

LABOR JOURNAL

Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 1/2-2018



**CRISPR-Kit
für jedermann**

Tut nicht

ATTACKE

Bakterielle
Kriegsführung

HIRNDATEN

Gut
gesichert?

RISIKOGESCHÄFT

Von der Idee
zum Wirkstoff



Rooted in science. Grounded in reproducibility.SM

The branches of scientific discovery spread only as far as the roots that support them. That's why our team of Ph.D. scientists develop, characterize, and validate our antibodies, ensuring they work for you the first time, every time.

Seit dem 1. Januar 2018 sind wir direkt in Deutschland und Österreich vertreten.

Erfahren Sie mehr unter:

www.cellsignal.com/direkt

Learn more:

www.cellsignal.com/reproducibility





Neulich in der Redaktion...

...klopfte Gevatter Einsicht an unsere Tür. Seine Reise zu uns war beschwerlich und lang, sein Mantel staubig, seine Schuhe durchgelaufen. Wir baten ihn hinein und servierten ihm Kaffee und Kekse – so, wie wir das mit besonderen Gästen zu tun pflegen. Wir hofften, ein wenig mit ihm plaudern zu können, doch schnell kam der Meister auf sein Anliegen zu sprechen. Er sei gekommen, um uns zu warnen und uns auf den rechten Weg zu weisen: „Habt acht vor der Gewohnheit. Stillstand führt mit großer Wahrscheinlichkeit zum Tod. Das Herz kann Euch ein Lied davon singen. Also bewegt Euch, Euren Geist und am besten gleich die ganze Welt.“ Das kam uns doch ein bisschen ungemütlich vor, so zwischen Kaffee und Kekes, und sogleich fiel uns, quasi als Entschuldigung, einiges ein, was sich nie verändert hat, aber immer noch lebt: Nivea, Tesa, Thomas Gottschalk, ... Nichts davon ließ er gelten, vor allem nicht Thomas Gottschalk. Der sei auf dem absteigenden Ast. Aber so was von!

Auf diesen Ast wollen wir natürlich nicht kommen. Wir wissen ja, wo das endet. Bestenfalls im Dschungelcamp.

Was also tun? Gevatter Einsicht war hastig abgereist und hatte keine Antwort hinterlassen. Warten auf Meister Göttliche Eingebung? Der kommt selten vorbei. Sehr selten. Eigentlich nie.

So kam es, dass sich die Laborjournalisten viele Fragen stellten und dann selbst einen Plan bastelten. Ein Ergebnis dieses Plans halten Sie in den Händen. *Laborjournal* 2.0. Neues Layout – und sogar vom heiligen Schriftzug haben wir uns verabschiedet. Aber nicht nur äußerlich, auch drinnen hat sich einiges verändert und es kommt noch mehr. Beispielsweise eine neue Serie über Forschungsförderung. Für all diejenigen interessant, die die Frage quält: Wo kann ich wie viel Geld für meine Forschung beantragen?

Und online? Und *Social Media*? Fangen wir hinten an. Inzwischen hat jeder Mensch sein eigenes Soziales Netzwerk, so jedenfalls

kommt es uns vor: Facebook, Instagram, Twitter, Wire, WhatsApp, Telegram, Google+, YouTube, SnapChat und so weiter. Müssen wir das mitmachen? Oder sollen wir gar ein eigenes Soziales Netzwerk etablieren? Und sind Soziale Netzwerke überhaupt noch sozial, wenn jedes Kleingröppchen ein anderes verwendet?

Wir sind auf Facebook. Das ist weit verbreitet. Allerdings werden Posts von Zeitschriften immer weiter zurückgedrängt. Wenn man Leser in der *Timeline* erreichen will, zahlt man an den Zuckerberg. Sie finden uns weiterhin auf Facebook, aber wir verrenken uns nicht mehr, um bei Ihnen aufzutauchen.

Wir sind auf Twitter. Das ist nützlich. Viele in der Forscher-Community sind ebenfalls dabei. Es findet ein Austausch statt, der uns schon so manchen Kontakt und das ein oder andere Thema für einen Artikel beschert hat.

Fazit: Soziale Medien ja, aber nicht alle.

Und online? Wir haben eine Webseite – und die ist gut besucht. Hier geht *Laborjournal* weiter, wenn die Printausgabe erschienen ist. Nachrichten, Hintergründe, Jobs, Methoden und Spaß kommen in hoher Frequenz auf die Homepage. Die gesamte Plattform haben wir nach dem Besuch von Gevatter Einsicht neu gestaltet. Sie sieht schick aus und ist trotzdem übersichtlich. Und es kommen weitere Features peu à peu dazu – etwa das sogenannte *Responsive Design*, damit Sie uns auch auf dem Smartphone bequem lesen können.

Wir laden Sie also ein, das was wir zu sagen haben, zu lesen. Print und Online. Und, wir schicken Ihnen bei Gelegenheit den Gevatter Einsicht vorbei. Sie können uns gerne berichten, was er Ihnen hinterlassen hat. Bei uns hat er einiges bewirkt und wir denken, Ihnen wird's gefallen.



Gevatter Einsicht: kommt viel herum, aber selten an.

Foto: iStock / ricardoreitmeyer



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Schwangerer Augen-Gecko“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Förder-Instrument zum Wissenstransfer
- 10 Frisch gepreist: Leibniz-Preise / Helmholtz International Fellow Award
- 12 Frisch gefördert: Forschergruppen und Graduiertenkollegs (DFG) / Neuroimplantate (BMBF)

HINTERGRUND



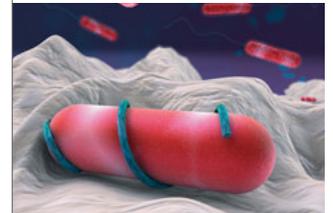
- 14 Pathogene Bakterien im CRISPR-Kit
- 20 **Gehirndaten im Visier: Wie wir sie schützen müssen**
- 24 Glyphosat-Streit: Ein Verrat am Vorsorgeprinzip

SERIEN



- 26 Tagebuch einer Jungforscherin (14): Verrückter Montag
- 27 Erlebnisse einer TA (114): An der Leine
- 28 Wissenschaftsnarr (8): Wer's glaubt, wird selig!

JOURNAL-CLUB



- 30 Journal Club kompakt
- 31 Schöne Biologie: Gene sind überschätzt...
- 32 **Mikroben-Kampf in Jena: Pseudomonaden attackieren Algen mit Lipopeptid**
- 34 Befreiung in Gießen: Wie Bakterien aus Sackgassen entkommen
- 36 Es tickt in Bielefeld: Arabidopsis birgt neben der inneren Uhr eine Hilfsuhr
- 38 Stichwort des Monats: DNA-Netze



Die Möglichkeiten, Daten aus den neuronalen Netzwerken unserer Hirne zu stibitzen, werden immer größer. Lesen Google, Facebook und Co. bald unsere Gedanken? Seite 20

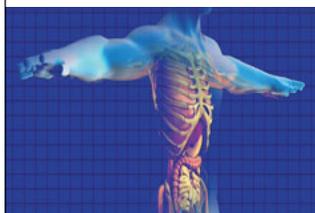


Pseudomonaden sind erbarmungslos – und hungrig. Grünalgen der Klasse der Chlorophyceae sollten deshalb einen großen Bogen um die Bakterien machen. Treffen die Widersacher aufeinander, geht es für die Algen nie gut aus – denn Pseudomonas protegens kämpft mit einer ausgetüftelten chemischen Kriegsführung. Seite 32

” Unser Titelthema: Pfuscher im CRISPR-Kit

Die Idee hinter dem CRISPR-Kit von der amerikanischen Firma **The Odin** klingt verlockend: **Genome Editing** für jedermann. Doch die Umsetzung der **Do-It-Yourself-Biologie** scheint miserabel. Erst tauchen im Kit pathogene Bakterien auf und dann funktioniert es noch nicht einmal. Die Empörung ist groß – und die Einfuhr nach Deutschland mittlerweile verboten. Die ganze Geschichte ab Seite 14

STATISTIK



- 40 Publikationsanalyse: Physiologie

SONSTIGES

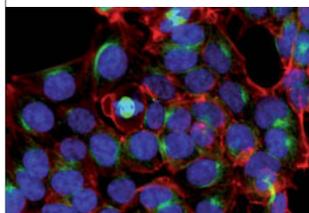
- 31 Impressum
- 39 Preisrätsel: Die Kristall-Praktikerin
- 82 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

WIRTSCHAFT



- 45 Nachrichten: CRISPR-Therapie in klinischer Studie
- 46 Von der Idee zur Zulassung: Antikörperentwickler Morphosys zeigt, wie das geht
- 50 Firmengründerportrait: Kugelmeiers AG (Zollikerberg)
- 52 Produktübersicht: Zellkulturflaschen, -schalen und -platten
- 61 Neue Produkte

METHODEN



- 62 Special: High-Content-Screening und Analyse
- 67 Tipps & Tricks: Zellfixierung mit Glyoxal
- 68 Neulich an der Bench (177): Proteinabbau mit Trim-Away
- 70 Interview: Melina Schuh

BUCH ET AL.



- 71 Wal, da bläst er Heute dreimal ins Polarmeer gefallen: Tagebuch einer arktischen Reise von Arthur Conan Doyle

SERVICE

- 72 Kongresse
- 74 Fortbildungen
- 76 Vorträge
- 79 Stellenmarkt



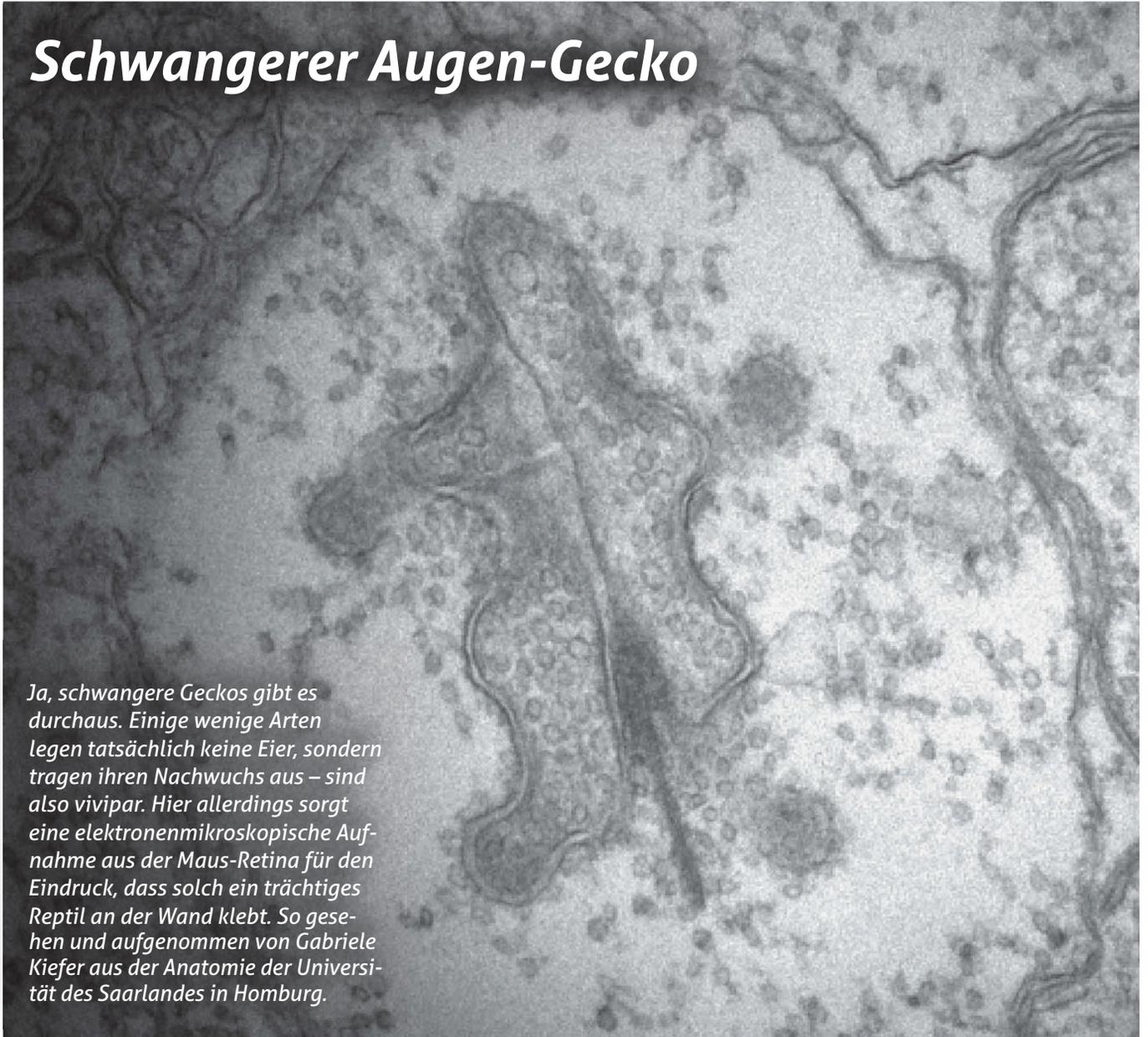
Dutzende Pharma-Firmen basteln jährlich an neuen Wirkstoffen und therapeutischen Makromolekülen, obwohl dies risikoreich und langwierig ist. Laborjournal hat dem oberbayerischen Antikörperentwickler Morphosys über die Schulter geschaut – denn es winken Milliarden Gewinne. Seite 46

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Schwangerer Augen-Gecko



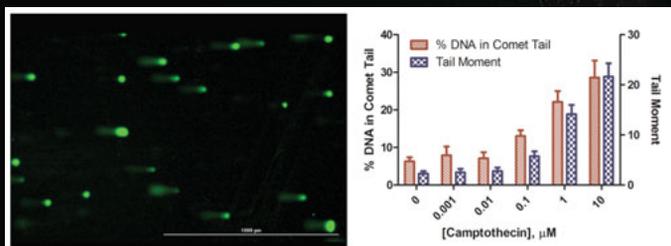
Ja, schwangere Geckos gibt es durchaus. Einige wenige Arten legen tatsächlich keine Eier, sondern tragen ihren Nachwuchs aus – sind also vivipar. Hier allerdings sorgt eine elektronenmikroskopische Aufnahme aus der Maus-Retina für den Eindruck, dass solch ein trächtiges Reptil an der Wand klebt. So gesehen und aufgenommen von Gabriele Kiefer aus der Anatomie der Universität des Saarlandes in Homburg.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



“Seitdem wir fehlerhafte DNA-Reparaturmechanismen in Minuten identifizieren und analysieren können, sind unsere Möglichkeiten endlos.”

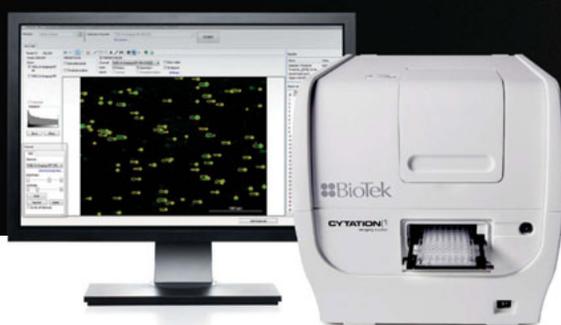


DNA-Reparatur und Krebsforschung Die Comet-Assay Technik

In weniger als 30 Minuten kann der Cytation™ jedes einzelne Well der 96-Well Platte mikroskopieren und anschließend automatisch den DNA-Gehalt im Schweif sowie den Schweifmoment jedes Kometen bestimmen. Schnell. Genau. Reproduzierbar.

Weitere Informationen über Dr. Katyals Forschung und Cytation finden Sie unter: www.biotek.com/sachin.

DR. SACHIN KATYAL
GEHIRNTUMOR- UND LEUKÄMIEFORSCHER
UNIVERSITY OF MANITOBA AND
CANCERCARE MANITOBA



Wir machen Quantitative Mikroskopie erschwinglich

Think Possible

BioTek

www.biotek.com

Inkubiert

„Impactitis“ – schon lange grassiert diese heimtückische Krankheit in Forscherkreisen. Und auch ihre schlimmsten Symptome sind weithin bekannt: Anfangs völlig unbemerkt schleicht sie sich in das Kreativitätszentrum des armen Forscheropfers und polt es langsam aber sicher um – bis der „Patient“ mit seinem ganzen wissenschaftlichen Schaffen nicht mehr danach strebt, möglichst „Großes“ zu entdecken, sondern vielmehr nur noch den Phantomen möglichst „hoher“ Publikationen in High-Impact-Zeitschriften nachläuft.

Ein fataler Irrweg, der in der Summe zwangsläufig die Qualität des wissenschaftlichen Fortschritts untergraben muss – und gegen den bislang noch keine wirklich wirksame Therapie in Sicht ist. Wer sollte die auch entwickeln, wenn gerade diejenigen, die sich besonders effizient in den High-Impact-Journalen tummeln, dafür erst recht belohnt werden? Von Berufungskommissionen, Forschungsförderern, Preisjürys,...

Sprichwörtlich kann ja bisweilen schon ein wenig Einsicht Besserung bewirken. Zumindest schaden kann sie nicht. Hier also ein paar Dosen „Einsicht“:

(1) Relativ gesehen müssen High-Impact-Journals weitaus am häufigsten Artikel wieder zurückziehen – meist wegen Fälschung.

(2) Die Mehrheit der Paper in High-Impact-Blättern werden unterdurchschnittlich zitiert; ihre hohen Impact-Faktoren erreichen sie vielmehr durch wenige Zitations-„Blockbuster“.

(3) Viele wirklich einflussreiche Studien wurden überhaupt erst jenseits des Zweijahres-Fensters zitiert, in dem sie für die Berechnung des Impact-Faktors mitzählen.

(4) Veröffentlichung in einem High-Impact-Journal ist nicht äquivalent mit wissenschaftlichem Wert. Erst kürzlich zeigte eine Studie, dass wirklich neue Erkenntnisse („novel“) sogar eher in Low-Impact-Zeitschriften erscheinen (*Research Policy* 46(8): 1416-36).

Paper in High-Impact-Journalen repräsentieren also ganz und gar nicht automatisch die beste Forschung.

Und, fühlt sich der eine oder die andere jetzt ein bisschen besser?

