streng sequenziell vom N- zum C-Terminus abläuft, und sich auch einzelne Abschnitte nicht immer „in einem Rutsch“ falten. Offenbar unterscheidet sich der komplexe Faltungsprozess eines Proteins am Ribosom deutlich von der spontanen Faltung abseits des Ribosoms.

Wie repräsentativ die Beobachtungen an einem einzelnen bakteriellen Protein für generelle Vorgänge am Ribosom sind, kann Hartl noch nicht beurteilen. „Die DHFR hat zum Beispiel nur eine wesentliche Strukturdomäne. In der Zukunft wird es wichtig sein, noch komplexere Proteine mit der gleichen Methode zu untersuchen.“

Mario Rembold

UPS...

die Verpackung sieht benutzt aus?



Ganz genau! Unsere Verpackung wurde wiederverwendet.

Wir verwenden geeignete Verpackungen ganz bewusst mehrfach.

Für unsere Umwelt.



www.neofroxx.com



Ich kenne da einen Trick...

## Schnelle Schnitterfolge mit dem Rapid-Tome

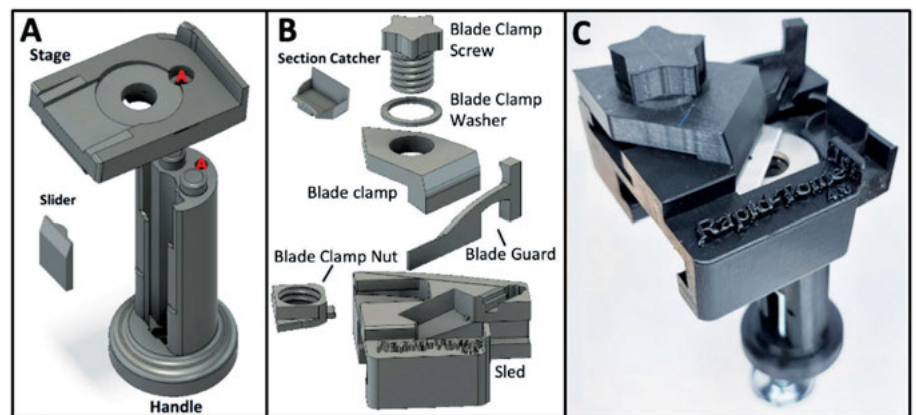
Schnittpräparate von Pflanzen müssen hauchdünn sein, um die Strukturen unter dem Mikroskop genau erkennen zu können. Mit dem Rapid-Tome aus dem 3D-Drucker gelingen sie auch Ungeübten ziemlich rasch.

Wer öfter mal mit der Gartenschere hantiert, Krustenbrot oder eine Fleischwurst schneidet, kennt das Problem: Feuchtes, nachgiebiges Material wird in der Nähe der Trennfläche unweigerlich gequetscht und verliert Saft. Hartes und Sprödes geht hingegen an vielen ungewollten Stellen zu Bruch – beim Schnitt in einen Löffelbiskuit bleiben meist nur Krümel übrig.

Auch beim Anfertigen von pflanzlichen Schnittpräparaten sind viel Fingerspitzengefühl, allerlei Tricks und das richtige Werkzeug gefragt, wenn man Kollateralschäden vermeiden will. Präparate für anatomische Studien am Mikroskop müssen intakt und vor allem hauchdünn sein, damit im Durchlichtmikroskop tatsächlich Zell- und Gewebestrukturen erscheinen – und nicht nur ein schwarzes Etwas. Einzelne Zellen lassen sich nur in dünnen Schnitten eindeutig voneinander unterscheiden. Sobald zwei oder mehr Zellschichten übereinanderliegen, wird es für den Betrachter oder die automatische Bildauswertungs-Software schwierig, etwas Vernünftiges zu erkennen. Mit solchen Proben ärgert man sich lieber nicht unnötig herum, sondern schmeißt sie besser weg und geht erneut ans Schneiden.

Prinzipiell gibt es zwei Herangehensweisen, wenn man gute Schnittpräparate erhalten will. Geduldige und routinierte Experimentatoren schneiden alles händisch mit einem Skalpell oder Rasiermesser. Geduld sollte man aber auch am Mikrotom mitbringen. Auch hier macht erst Übung den Meister – und die benötigt Zeit.

In der Pflanzenwelt sind die wenigsten Proben unkompliziert, denn oft treffen weiche und harte Lagen aufeinander, etwa bei Leitbündeln, die von verholzten sklerenchymatischen Zellen umgeben sind. Hohle Stengel und Proben, deren „Weichteile“ zermatscht würden, müssen vorher über Stunden oder gar Tage dehydriert und anschließend eingebettet werden, beispielsweise in Agarose, Wachs oder



Das Rapid-Tome wird aus wenigen Teilen zusammengesetzt, die mit dem 3D-Drucker hergestellt werden oder aus dem Baumarkt stammen.

Foto: AG Bartley

Harz. Geeignete Bedingungen beim Dehydrieren und Infiltrieren des Einbettungs-Materials muss der Experimentator je nach Art der Probe empirisch ermitteln.

Einfacher könnte es mit dem von Laura Bartleys Gruppe an der Washington State University konstruierten Rapid-Tome gehen, mit dem Pflanzenproben ohne aufwendige Vorbereitung geschnitten werden können. Beim Rapid-Tome entfällt die Einbettung, und somit auch die Gefahr, an den Gewebestrukturen etwas zu verfälschen ([bioRxiv doi.org/jnt3](https://doi.org/10.1101/2019.03.13.290003)).

### Handlich und ohne Strom

Die meisten Bauteile des Do-it-yourself-Mikrotoms stammen aus dem 3D-Drucker, die restlichen Kleinteile, etwa eine Unterlegscheibe, Bolzen, Schrauben sowie doppelseitiges Klebeband, aus dem Heimwerkermarkt. Hightech-Komponenten oder komplizierte Elektronik benötigt das Rapid-Tome nicht, und anders als so manches kommerzielle Mikrotom kommt es auch ohne Strom aus. Dank der handlichen Größe kann man es überall hin mitnehmen. Im Vergleich zum Rapid-Tome wirken gängige Rotationsmikrotome ziemlich

wichtig – sowohl beim Platzbedarf als auch bei den Anschaffungskosten. Bartleys Mikrotom der Marke Eigenbau besteht im Wesentlichen aus einem halbrunden Griff mit einer als Probenaufnahme dienenden axialen Bohrung in der Mitte sowie einem Schlitten für die Messerhalterung. Mit einem kleinen Schieber wird die Probe im Griff des Rapid-Tomes zum Schlitten geschoben, der im 90-Grad-Winkel am Ende des Griffs angebracht ist.

Das Team steckte einiges an Entwicklungsarbeit in den vordergründig einfach erscheinenden Aufbau und musste viele Prototypen verwerfen. Als Knackpunkte stellten sich die Bewegung des Schlittens in einem etwas nach unten gerichteten Winkel sowie die möglichst starre Fixierung der Rasierklinge in der Halterung heraus. Hierdurch wird sichergestellt, dass das Messer ganz leicht nach oben gebogen wird, wenn es während des Schnitts über eine horizontal angebrachte Unterlegscheibe aus Metall gleitet. Die Biegespannung hält die Schnittkante der Klinge während des Schnitts eben, wodurch einheitlich dicke Schnitte entstehen. Es ist ratsam, die Klemmschraube, die die Rasierklinge des Rapid-Tomes fixiert, sowie die dazugehörige Mutter als Erstes zu dru-

cken. Passen Schraube und Mutter zusammen, reicht die Druckqualität des 3D-Druckers auch für die anderen Komponenten aus.

Die Proben, etwa Pflanzen-Stengel, richtet man auf eine ungefähre Länge von zehn Zentimetern zu und legt sie in den vertikalen Hohlraum des Griffes. Die linke (nichtdominante) Hand des Experimentators umgreift den Griff – damit sich brüchige Stengel nicht in Längsrichtung aufspalten, kann man sie mit einem Parafilm straff umwickeln. Und wie wird das Ende des Stengels kontrolliert bis zur Schnittebene bewegt, damit reproduzierbar dünne Präparate entstehen? Ähnlich wie bei einem Lippenstift wandert der in der axialen Bohrung des Griffes untergebrachte Stempel nach oben, wenn man an der sogenannten Advancement Screw am unteren Ende des Griffes dreht, und befördert die Probe in die Schnittebene.

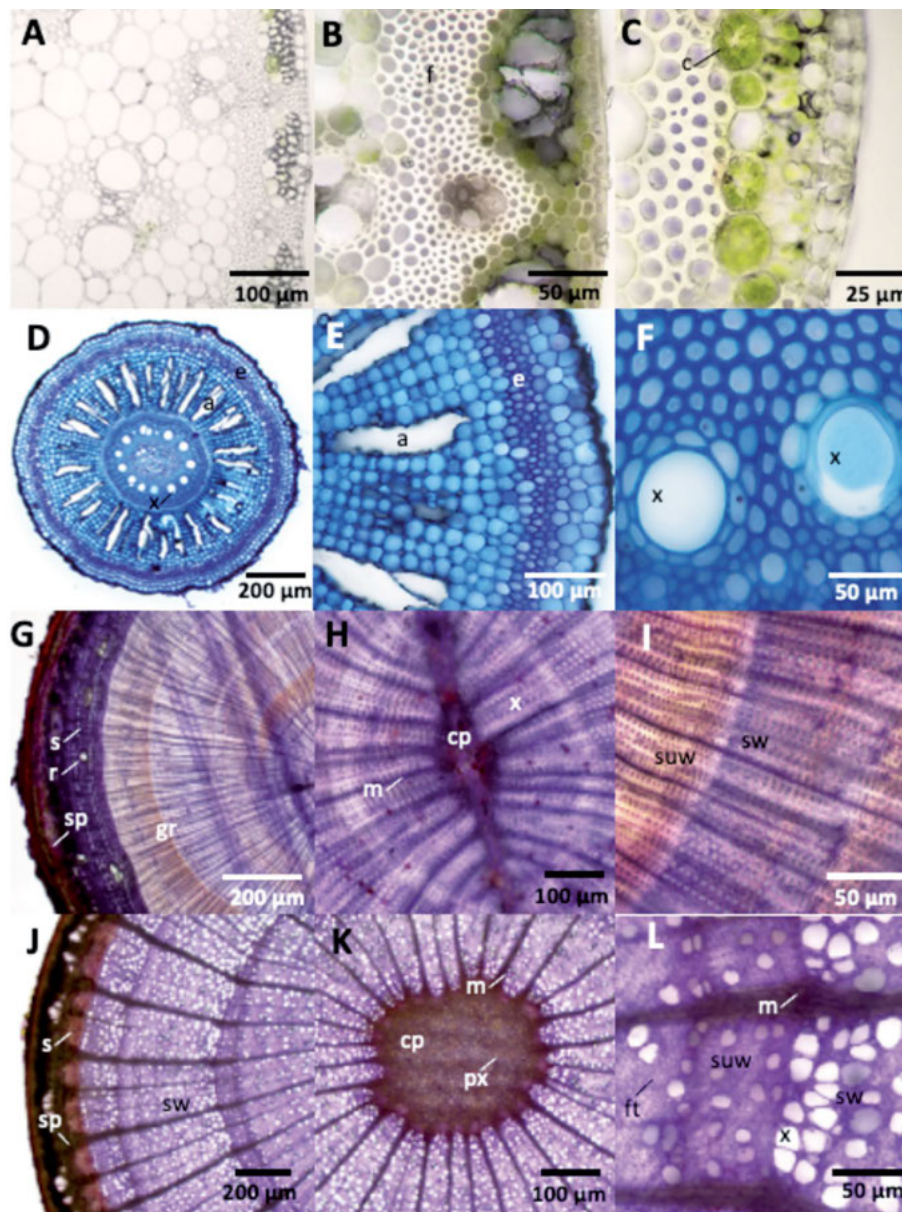
Die Präparate werden anschließend mit einer sanften Bewegung des Schlittens geschnitten, die hauptsächlich vom Daumen und Zeigefinger der rechten beziehungsweise der dominanten Hand ausgeführt wird – beim Schneiden wandert der Daumen auf den Zeigefinger zu. Anschließend schiebt man den Schlitten mit dem Zeigefinger wieder in seine Ausgangsposition zurück und dreht die Einstellschraube um 180 Grad – oder so weit bis die gewünschte Dicke für den nächsten Schnitt erreicht ist.