Ralf Neumann

Fokussiert

Wissenstransfer aus den Hochschulen

Ein neues Förder-Instrument, bitte!

Dass in deutschen Landen der Transfer von Wissen in die wirtschaftliche Anwendung deutlich weniger glatt erfolgt als in vielen anderen Forschungsnationen, ist eine weithin bekannte Tatsache. Die Gründe dafür sind sicher vielfältig. Ein durchaus entscheidender ist jedoch nach Meinung vieler Experten, dass es kein Förder-Instrument gibt, welches insbesondere den Wissenstransfer aus den Hochschulen zielgerichtet fördert. Demnach fehle also analog zur Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eine separate „Deutsche Transfergemeinschaft“.

Diesen Zustand kritisiert auch die Hochschulallianz für den Mittelstand, ein bundesweiter Verbund von derzeit zwölf Hochschulen für angewandte Wissenschaften. Mitte Januar hatte deren Vorsitzender Hans-Hennig von

Die DFG sei hierfür nicht die richtige Organisation, so Imboden weiter. Sie könne und solle es auch gar nicht sein, da sie optimal auf das Ziel der Wissenschaftlichkeit ausgelegt sei und gerade deswegen andere Kriterien außer Acht lassen müsse. Dummerweise gebe es keine Alternative. Zwar werde Transferforschung in Deutschland offiziell vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert, aber dessen Auswahlverfahren sei weniger professionell und qualitätsgeleitet als das der DFG.

In der Schweiz und Österreich ist das anders. Beide Länder haben neben der klassischen Wissenschaftsförderung eigens für den Transfer zuständige, Nutzen-orientierte Förderorganisationen installiert: die Schweiz die ehemalige Kommission für Technologie

und Innovation, die seit Jahresbeginn unter dem Namen „Innosuisse“ firmiert – und Österreich die Forschungsförderungsgesellschaft (FFG).

„Deutschland müsste etwas Ähnliches speziell für den Transfer haben, eine Organisation mit unabhängiger Qualitätsprüfung, so wie die DFG, mit anderen Experten und anderen Kriterien“,

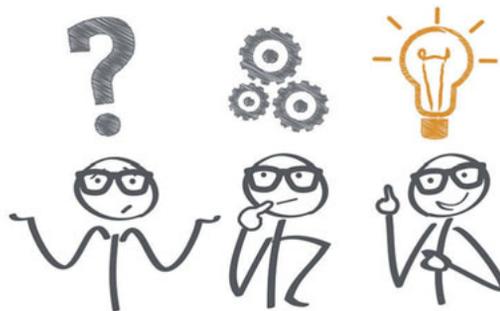
so Imboden. Die Alternative, Wissenstransfer womöglich doch innerhalb der DFG zu fördern, sieht Imboden dagegen eher skeptisch: „Ob ein solches unabhängiges Pflänzchen innerhalb der großen und auf die klassische Forschungsförderung ausgerichtete DFG eine Chance hätte, ist zumindest zweifelhaft.“

Hans-Hennig von Grünberg erneuerte daher die Forderung zur Schaffung einer Deutschen Transfergesellschaft. Im Gespräch problematisierte er die Bewertung von Projektanträgen, die bei der DFG durch die *Scientific Community* nach zu erwartendem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn erfolge. Für den Transfer von Wissen in die Industrie sieht er dieses Verfahren kritisch: „Bei einem auf den Nutzen zielenden Transferprojekt kann es das nicht geben: Denn wie viel Nutzen in einer Sache steckt, entscheidet letztlich der Nutzer. Transfer braucht völlig andere Begutachtungsprozeduren – und folglich eine neue und eigene Institution.“

Ralf Neumann

(adaptiert von einer Pressemeldung der Hochschule Niederrhein)

Illustr.: Fotolia / Trueffelpix



Grünberg extra den Schweizer Physiker Dieter Imboden eingeladen, um sich über das Thema auszutauschen. Gefragt waren in diesem Zusammenhang allerdings vielmehr Imbodens Erfahrungen als Wissenschaftsfunktionär. Schließlich war dieser von 2005 bis 2012 Präsident des Schweizerischen Nationalfonds zur wissenschaftlichen Forschung (SNF) und ist seit 2013 Aufsichtsratschef des österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF); zudem leitete er von 2014 bis 2016 im Auftrag der deutschen Wissenschaftskonferenz die „Internationale Expertenkommission zur Evaluation der Exzellenzinitiative“.

Imboden stimmte zu, dass der Transfer von Wissen aus der Hochschule insbesondere für die Innovationsfähigkeit des deutschen Mittelstands immer wichtiger wird – und dass gemessen an dieser Bedeutung der Staat hier nur wenig Unterstützung leistet. Denn, so Imboden: „Die zuständigen Gremien der klassischen Forschungsförder-Organisationen werden dem Anliegen des Transfers und der Frage nach dem Nutzen der Forschung nur ungenügend gerecht.“

Nucleic Acid Purification Made Easy

Maxprep™ Liquid Handler and Maxwell® RSC Instruments

Flexible solutions that let you adapt your workflow as your needs change.

Sample Prep

Maxprep™ Liquid Handler

- > Reagent Additions
- > Incubation
- > Elution Buffer Addition
- Plunger Placement



Extraction

Maxwell® RSC
1–16 Samples

Maxwell® RSC 48
1–48 Samples

Post-Extraction

Maxprep™ Liquid Handler

- > Quantitation Dye Addition
- Sample Normalization,
- > Transfers, and dilutions
- PCR, qPCR, RT-qPCR Preparation



See Our Modular Systems in Action: www.promega.com/EasyPurification

Kontaktieren Sie uns! Promega GmbH in Mannheim | Tel.: +49 621 8501-291 | Email: de_custserv@promega.com

Preise kompakt

» In der Regel alle zwei Jahre vergibt die Gesellschaft für Ökologie den **Horst-Wiehe-Preis** an Nachwuchswissenschaftler. Dieses Jahr erhält ihn der Ökologe **Michael Staab** von der Universität Freiburg im Breisgau und damit ein Preisgeld von 1.500 Euro. Wofür? Staab hat sich in natürlichen Wäldern und auf Versuchsflächen mit großer Baumvielfalt die Interaktionen verschiedener Spezies miteinander angeschaut. Großes Augenmerk legte der Freiburger auch auf die sogenannten trophischen Ebenen (niedrige Ernährungsstufen).

» Ein aktivierter Androgenrezeptor beeinflusst das Wachstum und die Tumorbildung in der Prostata wesentlich. Im Kampf gegen Prostatakrebs ist die Hemmung des Androgenrezeptors deshalb eine zentrale hormonelle Behandlungsoption. Dabei werden dem Rezeptor sowohl die Androgene entzogen, als auch die Andockstellen der Androgene am Rezeptor blockiert. Doch leider entwickeln Krebszellen nicht selten Resistenzen gegen beide Hemmstrategien. **Aria Banihmad** vom Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Jena erhält den **Förderpreis der Astellas Pharma GmbH** mit einem Preisgeld von 20.000 Euro, weil er Signalmechanismen der Resistenzentwicklung des Prostatakrebses erfolgreich aufklären konnte.

» **F.-Ulrich Hartl** lehnte sich einst weit aus dem Fenster: Die damals gängige Meinung, dass sich Proteine in Zellen, wie im Reagenzglas, spontan falten, unterstützten der Martinsrieder Biochemiker Arthur L. Horwich ganz und gar nicht. Stattdessen widerlegten die beiden das Dogma in den achtziger Jahren und zeigten, dass Proteine Chaperone zum korrekten Falten benötigen. Die **American Society of Cell Biology** ehrt Hartl und Horwich nun mit ihrer höchsten wissenschaftlichen Auszeichnung – der **E.B. Wilson Medaille**.

Juliet Merz

Frisch gepreist

Leibniz-Preise 2018

Vom Rechnen und Abwehren

Elf Wissenschaftler dürfen sich dieses Jahr über den Leibniz-Preis freuen. Den Preisträgern winkt eine Summe von 2,5 Millionen Euro, welche die Glücklichen bis zu sieben Jahre lang auf Gutdünken für ihre Forschungsarbeit verwenden können.

Einer der Preise geht direkt an zwei Herrschaften: **Veit Hornung** von der Ludwig-Maximilians-Universität München und **Eicke Latz** vom Universitätsklinikum und der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Die beiden Immunologen wurden vom Hauptausschuss der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) auserwählt, weil sie grundlegende Beiträge zur zytosolischen Fremderkennung erbracht haben. Hornung beispielsweise erforschte die molekularen Grundlagen der Nukleinsäure-Erkennung im Zytoplasma, Latz hingegen entdeckte das DNA-erkennende AIM2-Inflammasom.

Und noch eine Immunologin gehört zu den Preisträgern – **Erika L. Pearce** vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg im Breisgau. Pearce interessiert sich vor allem dafür, wie das Im-

munsystem und die T-Zellen reguliert werden und wie der Stoffwechsel die Immunreaktion steuern kann. Die geborene New Yorkerin konnte beispielsweise zeigen, wie ein verändertes Angebot von Glucose (und damit ein veränderter Stoffwechsel) die T-Zellantwort beeinflusst.

Ein weiterer Leibniz-Preis geht derweil nach Tübingen, und zwar an **Bernhard Schölkopf** vom Max-Planck-Institut für Intelligente Systeme. Schölkopfs Arbeit konzentriert sich auf das maschinelle Lernen. Er entwickelte beispielsweise einen Algorithmus, der den Grundstein für ein rein mathematisches Verfahren der



Veit Hornung (Foto: Luxembourg Institute of Health)

Mustererkennung (*Support Vector Machines*) legte. Durch das maschinelle Lernen erkennt das Verfahren Muster in Lerndaten und kann in noch unbekanntem Daten diese aufspüren. Zuletzt befasste sich Schölkopf aber beispielsweise mit der Interferenz, die auf der Basis von empirischen Daten durchgeführt wird. Empirische Daten können dabei einen großen Bereich abdecken, wie zum Beispiel biologische Messungen oder astronomische Beobachtungen.

Helmholtz International Fellow Award

Helmholtz ruft!

Mit dem *Helmholtz International Fellow Award* möchte die Helmholtz-Gemeinschaft nicht nur seine Preisträger ehren, sondern diese auch zu einem Forschungsaufenthalt an einem oder mehreren Helmholtz-Zentren motivieren. Insgesamt fünf Wissenschaftler erhielten bei der zweiten Ausschreibungsrunde 2017 die Auszeichnung und dürfen sich über eine Forschungs-Einladung und ein Preisgeld von 20.000 Euro freuen. Drei von ihnen arbeiten an biologischen oder medizinischen Fragestellungen.

„Erwischt“ hat es dieses Mal unter anderem den Krebsforscher **Webster Cavenee** von der *University of California San Diego* (USA). Nominiert hatte ihn das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Zweite im Bunde ist die Ökotoxikologin **Valery Forbes** von der *University of Minnesota*, Saint Paul (USA). Forbes wurde vom Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung (UFZ) vorgeschlagen.

Und auch **Paul Burn** ist dabei: Der Chemiker von der *University of Queensland* in Australien wurde vom Karlsruher Institut für Technologie nominiert.

Juliet Merz



SPEZIELL FÜR IHRE ANSPRÜCHE OPTIMIERT

Stericup® Quick Release Filtrationssysteme

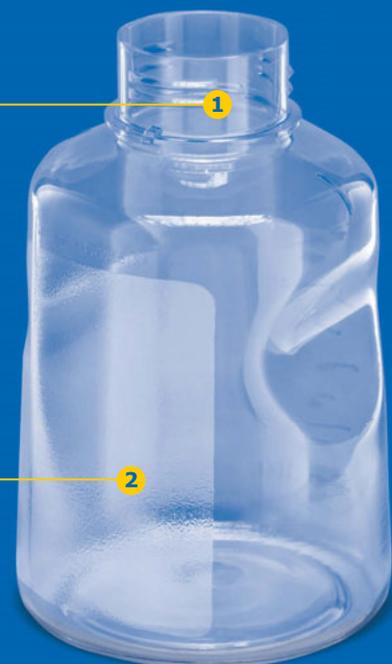
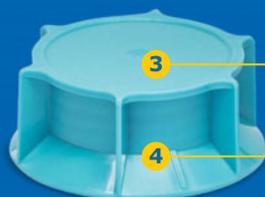
Bequemes Arbeiten. Zuverlässige Filtration.

Stericup® Quick Release Filtrationssysteme optimieren Ihre Arbeitsprozesse durch ergonomische Designverbesserungen und schützen Ihre Ergebnisse dank der bewährten Leistung von Millipore-Membranen.

- ❶ Schnelle Abtrennung des Filtertrichters durch Vierteldrehung
- ❷ Mattierte Schreibfläche
- ❸ Hellere Farbe verbessert die Lesbarkeit
- ❹ Einrastender Sicherheitsdeckel

Entdecken Sie die neuen Merkmale

www.sigmaaldrich.com/stericupquickrelease



Förderung kompakt

» Der Mikrobiologe **Mirko Basen** von der Goethe-Universität Frankfurt am Main hat eine mutige Hypothese – ganz nach dem Geschmack der Volkswagen-Stiftung. Denn die fördert im Programm „Experiment!“ Wissenschaftler, die mit ausdrücklich gewagten Forschungsideen etabliertes Wissen herausfordern, und zwar mit bis zu 120.000 Euro für 18 Monate. Und welche spektakuläre Idee hat Basen nun? Der Frankfurter vermutet, dass sich **thermophile Mikroorganismen** an die niedrigen Temperaturen der sich rasch verändernden Umgebung ebenfalls ziemlich zügig angepasst haben. Beweisen möchte er die Hypothese, indem er die prokaryotische Evolution im Labor simuliert.

» Über die **Auswirkungen von Kopfbällen** im Fußball gibt es viele Halbwahrheiten, aber keine fundierte, wissenschaftliche Studie. Das möchte der Sportmediziner **Claus Reinsberger** von der Universität Paderborn nun ändern. Das Bundesinstitut für Sportwissenschaften in Bonn unterstützt Reinsberger mit rund 800.000 Euro für drei Jahre. Mit von der Partie sind die drei Profivereine Hamburger SV, FC Basel und SC Regensburg (Damen), sowie die Universitätskliniken Hamburg-Eppendorf, die Klinik für Neurologie Zürich sowie die Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie in Regensburg.

» In Basel sitzen seit kurzem Vertreter der ansässigen Universität, des Universitätsspitals und von Novartis an einem Tisch. Grund dafür ist das **Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel (IOB)**, das aufgesetzt als Stiftung die **Augenforschung und Augenheilkunde** unabhängig unterstützen soll. Mit an Bord sind **Botond Roska**, derzeit am Friedrich Miescher Institut für biomedizinische Forschung in Basel, sowie **Hendrik Scholl** und **Norbert Spirig**, beide vom Universitätsspital Basel. Und wer finanziert das Ganze? Für die ersten zehn Jahre die Gründer selbst: Pro Jahr gibt Novartis zehn Millionen Schweizer Franken, das Universitätsspital drei Millionen und die Uni Basel zwei Millionen. Sollte das Parlament zustimmen, beteiligt sich auch der Kanton Basel-Stadt mit fünf Millionen Franken. -JM-

Frisch gefördert

DFG I

Drosophila, Nieren und Ökosysteme

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet acht neue Forschergruppen, eine Klinische und zwei Kolleg-Forschergruppen ein. Diese fördert sie mit rund 32 Millionen Euro für einen Zeitraum von zweimal drei Jahren (Kolleg-Forschergruppen zweimal vier Jahre). Die drei folgenden Gruppen befassen sich mit biologisch-medizinischen Themen:

» In „*Seasonal Temperature Acclimation in Drosophila*“ untersucht **Suzanne Eaton** von der Technischen Universität Dresden mit ihrem Team die temperaturabhängige Entwicklung und Überlebensfähigkeit von *Drosophila*.

» An der Universität Köln und der Uniklinik Köln hingegen erforschen **Thomas Benzing** und Kollegen die „*Molekularen Mechanismen von Podozyten-Erkrankungen – die Nephrologie auf dem Weg zur Präzisionsmedizin*“.

» Im Zeichen des Klimawandels kümmert sich **Jörg Bendix** von der Philipps-Universität um die Forschergruppe „*Umweltveränderungen in Biodiversitäts-Hotspot-Ökosystemen Süd-Ecuadors: Systemantwort und Rückkopplungseffekte (RESPECT)*“.



DFG II

Mikroben, Membranen und mRNA

Elf neue Graduiertenkollegs nehmen ab April 2018 ihre Arbeit auf. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtete die Kollegs ein und fördert sie für zunächst vereinhalb Jahre mit insgesamt 134 Millionen Euro. Unter anderem dabei sind:

» „*Mikrobielle Substratumsetzung*“

Sprecher: **Franz Narberhaus**, Ruhr-Universität Bochum

» „*Regulatory Networks in the mRNA Life Cycle: From Coding to Non-coding RNAs*“

Sprecher: **Albrecht Bindereif**, Justus-Liebig-Universität Gießen

» „*TreeDi – Tree Diversity Interactions: Die Rolle von Baum-Baum-Interaktionen in lokalen Nachbarschaften in subtropischen Wäldern*“

Sprecher: **Helge Bruelheide**, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; weitere antragstellende Hochschulen: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Universität Leipzig; Kooperation: *Graduate University of Chinese Academy of Science, China*

» „*Toxikologische Zielstrukturen – Entschlüsselung therapeutischer Zielstrukturen in der Lungentoxikologie*“

Sprecher: **Thomas Gudermann**, Ludwig-Maximilians-Universität München

» „*MOMbrane: Die vielfältigen Funktionen und die Dynamik der mitochondrialen äußeren Membran (MAM)*“

Sprecher: **Doron Rapaport**, Eberhard Karls Universität Tübingen

Suzanne Eaton
Foto: mpi-cbg.de

BMBF

Gehirn-Ge-spint

Neuroimplantate haben einen großen Nachteil: Sie sind mit der Magnetresonanztomographie nicht besonders kompatibel. Das möchte der Physiker **Klaus Scheffler** ändern und knüpft sich gleichzeitig auch die Alltagstauglichkeit und Verträglichkeit der Implantate vor. Scheffler vom Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik und der Universität Tübingen sowie Kollegen von der Universität Ulm, der eesy-ic GmbH (Erlangen) und der CorTec GmbH (Freiburg im Breisgau) erhalten nun eine Finanzspritze: Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert das Konsortium im Rahmen der Forschungsinitiative „*Neue Elektroniksysteme für intelligente Medizintechnik (Smart Health)*“ für drei Jahre mit zwei Millionen Euro. Mehr über mögliche Gefahren und Sicherheitslücken von Neuroimplantaten gibts ab Seite 20. *Juliet Merz*



»We have four BMG LABTECH plate readers and they are all used heavily. They are **smart, reliable** and help my company to achieve its strategic goals. More than this, the support team and servicing engineers are **brilliant!** Thank you BMG!«

Hayley M Saunders, MRC Technology, London

Die BMG LABTECH All Stars

Innovative, leistungsstarke Mikroplatten-Reader für jeden Assay

Treffen Sie uns auf der LS2 in Lausanne, Stand-Nr. 7, 12.-13. Februar!

www.bmglabtech.com

© 2018 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMG LABTECH.