Das frisch geschnittene Präparat landet automatisch in einem vorab auf der Klingenseite deponierten Wassertropfen und kann von dort leicht mit einer Pinzette transferiert werden.

### Der Karotten-Trick

Nun wäre es aber etwas einseitig, nur Querschnitte von zylindrischen Proben mit den passenden Maßen anfertigen zu können. Was ist, wenn eine Probe zu kurz ist und selbst bei maximalem Herausdrehen nicht mehr die Schnittebene erreicht? In diesem Fall schafft ein zweiter Stempel Abhilfe, der auf dem unteren aufliegt und als künstliche Verlängerung der Probe dient.

Und wie sieht es mit Proben aus, die sehr dünn sind, keine zylindrische Form haben oder längs geschnitten werden sollen? Hier hilft der „Karotten-Trick“ weiter, der um einiges schneller und einfacher ist als ein echtes Einbettungs-Verfahren – und zudem ohne Dehydrieren sowie Infiltrieren auskommt. Karotten haben neben ihrer ganzjährigen Verfügbarkeit auch andere Vorzüge als Probenhalterung für Schnittpräparate: Ihr festes Gewebe sorgt für Stabilität und bewahrt die Proben vor Quetschungen. Dennoch lassen sich Karotten gut schneiden, und das Gewebe ist etwas nachgiebig. Außerdem bietet die feuchte



Mit dem Rapid-Tome angefertigte Schnittpräparate von verschiedenen Pflanzenproben.

Foto: AG Bartley

Umgebung der Karotte Schutz vor dem Austrocknen. Um eine Probe mit einer beliebigen Form mit dem Rapid-Tome schneiden zu können, bohrt man mit dem Handbohrer ein Loch in die Karotte und steckt die Probe hinein. Anschließend spannt man die Karotte in das Rapid-Tome ein. Das Messer gleitet zunächst durch die Karotte und danach durch die eigentliche Probe hindurch. Da Letztere nur in die Karotte hineingelegt wird, ohne sie weiter zu fixieren, geschweige denn zu verkleben, löst sich das Präparat wieder von selbst aus der Karotte heraus.

Die Gruppe prüfte das Rapid-Tome mit unterschiedlichen Pflanzenproben auf Herz und Nieren, beispielsweise mit Internodien und Wurzeln von Hirse sowie Zweigen verschiedener Baumarten. Auch bei teils sehr faserigen Proben wurden die Chlorenchyme (Assimilationsgewebe) nicht gequetscht und es

entstanden Präparate mit intakten und gut erkennbaren subzellulären Komponenten – inklusive der Chloroplasten.

Das nötige Fingerspitzengefühl für die Bedienung des Rapid-Tomes kann man sich offensichtlich verblüffend schnell aneignen. Schon nach einem einstündigen Workshop hatten Studenten, die Bartleys Gruppe als Testpersonen dienten, den Dreh raus und lieferten mit dem Rapid-Tome saubere Präparate ab.

Andrea Pitzschke

#### Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt. Bitte mailen Sie an: [hz@laborjournal.de](mailto:hz@laborjournal.de) (Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

# Heilsame Viren

Ein neues Buch über Phagentherapie erscheint – und unsere Rezensentin verteilt fleißig Komplimente.

Aktuell erlebt die Phagentherapie eine Renaissance – insbesondere bei solchen Infektionen, gegen die Antibiotika nicht helfen. Eine Behandlung mit Phagen ist jedoch in der EU bisher nicht zugelassen. Hilfesuchende können sich daher nur an eines der wenigen Zentren für Phagentherapie in Europa wenden und auf Heilversuche hoffen. In Deutschland gibt es ein solches „Nationales Zentrum für Phagentherapie“ an der Medizinischen Hochschule Hannover. Christian Kühn, Facharzt für Herzchirurgie und einer der beiden Autoren des vorliegenden Buchs, arbeitet dort.

Die Phagentherapie ist immer noch eine experimentelle Methode, sodass man in jedem Einzelfall einiges ausprobieren muss. Aus dem gleichen Grund ist bisher nicht jede Behandlung schwerer Fälle erfolgreich gewesen, bei denen Antibiotika versagt haben. Allerdings existiert diese Behandlungsmöglichkeit – und vermutlich wird augenblicklich mehr daran geforscht als je zuvor. Womit wir bei dem wären, worüber Kühn und sein Co-Autor, der Biochemiker und Wissenschaftsjournalist Thomas Häusler, auf den gut zweihundert Seiten ihres Werks mit dem Titel „Wenn Antibiotika nicht

mehr helfen – mit Viren gegen multiresistente Keime“ berichten – ein Werk, das Ratgeber und Aufklärungsbuch zugleich sein will.

Selten habe ich ein Buch in der Hand gehabt, dessen Inhalt dermaßen gut strukturiert und didaktisch aufbereitet ist. Kompliment dafür! Und gleich noch eines für die bei aller notwendigen Ausführlichkeit erreichten Verkürzung der Themen, die von der Biologie der Phagen, der Forschung daran, über Heilversuche und klinische Prüfungen bis zu den (Un)tiefern der Bürokratie hinsichtlich der Zulassung einer Therapie reichen. Auch Ansprechpartner für Hilfe suchende Patienten fehlen nicht. Und – aller guten Dinge sind drei – noch ein Kompliment für die kritische Gelassenheit, mit der sich die Autoren unbeirrt zwischen dem Hype für die Lösung eines großen Problems und der Hyperängstlichkeit vor möglichen medizinischen Risiken bewegen.

## Kästen für Wissbegierige

Auf Seite 11 heißt es: „Wie man das Buch am besten nutzt.“ Das ist gut zu wissen, denn das Werk richtet sich sowohl an Ärzte, die hier fachliche Information finden, wie auch an Patienten, die nach Hilfe suchen – und nicht zuletzt auch an wissenschaftlich Interessierte, die sich up to date bringen wollen, weil ihnen Phagen zuletzt im Studium begegnet sind. Für jede dieser Lesergruppen ist eine spezifische Informationstiefe nötig. Mit kurzen Inhaltsangaben vor jedem Kapitel, Markierungen für Eilige, Kästen für Wissbegierige und einem sehr brauchbaren Anhang für diejenigen, die noch weitere Quellen suchen, werden die Autoren den unterschiedlichen Informationsansprüchen gerecht. In der Kindle-Version sind übrigens viele Links enthalten, die entweder Inhalte innerhalb des Buches miteinander verbinden oder auf Webseiten und andere Informationsquellen verweisen.

Besonders gut gefielen mir die auf einen Satz eingedampften Inhaltsangaben für jedes der acht Kapitel – von den „Grenzen der Medizin“ über die Evolution von Bakterien und Phagen, verschiedene Aspekte der Therapie bis hin zu „It’s a phage world“. Jedes Kapitel steht für sich, man kann das Buch auch von hinten nach vorne lesen. Wenn mich gerade nicht interessiert, „warum die Entwicklung von Antibiotika-Alternativen dringend nötig ist“, und ebenso wenig, „welche kritischen Punkte man bei der Phagentherapie bedenken muss“ – dann kann ich beispielsweise zu Ka-

pitel 4 springen und studieren, „wie intensive Forschung die Phagentherapie voranbringt.“

Die Phagentherapie blickt auf hundert Jahre Geschichte zurück (siehe *Laborjournal* 11/2019: 16-19). Doch wurde eine Behandlung bis vor kurzem nur in Georgien, Russland und Polen angeboten. Inzwischen hat sie auch in Westeuropa eine – wenn auch kleine – Anhängerschaft.

## Erfreulicher Realismus

Eines der größten Probleme ist: Um eine hartnäckige Infektion zu bekämpfen, wie sie etwa nicht selten bei Patienten mit cystischer Fibrose, Diabetes oder mit Transplantaten vorkommt, muss man den passenden Phagentyp identifizieren, der die jeweiligen Bakterien tatsächlich vernichten kann. Klinische Studien gibt es nur wenige, da hierfür ein standardisiertes Therapeutikum verwendet werden müsste. Die Phagentherapie ist jedoch eine höchst personalisierte Sache – deshalb gibt es nur Einzelfallstudien. Doch langsam geht es vorwärts, bei *clinicaltrials.gov* sind, Stand November 2022, etwa dreißig klinische Studien gelistet.