 Made in Germany


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company



Foto: KQED Science

Kein Ge-CRISPR im Kit

Im letzten Jahr fand man in einem kommerziellen Do-It-Yourself-Kit zum CRISPR-Genome Editing potentiell pathogene Bakterien. Dessen Einfuhr aus den USA nach Deutschland wurde daraufhin verboten. Inzwischen gibt es jedoch noch mehr Fragezeichen zu dem Kit und seinem Anbieter.

Jörg Klug hat ein Anliegen: „Ich möchte interessierten Menschen die Möglichkeit verschaffen, moderne molekulargenetische Labormethoden in der Praxis kennenzulernen.“ Nicht zuletzt, so das Credo des Zellbiologen von der Uni Gießen, könne man auf diese Weise auch dazu beitragen, offenkundige Missverständnisse und Ängste der Öffentlichkeit rund um die Gentechnik abzubauen. Und Jörg Klug verfolgt dieses Ziel durchaus aktiv: Seit 2002 leitet er zusammen mit dem Kasseler Genetiker Wolfgang Nellen das Projekt *Science Bridge*, das insbesondere aktuelle molekularbiologische Experimente mit Schülern, Lehrern und auch der allgemeinen Öffentlichkeit durchführt.

Vor diesem Hintergrund ist kaum verwunderlich, dass auch Klug und seine *Science-Bridge*-Mitstreiter schnell auf diesen ganz bestimmten Kit der US-Firma *The Odin* aufmerksam wurden. Unter dem Namen „The CRISPR Cas 9 Bacterial Genome Editing Kit“ versprach *The Odin* einen Gentechnik-Baukas-

ten, der alle Werkzeuge und Zutaten enthält, um in Bakterien des Streptomycin-sensitiven *E. coli*-Stamms HME63 ein Gen so zu editieren, dass sie Streptomycin-resistent werden und auf Streptomycin-Platten wachsen können – für den *Do-It-Yourself*-Versuch im Internet bestellbar. „Damit CRISPR/Cas-*Gene Editing* im Schulunterricht praktisch durchführen – das wär’ schon was“, dachte man bei *Science Bridge*. Und so orderten Klug und Co. den Kit umgehend bei *The Odin*.

Schulfrei in Deutschland

Eines war den Hessen dabei jedoch von Anfang an klar: Im Klassenzimmer würden sie den *Odin*-Versuch nicht durchführen können, ja nicht einmal in einem „normalen“ Schullabor. Da der Kit auch Sequenzen verwendet, die nicht direkt aus *E. coli* stammen, handelt es sich bei dem Experiment nicht um eine Selbstklonierung – weswegen es im Gegensatz zur Situation in den USA nach dem deut-

schen Gentechnikgesetz zwingend in einem gentechnischen Labor der Sicherheitsstufe 1 (S1) durchgeführt werden muss.

Kopfschmerzen machte das den *Science Bridge*-Leuten jedoch nicht wirklich. Denn zum einen gibt es durchaus Schulen, die über eigene S1-Labors verfügen – und zum anderen kann *Science Bridge* auch Schulklassen in den eigenen S1-Praktikumsräumen der Universität Kassel arbeiten lassen.

Dennoch sollten die „Kopfschmerzen“ mit dem *Odin*-Kit bald beginnen – konkret schon mit dem ersten Probe-Plattieren der aus dem Lyophilisat wiederbelebten *E. coli*-Bakterien. Heike Ziegler, Genetikerin und wissenschaftliche Koordinatorin von *Science Bridge* an der Uni Kassel, berichtet: „Wir haben direkt visuell festgestellt, dass auf den Agar-Platten mindestens drei verschiedene Morphologien von Bakterienkolonien sichtbar waren, was eindeutig für eine Mischkultur sprach. In Zusammenarbeit mit der Mikrobiologie haben wir für die ‚Hauptform‘ dann festgestellt, dass

es sich hier wohl um Klebsiellen handelt!“ Außerdem wuchsen auch bereits ohne CRISPR/Cas-Behandlung Kolonien auf Streptomycin-Platten.

Die *Science Bridge*-Befunde wurden kurz darauf spektakulär bestätigt. Denn auch das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) hatte sich inzwischen zwei CRISPR-Kits von *The Odin* bestellt – und nahm sich das „Material“ eingehend vor. Die Untersuchung der drei molekularbiologischen Komponenten des Kits – Template-DNA sowie zwei Plasmide, die zum einen für die Cas9-Nuklease und die tracrRNA sowie zum anderen für die crRNA (sequenzspezifische „guideRNA“) kodieren – lieferte keine Diskrepanz zu den Herstellerangaben von *Odin*. Die Untersuchung der lyophilisierten Bakterienkulturen dafür umso mehr. Nach einer ganzen Reihe phänotypischer, biochemischer und massenspektroskopischer Versuche stand für die LGL-Forscher fest, dass in keiner Probe *E. coli*-Bakterien nachweisbar waren. Schlimmer noch: Stattdessen wuchsen Mischkulturen, in denen sie unter anderem *Klebsiella pneumoniae* und *Kluyvera intermedia*, *Enterococcus faecalis* sowie Vertre-

ter der *Enterobacter cloacae*- und der *Bacillus cereus*-Gruppe identifizierten.

Damit war die Sache endgültig „offiziell“, denn im Gegensatz zum *E. coli*-Laborstamm K12 sind einige dieser Keime nach Infektionsschutzgesetz als potenzielle Krankheitserreger der Risikogruppe 2 eingestuft. Zwar sind wir ihnen auch im Alltag ständig ausgesetzt, ohne dass sie in der Regel pathogen wirken – unter besonderen Umständen können sie aber trotzdem unangenehm werden. Vor allem *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecalis* verursachen in solchen „Sonderfällen“ Wund- und Harnwegsinfektionen sowie Blutvergiftungen.

Einuhr verboten

Für den *The Odin*-Kit war damit die Tür nach Deutschland so gut wie geschlossen. Denn wie das zuständige LGL-Team um Ulrich Busch in *Biologie in unserer Zeit* (4/2017: 215-7) schreibt:

„Die in den „The CRISPR Cas 9 Bacterial Genomic Editing Kits“ der Firma *The Odin* (USA) nachgewiesenen Keime erfüllen die Definition als Krankheitserreger nach § 2 Nr. 1 Infektions-

schutzgesetz (IfSG). Damit ist für das Verbringen, Ausführen, Aufbewahren, Abgeben oder Arbeiten mit solchen Erregern eine Erlaubnis der zuständigen Behörde erforderlich (§ 44 IfSG). Die Erteilung einer solchen Erlaubnis ist an Voraussetzungen wie Sachkenntnis und Zuverlässigkeit gebunden (§ 47 IfSG). Privatpersonen ist es daher nicht erlaubt, solche aus dem Internet frei bestellbaren Kits nach Deutschland einzuführen oder damit im häuslichen Umfeld umzugehen und die enthaltenen Krankheitserreger zu vermehren beziehungsweise freizusetzen.“

Nach diesen Ergebnissen darf den Kit also niemand nach Deutschland einführen, abgesehen von Experten mit spezieller Erlaubnis. Zuwiderhandlungen können nach Gesetzeslage strafrechtlich verfolgt werden. Dazu kommt, dass gentechnische Arbeiten mit den im Kit identifizierten Organismen der Risikogruppe 2 automatisch auch unter die Sicherheitsstufe 2 fallen – und entsprechend nur in S2-Labors durchgeführt werden dürfen. Keine Chance also, den *Odin*-Kit in deutschen Schulen einzusetzen.

Und das ist nach allem, was man heute weiß, auch gut so. »»

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

LEADING WITH INNOVATION

- Scissors
- Forceps
- Rongeurs
- Hemostats
- Bone Instruments
- Probes & Hooks
- Retractors
- Animal Identification
- Surgical & Laboratory Equipment
- Feeding Needles
- Needles & Needle Holders
- Scalpels & Knives
- Instrument Care & Sterilization
- Spatulae & Spoons
- Pins & Holders
- Wound Closure
- Surgical Plates
- Magnifiers
- Clamps
- And Much More

FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

VISIT US AT FINESCENCE.DE OR CALL +49 (0) 6221 90 50 50



Plasmide und Co...

Nicht zuletzt, weil Ulrich Busch noch einen weiteren „Pferdefuß“ erwähnt: „Die meisten der im Kit identifizierten Keime beherbergen Plasmide, auf denen sogenannte *Extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL) kodiert sind. Folglich sind sie als hochgradig Antibiotika-resistent anzusehen.“ Und die sollte man wirklich nicht unwissentlich oder leichtfertig verbreiten.

Verrückte Ideen...

Gründe genug also, dass das LGL Bayern im Frühjahr letzten Jahres eine scharfe Warnung vor dem *Odin*-Kit veröffentlichte. Zugleich informierte es eine Reihe weiterer, relevanter Institutionen und Ämter über seine Befunde: die Gesundheitsministerien Bayerns und der BRD, das Robert-Koch-Institut, das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC), die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie auch die entsprechenden Behörden in den USA. Das ECDC bestätigte und wiederholte einige Wochen später die Warnungen des LGL. Irgendwelche Reaktionen der US-Behörden sind bislang nicht bekannt geworden – auch nicht auf direkte Nachfrage von *Laborjournal*.

Ebenso informierten die LGL-Mitarbeiter nach eigenen Aussagen Josiah Zayner, den Gründer und Geschäftsführer von *The Odin*, über ihre Erkenntnisse und Maßnahmen. Dieser promovierte 2013 an der University of Chi-

cago in Biophysik und verbrachte dann zwei Postdoc-Jahre am Ames Research Center der NASA in Mountain View, Kalifornien. Seitdem hat er sich einen Namen als eine der schillerndsten Figuren der internationalen Biohacker-Szene gemacht. Zunächst schuf er mittels gentechnisch veränderter Hefe ein fluoreszierendes Bier. Bald darauf berichteten sogar US-Hochglanzmagazine über die Selbstbehandlung seiner Darmleiden mittels Fäkal-Transplantation einer Donor-Stuhlprobe (Zayner selbst nannte es „Mikrobiom-Transplantation“). Und zuletzt initiierte er eine Online-Liveübertragung seiner Selbst-Injektion eines CRISPR/Cas9-Konstrukts, welches das eigene *Myostatin*-Gen zugunsten stärkeren Muskelwachstums stilllegen sollte. Zuvor hatte er seine Firma *The Odin* gegründet, um die *Do-It-Yourself*- und *Biohacking*-Szene zu beliefern – und damit nach eigener Aussage die „genetische Revolution“ voranzubringen. Was er darunter versteht, garniert er gerne mit Sprüchen wie beispielsweise „Kann es ein größeres Menschenrecht geben, als entscheiden zu können, welche Gene einen selbst als Individuum ausmachen“.

Anders als vom LGL Bayern dargestellt, will Zayner auf deren Erkenntnisse zu seinem CRISPR-Kit allerdings deutlich später durch Journalisten aufmerksam gemacht worden sein. Was er natürlich erstmal heftig kritisierte: „Es gab keinen Versuch von Seiten der Bayerischen Landesregierung, mit uns zusammenzuarbeiten und womöglich gemeinsam eine Lösung für die Situation zu finden“, schrieb er in einer Stellungnahme. Beispielsweise hätte seine Firma bei rechtzeitiger Information umgehend die Mechanismen der eigenen Qualitätskontrolle prüfen können. „So aber ist dieses Vorgehen unvereinbar mit dem Ziel, die Sicherheit der Konsumenten zu gewährleisten.“

Und auch in der Sache schob Zayner den „Schwarzen Peter“ wieder zurück nach Bayern. Zwischen Lieferung und Tests seien mehrere Monate vergangen, und irgendwelche Daten von den Tests habe er vom LGL sowieso nicht erhalten. Gar nicht so abwegig also, dass die beobachteten Kontaminationen erst auf deutschem Boden in die Kits geraten seien. Zudem habe er von einer unabhängigen Firma Sequenzanalysen seiner Stammkultur durchführen lassen – und die habe eine 99-prozentige Übereinstimmung mit denjenigen *E. coli*s ergeben, die *The Odin* für den Kit angibt. Laut Zayner sei dies sowieso die zuverlässigere Identifikationsmethode gegenüber den biochemischen und massenspektroskopischen Tests, die das LGL durchführte. Schlussendlich wies er daher dessen Vorwürfe als „fahrlässig und manipulativ“ zurück.

Zayners letzter Punkt ertete jedoch sofort Widerspruch. Jörg Klug verteidigte die Ar-



... aus dem *Odin*-Kit. Fotos (2): Andrew Tarantola

beitsweise der LGL-Labors: „Die machen täglich Lebensmittelanalytik, die wissen schon was und wie sie es tun.“ LGL-Laborleiter Ulrich Busch wiederum brach eine Lanze für die Bakterienbestimmung über massenspektroskopische Proteinmuster: „Die sind in den meisten Fällen zuverlässiger im Vergleich mit der reinen rDNA-Sequenzierung.“

... und keine Einsicht.

Und auch Deutschlands womöglich bekanntesten Biohacker, Rüdiger Trojok vom Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) am Karlsruher Institut für Technologie (KIT), überzeugten Zayners Ausführungen nicht: „*The Odin* müsste eine Produktkontrolle durchführen und nicht nur die Stammkultur testen. Das fand aber ganz offensichtlich nicht statt.“ Im Übrigen, so Trojok weiter, halte auch er die Massenspektroskopie per MALDI-TOF in diesem Zusammenhang für die überlegene Identifikationsmethode gegenüber der Sequenzierung. Und er geht noch weiter: „Meine Vermutung ist daher, dass *The Odin* einen dysfunktionalen Produktionsprozess hat. Wahrscheinlich ist deren Stammkultur sauber, aber das Produkt ziemlicher Murks. Ich gehe jedenfalls davon aus, dass *The Odin* die Kontaminationen selbst zu verantworten hat.“

In der Zwischenzeit haben Trojok und seine deutschen Biohacker-Kollegen selbst eine

Sequenzierung der fraglichen Bakterien aus drei verschiedenen *Odin*-Lieferungen in der *Genomics Core Facility* des EMBL Heidelberg durchführen lassen. Alle erhaltenen Daten sprachen für verschiedene *Enterobacter*-Arten. Insbesondere die Ergebnisse für die 16S-rRNA-Region passten deutlich besser zu *Enterobacter* als zu der Sequenz, die Zayner für seine *E. coli* HME63-Stammkultur durchgegeben hatte.

Dass mit Zayners Colis nach Entnahme aus der Stammkultur irgendetwas passiert sein muss, scheint demnach klar. Nur was – und vor allem an welchem Punkt? Womöglich hat Donald Court, Leiter des *RNA Biology Lab* am *US-National Cancer Institute* in Frederick, eine plausible Erklärung. In seinem Labor wurde einst der rekombinante *E. coli*-Stamm HME63 entwickelt, kultiviert – und von seinem Dienstherrn, den *US-National Institutes of Health* (NIH), patentiert.

Auf *The Odins* CRISPR-Kit wurde Court vor gut einem Jahr aufmerksam. Damals wandte sich Julia Oh, *Assistant Professor* am Jackson Laboratory in Bar Harbor/Maine, Hilfe suchend an ihn, weil sich offenbar partout kein Template-Oligo in ihren vermeintlichen HME63-Colis transformieren ließ. Als Court nach der Quel-

le für die Bakterien fragte, erhielt er zur Antwort: „Von *The Odin*.“

Court erklärte Oh daraufhin, dass „seine“ HME63-Colis die für das sogenannte Recombineering benötigten Proteine Gam, Exo and Beta des Lambda-Red-Phagen bilden, wenn sie bei 42°C wachsen. Da Gam jedoch toxisch für die Zellen ist, darf die Temperatur nicht länger als 15 Minuten so hoch sein – sonst sterben sie. Auch bei 37°C wird bereits ein wenig Gam-Protein gebildet, sodass es den Bakterien immer schlechter geht, je länger sie bei 37°C wachsen.

Und was ist mit dem Patent?

Auf Anraten von Court machte Oh folglich den 42-versus-32-Grad-Test mit den vermeintlichen HME63-Colis aus ihren zwei *Odin*-Kits. Und tatsächlich: In beiden Fällen wuchsen dichte Kolonien bei 42 Grad Dauertemperatur, während die Platte mit Courts Kontroll-HME63 blank blieb.

Nicht zuletzt deshalb vermutet Court, dass *The Odin* die HME63-Colis für die Produktion seiner Kits generell zu hohen Temperaturen aussetzt. Zumal er inzwischen auch

von weiteren Kollegen ähnliche Probleme mit den *Odin*-Bakterien berichtet bekommen hat. „Ich bin ziemlich sicher, dass sie versucht haben, den Stamm bei 37 oder gar bei 42 Grad wachsen zu lassen“, schreibt er an *Laborjournal*. „Da gehen sie aber ein, sodass sie am Ende offenbar irgendetwas anderes als Kontaminanten erhalten.“

Laborjournal fragte bei Zayner nach, ob dies bei *Odin* tatsächlich der Fall gewesen sein könnte. Eine Antwort auf diese Frage blieb aus – wie auch auf alle anderen Fragen, die wir an ihn hatten.

Court selbst ist diese „Angelegenheit“ keineswegs egal. Schließlich sind „seine“ Bakterien explizit vom NIH, seinem Arbeitgeber, patentiert worden – weswegen Zayner eigentlich eine Lizenz für deren kommerzielle Nutzung erwerben müsste. Allerdings hat er seine HME63er offensichtlich gar nicht von Court bekommen. Court vermutet, dass Zayner sie vielmehr von der *American Type Culture Collection* (ATCC) bezogen hat. Dieser hatte Court den Stamm zuvor zur Verfügung gestellt, damit akademische Labore ihn von dort lizenzfrei für nicht-kommerzielle Zwecke beziehen können. >>

LUNARIS™

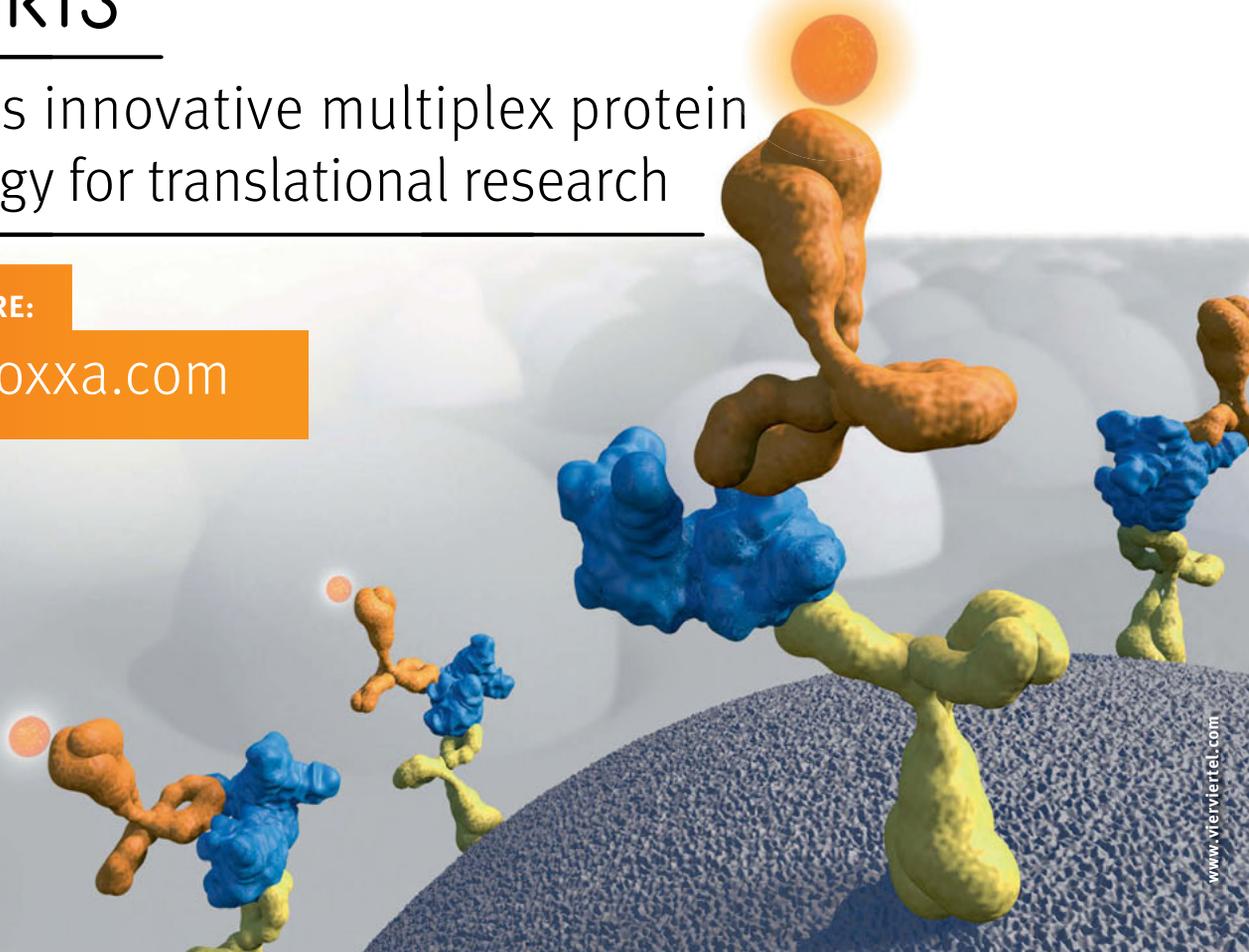
AYOXXA's innovative multiplex protein technology for translational research

FIND OUT MORE:

www.ayoxxa.com



AYOXXA
Biosystems



The Odin-Gründer
Josiah Zayner.
Foto: reasonTV



Folglich wandte sich Court mit diesem Fall an die Technologietransfer-Stelle des NIH. „Was mich wirklich umtreibt, ist die Tatsache, dass diese Firma offenbar irgendeinen *Junk* vertreibt, den sie mit HME63 etikettieren“, schreibt er. „Und die Leute glauben, *ich* hätte denen den Stamm zur Verfügung gestellt. Da sie ihn auch noch für CRISPR-Experimente einsetzen, ist das Ganze jetzt ein besonders heißes Thema. Denn plötzlich bekomme ich von vielen Labors Anfragen nach HME63.“

Also wies Rose Freel, Technologietransfer-Beauftragte des NIH, Zayner in einer Mail darauf hin, dass *The Odin* die HME63-Colis vom NIH für seine kommerziellen Zwecke einlizenzieren müsse. Falls das nicht geschehe, müsse sie fordern, dass die Firma sämtliche Referenzen auf „das NIH-Material“ von ihrer Webseite entferne. Schließlich verkaufte Odin nach

dem Stand der Dinge in dem Kit offenbar keinen HME63 – aber dennoch würden sämtliche Fehlschläge damit dem NIH-Stamm zugeschrieben.

Von irgendeiner Reaktion Zayners auf ihr Schreiben konnte Rose Freel *Laborjournal* bislang nichts berichten.

Not macht erfinderisch...

Für Jörg Klug, Heike Ziegler und *Science Bridge* war zu diesem Zeitpunkt indes schon lange klar, dass sie mit dem *Odin*-Kit keine CRISPR-Versuche mit Schülern oder interessierten Laien durchführen können. Das darin beschriebene Experiment, so deren Überlegung, könnte allerdings dennoch gut geeignet sein – sofern man es mit sauberen Organismen und Materialien durchführen

würde. Also besorgten sie sich den *E. coli*-Stamm HME63 von Donald Court, bestellten die beiden im Kit verwendeten Plasmide für die Cas9-Nuklease und die tracrRNA direkt beim Anbieter Addgene und ließen das angegebene Oligo-Korrekturtemplate selbst synthetisieren.

Laut der *Odin*-Beschreibung sollte mit diesem Material bei richtiger Anwendung in *E. coli* HME63 folgendes passieren: Die crRNA leitet die Cas9-Nuklease in der Bakterienzelle zum Target-Gen *rpsL*, welches für das Rps12-Protein der kleinen ribosomalen Untereinheit kodiert. Cas9 setzt daraufhin einen spezifischen Doppelstrang-Schnitt in dem Gen, den die Zelle über homologe Rekombination mit der Template-DNA wieder repariert. Allerdings ist das Template so gestaltet, dass die Zelle bei der Reparatur eine Punktmutation im *rpsL*-Gen



Das „The CRISPR Cas 9 Bacterial Genome Editing Kit“ von The Odin
Foto: Andrew Tarantola

einführt, die ein Codon im Rps12-Leseraster verändert. Die gewünschte Folge: Durch den Aminosäureaustausch im Rps12-Protein kann Streptomycin nicht mehr an die kleine Untereinheit des Bakterien-Ribosoms binden – und HME63 ist resistent gegen das Antibiotikum geworden.

Doch auch mit den eigenen Materialien funktionierte der Versuch nicht wirklich. Auch wenn Heike Ziegler und Jörg Klug mit ihrem HME63-Stamm immer wieder Streptomycin-resistente Kolonien erhielten. Heike Ziegler berichtet:

„Bei uns funktioniert das Experiment nicht wirklich gut. So haben wir zum Beispiel festgestellt, dass das knapp 10 kB große Plasmid, das für Cas9 kodiert, mittels der PEG/Calcium-Transformation nur sehr schlecht in die Zellen einzubringen ist. Mein Eindruck ist, dass auf den Streptomycin-Platten mit der Zeit einfach ‚irgendetwas‘ hochwächst. Das ist bei einer Streptomycin-Resistenz aber nicht ungewöhnlich. Die Sequenzierung der *rpsL*-Gene von denjenigen Klonen, die wir auf Streptomycin-Platten bekommen haben, ergab jedenfalls in keinem Fall die Mutation, die wir bei erfolgreichem ‚geCRISPR‘ mit dem Reparatur-Tem-

plate hätten bekommen sollen. Stattdessen fanden wir meist andere (Spontan)-Mutationen, von denen auch bekannt ist, dass sie zu Strep-Resistenz führen. Folglich haben wir keinen Beweis für ein erfolgreich ‚geCRISPRtes‘ *rpsL*-Gen.“

Dennoch findet man im Internet einige kurze Kommentare aus den USA, nach denen das *Odin*-Kit im privaten *Do-It-Yourself*-Versuch augenscheinlich funktioniert habe. Angesichts der von Heike Ziegler und anderen beschriebenen Spontan-Resistenzen sowie der Tatsache, dass das *Odin*-Kit in vielen Fällen offenbar Streptomycin-resistente Kontaminanten enthält, ist jedoch zweifelhaft, ob hier tatsächlich etwas „geCRISPRt“ hat.

... aber nicht gleich erfolgreich.

Bei *Science Bridge* hat man daher die Idee fallengelassen, mit diesem Versuch der Öffentlichkeit CRISPR-basiertes *Genome Editing* näher zu bringen. Heike Ziegler: „Ich hätte mich sehr gefreut, wenn der Versuch klappen würde. Denn ich denke, dass die Gesellschaft unbedingt über die Themen *Genome Editing* und CRISPR/Cas informiert werden sollte – und sie

auch mitdiskutieren muss. Vor diesem Hintergrund wäre es natürlich wunderbar, wenn man ein schönes ‚Vorführ-Experiment‘ zur Verfügung hätte.“

Und Jörg Klug ergänzt: „Zwar hätte man bei dem *Odin*-Experiment zusätzlich sehr schön darauf eingehen können, wie ein Ribosom und viele Antibiotika funktionieren. Aber bezüglich CRISPR denken wir inzwischen, dass es bessere Experimente für die Öffentlichkeit oder in der Schule geben könnte.“ Heike Ziegler habe da bereits einige hübsche Ideen.

Und *Odin*? Die Firma preist ihren CRISPR-Kit weiterhin auf ihrer Webseite an, keine Spur von Qualitätskontrolle oder überarbeiteten Produktionsprozessen. Womit Josiah Zayner der *Do-It-Yourself*- und Biohacker-Szene sicher keinen Gefallen tut. Entsprechend urteilt daher auch Biohacker Rüdiger Trojok: „Ich halte das persönliche Verhalten von Zayner und seiner Firma für sehr problematisch. So taugt er überhaupt nicht als Vorbild oder Repräsentant für die Szene, auch wenn er das von sich selbst immer wieder behauptet.“

Ralf Neumann

3rd GERMAN PHARM-TOX SUMMIT

84. Jahrestagung
der Deutschen Gesellschaft
für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
und 20. Jahrestagung des Verbundes Klinische Pharmakologie (VKliPha)
in Zusammenarbeit mit der AGAH

AGAH
Deutsche Gesellschaft für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie e.V. (DGPT)
dtgpt
gt
VKliPha

© Göttingen Tourismus e.V.

26. Februar – 1. März
GÖTTINGEN | 2018

conventus

www.gpts-kongress.de

Gläserne Gehirne?

Neurotechnologie und Ethik

Wenn ein **Locked-in-Patient** dank Neuroimplantat und Sprachsynthesizer wieder sprechen kann, ist das eine tolle Sache. Falls künftig aber Hirn-Computer-Schnittstellen für jedermann in Mode kommen, könnte das die Gesellschaft verändern. Loggt Facebook dann unsere Gedanken mit?

Ein Gedanke genügt, und Christopher surft durchs Internet. Blitzschnell lädt er sich Informationen direkt in sein Gehirn herunter. Nun aber hat sich Christopher ausgeklinkt und ist auf der Flucht. Die anderen „Upgrader“ jagen ihn und wollen ihn wieder in das Netzwerk integrieren. Denn sie alle tragen einen Chip im Kopf, der es ihnen erlaubt, sogar ihre Gehirne direkt miteinander zu vernetzen. Die Gemeinschaft funktioniert wie ein einziges Bewusstsein, das mit tausenden Augen sieht und auf sämtliche Informationen des Internets Zugriff hat. Dabei war deren *Brain-Computer-Interface* (BCI) ursprünglich entwickelt worden, um Prothesen zu steuern und gelähmten Patienten die Kommunikation zu ermöglichen. Doch auch der Neurologe, der diesen Chip mit den besten Absichten entwickelt hatte, musste untertauchen und versteckt sich vor den „Upgradern“.

Das oben skizzierte Abenteuer stammt aus der Feder des *Science-Fiction*-Autors Andreas

Eschbach. „*Black Out*“ lautet der Titel des Romans. Eine Technologie wird zunächst für medizinische Zwecke entwickelt und dann von einer Untergrund-Szene als Lifestyle-Gimmick zweckentfremdet. Am Ende gerät der Chip, der Lahme zum Gehen und Sprechen bringen sollte, zu einer Bedrohung für die gesamte Menschheit. Auf lange Sicht wollen die „Upgrader“ nämlich jeden in ihr Metabewusstsein integrieren. Damit wirft Eschbach in seiner Geschichte auch ethische Fragen auf, mit denen sich tatsächlich Neurowissenschaftler, Juristen und Philosophen beschäftigen.

Von der *Fiction* zur *Science*

BCIs greifen Informationen ab, die direkt aus dem menschlichen Gehirn stammen. Ein sinnvolles Prinzip, wenn ein paralysierter Patient dadurch wieder kommunizieren und sich über ein Roboter-Assistenzsystem selbst versorgen kann. Wie aber steht es

um das Persönlichkeitsrecht und den Datenschutz, wenn dieser Datenstrom zwischen Gehirn und den technischen Einheiten mitgelesen werden kann? Verändert ein BCI womöglich auch die Identität des Patienten? Und wer haftet, wenn bei der Steuerung eines Assistenzsystems ein menschlicher Pfleger verletzt wird und man gar nicht genau rekonstruieren kann, ob der Patient diesen Zwischenfall verschuldet hat oder ob ein technischer Fehler vorlag? Und nicht zuletzt: Was, wenn solche Hirn-Computer-Schnittstellen auch für Computerspiele und die Online-Kommunikation in Mode kommen – nicht, weil jemand als Patient darauf angewiesen wäre, sondern einfach weil es schick ist?

Und so waren es im November letzten Jahres keine *Science-Fiction*-Autoren sondern Neurowissenschaftler, die hierzu einen Kommentar in *Nature* veröffentlicht haben – „*Four ethical priorities for neurotechnologies and AI*“ lautet der Titel des Beitrags (551(7679): 159-63).

Ein Blick ins Innere - Wie leicht können unsere Hirn-Daten und Gedanken mitgelesen werden?
Foto: iStock / erhui1979



Junge Patientin mit einer EEG-Kappe.
Foto: iStock / fotografixx

Bevor wir aber auf die Anregungen der Autoren näher eingehen, widmen wir uns einer kurzen Bestandsaufnahme: Was ist in Sachen BCI heute möglich? Und was ist Zukunftsmusik und womöglich gar nicht praktisch realisierbar? Gehen wir also zunächst einmal den Schritt von Eschbach in die Neurotechnologie, von der *Fiction* in die *Science*.

Neuroimplantate sind längst keine Zukunftsmusik mehr, sie sind Realität. Seit über 25 Jahren setzt man sie für die Tiefe Hirnstimulation ein, zum Beispiel gegen Parkinson, heute aber auch, um schwere Depressionen oder das Tourette-Syndrom zu behandeln. Die ins Gehirn eingesetzten „Schrittmacher“ wirken über elektrische Signale auf die Neuronen und modulieren so Informationsverarbeitung oder Bewegungsplanung. Idealerweise sollte solch eine implantierte Einheit nicht nach einem starren Schema die Neuronen stimulieren oder inhibieren, sondern nur dann, wenn das Gehirn gerade suboptimal arbeitet. Man spricht von einem *Closed-Loop-System*, wenn das Gerät die neuronale Aktivität über geeignete Biomarker misst und über diesen Input eigenständig entscheidet, wann es einen Impuls generiert. Solche Feedback-Systeme will man natürlich weiter optimieren, doch schon heute ist die direkte Kommunikation zwischen Neuronen und Implantat Teil der klinischen Realität (*J. Neuroeng. Rehabil.* 14(1): 79).

Vernetzte Affen-Hirne

Mehr noch: Neuroforscher der *Duke University* in Durham, North Carolina, haben bereits Gehirne miteinander „vernetzt“ (*Sci. Rep.* 5: 10767). Arjun Ramakrishnan *et al.* präparierten den motorischen und sensomotorischen Cortex von Rhesusaffen mit Multielektroden-Arrays, um die Aktivität mehrerer hundert Neurone abzugreifen. Anschließend sollten die Tiere allein über ihre kortikale Aktivität eine Avatar-Hand steuern und hin zu einer kreisförmigen Markierung bewegen. In einem der Versuche ließ sich die künstliche Hand durch alle drei Raumdimensionen (x, y und z) bewegen. Je einer von insgesamt drei Affen konnte dabei aber nur die Bewegung entlang einer Ebene beeinflussen: Ein Tier bestimmte die Position entlang der x- und der y-Achse, ein anderes Tier x und z und der dritte Affe schließlich beeinflusste die Hand in z- und y-Richtung.

Jeder Affe bekam über ein visuelles Feedback die aktuelle Position der Hand gezeigt. Weil die Tiere in getrennten Räumen saßen und sich gegenseitig nicht sehen konnten, mussten sich ihre Hirnsignale aufeinander einspielen, um die Hand steuern zu können.



Nun teilten sich je zwei Tiere eine der Raumachsen – zum Beispiel wirkte sich die neuronale Aktivität sowohl von Affe eins als auch von Affe drei auf die x-Koordinate der Hand aus. Trotzdem gelang es den Tieren schließlich, die Avatar-Hand zu kontrollieren.