Um das richtige Virus oder – bei multibakteriellen Infektionen – mehrere passende Phagen zu finden und zu vermehren, müssen sich die behandelnden Ärzte an die Betreiber von Phagen-Bibliotheken wenden. Etwa an das Leibniz-Institut DSMZ in Braunschweig; oder an Zentren in Belgien, Georgien, USA oder Polen; oder an eine der wenigen Firmen, die Phagen-Sammlungen aufgebaut haben.

Nicht immer findet man schnell genug die wirklich passenden Helfer. Daher testet man, ob und wie man mit Hochdurchsatzmethoden schneller und effizienter screenen kann – sowie ob und wie man mit gentechnischen Methoden die therapeutische Wirkung der Phagen verbessern kann.

Es geht voran, freuen sich die Autoren. Doch bei allem Optimismus bleiben sie erfreulich realistisch. Phagen werden Antibiotika nicht ersetzen, denn schließlich funktionieren Antibiotika ja meistens. Aber sie können eine antibiotische Therapie ergänzen beziehungsweise als letzte Waffe gegen resistente Keime eingesetzt werden. Mit gutem Willen bei den Zulassungsbehörden und weiterem wissenschaftlichen Einsatz könnte die Phagentherapie daher bald zum festen Repertoire der Infektiologie gehören.

Karin Hollricher



Thomas Häusler und Christian Kühn:

**Bakteriophagen:**

**Wenn Antibiotika nicht mehr helfen – mit Viren gegen multiresistente Keime**

Südwest Verlag, München, 2022

Sprache: Deutsch, 224 Seiten

Preis: 20 Euro (Paperback), 14,99 Euro (Kindle)

# (Wie) denken Tiere?

Der österreichische Verhaltensforscher Ludwig Huber begibt sich auf kognitionsbiologische Spurensuche, um sich der Beantwortung der obigen und vieler weiterer Fragen anzunähern.

Die Fähigkeit zur Kognition ist häufig das Argument, das Menschen hervorbringen, um sich über die (anderen) Tiere zu erheben. Immerhin werden unter diesem Überbegriff alle Prozesse zusammengefasst, die irgendwie mit Bewusstsein, Denken, Gedächtnis und Lernen zu tun haben – also all die Fähigkeiten, in denen sich der Mensch seiner Meinung nach besonders auszeichnet.

## Anspruchsvolle Lektüre

Allerdings ist inzwischen längst bekannt, dass nicht nur Menschen zur Kognition fähig sind, sondern auch verschiedene Tierarten zielgerichtet handeln und dazulernen können. Es gibt also keine klare Abstufung zwischen Mensch und Tier, sondern vielmehr einen graduellen Übergang. Eine der spannendsten Forschungsfragen der Kognitionsbiologie beschäftigt sich deshalb damit, in welchem Maße man unterschiedlichen Tierarten Rationalität und Bewusstsein zusprechen kann. Wie weit die Wissenschaft mit der Beantwortung dieser Frage bisher gekommen ist, fasst der österreichische Kognitionsforscher Ludwig Huber in seinem Buch „Das rationale Tier“ zusammen und skizziert dafür auch eine Vielzahl an verhaltensbiologischen Experimenten.

Vorneweg: Das Buch ist keine unterhaltende Lektüre für kalte Winterabende vor dem Kamin. Dazu ist es auf über 600 Seiten inhaltlich zu anspruchsvoll. Bereits das Literaturverzeichnis mit über tausend Referenzen verdeutlicht die Dimension von dem, was der Wiener Verhaltensforscher zusammengetragen hat. Hinzu kommen zehn Seiten eines kleingedruckten Stichwortregisters sowie jeweils ein Personen- und ein Artenregister. Letzteres listet alle im Buch angesprochenen Tierarten mit den dazugehörigen Seitenzahlen auf – eine wertvolle Hilfe, wenn man Erkenntnisse zur Kognition einzelner Arten im Zusammenhang betrachten möchte.

## Sogar der Neandertaler wird angesprochen

Ein Blick auf diese Liste zeigt gleichzeitig, dass sich Kognitionsforschung heute nicht mehr auf wenige Modellarten wie die Neukaledonische Krähe, den Kolkkraben, Menschenaffen wie Gibbons oder die Honigbiene als

Vertreterin der Insekten beschränkt. Im Gegenteil: Von den Lippfischen zum Kune-Kune-Schwein, von der Spitzmaus zum Sumpfkrokodil, von der Köhlerschildkröte über die Grabwespe bis zur Schwarzkopffameise finden sich aus allen Wirbeltier- und auch einigen Evertebraten-Gruppen Beispiele, zu deren Kognition es nennenswerte Erkenntnisse gibt. Auch ausgestorbene Menschenarten wie der Neandertaler werden im „Rationalen Tier“ angesprochen.

## Vielseitiger Forscher und Institutsgründer

Huber, der eine Professur an der Universität Wien innehat, ist selbst thematisch breit aufgestellt. So vergleicht er in seiner Forschung kognitive Leistungen innerhalb der Wirbeltiere, beschäftigt sich mit der Evolution der sozialen Kognition bei Reptilien, forscht an Werkzeuggebrauch bei Papageien und sozialem Lernen, Imitation und Empathie bei Affen und Hunden – um nur einige Beispiele zu nennen. An der Uni Wien etablierte er im Jahr 2005 den Forschungsschwerpunkt Kognitionsbiologie und leitet seit 2010 das dortige von ihm mitgegründete Department für Kognitionsbiologie. Inzwischen kann man in Wien sogar ein internationales und interdisziplinäres Masterstudium Cognitive Science (MEi:CogSci) absolvieren, das neben Uni und Medizinischer Uni Wien die Hochschulen in Bratislava (Slowakei), Budapest (Ungarn) und Zagreb (Kroatien) einbindet.

## Respekt vor dem Tier

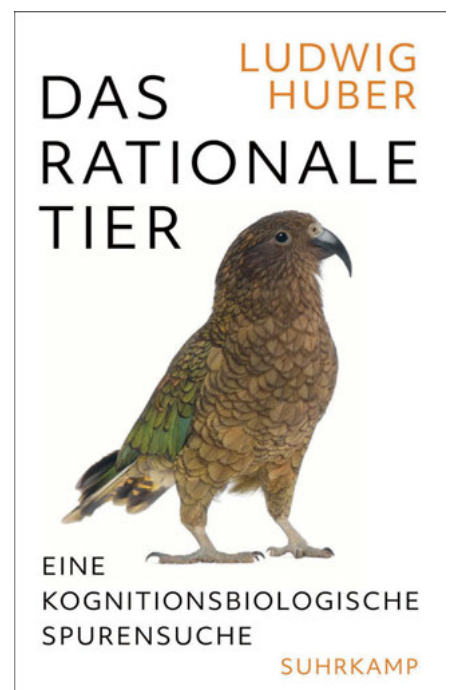
Die Kognitionswissenschaft bewegt sich an der Schnittstelle zur Philosophie, ohne die sich Fragen nach Erkenntnis, freiem Willen oder dem Bewusstsein von Maschinen nicht bearbeiten lassen. Huber ist nicht nur Zoologe, sondern ebenfalls Philosoph. Eine gewisse Affinität zu dieser Forschungsdisziplin verlangt er auch den Lesern seines Buches ab. Deutlich wird zudem, dass die Forschung am tierischen Bewusstsein für Huber kein Selbstzweck ist, sondern zu Verbesserungen im Tierschutz führen soll. Immerhin hat er an der Veterinärmedizinischen Universität Wien das Messerli-Institut für Mensch-Tier-Beziehung mitgegründet und bekleidet dort eine Professur für Naturwissenschaftliche Grundlagen des Tier-

schutzes und der Mensch-Tier-Beziehung. Das ergibt Sinn, denn wer versteht, dass Tiere Absichten erkennen und empathisch handeln können, dass sie zielgerichtet Werkzeuge herstellen und Allianzen bilden, dass sie also in vielerlei Hinsicht zumindest in Ansätzen denken und handeln wie wir, wird ihnen anders – vermutlich weniger arrogant und menschbezogen – begegnen.

## Kleine Fehler

Ganz fehlerfrei kann wohl ein Werk von 600 Seiten kaum sein. So führt beispielsweise ein Eintrag zum Hauspferd im Artenregister zu einem Abschnitt über Selbsterkennungsversuche bei Vögeln – dem klassischen Spiegeltest. Ob Pferde diesen wohl bestehen? Da hilft wohl nur selber ausprobieren! Das Rüstzeug dazu hat man nach der Lektüre des „Rationalen Tiers“.

Larissa Tetsch



Ludwig Huber:  
**Das rationale Tier**  
*Eine kognitionsbiologische Spurensuche*  
 Suhrkamp Verlag Berlin, 2022 (3. Auflage)  
 Sprache: Deutsch, 671 Seiten  
 Preis: 34 Euro (gebunden)

## Durchstarten in der Life-Science-Industrie (8)

# Bachelor, Master, PhD? – To be(come), or not to be(come), that is the question!



Viele Studierende der Life-Science-Fächer reflektieren immer und immer wieder die Frage, welcher Studienabschluss das beste Fundament für ihre zukünftige Berufslaufbahn darstellt. Manch einer fühlt sich dabei fast schon so zerrissen wie Shakespeares Hamlet, den sein innerer Konflikt zwischen dem Wunsch, den Tod seines Vaters zu rächen, und dem Hinterfragen seiner selbst in die Handlungsunfähigkeit treibt.

Wir wollen heute die verschiedenen Abschlüsse miteinander vergleichen und ein buntes Bild der Möglichkeiten verschiedener Karriere-chancen aufzeigen. Es besteht nämlich kein Grund zur Handlungsunfähigkeit aus Panik vor der falschen Entscheidung, denn es führen nicht nur viele Wege nach Rom, sondern auch viele Studienoptionen zum Traumjob.

Ich bin 45 Jahre alt, promovierte Biologin, geschäftsführende Gesellschafterin eines Unternehmens und Mutter zweier erwachsener Söhne im Alter von 24 und 22 Jahren. Oft sagen Gesprächspartner zu mir, wenn sie diese Eckdaten hören: „Wow, wie hast du das alles nur geschafft? Du hast bestimmt immer alles exakt durchgeplant, sonst hätte das doch niemals funktioniert.“

Ehrlich gesagt, habe ich nichts exakt durchgeplant – auch die frühe Mutterschaft

war mir eher so passiert. Vielmehr bin ich in erster Linie meiner intrinsischen Motivation gefolgt und habe diejenigen Themen, Projekte und Studieninhalte verfolgt, die mir wichtig waren und für die ich mich brennend interessiert habe. Allerdings hatte ich im Alter von 23 schon zwei Kinder, war alleinerziehende Studentin – und hatte einen 16-Stunden-pro-Woche-Nebenjob, um mich und meine Kinder zu ernähren. Das war ein volles Programm mit großer menschlicher und monetärer Verantwortung, ganz ohne vorausschauende Planung ging das natürlich auch nicht.