Die Forscher aus Durham bezeichnen ihr System als „Brainet“ und scheinen damit erschreckend nah an Eschbachs Roman-Idee heranzurücken. Natürlich sind invasive Systeme, die Informationen aus dem Gehirn abgreifen, keine Massenware. Beim Menschen dürften sich Einheiten, die auf oder in das Gehirn implantiert sind, bis auf weiteres auf wenige sehr gut begründbare Fälle mit klinischer Indikation beschränken.

Roboter kopfgesteuert

Doch wie sieht es aus mit nicht-invasiven Methoden? Schließlich reicht schon ein simples Elektroenzephalogramm (EEG), um Informationen über die neuronale Aktivität im Gehirn aufzuzeichnen. Klar, die räumliche Auflösung ist schlecht, und es müssen schon ganze Neuronen gleichzeitig ein ausreichend starkes Signal produzieren, um aus dem Rauschen hervorstechen und die Schädeldecke zu durchdringen. Trotzdem gibt es zahlreiche Experimente, in denen Probanden gelernt haben, Computer oder andere Geräte auf diesem Weg zu steuern. All das ist keine Hexerei, sondern lediglich eine Sache des Trainings. Über Biofeedback lernt der Proband zunächst, mithilfe eigener Imaginationen spezifische Signale zu generieren, die stark genug sind, um im EEG aufzufallen. Später kann ein Computer diese Signale als Steuerungsbefehle interpretieren.

Forscher aus Freiburg haben diese Idee weiterentwickelt. Ein Team um Wolfram Burgard arbeitet an einem Roboter-Assistenzsystem, das vollständig gelähmten Patienten helfen könnte, sich selbst zu versorgen. Die Probanden in den Versuchsreihen steuern

den Roboter mithilfe einer EEG-Kappe. Aktuelle Ergebnisse hierzu haben die Freiburger im November vorab auf *arXiv* veröffentlicht (1707.06633v3) und eine Video-Demonstration findet man auf Youtube (youtu.be/Ccor_RNHUAA). Zum Beispiel kann man den Roboter instruieren, ein Getränk in einen Becher einzuschenken, den Becher zum Probanden zu bringen und ihm diesen Becher zum Trinken an den Mund zu halten.

Es wäre eine langwierige Prozedur, solch komplexe Anweisungen über simple Befehle wie „links-rechts“ und „oben-unten“ zu realisieren. Stattdessen wählt der Proband in einem Menü die gewünschte Handlung direkt aus. Das Roboter-Assistenzsystem bekommt also nur einen *High-Level-Befehl* wie „Schenk Flüssigkeit ein“ oder „Führ mir das Glas zum Mund“. Diese Anweisungen setzt der Roboter dann eigenständig um und erkennt dabei auch Objekte in seiner Umgebung.

Gedankenleser

Hier braucht es also keinen Chip, der ins Gehirn verpflanzt wird, sondern lediglich ein paar Elektroden am Kopf. Der Weg von der Medizin zum Entertainment scheint hier gar nicht mehr so weit. Und in der Tat investieren Unternehmen wie Facebook und Google in die Entwicklung von BCIs. Wird die EEG-Signatur beim Einloggen ins soziale Netzwerk in zehn Jahren vielleicht so alltäglich wie heute die Standortlokalisierung am Smartphone? Und wissen Google und Co. dann auch, was wir gerade denken?

„Man kann derzeit einen Computer zu einem gewissen Grad darauf trainieren, aus Kernspin- oder EEG-Signalen Gedanken aus der Hirnaktivität auszulesen“, erklärt John-Dylan Haynes vom *Bernstein Center for Computational Neuroscience* an der Berliner Charité. Sein Team versucht, in den Gehirnen der Probanden „zu lesen“. So können die Berliner mit- >>



Neuroimplantate sind keine Zukunftsmusik mehr – doch hier nur kreativ im Modell verbaut. (Foto: iStock / Nikola Nastasic)

tels Magnetresonanztomographie (MRT) beispielsweise erkennen, ob sich eine Testperson für die Subtraktion oder Addition zweier Zahlen entschieden hat (*Curr. Biol.* 17(4): 323-8). In der Literatur findet man diverse Beispiele unterschiedlicher Autoren, wonach Experimentatoren die Gedanken ihrer Probanden per MRT „gelesen“ haben – und beispielsweise an der Grafik mit den bunten Klecksen erkennen, ob die Testperson gerade an einen Tisch oder ein Auto denkt.

Der Schritt vom „Brain Reading“ zum „Thought Reading“ ist trotzdem nicht leicht. „Wir können die Hirnaktivität nur mit begrenzter Auflösung messen“, nennt Haynes eine Einschränkung nicht-invasiver Verfahren. Außerdem ist jedes Gehirn individuell und hat eigene Aktivitätsmuster, die bestimmte Gedanken oder Gefühle repräsentieren. Ein Computer, der „Gedanken lesen“ soll, muss also zunächst für jeden Probanden individuell trainiert werden. „Dafür brauchen wir auch Daten darüber, was eine Person gerade denkt, während sie im MRT liegt“, so Haynes.

Expertise zu Privatwirtschaft

Die hier genannten Möglichkeiten zum „Gedankenlesen“ sind derzeit also nur unter aufwändigen Laborbedingungen realisierbar. Der normale Internetnutzer hingegen wird sich wohl nicht zum Surfen ins MRT legen. Womöglich könnte man aber schon aus EEG-Daten persönliche Informationen ziehen. Ein Algorithmus, der lernt, wie die individuellen Hirnströme zu deuten sind, könnte vielleicht auch erkennen, welche Werbung den Nutzer anspricht; oder ob er sich eher zu Frauen oder Männern hingezogen fühlt. Falls solche Technologien einmal so selbstverständlich werden wie der Tablet-PC, dann muss man sich auch über Persönlichkeitsrechte und Datenschutz Gedanken machen. Und vor allem müssen natürlich die Rechte körperlich beeinträchtigter Patienten geschützt werden, die solche Technologien nicht zum reinen Ver-

gnügen nutzen, sondern um überhaupt mit ihren Mitmenschen kommunizieren oder einen selbstbestimmten Alltag leben zu können.

Kommen wir zurück zum eingangs erwähnten Kommentar, den Neuroforscher unlängst in *Nature* veröffentlicht haben. Die Autoren nennen darin Szenarien, in denen Neurotechnologien künftig mit Persönlichkeitsrechten und dem Datenschutz in Konflikt geraten könnten, und die auch ethische Fragen aufwerfen. Sie wollen damit auf künftige Herausforderungen im Umgang mit diesen Technologien hinweisen. Mitgeschrieben hat Philipp Kellmeyer, der an der Universität Freiburg im *Translational Neurotechnology Lab* forscht. „Das Besondere an Hirndaten ist ja, dass sie die einzige Art von Daten sind, die eine direkte Repräsentation der Vorgänge im Gehirn darstellen“, beschreibt Kellmeyer den Unterschied zu anderen persönlichen Daten, wie man sie über Bewegungsprofile, Payback-Zahlungen oder das Surfverhalten ermittelt. „Wenn es technische Fortschritte in Sachen Signalqualität gibt und sich *Deep-Learning*-Systeme individuell an den Nutzer anpassen, dann wird man eine ganze Reihe neuer Anwendungen sehen“, ist sich Kellmeyer sicher und vermutet: „Auch das konventionelle EEG wird künftig verbessert werden, um Hirnzustände in hoher Genauigkeit auszulesen.“

Hier zeigt sich Kellmeyer besorgt über das Engagement von Internetfirmen für die Entwicklung von BCI-Technologien. „Derzeit wandert Expertise zur Akquise und Analyse von Hirndaten systematisch von der öffentlichen Forschung in die Privatwirtschaft ab.“ Bislang dürfte es nämlich schwer absehbar sein, was sich aus einem EEG tatsächlich alles herauslesen lässt, wenn man Signalverarbeitung und Datenauswertung künftig verbessert und mit anderen *Big-Data*-Archiven verknüpft. „In den Hirndaten stecken ja möglicherweise auch Informationen über bislang nicht bekannte Krankheitszustände“, nennt Kellmeyer ein Beispiel. Vielleicht kann eine private Krankenversicherung sich bald in sozialen Netz-

werken über die neuronalen Signaturen eines Anwärters informieren – und diesen dann ablehnen, falls der einen bestimmten Schwellenwert für das Parkinson- oder Alzheimer-Risiko überschreitet.

Im Artikel werfen die Autoren außerdem ein, dass das Zusammenspiel zwischen Gehirn und Technik auch die Persönlichkeit verändern könnte. Weiterdenken ließe sich dieses Beispiel, wenn künftige Implantate Hirnfunktionen auf der Platine nachbilden – vielleicht, um durch einen Schlaganfall zerstörte Regionen funktionell zu ersetzen. Kommt der wesentliche Impuls für eine Entscheidung dann vom Menschen oder von einem technischen Gerät? Der Patient wäre sich darüber womöglich selbst gar nicht bewusst. Inwiefern sich BCIs auf das Handlungserleben und Autonomie-Empfinden eines Patienten auswirken können, sei kaum untersucht, so Kellmeyer: „Man braucht mehr empirische Forschung, um diese Effekte überhaupt erstmal zu verstehen.“

Spezialfall Neurorecht?

Schon bei einem System wie dem Roboter-Assistenten aus Freiburg stellt sich die Frage nach der Verantwortung. Beispielsweise falls ein menschlicher Pfleger durch das Gerät verletzt werden sollte. Ein solches Szenario spielen die Autoren des Positionspapiers als Eingangsbeispiel durch. Man könnte hier die Schuld beim Patienten suchen, der wissen müsste, wie der Roboter auf seine neuronalen Eingaben reagiert. Oder man argumentiert, dass die „Gedanken frei“ seien und stellt stattdessen die Algorithmen des Roboters zur selbstständigen Handlungsplanung in Frage; technische Sicherheitsvorkehrungen müssten einen solchen Zwischenfall ja schließlich verhindern.

Konfrontiert uns die Neurotechnologie nun also mit gänzlich unregulierten Bereichen? Könnte die Technik die Gesellschaft überrollen, bevor der Gesetzgeber reagieren kann? Rechtsanwältin und Jura-Professorin Tade Spranger beruhigt an dieser Stelle, denn es gebe sehr wohl rechtliche Regelungen, die auch für BCI und Co. greifen. Sprangers Lehrstuhl an der Universität Bonn ist auf Themen wie Biotechnologie, Bioethik und Technikrecht spezialisiert. „Von der Neuroethik zum Neurorecht?“ lautet etwa der Titel eines Buches aus dem Jahre 2009, das er gemeinsam mit zwei Fachkollegen verfasst hat (ISBN 978-3-525-40414-0).

So sei der hypothetische Fall einer Pflegekraft, die von einem neuronal gesteuerten Roboter-Assistenten verletzt wird, aus juristischer Sicht nichts Besonderes. „Das ist ganz



Gehören Hirndaten fest verschlossen?
Foto: iStock / erhui1979

logien am Laufen zu halten und deren Entwicklung kritisch zu beobachten. Nur dann kann der Gesetzgeber rechtzeitig reagieren, sofern sich eine ethisch bedenkliche Entwicklung abzeichnet. Da der Gesetzgeber aber immer die Waage finden muss zwischen *allen* Grund- und Freiheitsrechten, wären rein ideologisch geprägte Debatten kontraproduktiv. Umso besser, dass auch Neurowissenschaftler wie Philipp Kellmeyer kritisch mitdiskutieren und das Feld nicht allein Firmenlobbyisten auf der einen und dogmatischen Technikgegnern auf der anderen Seite überlassen. So oder so können die Paragraphen am Ende aber nicht die Eigenverantwortung des Verbrauchers ersetzen. Man bedenke, wie viele vertrauliche Daten wir auch jetzt schon freiwillig über Rabattkarten, Webprofile und Einstellungen am Smartphone preisgeben und dabei ausdrücklich auf Privatsphäre verzichten, die der Gesetzgeber uns eigentlich zugesteht.

Mario Rembold

profanes Haftungsrecht, und dabei geht es immer um Kausalitäten“, so Spranger. Man müsse demnach über Gutachten vor Gericht klären, ob der Bediener die alleinige Schuld trägt, ob der Hersteller des Roboters oder der Programmierer des Chips verantwortlich ist oder womöglich ein Hackerangriff die Ursache war. „Das sind Fragen, mit denen Juristen jeden Tag zu tun haben!“

Dass Hirnscandaten sensible Informationen enthalten können, betont auch Spranger. Gesetzeslücken sieht er hier aber nicht. „Alle Daten, die im Rahmen der Hirnforschung generiert werden, sind personenbezogene Daten im Sinne des geltenden Datenschutzrechts“, erklärt Spranger und nennt hierzu Gesetze und Richtlinien sowohl auf Bundes- als auch EU-Ebene. Und diese Regelungen seien wahrscheinlich das weltweit schärfste Datenschutz-System.

Freiheit vs. Menschenwürde

Demnach müsste auch ein soziales Netzwerk EEG-Daten seiner Nutzer als persönliche Daten schützen und entsprechend darüber aufklären. Der Nutzer muss also zunächst seine Einwilligung zur Nutzung oder Speicherung dieser Daten geben. Und diese Zustimmung, so führt Spranger aus, sei nur wirksam, sofern der Nutzer vollständig über die Datennutzung aufgeklärt worden ist. „Auch ich sehe hier ein Missbrauchspotential“, räumt der Jurist ein, „doch das ist ein Vollzugsproblem und kein Mangel an Gesetzen.“

Die gesellschaftliche Diskussion über die ethischen Auswirkungen von Neurotechnologien hält auch Spranger für wichtig. So sei es denkbar, dass wir tatsächlich einmal ein

„Neurogesetz“ brauchen, um bestimmte Aspekte zur Anwendung von Neurotechnologien zu regulieren. Insbesondere sei der Staat in der Pflicht, sich schützend vor die Grundrechte der Bürger zu stellen und hierzu bei Bedarf auch Gesetze zu erlassen. Allerdings müsse es dafür immer einen wichtigen Grund geben.

Angenommen der Gesetzgeber wollte das Programmieren von Algorithmen verbieten, die EEG-Daten verrechnen, damit daraus nicht irgendwann einmal Technologien entstehen, die die Menschenwürde verletzen. „Wenn ich von diesem Gesetz jetzt betroffen bin, weil ich auf dem Gebiet forsche, könnte ich nach Erschöpfen des Rechtswegs zum Bundesverfassungsgericht gehen und die Verfassungsverletzung rügen“, so Spranger. Denn auch die Forschungsfreiheit ist in unserer Verfassung verankert, und die dürfe man nicht aus einem unkonkreten Bauchgefühl heraus einschränken.

Natürlich wäre es gegen alle ethischen Grundsätze, falls jemand – wie in Eschbachs Roman – gesunden Menschen gegen ihren Willen Platinen ins Gehirn pflanzt. Andererseits kann ein vollständig gelähmter Patient aber sogar Anspruch darauf haben, dass man ihm BCI-Technologien zugänglich macht. „Wenn es technische Möglichkeiten gibt, die es Menschen mit Mehrfachbehinderung ermöglichen, ihren Willen nach außen hin kundzutun, dann sollen die tunlichst genutzt werden“, fasst Spranger die Rechtssprechung des Bundesverfassungsgerichts zusammen, wenn es um das Verfassen eines Testaments geht, das eigentlich handschriftlich erfolgen muss. Man wird Neurotechnologien demnach wohl kaum pauschal verbieten können.

Es ist sicher richtig und wichtig, eine öffentlich breite Diskussion zu neuen Techno-

BIOSYNTH[®]
CHEMISTRY & BIOLOGY

BIOCHEMIKALIEN AUS DER SCHWEIZ

ÄS SCHNÄPPLI* IM BIOSYNTH EU FACTORY OUTLET

Bio- und Chemilumineszenz

L-8280 - L-Luciferin, K salt	10mg	€56,50
C-7001 - Coelenterazine, native	1mg	€21,90

Antibiotika und andere Medienzusätze

G-2420 - Gentamycin sulfate	1g	€22,80
R-6000 - Rifampicin	1g	€29,10

Enzymsubstrate

B-7200 - Magenta-beta-D-Gal	50mg	€18,50
-----------------------------	------	--------

Detergenzien und andere Basis-Biochemikalien

D-3200 - Digitonin	500mg	€95
G-8100 - Guanidine thiocyanate	100g	€16,90



Glyphosat: Der Verrat am Vorsorgeprinzip



Foto: iStock / i-Stockr

Vor 30 Jahren war die Einführung des Vorsorgeprinzips ein Durchbruch für Umwelt- und Verbraucherschutz. Doch im Glyphosatstreit zeigt sich, wie grüner Populismus die ursprünglich gute Idee bis zur Unkenntlichkeit verändern kann. Ein Kommentar.

Wer an DDT denkt oder an FCKW, an Asbest oder Tabakrauch, sieht sie vor sich: grüne Aktivisten, die in den 70er- und 80er-Jahren wie kleine Davids gegen übermächtig erscheinende Goliaths der Industrie kämpften. Die Waffe der Goliaths: von ihnen bezahlte Wissenschaftler, die jede Lücke und Unsicherheit in Forschungsergebnissen nutzten, um den Verdacht der Gefährlichkeit von Produkten zu relativieren.

Vorsorgeprinzip in Aktion

Die Davids aber waren geschickt und nutzten die öffentliche Empörung über diese Strategien der Firmen, um politisch eine Machtverschiebung durchzusetzen. Heute können Konzerne das Verbot von Produkten nicht mehr so leicht verhindern, indem sie auf eine angeblich noch viel zu kontroverse Forschungslage verweisen.

Es war das von der grünen Bewegung eingeführte Vorsorgeprinzip, das dafür sorgte, dass die Verharmlosungsstrategie nicht mehr funktioniert. Es erwies sich als wirksames Gegenmittel, weil es Behörden und der Politik erlaubte, auch dann schon zum Wohle von Umwelt und Gesundheit regulierend einzugreifen, wenn es nur einen wissenschaftlich begründeten Verdacht einer Schädlichkeit gibt.

Wenn Andreas Hensel, der Leiter des Bundesamtes für Risikobewertung (BfR), den Begriff Vorsorgeprinzip gebraucht, dann etwa um das Vorgehen in der EHEC-Krise 2011 zu erklären. Dieses Prinzip erlaubte Voreiligkeit bei dünner Beweislage, als es darum ging, die Ansteckungsquelle für die lebensbedrohliche Infektion aus dem Verkehr zu ziehen.

Dass bei Schnellschüssen auch Fehler passieren können, ist klar. So erwies sich damals die erste Warnung vor Salatgurken als unbegründet und wurde zurückgenommen. Auch mit der Empfehlung an die Politik,

Bockshornklee-Sprossen vom Markt zu nehmen, lehnten sich die Experten aus dem Fenster. Doch diese erwies sich als richtig.

Ist das Vorsorgeprinzip also ein Segen? Ja, in so einem Fall ist es das. Weiter Menschen sterben zu lassen, bis die Beweislage wasser dicht genug ist für ein Eingreifen, erscheint als schlechtere Alternative. Deshalb steht die deutsche Öffentlichkeit auch hinter diesem Prinzip. Weit über die Anhängerschaft der Grünen hinaus. Warum aber gibt es dann derzeit Kritik am Vorsorgeprinzip? Steckt dahinter nur ein Backlash der Industrie-Lobby, der mit Empörung beantwortet werden muss?

Einfallstor für Ideologie

Glaubt man den Scharfmachern im derzeitigen Glyphosatstreit, ist eine Kritik des Vorsorgeprinzips in etwa so, als hätte man während der EHEC-Krise Menschen sterben lassen, nur damit Salatgurken nicht zu unrecht in die Kritik kommen. Es heißt für sie, gegen Umwelt- und Verbraucherschutz zu sein.

Doch eigentlich ist das, was immer öfter moniert wird, keine Kritik am Vorsorgeprinzip selbst, sondern eine Warnung davor, dass es missbraucht wird. Dass es zum Einfallstor von Ideologie geworden ist. Zum Gummiparagraphen, mit dem sich inzwischen alles verbieten lässt, was einem politisch nicht in den Kram passt.

Absurd?

Leider nicht. Denn nicht jedes Beispiel, bei dem „Vorsorgeprinzip“ drauf steht, passt in das hehre Bild des EHEC-Falls. Und das spiegelt sich auch im Verhältnis des BfR zu den Grünen. Das BfR wurde unter Federführung von Renate Künast vor 14 Jahren geschaffen, während der BSE-Krise. Es wurde konzipiert als völlig frei von Verflechtung mit Wirtschafts- und Partei-Interessen. Als unabhängiges Institut, das allein auf der Basis der aktuellsten wissen-

schaftlichen Erkenntnis über Risiken informieren soll. Als eine Hilfe für Politik und Öffentlichkeit, um Debatten über Nutzen, Schaden und Risiko auf der Grundlage von Fakten zu führen.

Doch heute wollen die Grünen mit dem BfR – ihrem eigenen Baby – nichts mehr zu tun haben. Wer mit ihren Anhängern über Gentechnik oder Glyphosat diskutiert, bekommt zu hören, dass auch dem BfR nun nicht mehr zu trauen ist. Dass auch dieses Institut inzwischen von mächtigen Konzerninteressen fremdgesteuert sei. Dieser Sicht der Dinge folgen viele. Über die Parteigrenzen hinweg. Und das ist verständlich. Die grüne Bewegung hat schließlich wirklich Lorbeeren gesammelt im Kampf gegen Konzerninteressen. Und sie gilt deshalb als unbestechlich, authentisch und nur am Wohl der Menschheit interessiert.

Das verstoßene Baby

Aber ist das die ganze Wahrheit? Leider nein. Denn mit dem Zuwachs von Macht schoss die Bewegung über's Ziel hinaus. „Nur“ für eine Unabhängigkeit der Wissenschaft zu sorgen, erschien zu wenig. Misstrauen machte sich breit. War nicht letztlich alle anwendungsorientierte Wissenschaft mit der Wirtschaft verflochten? Konnte man überhaupt irgendjemandem von „denen“ trauen? Aus grüner Sicht erschienen bald nur die eigenen Leute, „neutral“. Und noch fataler: Diese Leute blieben nur, „die eigenen Leute“, solange sie Ergebnisse liefern, die die eigenen Vermutungen darüber bestätigten, was schädlich ist und was nicht.

Kurz gesagt: In ihrem Eifer, die Wissenschaft von Wirtschaftsinteressen zu reinigen, haben Aktivisten und Politiker ökonomischen Spin durch ideologischen ersetzt. Hinter der Entfremdung zwischen BfR und Grünen steckt also nicht, dass mit dem BfR etwas nicht mehr stimmt, sondern dass mit der politischen Zielrichtung etwas nicht mehr stimmt. Denn zu



viele von dieser Bewegung Geprägte können nicht damit umgehen, wenn sich nach Prüfungen ein Anfangsverdacht doch nicht als das nächste DDT, das nächste Asbest oder das nächste Kontergan entpuppt.

Durch die Geschichte eines jahrzehntelangen Kampfes gegen Konzerne, die Verharmlosung säten, wo echte Gefahr drohte, wird auch einer echten Entwarnung nicht mehr geglaubt. Ja, im grünen Selbstverständnis ist schlicht gar nicht vorgesehen, dass sich die eigene Besorgnis im Lichte der Wissenschaft auch mal nicht bewahrheiten könnte. Oder dass es zwar Nebenwirkungen gibt, die aber klein sind im Vergleich zu den Vorteilen eines Stoffes oder einer Methode.

Ursprüngliche Ziele verraten

Leider haben zu wenige Leute gemerkt, dass Aktivisten und Politiker durch diese Art von Denken anfangen, die ursprünglichen Ziele des Vorsorgeprinzips zu verraten. NGOs und Parteien sind noch sehr erfolgreich darin, den Eindruck zu erwecken, dass auch hinter ihrer Forderung nach Verboten für Grüne Gentechnik und Glyphosat dasselbe Vorsorgeprinzip steckt, wie es im BfR institutionalisiert wurde. Also die Erlaubnis, bei konkreter Gefahr auch vorschnell „verhaften“ zu dürfen.

Doch das stimmt nicht. Denn – um beim Bild zu bleiben – muss in einem Rechtsstaat die Erlaubnis des vorschnellen Verhaftens damit einhergehen, dass ein Unschuldiger auch wieder freigelassen wird, wenn man die Vorwürfe geprüft hat und doch nichts dran war. Und genau daran hapert es. Man frage nur Gegner von Glyphosat mal, welche wissenschaftlichen Ergebnisse sie dazu bringen könnten, das Mittel als unbedenklich einzustufen. Was müsste die Wissenschaft zeigen? Wann wäre eine Entwarnung angebracht? Dabei wird

schnell klar: Allein der Gedanke verwirrt sie. Denn diese Möglichkeit ist nicht eingeplant.

Das zeigt, dass Glyphosat ebenso wie die Grüne Gentechnik nicht mit den Salatgurken oder den Sprossen in der EHEC-Krise vergleichbar sind. Angefangen damit, dass es gar keinen konkreten Schaden gibt, für den man eine Ursache sucht. Es geht auch nicht darum, heute mal übervorsichtig zu sein, um morgen dann Entwarnung zu geben, falls sich die Befürchtungen als unbegründet herausstellen.

Mit Vorsicht hat das nichts zu tun

Nein, in dieser neuen, mutierten Form des Vorsorgeprinzips ist schon länger nicht mehr drin, was draufsteht. Es geht nicht mehr um ein Recht auf etwas Voreiligkeit, sondern um die dauerhafte Durchsetzung eines politisch gewollten Verbots. Und darum, dass keine Studie daran etwas ändern soll. Das BfR und ähnliche Institutionen rund um die Welt könnten über-

einstimmend noch so oft sagen, dass von Glyphosat bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kein Risiko zu erwarten ist. Das ändert an der ablehnenden Sicht nichts. Weil man sich eh' eine andere Landwirtschaft wünscht und als „wahrhaft neutrale“ Wissenschaft nur die anerkennt, die das dazu passende Bedrohungsgefühl gegenüber „Genfood“ und Herbiziden bestätigt.

Mit Vorsicht im Namen von Mensch und Natur hat das leider nichts mehr zu tun. Mit ihrer zirkulären Logik und dem Fokus auf Feindbilder sind diese Denkmuster eher das, was wir in anderen politischen Richtungen Populismus nennen. Es ist daher an der Zeit, den guten Kern des Vorsorgeprinzips endlich wirkungsvoller davor zu schützen, durch diese Tendenzen missbraucht zu werden.

Brynja Adam-Radmanic

(Der Kommentar erschien bereits am 24.6.16 auf Laborjournal online, ist durch die jüngsten Entwicklungen aber wieder aktuell)



*Anti-Glyphosat-Demonstration in Bonn.
Foto: Jörg Farys/BUND*



Aus dem Tagebuch einer Jungforscherin (14)

Verrückter Montag

„Bitte nicht scannen!“ krächzt die Frau vor mir an der Supermarktkasse aufgebracht zum Kassierer, als der gerade den ersten Artikel über den Scanner ziehen will.

Er schaut zu ihr, dann kurz auf seine Uhr, dann wieder zurück zu ihr. Seine Augen sind weit aufgerissen, als wollte er sicherstellen, dass sie es ernst meint... ZU DIESER TAGESZEIT!

Wir befinden uns hier allerdings in einem Bioladen der Sorte „Mehr-Birkenstock-geht-nicht“, dem einzigen Supermarkt in der Nähe des Campus. Die Frau wird keine Gnade zeigen, da bin ich sicher. Der Kassierer seufzt, zuckt mit den Achseln und sieht mitleidig auf die Schlange hinter mir. Unmotiviert dreht er das Säckchen Biohirsehörnchen herum, und tippt jede einzelne Zahl unter dem Barcode in seine Kasse. Er zumindest wird pro Stunde bezahlt. Ich schaue auf das Förderband, auf dem mindestens dreißig Artikel von ihr liegen. Ich betrachte meine Uhr und bereue es augenblicklich, dass ich mir noch schnell ein Frühstück holen wollte. Ich werde definitiv zu spät zu meinem *Lab Meeting* kommen – und kann es mir natürlich abschminken, dass ich es davor noch schaffen werde, meine Zellen aus dem Inkubator zu nehmen.

Ich schaue mich nach einem Ausweg um, doch bin ich zwischen „*Laser-Looney*“ und einem Kinderwagen eingepfercht, in dem ein Einjähriger gerade versucht sich zu strangulieren, um an ein paar Süßigkeiten heranzukommen. Das Kind wird von Sekunde zu Sekunde unruhiger und selbst ein Laie kann abschätzen, dass es nicht mehr lange dauern wird, bis er aus voller Kehle brüllt. Ich kenne das Kind sowie seinen großgewachsenen Vater. Abgesehen von einem freundlichen Gruß am Morgen im Institut unterhalten wir uns normalerweise nicht, obwohl wir manchmal im selben Zugabteil sitzen. Der Kinderwagen hat eine Flagge von der Instituts-Kita. „Bio-Kids“ steht darauf in farbigen Buchstaben – ein Name, der in mir das Bild von sabbernden Kleinkindern weckt, die an einem Tisch sitzen und Frösche sezieren. Der Papa hat zwei Pfund Naturjoghurt und ein Kilo Beerenmüsli auf das Band gestellt. Offensichtlich ist auch er nur kurz in den Laden geshucht, um sich ein Frühstück zu holen.

Seine Augen wandern nervös zwischen seiner Uhr, der tickenden Zeitbombe in seinem Buggy und dem lähmenden Vorgang an der Kasse hin und her. Sein Sohn macht nun einen noch lautereren und überzeugenderen Versuch, sich freizukämpfen. Ich nehme schnell meine Brezel vom Band und stecke ihm ein Viertel davon in die gierige Hand. Augenblicklich lehnt er sich zurück, kaut auf der Brezel herum und streckt mir die andere Hand entgegen. Als er auch noch seine tränenunterlaufenen Augen auf mich richtet, reiche ich ihm ein weiteres Viertel der Brezel. Mit meinem halben Frühstück in seinen Händen scheint er vorübergehend zufriedengestellt zu sein.

»Ich werde definitiv zu spät zu meinem *Lab Meeting* kommen.«

„Das hat den Supermarkt gerettet“, lacht sein Vater.

„Und meine Ohren“, witzele ich.

Laser-Looney hat den Kassierer mittlerweile in eine Diskussion verwickelt. Sie findet es unangenehm, dass die vegetarischen Würstchen „Würstchen“ genannt werden. Warum denn überhaupt Produkte im Sortiment seien, die sie an die unnötige Grausamkeit erinnern, die wir den Tieren täglich antun?

Allzu gerne würde ich sie darauf hinweisen, dass das Wort „Wurst“ eine germanische Wurzel hat und so viel bedeutet wie „etwas vermischen“. Es erscheint mir daher als ein völlig angemessener Begriff für eine Gemüse-Fett-Salz-Gewürzmischung, die uns von Textur und Geschmack an die Fleisch-Variante erinnern soll – doch bin ich nicht in der Laune, mit ihr die Ethymologie des Begriffs „Wurst“ zu diskutieren.

Naturgemäß kann sich der Kassierer nicht auf seine Arbeit konzentrieren, während er dieses belanglose Gewäsch über sich ergehen lassen muss und vertippt sich mehrfach.

„Ich bin spät dran, könnten Sie den Kassierer wenigstens nicht auch noch ablenken?“, frage ich genervt von hinten.

Laser-Looney wirft mir einen irritierten Blick zu.

„Ist der Scanner kaputt?“, fragt der Papa.

„Nein, aber die Dame möchte nicht, dass gescannt wird.“ Ich spreche meine Worte langsam und deutlich aus und verstecke den Unterton nicht, der ihren geistigen Zustand in Frage stellt.

„Sie will keinen Scanner?“, bricht es aus ihm heraus, als hätte ich ihm eröffnet, dass seine Mutter mit seinem Chef knutscht. *Laser-Looney* dreht sich zu uns um.

„Auf diese Weise erspare ich Ihrem Sohn eine Menge Strahlung“, zischt sie mit einem Gesichtsausdruck, als könnte sie gar nicht

glauben, wie sehr der Rabenvater hinter ihr die Gesundheit seines Sohnes vernachlässigt. Ohne auf eine Antwort zu warten, dreht sie sich wieder um.

„Haben Sie 'nen Schlag?“, fragt er.

„Klar doch“, beteilige ich mich, als sei das die trivialste Frage aller Zeiten.

„Wenn Sie meinen Sohn vor harmloser Strahlung schützen wollen, dann sollten Sie ihn nicht eine Viertelstunde hinter dem Smartphone in Ihrer Gesäßtasche warten lassen.“

Sie dreht sich zu ihm herum und funkelt ihn an: „Es steht auf Flugmodus.“ Ich höre, wie hinter mir flache Hände auf eine verzweifelte Stirn klatschen.

Urplötzlich überkommt mich eine unbändige Freude bei dem Gedanken, dass ich in wenigen Minuten wieder inmitten von Wissenschaftlern sein werde.

Karin Bodewits

Authorin von *You Must Be Very Intelligent – The PhD Delusion*



Erlebnisse einer TA An der Leine

Meine Vorliebe für Firmen-Hotlines habe ich schon oft bekundet. Aber auch nach etlichen Jahren im Labor bin ich immer mal wieder so naiv, dass ich denke: „Ich ruf da kurz (!) an, kläre das mal eben – und am Ende des Telefonats habe ich eine Lösung und kann mich um das nächste Problem kümmern.“

Bevor ich jedoch zum Äußersten greife (Telefonhörer!), durchforste ich doch lieber erst die Firmen-Homepage – vielleicht finde ich ja da schon eine Lösung für mein Problem. So auch beim letzten Mal, als ich lediglich eine neue Verschlusskappe für unsere Vakuumeinheit beschaffen wollte. Ich fand alles Mögliche auf der Homepage, nur keine Ersatzteile. „So etwas braucht man scheinbar nicht“, dachte ich. Und wie recht ich behalten sollte...!

Also wählte ich die Nummer der Hotline. Ich erspare uns die Details, die ich mit der Stimme vom Band erlebte – und mache es kurz: Nach Drücken von drei verschiedenen Ziffern kam ich endlich zu einer echten Person durch. Die Dame war sehr nett, hatte einen Akzent und arbeitete wahrscheinlich noch nicht allzu lange bei der Hotline. Dazu später mehr.

Ich legte mein Problem offen und bat um die Bestellnummer der Verschlusskappe mit dem Entlüftungsriegel.

Rechter oder linker Stöpsel?

Stille. Sie fragte nochmals nach, um welches Gerät es sich handelt. Ich wiederholte die Bestellnummer und den Gerätetyp. Hektisches Tastenklappern auf der anderen Seite. „Ah, ich hab's!“, hörte ich die Dame sagen – und war ernsthaft zum ersten Mal in meinem Leben überrascht, wie einfach man via Hotline zur Problemlösung gelangen kann.

Die Begeisterung hielt bis zu folgender Frage: „Brauchen Sie rechte oder linke Stöpsel?“ Ich wollte ganz spontan sagen, dass das darauf ankommt, wie herum das Gerät aufgestellt ist, behielt aber meine phänomenale geistige Verknüpfung für mich. „Ich brauche die Kappe mit dem Entlüftungsriegel, die eine Seite hat ja keinen.“

„Stimmt.“ Gut. Da vom anderen Ende der Leitung nichts mehr zu hören war, wartete ich einfach. „Halten Sie bitte die Leine, ich melde mich gleich wieder. Moment.“

Es knackte in der Leitung und ich lauschte irgendwelchen klassischen Klängen. Sie hatte tatsächlich „Leine“ gesagt. Wieder knackte es. „Noch einen kleinen Moment, bitte warten!“ Klar, was sollte ich auch sonst tun. Ich war ja schließlich damit beschäftigt, die Leine zu halten.

Es knackte wieder. „Hallo? Es gibt keine Bestellnummer für die Kappe.“ Ich atmete tief durch und stellte eine für mein Dafürhalten völlig sinnige Frage: „Und wie kann ich dann die Verschlusskappe bestellen?“ „Moment, ich frage meinen Kollegen, bitte halten Sie die Leine!“

Gut, ich hielt solange die Leine – kein Ding, ich konnte ja eh nix anderes machen. Zudem hatte ich noch Hoffnung, dass der Kollege die Bestellnummer mal eben aus dem Ärmel zaubert und ich die Leine dann auch wieder loslassen könnte.