### Was denn nun: Einfach den Interessen folgen oder vorausschauende Planung?

So wie die Informationsübertragung im Gehirn durch einen stetigen Wechsel von chemischer und elektrischer Informationsübertragung stattfindet, gestalte ich meinen Lebensweg mit einer für mich passenden Mischung aus Impuls und Planung. Dem impulsiven Teil lasse ich freien Lauf, wenn es um die Festlegung der Themen, Interessensgebiete und (Lebens-)Projekte geht. Der planerische Teil übernimmt die Führung, wenn die erfolgreiche Umsetzung sichergestellt werden muss.

Auch bei Lebensentscheidungen, die existenziell relevant sind – wie zum Beispiel die Fragen „Welcher Job in welcher Stadt?“ oder „Gründe ich ein Unternehmen oder nicht?“ –, agiere ich sowohl impulsiv also auch planerisch. So war es auch bei der Entscheidung, was ich nach der Promotion mache. Da ich meine Kinder finanziell versorgen musste, war klar, dass ich direkt nach Auslaufen meines Promotionsvertrages eine Anschlussstelle haben musste. Denn der Arbeitslosengeldanspruch, den man mit einer halben Doktorandenstelle erwirbt, bringt zu wenig, um davon das Le-



Illustr. (6): HOX Life Science

ben mit zwei Kindern souverän bestreiten zu können. Also sorgte mein vorausschauender, planerischer Teil dafür, dass ich frühzeitig anfang, mich zu bewerben.

Mein Impuls dagegen durfte bestimmen, auf welche Position. Alle in meinem Umfeld rieten mir, dass ich „endlich“ in die Industrie wechseln müsse, damit ich „endlich“ anständig verdiene. Schließlich müsse ich an die Absicherung der Kinder denken. Ich wollte aber unbedingt noch weiter im universitären Umfeld bleiben – und Postdoc an einem Institut werden, das an neurodegenerativen Erkrankungen forscht. Die Funktionsweise des Gehirns und seine Erkrankungen waren und sind einfach das Thema, für das ich brenne. In dieser Hinsicht ließ mein Impuls nicht mit sich verhandeln. Ich wäre sogar mit Kind(ern) und Kegel umgezogen, um dies zu verwirklichen – obwohl meine Kinder sehr protestierten.





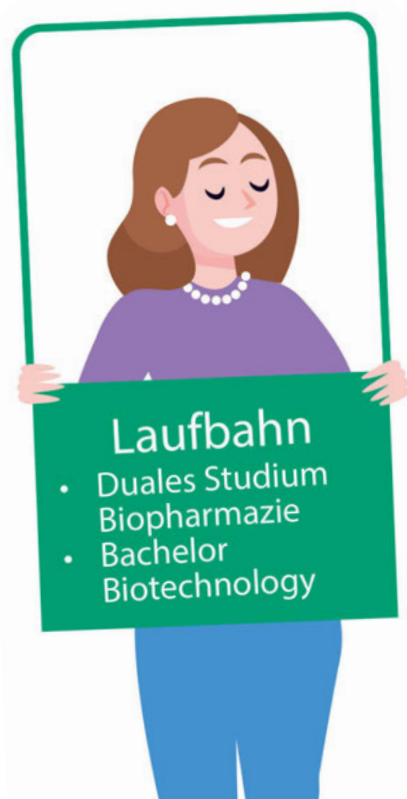
Am Ende musste ich gar nicht umziehen. Ich bekam eine Postdoc-Stelle am Institut für klinische Neuroanatomie bei Thomas Deller in Frankfurt am Main. Von Mainz nach Frankfurt konnte ich problemlos pendeln. Ich war überglücklich und meine Kinder auch.

Zu diesem Zeitpunkt war es mein festes Ziel, Professorin (und am liebsten auch Nobelpreisträgerin) zu werden. Deshalb hatte ich mich ja auch für eine Promotion entschieden, obwohl das mit den Kindern sowohl finanziell als auch zeitlich sehr herausfordernd war. Während der Postdoc-Zeit jedoch revidierte ich meinen Traum, den ich insgesamt fünf Jahre lang verfolgt hatte. Was wiederum zeigt, dass man nicht alles antizipieren und planen kann; manches muss man erst erleben, um zu merken, ob es passt. Wenn es dann nicht oder nicht mehr passt, befrage ich wieder das Team aus Impuls und Planung und beginne einfach eine neue spannende Reise – die Zukunft ist nämlich offen und gestaltbar, sofern wir uns angstfrei auf sie einlassen.

### Nette persönliche Anekdote – aber nun die Hard Facts bitte!

Der eine oder die andere mag jetzt vielleicht denken: „Schön, dass es bei dir offenbar ganz gut funktioniert hat, Morna. Aber deine persönliche Geschichte hilft mir recht wenig für meine eigene Entscheidungsfindung. Und der Kommentar am Ende deiner Story ist auch ganz schön, cheesy.“

Kann ich nachvollziehen. Deshalb schauen wir uns jetzt die Stellschrauben an, an denen der planerische Teil drehen kann, um dem impulsiven Teil bei der Verwirklichung der Jobträume zu helfen.



### Welche Optionen habe ich mit dem Bachelor in einem Life-Science-Fach?

» Den Jobeinstieg in die Pharma- und Biotech-Industrie wagen. Und dann entscheiden, ob man in der Industrie bleibt und sich über „Training on the Job“ weiterentwickelt, oder ob man doch noch weiterstudieren will. Die Einstiegsjobs für Bachelor sind meist im Labor oder in der Dokumentation – und von dort aus kann man dann seine Laufbahn weiterentwickeln. Als Bachelor wird man tendenziell eher eine Fachkarriere und keine Führungskarriere einschlagen; aber da heute die Hierarchien flacher sind, kann man auch einiges an Gestaltungsspielraum bekommen. Sollte man sich nach einer ersten Industriephase doch für das Weiterstudieren entscheiden, kann man sich viel bewusster einen konkreten Masterstudiengang aussuchen, da man durch die Industrieerfahrung eine bessere Vorstellung davon hat, in welche Richtung man fachlich und Laufbahn-mäßig gehen will. Außerdem findet man nach dem Masterabschluss auch wieder zügig eine Position in der Industrie, da man ja kein Industrieneuling mehr ist.

» Dual weiterstudieren. Dies bietet eine perfekte Mischung aus dem Erwerb von akademischer Expertise sowie praktischer Berufserfahrung. Falls man später noch promovieren will, kann es allerdings sein, dass man von manchen Unis abgelehnt wird, da sie Vorbehalte gegen den dualen Abschluss haben – und zwar in der Hinsicht, dass die akademische Ausbildung nicht umfangreich genug war. Umgekehrt hat man aber schon Kontakte in die Industrie und erhöht dadurch die Chancen auf eine Promotion in Kooperation zwischen einem Industriepartner und einer Universität. Man muss einfach die Augen offenhalten und die für sich richtigen Unis und Industriepartner ansprechen. Und vielleicht zu einem Umzug bereit sein.

» Wenn man sich noch unsicher ist, in welche Richtung genau man sich spezialisieren will, sucht man sich einen Masterstudiengang, der ein eher breites Wissensangebot liefert – damit man weiterhin eine größere Auswahl an Themen zur Verfügung hat, mit denen man sich beschäftigt. Durch Werkstudierendenjobs in der Pharma- und Biotech-Branche, durch Nebenjobs in fachfremden Bereichen, durch die Mitarbeit bei einer Studierendeninitiative oder durch außeruniversitäre Fortbildungen kann man dabei weitere Erfahrungen sammeln, die bei der Willensbildung helfen.

» Es ist immer von Vorteil, die Bachelor- wie auch die Masterarbeit in Kooperation mit einem Unternehmen zu verfassen. In diesem Fall bekommt man die Industrie-



erfahrung gleich gratis mit dazu. Und mit etwas Glück erhält man im Rahmen eines Praktikums- oder Werkstudierendenvertrages sogar noch eine kleine Vergütung.

### Welche Optionen habe ich mit dem Master?

» Einstieg in die Industrie: Es gibt kein festgelegtes Set an Positionen, die für Masterabsolventen reserviert sind. Manchmal haben sie es jedoch ein bisschen schwer beim Einstieg: Viele Unternehmen halten fertige Master für überqualifiziert, wenn es um Labormitarbeiterstellen geht – während sie für Wissenschaftlerstellen unterqualifiziert sind. Das bedeutet dann, dass man ein paar Bewerbungen mehr schreiben muss, wenn man gern ins Laborumfeld beziehungsweise in Forschung und Entwicklung möchte. Ansonsten stehen einem eine Vielzahl von Jobs entlang der Wertschöpfungskette der Medikamenten-, Diagnostika- und Geräteentwicklung offen. Mit dem Master kann man sowohl eine Fach- wie auch eine Führungslaufbahn einschlagen, wobei man natürlich nicht mit einer Führungsposition startet. Zunächst muss man erstmal Berufserfahrung und Fachexpertise in der Welt der Industrie sammeln.

» Promovieren ja oder nein? Viele Masteranden quälen sich mit der Frage, ob sie promovieren sollen und welchen Einfluss das auf ihre Berufslaufbahn hat. Meine Ansicht dazu ist die folgende: Wenn man einen regelrechten Drang hat, sich weiter und intensiv mit wissenschaftlicher Forschung und Laborarbeit zu beschäftigen, wenn man also wirklich eine intrinsische Motivation für das Thema oder die Methode hat, dann sollte man



forschen und entwickeln – und am Ende wird man sogar mit dem Dokortitel belohnt. Hat man aber eigentlich nur mäßig Interesse, und die Hauptmotivation für das Promovieren ist, dass man sich bessere Karrierechancen damit ausrechnet, dann sollte man es auf keinen Fall tun. Es handelt sich um drei bis sechs Jahre, die man mit dem Thema, den Methoden und dem Institut verbringt – meist auch nur mit einer halben Stelle, also eingeschränktem Gehalt. Das ist einfach eine zu lange Zeit des Lebens, nur weil man denkt, dass es im Lebenslauf gut aussieht.

In derselben Zeit kann man auch mit seinem Master in der Industrie Fuß fassen und schon an seiner Fach- und Führungslaufbahn arbeiten. Auch wenn das Einstiegsgehalt als Master häufig noch überschaubar ist, hat man in den drei bis sechs Jahren aber bereits die ersten beiden Gehaltssprünge gemacht. Hinzu kommt, dass manche Unternehmen durchaus kritisch gegenüber Promovierten eingestellt sind – erst recht, wenn diese schon über dreißig und noch ohne jegliche Industrieerfahrung sind. Andererseits gibt es Unternehmen, die bevorzugt Promovierte einstellen und dies auch als Voraussetzung für eine Führungslaufbahn sehen. Aber das ist ja das Wundervolle: Es gibt kein „One Size Fits All“, man findet seinen Einstieg, ob mit oder ohne Promotion. Manchmal muss man vielleicht nur ein bisschen länger suchen und die eigenen Ansprüche an Einstiegsjob und -gehalt überprüfen – aber früher oder später findet man das Unternehmen, das gut zu einem passt.

» Promovieren ja: Wie eben schon erwähnt, bemängeln Unternehmen häufig die fehlenden betriebswirtschaftlichen und In-

dustrie-affinen Kenntnisse bei Promotionsabsolventen. Sollte man sich für die Promotion entscheiden, kann man sich für den späteren IndustrieEinstieg schon frühzeitig ein paar Vorteile verschaffen, indem man sich für ein translationales und anwendungsbezogenes Forschungsthema entscheidet. Anwendungsbezogene Themen bekommt man häufig, wenn man an Technischen Hochschulen, außeruniversitären Instituten oder an einer Uniklinik in Kooperation mit einem Unternehmen promoviert. Darüber hinaus sollte man am Institut gezielt Aufgaben übernehmen, die einem Kontakte zur Industrie ermöglichen, beispielsweise sich um den Einkauf oder die Wartungsverträge der Geräte kümmern. Darüber hinaus gilt auch hier wieder: Bilden Sie sich neben der wissenschaftlichen Arbeit zu industrie-relevanten Themen wie Good Manufacturing Practice (GMP) und Betriebswirtschaftslehre (BWL) weiter.

### Welche Optionen habe ich mit dem PhD?

» Postdoc: Wenn man einen Postdoc machen will, aber anstrebt, danach in die Industrie zu gehen, gilt Ähnliches wie für die Promotion. Man sollte eine translationale und anwendungsbezogene Fragestellung wählen, Kooperationen mit der Industrie herstellen, in internationalen Arbeitsgruppen arbeiten und sich parallel zu GMP- und BWL-Themen weiterbilden. Man sollte nicht zu lange mit dem Übertritt in die Industrie warten.

» Industrie: Im vorherigen Abschnitt wurde ja schon viel darüber gesprochen, was man während der Promotion tun kann, um sich frühzeitig auf den IndustrieEinstieg vorzubereiten. Hat man sich während der Promotion aber rein auf die akademische Arbeit konzentriert, ist das auch kein Beinbruch. Dann sollte man sich einfach so schnell wie möglich in außeruniversitären Fortbildungen zu Themen wie GMP, Regulatory Affairs, Klinische Studien, Projektmanagement und BWL fortbilden. In diesen Fortbildungen bekommt man einen Eindruck, welche Position in der Industrie zu einem passen könnte. Sollte man im Anschluss an die Promotion arbeitslos geworden sein, kann man bei der Agentur für Arbeit einen sogenannten Bildungsgutschein beantragen und bekommt die Fortbildungen mit etwas Glück sogar bezahlt.

» Familienzeit: Oft ist man bei Abschluss der Promotion schon über dreißig, und die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für die Gründung einer Familie stellt sich immer lauter. Da dies ein sehr komplexes Thema ist und der Platz heute begrenzt, widmen wir erst die nächste Folge dem Thema „Vereinbarung von Familienplanung und Karriere“.

### Take-Home-Message

1.) Ich empfehle eine sinnvolle Balance zwischen freiem Explorieren und Planen. Das Studium ist auch dazu da, sich eine breite Wissensgrundlage anzueignen und sich auszuprobieren. Nach und nach findet man heraus, welche Themen einen besonders interessieren – und auf diese spezialisiert man sich dann gezielt.

2.) Da man es nie allen recht machen kann, gibt es auch nicht den einen perfekten Studien- und Lebenslauf, an den man sich nur halten muss, damit aus allen Ecken Jobangebote kommen. Deshalb, wenn man für ein Thema brennt: Go for it! Durch die hohe intrinsische Motivation für das Thema wird man eine Menge lernen und auch gut darin sein. Selbst wenn es sich nicht um das Industrie-affineste Thema handelt, eignet man sich genügend Wissen an, das man später transferieren kann. Fehlendes Industrie-affines Wissen kann man sich immer noch über außeruniversitäre Fortbildungen aneignen.

3.) Keine Panik, wenn man zwar vieles interessant findet, aber kein Thema findet, für das man brennt. Wahrscheinlich ist man Generalist und kultiviert dies, indem man sich besonders breit bildet und gut darin wird, Zusammenhänge zwischen verschiedenen Themen herzustellen.

4.) Und nun der ultimative Tipp: Antizipieren ist nicht dasselbe wie selbst erleben. Deshalb ran an die Nebenjobs, Praktika, Studierendinitiativen, Doktorandenkolloquien, Auslandssemester und außeruniversitären Kurse! Es macht unheimlich Spaß zu lernen, sich auszuprobieren und Selbstwirksamkeit zu spüren. Und ganz nebenbei qualifiziert man sich damit auch für seinen Traumjob weiter

Morna Gruber



# Kongresse, Tagungen, Symposia

## 2023

12.1.–14.1. Braunschweig  
**Meeting of the DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie) Study Group „Vaccines“** | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-vakzine/meeting>

15.1.–20.1. Ascona (CH)  
**EuBIC-MS Developers Meeting 2023 – Organized by European Bioinformatics Community for Mass Spectrometry (EuBIC-MS), an initiative of the European Proteomics Association (EuPA)** | Info: <https://eubic-ms.org/events/2023-developers-meeting>

17.1.–19.1. Berlin  
**3rd International GlycoBioTec Symposium 2023** | Info: [www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotec2023](http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotec2023)

18.1.–20.1. Online  
**7th HBP Student Conference on Interdisciplinary Brain Research** | Info: [www.humanbrainproject.eu/en/follow-hbp/events/hbp-student-conference-7](http://www.humanbrainproject.eu/en/follow-hbp/events/hbp-student-conference-7)

24.1.–25.1. Frankfurt/M.  
**Advances in Chemical Biology – Dechema Conference** | Info: [https://dechema.de/en/ChemBio\\_23.html](https://dechema.de/en/ChemBio_23.html)

3.2.–4.2. Hamburg  
**11. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselftage** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/11-norddeutsche-hormon-und-stoffwechselftage-2023.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/11-norddeutsche-hormon-und-stoffwechselftage-2023.php)

8.2.–11.2. 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](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/iss23-01)

15.2.–17.2. Kassel  
**21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies – Mechanisms and Molecules** | Info: [www.aek-congress.org](http://www.aek-congress.org)

26.2.–2.3. Darmstadt  
**Microscopy Conference (MC 2023) – Organized by the German Society for Electron Microscopy (DEG)** | Info: [www.microscopy-conference.de](http://www.microscopy-conference.de)

1.3.–3.3. Freiburg  
**Integration in Biological Signalling – Internationales Symposium des Centre for Integrative Biological Signalling Studies (CIBSS)** | Info: [www.signallingintegration.com](http://www.signallingintegration.com)

2.3.–4.3. Hamburg  
**Annual Conference of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN) – Brain Network Dynamics** | Info: [www.kongress-dgkn.de/en](http://www.kongress-dgkn.de/en)

3.3.–4.3. Zürich (CH)  
**Jahrestagung der Schweizerischen Entomologischen Gesellschaft (SEG)** | Info: <https://entomo.ch/de/news>

3.3.–5.3. Dresden  
**15. Deutsche Nebennierenkonferenz** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/15-deutsche-nebennierenkonferenz.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/15-deutsche-nebennierenkonferenz.php)

6.3.–9.3. Ulm  
**8th German Pharm-Tox Summit – 89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)** | Info: <https://gpts-kongress.de>

7.3.–8.3. Halle (Saale)  
**Physiology and Pathophysiology 2023 – Leopoldina-Symposium** | Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3027](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3027)

8.3.–11.3. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanics of Symbiosis** | Info: [www.embl.org/events1](http://www.embl.org/events1)

14.3.–17.3. Salzburg (AT)  
**18th European Molecular Imaging Meeting (EMIM 2023)** | Info: <https://e-smi.eu/meetings/emim/emim-2023/>

14.3.–23.3. Online  
**Infectious Diseases of Laboratory Animals (CES7)** | Info: [www.bstp.org.uk/events/ces-7-infectious-diseases-of-laboratory-animals](http://www.bstp.org.uk/events/ces-7-infectious-diseases-of-laboratory-animals)

15.3.–17.3. Kassel  
**34. Tagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Humangenetik** | Info: <https://gfh-tagung.gfhv.de>

22.3.–25.3. Göttingen  
**15th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society (NWG)** | Info: [www.nwg-goettingen.de/2023](http://www.nwg-goettingen.de/2023)

23.3.–25.3. Mosbach/Baden  
**74th Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches** | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

27.3.–28.3. Frankfurt/M.  
**Spurenstoffe und Krankheitserreger im Wasserkreislauf – Fachtagung SUK2023** | Info: <https://dechema.de/suk2023.html>

28.3.–29.3. Wiesbaden  
**Deutsche Biotechnologietage (DBT)** | Info: [www.biotechnologietage.de](http://www.biotechnologietage.de)

28.3.–31.3. Ulm  
**Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie (GFV)** | Info: <https://g-f-v.org/events/gfv-jahrestagung>

30.3.–31.3. Kiel  
**12th Young Physiologists Symposium** | Info: [www.junge-physiologen.de](http://www.junge-physiologen.de)

17.4.–19.4. Freiburg  
**3D Cell Culture Conference 2023: Models, Applications & Translation** | Info: <https://dechema.de/en/3DCC2023.html>

20.4.–22.4. Halle (Saale)  
**Meeting of the DGfI Study Group „Tumor Immunology“** | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-tumorimmunologie/meeting>

22.4.–25.4. Wiesbaden/Online  
**129. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)** | Info: <https://kongress.dgim.de>