Es knackte. Juhuu! „Hallo? Also es gibt keine Nummer. Sie müssen das Gerät neu bestellen.“

Ich fasste kurz das Ergebnis zusammen: Da es keine Möglichkeit gab, die Kappe zu bestellen, nehme ich einfach das komplette Gerät neu für schlappe 950 Euro. Ich ließ dann mal kurz die Leine los und sammelte mich.

Ich wiederholte meine Zusammenfassung, diesmal laut und an die nette Dame gerichtet. Sie bestätigte meine haarscharfe Kalkulation. Daraufhin fragte ich, ob ich mal eben ihren Vorgesetzten sprechen könne, eventuell habe der ja eine Lösung für mich. „Ja Moment, ich frage nach – bleiben Sie bitte an der Leine.“ Ich hielt also nicht mehr, ich **blieb**.

Kurz darauf schlug sie mir vor, einen Außendienstmitarbeiter vorbeizuschicken, eventuell könne der mir ja helfen...

Und wenn der mir dann doch nicht helfen kann, dann hätte ich wenigstens Gesellschaft an der Leine.

Annette Tietz



Fernstudium Biologie

Ihr Weg zum Bachelor!

Sie haben eine Ausbildung als Laborant/-in, BTA, MTA, CTA, PTA o.ä. gemacht und möchten einen Schritt weiter kommen, aber Ihren Beruf nicht aufgeben? Dann ist das **Fernstudium Biologie** mit anschließenden Präsenzkursen sowie der Bachelor-Arbeit an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz genau der richtige Weg für Sie!

Die nächsten Studien- gruppen starten in:

- Berlin
- Göttingen
- Darmstadt
- Nürnberg
- Hamburg
- Marburg

Jetzt
informieren!

Oder nutzen Sie unser neues - ortsunabhängiges - Angebot: die Online-Studiengruppe.

Part of **SPRINGER NATURE**

springer-campus.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (8)

Wer's glaubt, wird selig!

Heute soll es um den Placebo-Effekt gehen. Wobei wir uns hierbei auch einem weithin unbekanntem Phänomen zuwenden werden: der Regression zum Mittelwert. Und die ist auch für Experimentatoren wichtig.

Die Medizin ist voller Mythen. Manchmal hat man sogar den Eindruck, dass sie hauptsächlich auf Mythen beruht.

Viele dieser Mythen sind so plausibel, dass man ein Narr sein muss, um *nicht* daran zu glauben. Kaum einer zweifelt etwa an der geradezu magischen Effektivität des Placebo-Effektes. Es wird Sie deshalb vielleicht verwundern, dass es recht wenig Evidenz für seine Existenz gibt. Aber einige gewichtige Argumente *gegen* ihn. Die Cochrane-Reviews, immerhin der goldene Standard des systematischen Reviews, konnten keine überzeugenden Belege für seine Effektivität finden. Möglicherweise sind Placebos wirksam bei Therapieresultaten, die Patienten selbst berichten (*patient reported outcomes*) – insbesondere bei Schmerz und Übelkeit. Allerdings sind die Effekte, sollten sie existieren, wohl recht gering. Keine Wirksamkeit zeigte sich bei sogenannten *observer reported outcomes* – also immer wenn die Studienärzte etwas gemessen hatten.

Weil Sie den Placebo-Effekt für eine der Grundfesten der Medizin halten, und mich für einen Narren, werden Sie jetzt möglicherweise diesen Artikel kopfschüttelnd beiseite legen. Oder Sie geben mir die Chance, Ihnen ein paar Argumente zu liefern, warum es sich hierbei vielleicht tatsächlich um einen Mythos, in jedem Fall aber um ein deutlich überschätztes Phänomen handelt. Sie würden dann auch etwas über die Regression zum Mittelwert erfahren. Dies könnte vielleicht sogar für Ihre eigene Forschung Relevanz haben.

Ein zufällig über oder unter dem Mittelwert ausfallender Messwert wird tendenzi-

ell gefolgt von einem Mess-Resultat, das näher am Durchschnitt liegt. Trivial, nicht? Noch simpler ausgedrückt: Je weiter ein Messwert vom Mittelwert abweicht, desto unwahrscheinlicher ist er.

Der Naturforscher und wissenschaftliche Tausendsassa Francis Galton (1822-1911) hat dies als Erster erkannt – und dem Phänomen auch seinen Namen gegeben: Regression zum Mittelwert. Er nutzte im Jahre 1886 Bevölkerungsregister, um die Körpergröße von Eltern und deren ausgewachsenen Kindern im Erwachsenenalter zu vergleichen. Dabei fand er, dass ausgewachsene Kinder im Schnitt näher an der Durchschnittsgröße liegen, als deren Eltern. Und nur scheinbar paradoxerweise, dass ein großes Kind in der Regel Eltern

»Dummerweise fehlt in fast allen randomisiert kontrollierten Studien eine echte Kontrollgruppe!«

hat, die kleiner sind als es selbst (mehr dazu bei Senn S., *Significance* 8:124-26). Aber was hat das nun mit dem Placebo-Effekt zu tun?

Patient wird man, wenn man Krankheits-symptome hat. Zum Arzt geht man, wenn man diese nicht mehr ertragen möchte oder kann. Der tut dann irgendwas, und zum Glück geht es einem aufgrund der ärztlichen Kunst (scheinbar) nach einer Weile häufig besser.

Oder man geht nicht zum Arzt, sondern weiß selber oder aus der *Apotheken Umschau*, welche Medizin am besten für einen ist (beispielsweise Bachblüten oder Ibuprofen). Nachdem man die Medizin genommen hat, wird es meist nach einigen Tagen besser – und nach einigen Wochen ist der Spuk vorbei.

Voltaire (1694-1778) hat das so formuliert: „Die Kunst der Medizin besteht darin, den Kranken solange abzulenken, bis die Natur die Krankheit geheilt hat“.

Neben der Erklärung der scheinbaren Wirksamkeit von Homöopathie liegt genau hier auch der Hase im Pfeffer beim Placebo-Effekt. Als solchen bezeichnen wir die Verbesserung der Symptome mit einem Scheinmedikament oder einer Scheinprozedur. Die wird, in den *guten* Studien, randomisiert kontrolliert und verblindet mit dem echten Wirkstoff oder Prinzip („Verum“) verglichen. Dummerweise fehlt aber in fast allen randomisiert kontrollierten Studien eine echte Kontrollgruppe! Nämlich eine, die überhaupt keine Behandlung erhält. Nur im Vergleich mit dieser könnte man überhaupt von einem Placebo-Effekt sprechen. Nur im Vergleich mit einer solchen Kontrollgruppe ließe sich klären, wie sich die Krankheit natürlich, also ohne Behandlung entwickelt – und ob Verum- und Placebogruppe überhaupt einen davon abweichenden Verlauf nehmen.

Zum Glück gibt es aber auch solche Studien. Und aus diesen wissen wir, dass der natürliche Verlauf der meisten Erkrankungen fluktuierend ist – und in der überwiegenden Mehrzahl am Höhepunkt der Symptome behandelt wird. An dem Punkt also, wo es ganz natürlicherweise wieder besser wird. Und von hier ab funktioniert Placebo in der Regel *nicht* oder *kaum* – Stichwort „Schmerz, Übelkeit, Stimmung“ – besser als der natürliche Verlauf. Wenig Psychosomatik, viel statistisches Artefakt.

Etwas allgemeiner ausgedrückt kann ein Vergleich innerhalb einer Gruppe zwar zeigen, ob es einem Patienten besser oder schlechter geht – aber nicht, ob und in welchem Ausmaß das auf die Behandlung zurückzuführen ist.

Es kommt aber noch dicker. Die Regression zum Mittelwert versteckt sich in fast allen klinischen Studien und führt dort zur Überschätzung des Behandlungseffektes, egal ob Verum oder Placebo.

Nehmen wir als Beispiel eine Studie, die ein Blutdruck-senkendes Medikament testet. In die Studie wird man aufgenommen, wenn man einen Blutdruck hat, der einen gewissen Wert überschreitet. Rein aufgrund der statistischen Fluktuation werden beim Blutdruck-

messen innerhalb einer Gruppe von Menschen immer welche dabei sein, die bei der Messung einen erhöhten Blutdruck haben, aber keine Hypertoniker sind. Schon bei der nächsten Messung wäre der Wert wieder normal: Regression zum Mittelwert!

Diese Menschen würden aber als Studienteilnehmer aufgenommen, ihr Blutdruckwert vor Behandlung in die Bestimmung des Mittelwerts der Gesamtgruppe eingehen. Nun wird behandelt, die Messung wird wiederholt – und der Mittelwert in der Gesamtgruppe ist jetzt niedriger als vor Gabe des Medikaments. Zwangsläufig wird der Effekt des Medikaments jetzt überschätzt werden, da ja auch die ‚Patienten‘ wieder mitgemessen werden, die gar keinen Hypertonus haben und deren Mittelwert jetzt regrediert ist (ausführliches Beispiel mit Zahlen bei Senn S., *Significance* 8:124-26).

Das wäre alles kein Problem, wenn man jetzt eine echte Kontrollgruppe hätte – also Unbehandelte! Denn auch dort würde man den erniedrigten Blutdruck finden, aber vielleicht nicht so stark wie in der Verum-Gruppe. Leider ist dieser Vergleich aber bei den wenigsten Studien möglich, da eine unbehandelte Gruppe schlichtweg fehlt. In den Studien, in denen eine unbehandelte Gruppe mitge-

führt wurde, fand man keinen Placebo-Effekt – oder allenfalls in geringer Ausprägung bei subjektiven Symptomen wie Schmerz oder Befinden! Was für unser Beispiel heißt: Nicht im Blutdruck.

Vielleicht arbeiten Sie selbst ja mit Zellkulturen oder mit Ratten – und werden deshalb sagen: „Interessant, aber glücklicherweise führe ich ja immer eine Gruppe ohne Behandlung mit. Geht mich also gar nichts an.“

„Vorsicht!“, halte ich jedoch als Narr dagegen. Denn die Regression zum Mittelwert gilt natürlich nicht nur für individuelle Werte, sondern auch für die Ergebnisse von ganzen Studien. Insbesondere wenn sie auf kleinen Fallzahlen beruhen und daher eine hohe Varianz haben, sowie gleichsam über niedrige statistische Power und wenig stringente Signifikanzniveaus von fünf Prozent verfügen. Also die meisten Studien.

Stellen Sie sich also vor, sie machen ein Experiment. Wie immer mit $n=8$. Sie finden einen Effekt, und der ist statistisch signifikant – sagen wir $p<0.03$. Sie sind glücklich. Sie machen noch ein paar andere Experimente für die Studie und schreiben dann das Paper, das den Effekt beschreibt. Wir gratulieren!

Was aber wäre, wenn der eben signifikante Effekt ein falsch-positiver gewesen ist? Und eine Wiederholung des Experiments den Mittelwert in Richtung eines Null-Effektes korrigiert hätte? Also zum Mittelwert regrediert wäre? Durch unsere Fetischisierung von positiven und insbesondere spektakulären (das

»Es ist ziemlich sicher, dass wir häufig falsch-positive Befunde in die Welt hinaus posaunen.«

heißt: *a priori* unwahrscheinlichen) Befunden ist es ziemlich sicher, dass wir häufig falsch-positiven Befunden aufsitzen und diese in die Welt hinaus posaunen.

Das Problem wäre leicht lösbar, aber die Lösung leider wenig populär: Größere Fallzahlen, ausreichende Power, stringente Signifikanzniveaus, Replikationen sowie Publikation auch der negativen und neutralen Resultate. *Good bye, Nature-Paper!* (Siehe hierzu auch den „Wissenschaftsnarr“ in *Laborjournal* 4/2017: 24-25)

Möglicherweise war das alles zu starker Tobak für Sie, und ein bisschen zu viel Mythen-Kritik in weniger als 8.000 Zeichen. Sollten Sie allerdings hinreichend verunsichert sein, um sich noch den ein oder anderen ausführlicheren Artikel zum Thema zu Gemüte führen zu wollen, so finden Sie diese wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

leitet die Experimentelle Neurologie an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des 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.

Draußen kühl?



Drinnen cool!

Ganz frisch seit
1. Januar

” LABORJOURNAL
online

laborjournal.de

Frisch erforscht

» Feinschmecker, die mit großer Geste ein Tröpfchen Trüffelöl über ein Salatblatt träufeln, haben dabei wohl vor Augen, wie piemontesische Trüffelschweine im Morgennebel die seltene Knolle aufgestöbert haben, deren Aroma in das sündteure Öl eingeflossen ist. Die Realität ist oft profaner, wie ein bayerisch-hessisches Team um **Richard Splivallo** von der Goethe-Universität Frankfurt und Münchner Helmholtz-Forscher im *Journal Food Control* berichten (87: 9-16). Trüffelaroma kann nämlich im Labor synthetisiert werden, der typische Geruch beruht im Wesentlichen auf vier bis sechs Molekülen. Feine Nasen überzeugt das nicht unbedingt, zu wenig komplex sei der Nachbau aus dem Chemiekasten. Dem Etikettenschwindel sind trotzdem Tür und Tor geöffnet: Die Chemiker fanden Hinweise, dass einige Trüffelöle mit vermeintlich natürlichem Aroma nicht komplexer waren als synthetisches Trüffelaroma – was wohl darauf hindeutet, dass nicht immer teurer Trüffel aus dem Piemont, sondern gelegentlich schnöde Laborchemie für teures Geld verkauft wird.

» Ebolaviren benutzen ein Multifunktionsstool, um ihr Erbgut zu vermehren und ihre Gene in Proteine zu übersetzen: das vireneigene Protein VP30, das je nach Phosphorylierungsstatus verschiedene Tätigkeiten im Vermehrungszyklus des Virus ausüben kann. Die für das Umschalten zwischen den verschiedenen Funktionen nötige Phosphatase bringt das Virus aber nicht mit. Vielmehr rekrutiert das Ebolavirus das Wirtsenzym PP2A-B56 für diesen Zweck. Der Geiselnehmer ist wiederum ein weiteres Virusprotein, das Nucleoprotein NP, das an PP2A-B56 andocken kann. Marburger Virologen um **Stephan Becker** sowie Biochemiker aus Dänemark und Irland bastelten nun einen Inhibitor, der um die Andockstelle der Phosphatase konkurriert (*Mol. Cell* 69:136-45). Die Virologen konnten so die Vermehrung des Ebolavirus erheblich verlangsamen – vielleicht wird daraus in Zukunft ein neuer therapeutischer Ansatz.

Hans Zauner

Leipzig

Giftfliegen

Raubfliegen (*Asilidae*) erbeuten Insekten, die größer sind als sie selbst, zum Beispiel Libellen oder Grashüpfer. Die Räuber setzen auf Gifte aus eigener Herstellung, um ihre Opfer zu lähmen. **Björn Marcus von Reumont** von der Uni Leipzig hat zusammen mit Kollegen aus mehreren Ländern die Toxine zweier Raubfliegenarten analysiert und sich angesehen, wie das Gift in den Körper der Beutetiere gelangt (*Toxins* 10, 29). Transkriptom- und Proteom-Analysen der Giftcocktails zeigten dem Leipziger Toxikologen, dass er es mit zum Teil bisher unbekanntem Proteinen und Peptiden zu tun hatte, die die Forscher „Asilidine“ taufen. Die neurotoxische Wirkung eines dieser Gifte konnten die Forscher im Detail nachweisen. Jenseits all der Omics-Datensammelei schauten sich die Forscher auch den Apparat an, der das Gift in den Beutekörper pumpt – und griffen dabei auf modernste *Imaging*-Technik zurück: Drei Tage und Nächte verbrachten die Raubfliegenexperten am Synchrotron des Schweizer Paul Scherrer Instituts, um Daten für hochauflösende Computertomographie zu gewinnen. Eine wichtige Erkenntnis der Detailaufnahmen: Die Raubfliegen jagen durch Ringmuskulaturen und Pumpen das Gift in ihre Opfer.

Raubfliege
Eutolmus rufibarbis
(Foto: Rainer Altenkamp)



Klosterneuburg

Destruktive Desinfektion

Das enge Zusammenleben und die klimatischen Bedingungen im Ameisennest begünstigen Pilzinfektionen, die innerhalb kürzester Zeit die ganze Kolonie vernichten können. Die Evolution hat aber angeborene Verhaltensweisen hervorgebracht, mit denen die Ameisen sich schützen – zum Beispiel vorbeugende Hygiene.

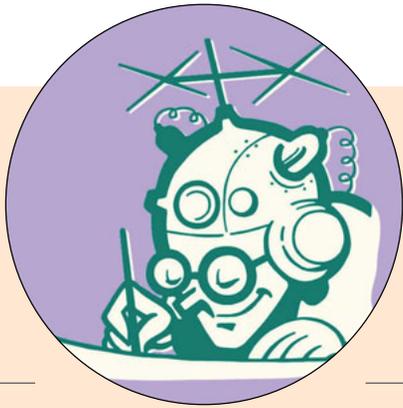
Aber trotz peinlicher Sauberkeit passiert es gelegentlich, dass sich Larven und adulte Tiere einen gefährlichen Pilz einfangen. Pech für die Betroffenen, denn Ameisen sind radikal: Zum Schutz der Kolonie töten sie befallene Tiere und unterbrechen so die Infektionsspirale. Die Ameisen erkennen infizierte Mitbewohner an chemischen Signalen, wie Forscher um **Sylvia Cremer** und **Christopher Pull** vom *Institute of Science and Technology Austria* (IST) in Klosterneuburg in *eLife* berichten (doi: 10.7554/eLife.32073). Beteiligt waren auch Kollaborationspartner von der *University of London* und der Universität Würzburg. Die Autoren nennen das radikale Vorgehen der Ameisen „destruktive Desinfektion“ und es erinnert sie an das Immunsystem der Wirbeltiere. „Die Fähigkeit, schädliche Elemente zu entdecken und zu zerstören, war wahrscheinlich für die Evolution von mehrzelligen aus einzelligen Organismen sowie von Superorganismen aus einzelnen Tieren nötig“, erklärt Sylvia Cremer.