23.4.–27.4. Friedrichroda  
**20th International Reinhardbrunn Symposium – Modern Fungicides and Antifungal Compounds** | Info: <https://plant-protection.net/de/reinhardbrunn>

**8th GERMAN PHARM-TOX SUMMIT**

**89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)**  
 in Zusammenarbeit mit der AGAH

**6–9 MARCH ULM | 2023**

[www.gpts-kongress.de](http://www.gpts-kongress.de)

25.4.–28.4. Heidelberg/Online  
EMBO | EMBL Symposium: **Brain Genome – Regulation, Evolution and Function** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

4.5.–6.5. Bad Staffelstein  
**Jahrestagung 2023 der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie** | Info: [https://kinderimmunologie.de/?page\\_id=239](https://kinderimmunologie.de/?page_id=239)

6.5.–12.5. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Parkinson's Disease** | Info: [www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023](http://www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023)

9.5.–11.5. Hannover  
**Labvolution 2023: Die ganze Welt des Labors – Messe** | Info: [www.labvolution.de](http://www.labvolution.de)

9.5.–12.5. Heidelberg/Online  
EMBO | EMBL Symposium: **The Organism and its Environment** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

15.5.–18.5. Heidelberg/Online  
EMBL Conference: **Chromatin and Epigenetics** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

20.5.–26.5. 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](http://www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2023)

23.5.–25.5. Heidelberg/Online  
EMBL Conference: **BioMalPar XIX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

21.5.–25.5. Bern  
**Morphology and function of the auditory ossicles using state-of-the-art investigation techniques** | Info: [lukas.anschuetz@insel.ch](mailto:lukas.anschuetz@insel.ch)

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Carbon Capture, Utilization and Storage** | Info: [www.grc.org/carbon-capture-utilization-and-storage-conference/2023](http://www.grc.org/carbon-capture-utilization-and-storage-conference/2023)

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Malaria: Reinvigorating Malaria Control, Prevention and Treatment – From Bench to Bedside to Bednets** | Info: [www.grc.org/malaria-conference/2023](http://www.grc.org/malaria-conference/2023)

## TÜBINGEN

Donnerstag, 12. Januar 2023, 12:30 Uhr  
Kolloquium, Cluster of Excellence „Controlling Microbes to Fight Infections“, Geo- und Umweltforschungszentrum, Schnarrenbergstr. 94–96, Hörsaal 3M07  
**Antje Flieger (Wernigerode): Purpose-driven creativity of *Legionella*: The steps before virulence factor phospholipases come into play**



Phospholipasen sind Enzyme, die sowohl von eukaryotischen Wirtszellen als auch von pathogenen Mikroorganismen produziert werden. Phospholipasen der Pathogene zerstören in den Zellen des Wirts Membranen oder manipulieren die Signalwege der Zellen. Das für die Legionellen-Pneumonie oder Legionärskrankheit verantwortliche Bakterium *Legionella pneumophila* exprimiert mindestens 15 verschiedene Phospholipasen, die während einer Infektion im Wirt an die richtigen Orte transportiert und zur passenden Zeit aktiviert werden müssen. Welche ausgeklügelten Aktivierungsmechanismen verhindern, dass die Phospholipasen das Pathogen selbst angreifen, erläutert **Antje Flieger** am 12. Januar in Tübingen.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

31.5.–2.6. Münster  
**At the Interface of Cell Fate and Tissue Dynamics – Internationales Symposium des SFB 1348 (Dynamic Cellular Interfaces)** | Info: <https://crc1348.wixsite.com/meeting2023>

31.5.–2.6. Tübingen/Online  
**5th Novel Concepts in Innate Immunity Conference (NCII)** | Info: <https://innate-immunity-conference.de>

3.6.–9.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Excitatory Synapses and Brain Function** | Info: [www.grc.org/find-a-conference](http://www.grc.org/find-a-conference)

4.6.–7.6. Heidelberg/Online  
EMBO | EMBL Symposium: **The Ageing Genome – From Mechanisms to Disease** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

4.6.–7.6. Zürich (CH)  
**Cellular Matters: Toward an Understanding of Bio-condensates' Properties, Functions and Applications** | Info: [grossnik@botinst.uzh.ch](mailto:grossnik@botinst.uzh.ch)

5.6.–7.6. Baden-Baden  
**66. Deutscher Kongress für Endokrinologie** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/66-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/66-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php)

10.6.–16.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Molecular Pharmacology** | Info: [www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2023](http://www.grc.org/molecular-pharmacology-conference/2023)

11.6.–15.6. Zürich (CH)  
**Evolution in Action** | Info: [grossnik@botinst.uzh.ch](mailto:grossnik@botinst.uzh.ch)

12.6.–15.6. Heidelberg/Online  
EMBO | EMBL Symposium: **Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

17.6.–23.6. Les Diablerets (CH)  
**Gordon Research Conference and Seminar on Mechanisms of Membrane Transport** | Info: [www.grc.org/mechanisms-of-membrane-transport-conference/2023](http://www.grc.org/mechanisms-of-membrane-transport-conference/2023)

18.6.–23.6. Wien (AT)  
**11th World Soybean Research Conference (WSRC 11)** | Info: [www.wsrc11vienna.com](http://www.wsrc11vienna.com)

19.6.–20.6. Heidelberg/Online  
**23rd EMBL Science and Society Conference: Terra incognita – Navigating Ethical Boundaries in the Life Sciences** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

19.6.–23.6. Rostock  
**16th International Lupin Conference: Breeding, Cultivation and Use of Lupins for a Sustainable Agriculture – Recent Developments** | Info: [www.ilc2023.com](http://www.ilc2023.com)

27.6.–30.6. Heidelberg/Online  
EMBO | EMBL Symposium: **New Approaches and Concepts in Microbiology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## Workshops

2023

10.1.–15.1. Goldegg am See (AT)  
**EMBO Workshop: From Molecules to Organisms – An Integrative View of Cell Biology** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

5.3.–10.3. Ettal  
**Spring School der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)** | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

16.4.–21.4. 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](http://www.cecam.org/workshop-details/1127)

23.4.–27.4. Seeon  
**EMBO Workshop: Ferroptosis – When Metabolism Meets Cell Death** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

24.4.–27.4. Online  
**EMBO Workshop: Hedgehog Signaling – From Molecular Structure to Developmental Biology and Diseases** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

18.6.–22.6. Montreux (CH)  
**EMBO Workshop: European Testis Workshop 2023** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

18.6.–23.6. Pamhagen (AT)/Online  
**EMBO Workshop: Meiosis** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

20.6.–23.6. Online  
**EMBO Workshop: Eukaryotic RNA Turnover and Viral Biology** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

28.6.–30.6. Lugano (CH)  
**EMBO Workshop: Imaging the Immune System** | Info: [www.imaging-immune-system.usi.ch](http://www.imaging-immune-system.usi.ch)

11.7.–14.7. Heidelberg/Online  
**EMBO Workshop: Predicting Evolution** | Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-01>

# Fortbildungen, Kurse

## BIOCHEMIE

17.1. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Crashkurs Proteine** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte – Proteine (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## BIOTECHNOLOGIE

1.1.–31.3. Online  
**Springer Campus: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.1.–31.3. Online  
**Springer Campus: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.4.–31.5. Online  
**Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik (2 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.4.–30.6. Online  
**Springer Campus: Biomedizin (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.4.–30.6. Online  
**Springer Campus: Pharmazeutische Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## IMMUNOLOGIE

18.1. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs Western Blot: Technologie, Optimierung und Qualitätssicherung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

7.3.–8.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## IMMUNOLOGIE

13.3.–14.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

15.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Antikörper** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

21.3.–22.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Tumorimmunologie** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

29.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

30.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: ELISA II – Assaydesign, Auswertung und Validierung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## IN SILICO

24.1.–27.1. Heidelberg  
**EMBL Course: Computing Skills for Reproducible Research – Data Carpentry** | Info: <http://www.embl.org/events>

6.2.–10.2. Online  
**EMBL-EBI Virtual Course: Single-cell RNA-seq Analysis Using Galaxy** | Info: <https://www.ebi.ac.uk/training/live-events>

26.2.–3.3. Heidelberg  
**EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data** | Info: <http://www.embl.org/events>

5.3.–10.3. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Techniques for Mammary Gland Research** | Info: <https://coming-soon.embo.org/pc23-08>

21.3.–30.3. Online  
**EMBL-EBI Virtual Course: Exploring Human Genetic Variation** | Info: <https://www.ebi.ac.uk/training/live-events>

## IN SILICO

26.3.–1.4. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Measuring Translational Dynamics by Ribosome Profiling** | Info: <http://www.embl.org/events>

## KARRIERE

12.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

24.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

26.1.–27.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (2-tägig)** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

30.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Career Paths and Application for a Professorship in Germany** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

31.1. Online  
**DHV-Online-Seminar: How to become a Professor in Germany – Appointment Negotiations for a Professorship in Germany** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## KARRIERE

2.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Karriere und Selbstpräsentation** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

9.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

22.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Lehrkompetenz und Forschungserfahrung im Bewerbungsverfahren** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

27.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Karrierenetzwerke in Wissenschaft und Forschung** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

28.2. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

1.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## ONLINE

Montag, 23. Januar 2023, 19:00 Uhr  
 Vortrag, Bernstein Center Freiburg, Universität, Biologie, Schänzlestr. 1, GHS  
**Tim Vogels (Wien): Wege zur Erforschung des Gehirns: Was passiert beim Denken?**

Jedes Mal, wenn wir etwas tun oder auch nur denken, aktivieren wir Millionen Gehirnzellen. An einem Gedanken sind verschiedene Gehirnregionen und Arten von Gehirnzellen beteiligt und verschicken blitzschnell komplexe Botschaften. Ob Muskelaktivierung, Musikerleben oder Sprachproduktion: Auf ihrem Weg durch das Gehirn werden die Informationen unserer Sinnesorgane mit Kontexten und Zusatzwissen angereichert und letztendlich zu einer kohärenten Reaktion auf unsere Umwelt kombiniert. Wie Neurowissenschaftler die neuronale Kommunikation untersuchen, erklärt **Tim Vogels** am 23. Januar in Freiburg.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)



## KARRIERE

7.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

13.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

16.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

20.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

28.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

30.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

14.4. Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliches Fehlverhalten bei Studierenden und Doktoranden** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)



## Termine 2023

11.01., 20:00 Uhr: Berlin  
 (Zeiss-Großplanetarium)

24.01., 20:30 Uhr: Köln  
 (Gebäude 9)

31.01., 20:30 Uhr: Hamburg  
 (Uebel & Gefährlich)

Mehr Infos: [www.scienceslam.de](http://www.scienceslam.de)

## KARRIERE

17.4. Online  
**DHV-Online-Seminar: Juniorprofessur und Tenure-Track-Professur kompakt: Rechte, Pflichten und Perspektiven** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

## LABOR-MANAGEMENT

18.1.–20.1. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-online>

25.1.–27.1. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/tr-slf-all-2022-online>

24.1.–26.1. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Post-docs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

24.1.–27.1. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-offline>

1.2.–3.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-online>

7.2.–9.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Post-docs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

21.2.–23.2. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Post-docs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

22.2.–24.2. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2023-online>

7.3.–9.3. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Post-docs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

## BERLIN &amp; ONLINE

Donnerstag, 2. Februar 2023, 20:00 Uhr  
**DPhG-Vortrag (yybrid), Institut für Pharmazie, Königin-Luise-Str. 2+4, Hörsaal, 1. OG**

**Olivia Merkel (München): Was RNA alles kann und nicht kann**



Seit der COVID-19-Pandemie sind RNA-Therapeutika in aller Munde: Aber was kann RNA eigentlich, und was kann sie nicht? Welche RNA-Therapeutika gab es schon vor der Pandemie, und wieso hat es so lange gedauert, bis die ersten RNA-Therapeutika zugelassen wurden? Weshalb ging es bei den Impfstoffen dann so schnell? Sind die Impfstoffe auch wirklich sicher? Und wogegen können wir uns vielleicht demnächst noch mit RNA impfen lassen? All diese Fragen zu RNA-Therapeutika beantwortet **Olivia Merkel am 2. Februar in Berlin.**

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## LABOR-MANAGEMENT

8.3.–9.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Projektmanagement an der Hochschule (2täglich)** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

14.3.–15.3. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

20.3.–23.3. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-offline>

24.3. Online  
**DHV-Online-Seminar: Leitung und Organisation** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

28.3.–30.3. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Post-docs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-online>

12.4.–14.4. Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2023-online>

18.4.–20.4. Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Post-docs** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2023-offline>

## MIKROBIOLOGIE

7.2. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Virologie** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

8.2.–9.2. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

1.3.–30.4. Online  
**Springer Campus: Allgemeine und Medizinische Mikrobiologie (2 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

3.3.–24.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Mikrobiologie (4 Tage, immer freitags)** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

29.3.–30.3. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

17.4.–24.4. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Microbial Metagenomics – A 360° Approach** | Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/met23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/met23-01)

18.4. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## MIKROSKOPIE

12.2.–17.2. Heidelberg  
**EMBL Practical Course: In situ CLEM at Room Temperature and in Cryo** | *Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/lem23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/lem23-01)*

## MOLEKULARBIOLOGIE

1.2.–31.3. Online  
**Springer Campus: Genetik und Molekularbiologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)*

13.2.–15.2. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Molekularbiologie Basiswissen** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

6.3.–27.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Molekularbiologie (4 Tage, immer montags)** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

8.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

9.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzanalyse** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

16.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

23.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

## PCR

20.1.–10.2. Online  
**Lab-Academy-Basiskurs: Fachkompetenz PCR-Analytik (4 Tage, immer freitags)** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

15.3.–16.3. Online  
**Lab-Academy-Basiskurs: Real-time (q)PCR** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

## PCR

22.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: PCR** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

## ZELLEN UND GEWEBE

16.1.–6.2. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz Zellkultur (4 Tage, immer montags)** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

1.2. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Zellkultur** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

2.2. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Zellkultur – Qualitätssicherung und Troubleshooting** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

27.2.–28.2. Online  
**Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

1.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur I – Grundlagen** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

1.3.–31.5. Online  
**Springer Campus: Gentechnik und Zellkultur für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)*

2.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Assays in der Zellkultur II – Optimierung und Validierung** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

5.3.–10.3. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Techniques for Mammary Gland Research** | *Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mam23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/mam23-01)*

12.3.–17.3. Heidelberg  
**EMBO Practical Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications** | *Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/exo23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/exo23-01)*

## ZELLEN UND GEWEBE

17.4. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

18.4. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

## SONSTIGES

24.1.–27.1. Heidelberg  
**EMBL Course: Computing Skills for Reproducible Research – Data Carpentry** | *Info: [www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/dtc23-01](http://www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/dtc23-01)*

1.2.–30.4. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Pflanzenphysiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/pflanzenphysiologie](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/pflanzenphysiologie)*

7.2. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für Einsteiger** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

15.2.–14.6. Online  
**Springer Campus: Tierphysiologie 2 und Versuchstierkunde für Laborfachkräfte (4 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/tierphysiologie-2-versuchstierkunde](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/tierphysiologie-2-versuchstierkunde)*

27.2.–24.3. Tübingen  
**Difaem-Akademie: Public Health und Tropenmedizin** | *Info: [www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health](http://www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health)*

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

**LABORJOURNAL**  
 LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg  
 E-Mail: [verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)

## SONSTIGES

28.2. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Methodenvalidierung** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

1.3. Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für die Methodenvalidierung** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

1.3.–31.5. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Bioverfahrenstechnik (3 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)*

15.3.–14.6. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Allgemeine und Anorganische Chemie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)*

20.3.–21.3. Online  
**Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden** | *Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)*

25.3. Tübingen  
**Difaem-Akademie: Malaria-Diagnostik** | *Info: [www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health](http://www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health)*

1.4.–30.6. Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Organische Chemie und Labormethoden (3 Monate/10-15h/Woche)** | *Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/organische-chemie-labormethoden](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse/life-sciences/organische-chemie-labormethoden)*

## RANDGEBIETE

24.1.–25.1. Frankfurt/M.  
**Dechema-Kurs: Advances in Chemical Biology** | *Info: [https://dechema.de/en/ChemBio\\_23.html](https://dechema.de/en/ChemBio_23.html)*

# Stellenanzeigen



## Hannover Biomedical Research School (HBRS)

### PhD opportunities in a first class research environment

Hannover Biomedical Research School, as part of Hannover Medical School (MHH), invites applications for its three PhD programs to commence in October 2023

#### Our offer

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

#### Our expectations

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

#### Our programs

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

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

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

#### Your application

Applications are invited from 1st December 2022 onwards through <https://hbrs.cloud.opencampus.net/> only. Please note that any other form of application will be disregarded. Applications close on 1st March 2023. For further information on the selection process, frequently asked questions, etc please see <https://www.mhh.de/hbrs>



Universität  
Zürich<sup>UZH</sup>

## Institut für Medizinische Mikrobiologie

Am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich werden in der Diagnostik bakteriologische, mykobakteriologische, molekularbiologische und mykologische Laboruntersuchungen durchgeführt. Zur Verstärkung unseres Teams in der Bakteriologie suchen wir per sofort oder nach Vereinbarung eine/n

## Dipl. Biomedizinische/n Analytiker/in HF (100%)

#### Ihre Aufgaben:

- Identifikation mittels MALDI-TOF
- Resistenzprüfung mit SIRSCAN
- Erfassen eingehender Proben und Verarbeitung
- Wochenenddienst im 4-wöchigen Turnus / Feiertagsdienste
- Automatisierte Ablesung mit WASPLab

#### Ihr Profil:

- abgeschlossene Ausbildung als Dipl. Biomedizinische/r Analytiker/in HF oder als Medizinisch-technische/r Laboratoriumsassistent/in (MTLA)
- Berufserfahrung in der Bakteriologie erwünscht
- selbstständige, flexible, speditive und verantwortungsvolle Arbeitsweise
- gute Deutschkenntnisse sind Voraussetzung

#### Wir bieten Ihnen:

- universitäres Umfeld mit modernster Infrastruktur
- sorgfältige Einarbeitung
- angenehmes Arbeitsklima in einem dynamischen Team
- kantonale Anstellungsbedingungen und Sozialleistungen

#### Weitere Auskünfte

Für weitere Auskünfte steht Ihnen Frau A. Simmler, Leitende Biomed. Analytikerin HF, Telefon +41 (0)44 634 26 46, gerne zur Verfügung.

**Wir freuen uns auf Ihre komplette Bewerbung an unsere Institutsadresse, z.Hd. Personalabteilung. Oder per E-Mail an [imm@imm.uzh.ch](mailto:imm@imm.uzh.ch)**

**Gloriastrasse 28/30, CH-8006 Zürich,  
Telefon +41 (0)44 634 27 00, [www.imm.uzh.ch](http://www.imm.uzh.ch)**

## Anzeigenschlusstermine Serviceteil (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

	Anzeigenschluss		Anzeigenschluss
Ausgabe 1/2-2023 (erscheint am 07.02.2023)	<b>24.1.2023</b>	Ausgabe 7/8-2023 (erscheint am 14.07.2023)	<b>30.6.2023</b>
Ausgabe 3-2023 (erscheint am 09.03.2023)	<b>24.2.2023</b>	Ausgabe 9-2023 (erscheint am 08.09.2023)	<b>25.8.2023</b>
Ausgabe 4-2023 (erscheint am 18.04.2023)	<b>27.3.2023</b>	Ausgabe 10-2023 (erscheint am 11.10.2023)	<b>26.9.2023</b>
Ausgabe 5-2023 (erscheint am 15.05.2023)	<b>28.4.2023</b>	Ausgabe 11-2023 (erscheint am 10.11.2023)	<b>27.10.2023</b>
Ausgabe 6-2023 (erscheint am 14.06.2023)	<b>30.5.2023</b>	Ausgabe 12-2023 (erscheint am 12.12.2023)	<b>28.11.2023</b>



In der Abteilung für **Entwicklungsbiologie von Vertebraten** am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaften des **Fachbereichs Biowissenschaften** an der Goethe-Universität Frankfurt am Main ist frühestens zum **01.03.2023** die Stelle für eine\*n

### Technische\*n Assistent\*in (BTA/MTA) (m/w/d) (E9B TV-G-U)

unbefristet zu besetzen. Die Eingruppierung richtet sich nach den Tätigkeitsmerkmalen des für die Goethe-Universität geltenden Tarifvertrags (TV-G-U). Sollten die tariflichen Anforderungen an die persönliche Qualifikation nicht erfüllt werden, erfolgt gemäß EGO TV-G-U die Eingruppierung in die nächst niedrigere Entgeltgruppe.

**Wir suchen** hoch motivierte und forschungsinteressierte Bewerber\*innen, die sich mit Begeisterung und Flexibilität in ein internationales Team einbringen. Voraussetzung ist eine abgeschlossene Berufsausbildung als biologisch-technische\*r Assistent\*in mit staatlicher Anerkennung und Spezialisierung im Bereich Molekular- oder Zellbiologie. Sehr gute Kenntnisse der deutschen Sprache sowie gute Grundkenntnisse der englischen Sprache werden benötigt. Ein solides Verständnis der theoretischen Grundlagen der Molekularbiologie, Zellbiologie und Histologie sind wünschenswert. Ebenso werden praktische Erfahrungen in klassischen Methoden der Nukleinsäuren- und Proteinpräparation und deren Analyse, Immunfärbung und Aufreinigungsmethoden erwartet. Insbesondere werden solide Klonierungskenntnisse vorausgesetzt und sollten in der Bewerbung besondere Erwähnung finden. Die Bereitschaft zu tierexperimentellen Arbeiten mit Zebrafischen muss vorhanden sein. Vorkenntnisse der Mikroskopie oder zu Zebrafischen sind sehr vorteilhaft. Selbstständiges Arbeiten ist ausdrücklich erwünscht und wird gefördert.

**Wir bieten** eine vielseitige, abwechslungsreiche und interessante Tätigkeit mit einem freundlichen Arbeitsklima. Nähere Informationen finden Sie auf unserer Homepage: [https://www.bio.uni-frankfurt.de/43968045/Abt\\_Lecaudey](https://www.bio.uni-frankfurt.de/43968045/Abt_Lecaudey).

Sie sind flexibel, teamfähig, zuverlässig, lernbereit und kommunikativ, dann freuen wir uns auf Ihre Bewerbung!

Die Goethe-Universität strebt eine Erhöhung des Frauenanteils an und fordert deshalb besonders Frauen zur Bewerbung auf. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung und Befähigung vorrangig berücksichtigt.

Bitte senden Sie Ihre ausführlichen Bewerbungsunterlagen als PDF-Dokument, gerne mit Kontaktadressen Ihrer Referenzen, **bis zum 31.01.2023** an Prof. Dr. Lecaudey, E-Mail: [lecaudey@bio.uni-frankfurt.de](mailto:lecaudey@bio.uni-frankfurt.de)

## 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](http://WWW.RENTSCHLER-BIOPHARMA.COM)



**Rentschler Biopharma SE**

Erwin-Rentschler-Str. 21 · 88471 Laupheim · [www.rentschler-biopharma.com](http://www.rentschler-biopharma.com)

## Anzeigenpreise 2023 Serviceteil (Stellen, Kongresse, Kurse)

### » Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 3.260,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.299,-	€ 1.840,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.490,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 790,-	€ 1.150,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 499,-	€ 740,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,75	€ 11,30
185 mm breit	€ 15,50	€ 22,60

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

Weitere Stellenangebote  
finden Sie auf unserem

**Online-Stellenmarkt**

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



Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen im PDF-Format aufgeben. Oder Sie schicken uns eine HTML-Datei.

### DIE PREISE (ab 1.1.2023)

**Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 730,-/Monat**

(Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen pro Monat)

**Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 499,-/Monat**

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de). Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.  
**Noch Fragen?** Tel. +49 761 2925885, E-Mail: [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)



# Shirt im Sack

Set: 20,-



[www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.php](http://www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.php)



Foto: roboriginal@iStock

# Extreme Fidelity in PCR.

## Q5<sup>®</sup> High-Fidelity DNA Polymerase

NEBs Q5 High-Fidelity DNA Polymerase setzt den Industriestandard in der PCR und verbindet extreme Genauigkeit (>280× genauer als *Taq*) mit höchster Performance!

Auch auf unterschiedlichsten Templates (bis 20 kb, AT-reich, GC-reich) ist die Q5 besonders zuverlässig und daher unter Forscher\*innen sehr beliebt – sogar im Weltall auf der ISS. Dank kurzer Elongationszeiten und PCR-Protokolle sparen Sie mit der Q5 Polymerase wertvolle Laborzeit.

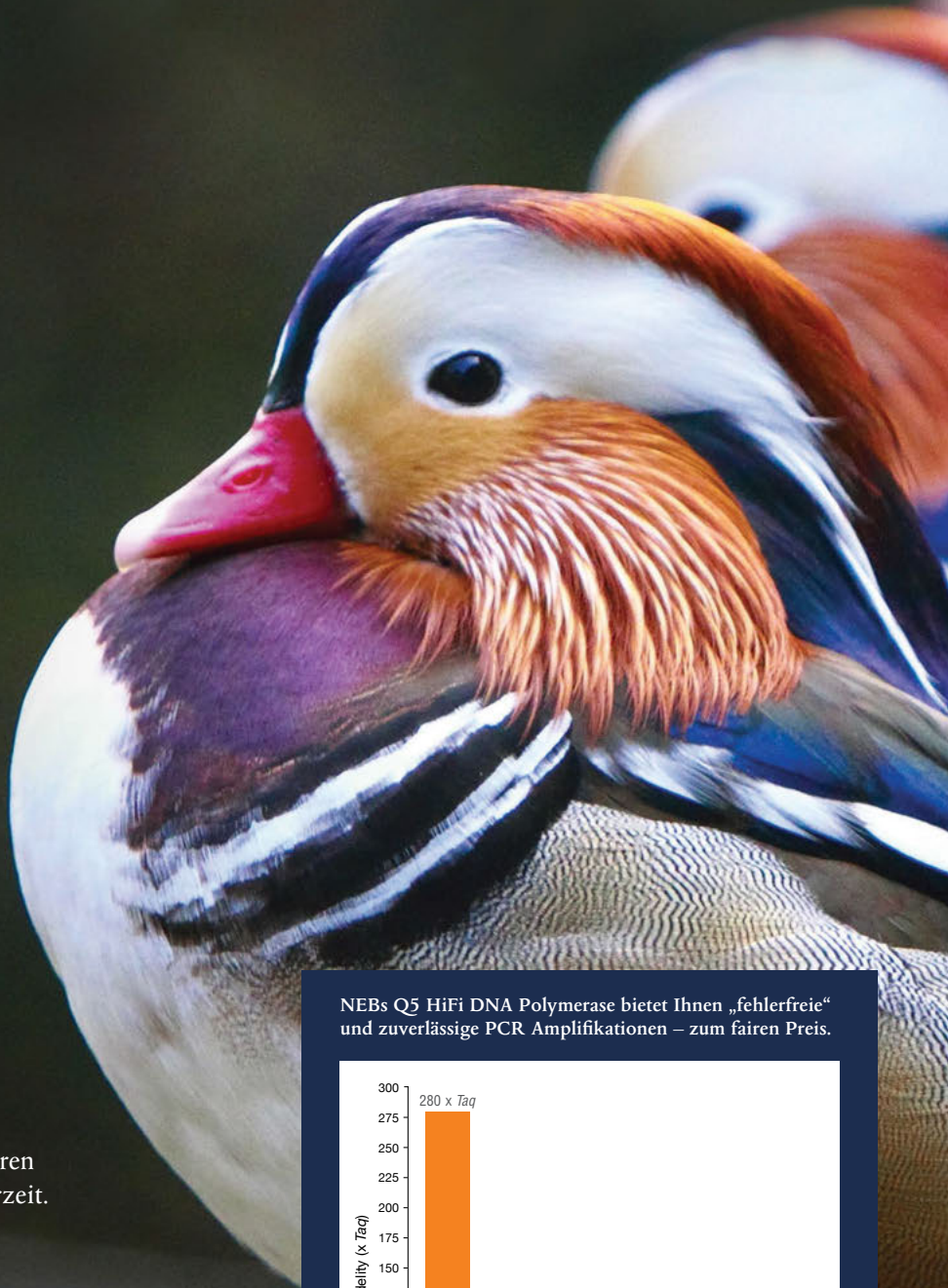


Alle Produktdetails, die Vorteile für Ihre Forschung sowie ein kostenfreies Testmuster\* erhalten Sie unter:

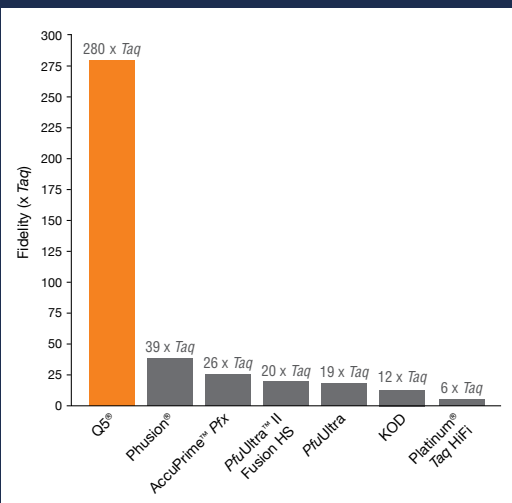
[www.neb-online.de/Q5](http://www.neb-online.de/Q5)

\* Solange der Vorrat reicht. Angebot ist begrenzt.

NEW ENGLAND BIOLABS<sup>®</sup>, NEB<sup>®</sup> AND Q5<sup>®</sup> ARE REGISTERED TRADEMARKS OF NEW ENGLAND BIOLABS, INC. PHUSION<sup>®</sup> IS A REGISTERED TRADEMARK AND PROPERTY OF THERMO FISHER SCIENTIFIC. PHUSION<sup>®</sup> DNA POLYMERASE WAS DEVELOPED BY FINNZYMES OY, NOW A PART OF THERMO FISHER SCIENTIFIC. PFULTRA<sup>™</sup> IS A TRADEMARK OF AGILENT TECHNOLOGIES, INC. PLATINUM<sup>™</sup> IS A REGISTERED TRADEMARK OF LIFE TECHNOLOGIES, INC. ACCUPRIME<sup>™</sup> IS A TRADEMARK OF LIFE TECHNOLOGIES, INC.



NEBs Q5 HiFi DNA Polymerase bietet Ihnen „fehlerfreie“ und zuverlässige PCR Amplifikationen – zum fairen Preis.



Q5 Polymerase ist >280 mal genauer als *Taq* DNA Polymerase. Warum sollten Sie sich mit weniger zufrieden geben?

Die Mandarinente (*Aix galericulata*) ist in der chinesischen Kunst ein gebräuchliches Symbol für Treue und Genauigkeit (engl. „fidelity“).