Hans Zauner

Freiburg

Licht und Schatten

Wie „merken“ Pflanzen, dass die Tage länger oder kürzer werden – und dass es somit zum Beispiel an der Zeit ist, die Samenkeimung einzuleiten? Klar ist: Ohne das Photorezeptorprotein Phytochrom B können Pflanzen wie die Ackerschmalwand nicht vernünftig auf Lichtreize reagieren. Phytochrome können aktiv oder inaktiv sein, mit jeweils verschiedenen Absorptionspeaks, und diese Zustände gehen lichtgesteuert ineinander über. Daneben gibt es aber auch die „Dunkelreversion“, wenn also Phytochrom B lichtunabhängig von der aktiven Form in den inaktiven Zustand zurückkehrt. Die Dunkelreversion steuert letztlich, wie empfindlich die Pflanze auf Änderungen der Lichtverhältnisse reagieren kann. Freiburger Forscher um **Andreas Hiltbrunner** zeigten jetzt, dass die Geschwindigkeit der Dunkelreversion von zwei Hilfsproteinen abhängt, PCH1 und PCHL1 (*Nat Comm* 8: 2221). In *Arabidopsis*-Doppelmutanten, die kein funktionales PCH1 und PCHL1 herstellen, läuft die lichtunabhängige Inaktivierung erheblich schneller ab als im Wildtyp. Über Signalwege sind die beiden neu entdeckten Modifikatoren an die Phytochrom-B-Aktivität gekoppelt. Die Pflanzen können so das Feintuning der Dunkelreversion anpassen.



Schöne Biologie

Gene sind überschätzt...

... – zumindest, wenn man sie ganz für sich und in ihrer Gesamtheit betrachtet.

Eigentlich war das schon klar, als sich herausstellte, dass sich in unseren Zellkernen gerade mal etwa 21.000 kodierende Gene tummeln. Sogar einige Einzeller haben mehr – beispielsweise *Tetrahymena thermophila* 27.000, *Paramecium tetraurelia* knapp 40.000 oder *Trichomonas vaginalis* gar fast 60.000.

Dass wir dennoch deutlich komplexer daherkommen, verdanken wir – wie wir mittlerweile wissen – vielmehr der Tatsache, dass wir absolute Weltmeister in der multiplen Nutzung unserer Gene sind. Durch alle möglichen Tricks und Kniffe machen unsere Zellen aus so manchem Gen zahlreiche verschiedene Produkte, die zuweilen auch ganz verschiedene Funktionen erfüllen.

Möglichst viele Gene zu haben, ist also ganz offensichtlich nicht das Nonplusultra. Dafür spricht auch ein anderer klarer Trend in der Evolution: Gene schnellstmöglich aus dem Genom zu schmeißen, wenn man sie nicht mehr braucht. Wir hatten schon viele Beispiele dafür an dieser Stelle: Organismen, die von der freien zur parasitären Lebensweise wechseln und ruckzuck jede Menge Gene für nun nicht mehr benötigte Stoffwechselwege eliminieren; oder Fische, die in dunkle Höhlen umziehen und zügig die Gene für Augenbildung und -ausstattung verlieren. Und auch das neueste Beispiel zeigt diesen Trend ganz klar: Nematoden, die irgendwann in der Evolution auf Zwittertum und Selbstbefruchtung umgestiegen sind und heute ganze 7.000 Gene weniger haben als ihre nächsten zweigeschlechtlichen Verwandten (*Science* 359:55-61).

Gene zu unterhalten scheint die Zelle einen hohen Preis zu kosten – sodass sie offenbar für jeden Einzelfall stetig kalkuliert, ob sich der Stoffwechsel-Aufwand tatsächlich lohnt. Und falls nicht: Ex und hopp!

Nach einem frischen Paper der beiden US-Biologen Kevin Simonin und Adam Roddy soll sogar der grandiose Siegeszug der

Bedecktsamer beziehungsweise Angiospermen vor allem auf solch einer radikalen Genomverkleinerung beruhen (*PLoS Biology* 16(1): e2003706).

Das klingt erstmal paradox. Schließlich war das Auftauchen der ersten Angiospermen vor etwa 100 Millionen Jahren zunächst einmal dadurch geprägt, dass ihre Pflanzen-Vorfahren zuvor in mehreren Linien ihr komplettes Genom dupliziert hatten. Mit dieser enormen Masse an Extra-Genen waren sie plötzlich in der Lage, schnell und uneingeschränkt neue Funktionen zu entwickeln und sich ungewöhnlich breit zu diversifizieren. Der Nachteil war jedoch laut den Autoren, dass die große Menge an genetischem Material den Pflanzen auch umgehend eine enorme physiologische Last auflud. Umso höher war der Druck, ungebrauchte Sequenzen schnellstmöglich wieder zu entfernen. Konnten sie nicht schnell genug eine positive Kosten-Nutzen-Bilanz vorweisen, waren sie daher bald wieder weg.

Folgerichtig hatten die ersten Angiospermen nach den Analysen von Simonin und Roddy auch tatsächlich eher kleine Genome. Das ganze Verdoppeln und Ausmisten muss daher zuvor und innerhalb evolutionsgeschichtlich ziemlich kurzer Zeit von-statten gegangen sein. Und dies offenbar mit klarem Vorteil für die besten „Ausmister“.

Die Autoren sehen explizit darin den entscheidenden Schlüssel für den Erfolg, dass die Angiospermen heute 90 Prozent aller Landpflanzen auf Erden ausmachen. Denn im Gegensatz zu den „Großgenom-Pflanzen“, von denen sie sich abspalteten, konnten sie mit weniger DNA damals auch kleinere Zellen produzieren. Was wiederum die Möglichkeit bot, mehr Zellen in die Blätter zu packen und deutlich effizientere Photosynthese zu betreiben.

Spätestens damit waren die Angiospermen klar im Vorteil. Und dies nur, weil sie radikal unnütze Gene rausgeschmissen hatten.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal
25. Jahrgang | Heft 1-2/2018

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer †
und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
Fax. +49-761-3 57 38
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,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 881)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

udigobbo@iStock & Studiograndoest@
iStock, Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Julia Eckhoff, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Sigrid März, Andrea Pitzschke, Mario
Rembold, Chris Schlag, Larissa Tetsch,
Annette Tietz, Hans Zauner

Bankverbindung:

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

Algen aufgepasst

JENA: Mikroben attackieren sich, Botaniker schauen tatenlos zu – und entdecken dabei eine neue chemische Kriegsführung. Die Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* führt einen aussichtslosen Kampf gegen Bakterien der Art *Pseudomonas protegens*. Mit einem speziellen Lipopeptid zwingen die Prokaryoten ihre Konkurrenten in die Knie.

Pseudomonas protegens ist erbarmungslos. Treffen die zwei Mikrometer kleinen gramnegativen Bakterien auf die rund fünfmal größeren Grünalgen der Art *Chlamydomonas reinhardtii*, kommt es zum Kampf. Bei diesem bedrängen die Prokaryoten die eukaryotischen Zellen in Scharen und kesseln sie ein. *Chlamydomonas* hat keine Chance zu entkommen und stirbt.

Dieses makabre Schauspiel fasziniert eine Gruppe Wissenschaftler ganz besonders: Die Botaniker, Biochemiker und Naturstoffchemiker der Friedrich-Schiller-Universität Jena und des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI), ebenfalls in Jena. Im Rahmen des Son-

„Mikroalgen wie *Chlamydomonas* sind ökologisch sehr wertvoll“, stellt Sasso klar. „Sie tragen einen wichtigen Teil zur globalen CO₂-Fixierung bei und stehen als photosynthetische Mikroorganismen am Anfang der Nahrungskette.“ Trotz ihrer Bedeutung wissen Forscher allerdings recht wenig über die Wechselwirkungen zwischen den winzigen Einzelnern und anderen Mikroorganismen.

Mikroben-WG

Grund genug, für die Jenaer Botaniker genauer zu schauen, mit wem *C. reinhardtii* zusammenlebt. „Man findet *Chlamydomonas* auch in Deutschland zum Beispiel in Bö-

gativen Bakterien *Flavobacterium johnsoniae* und *Xanthomonas campestris*, gut verstanden, schien die WG mit *Pseudomonas protegens* weniger zu harmonisieren: *P. protegens* hatte offensichtlich Stress mit den Chlamydomonaden und behinderte ihr Wachstum beträchtlich.

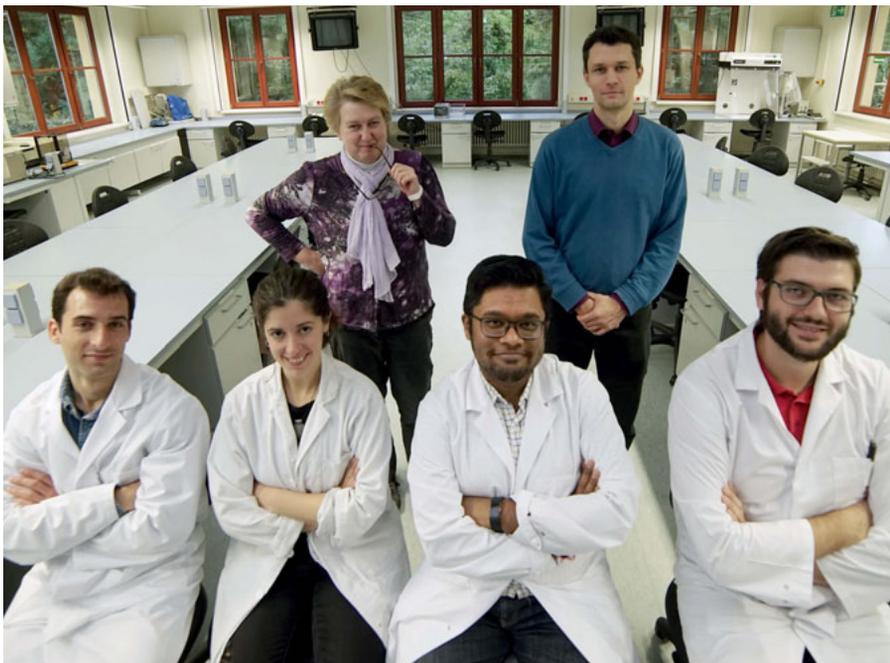
Mit dem Mikroskop verfolgten Erstautor Prasad Aiyar *et al.* den Streit live mit. Zu Beginn des Experiments befanden sich die Grünalgen alleine auf einem Objektträger und schwammen quickelebendig umher. Nach kurzer Zeit fluteten die Jenaer das Slide mit einer Pseudomonaden-Suspension – und der Seelenfriede war dahin. Innerhalb kürzester Zeit hatten die Bakterien die Grünalgen umschwärmt und nach zwei Minuten vollständig eingekesselt. Im weiteren Verlauf beobachteten die Botaniker, dass sich *Chlamydomonas* immer weniger bewegen konnte, bis die Zellen schließlich komplett regungslos in der Suspension umhertrieben. Auch die Morphologie von *C. reinhardtii* hatte sich stark verändert: Die eigentlich ovalen Einzeller waren rundlich angeschwollen, und das Innere der Zelle war granuliert. „Ihr Aussehen deutete darauf hin, dass die Zellen tot waren“, erklärt Sasso.

Doch was hatte *C. reinhardtii* bewegungsunfähig gemacht? „Jede *Chlamydomonas*-Zelle hat zwei Geißeln, die sie zum Schwimmen braucht“, erklärt Sasso. Die Schwimmrichtung bestimmen die Grünalgen entweder anhand photo- oder chemotaktischer Stimuli, um geeignete Lichtbedingungen oder Nährstoffe zu finden. Die Geißeln sind jedoch die Achilles-Ferse der Algen – ohne sie sind sie hilflos.

Bei genauerem Hinsehen erblickten die Botaniker auf den Mikroskop-Aufnahmen den Grund für die Bewegungslosigkeit: Nach Behandlung mit der Pseudomonaden-Suspension trieben im Medium neben den Algen fadenähnliche Strukturen – die Chlamydomonaden hatten ihre Geißeln abgeworfen. *P. protegens* musste die Schwachstelle „entdeckt“ haben.

Chemische Waffe

Eine Analyse per Massenspektrometrie identifizierte die Tatwaffe: Die Prokaryoten sezernierten das bakterielle Lipopeptid Orfamid A. Selbst Versuche mit Medium ohne Bakterien aber mit supplementiertem Orfamid A ließen *Chlamydomonas* erlahmen. Doch



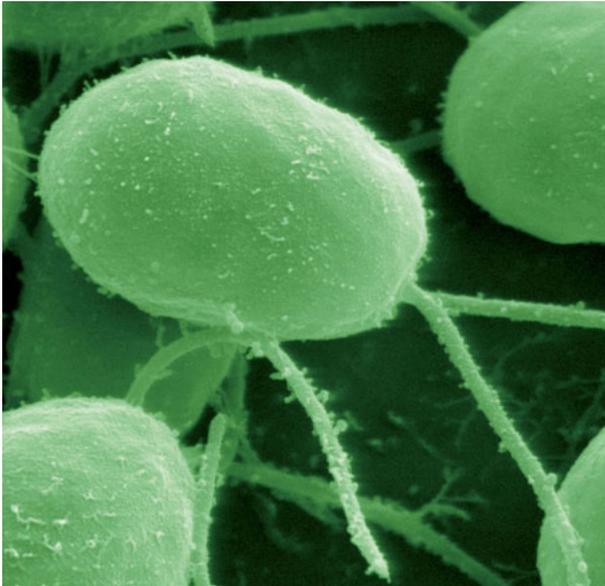
Jenaer Forschergruppe um Maria Mittag und Severin Sasso (beide hinten) mit Erstautor Prasad Aiyar (zweiter von rechts)

(Foto: Jan-Peter Kasper/FSU)

derforschungsbereichs „Chemische Mediatoren in komplexen Biosystemen“ knöpften sich Maria Mittag, Severin Sasso und Christian Hertweck unter anderem die Grünalge *C. reinhardtii* vor, um einen Einblick in ihre Nachbarschaftsverhältnisse zu ergattern. Ihre Ergebnisse publizierte die Gruppe kürzlich in *Nature Communications* (8: 1756). Aber was macht den Phytoflagellaten für die Forschung so interessant?

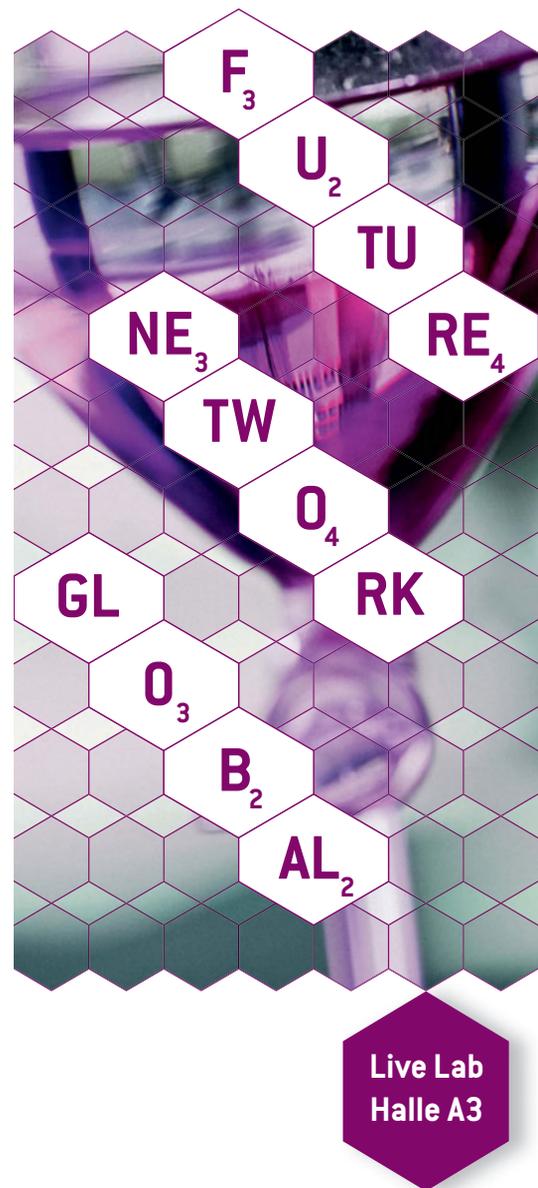
den und Äckern“, weiß Sasso. Habitate also, die auch von unzähligen Bakterienarten bewohnt werden. In ersten Experimenten schafften es jedoch nur drei Kandidaten in die engere Auswahl und durften sich mit den Algen für drei Tage eine Petrischale teilen.

Der wesentlich kürzere und stilvollere Versuch à la „Big Brother“ funktionierte leider nicht für alle Beteiligten. Während sich die Grünalgen mit zwei Kandidaten, den gramne-



Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme von *Chlamydomonas reinhardtii*. Verlieren die Grünalgen ihre Geißeln, sind sie den Attacken von *Pseudomonas protegens* hilflos ausgeliefert.

Foto: Dartmouth College



was bewirkte das zyklische Lipopeptid in der Grünalgen-Zelle?

Um das herauszufinden, etablierten Sasso und Co. einen Aequorin-Reporter-Stamm in *C. reinhardtii*. Dieser produziert im Cytosol das Photoprotein Aequorin, welches in Abhängigkeit der dortigen Calcium-Konzentration leuchtet. Und tatsächlich: *Pseudomonas* und Orfamid A alleine lösten in *Chlamydomonas* ein Calcium-Signal aus. „Calcium ist in vielen Organismen für Signal- und Stoffwechselwege unabdingbar“, erklärt Sasso. Bestimmte Calcium-Signale in *Chlamydomonas* führen jedoch dazu, dass die Algen deflagellieren. „Das legt die Vermutung nahe, dass die Bakterien Orfamid A als chemische Waffe einsetzen, um die Algen zu lähmen“, so Sasso.

Über welchen Weg das Calcium in die Zelle gelangt, wissen die Jenaer noch nicht ganz genau. „Anfangs vermuteten wir, dass Orfamid A Löcher in die Zellmembran schlägt“, meint Sasso. Doch Versuche mit dem Farbstoff Evans Blue hatten gezeigt, dass es Orfamid A nicht schaffte, in kurzer Zeit für den Farbstoff ausreichend große Löcher zu generieren. „Das schließt aber nicht aus, dass Orfamid A möglicherweise für kleinere Löcher verantwortlich ist“, verdeutlicht Sasso.

Eine andere Möglichkeit für Calcium, in die Zelle zu gelangen, sei laut Sasso der Einstrom über Calcium-Kanäle in der Plasmamembran. Um dies zu testen, behandelten die Botaniker *Chlamydomonas* mit dem Calcium-Kanal-Inhibitor Lanthan. Das Aequorin-Signal zeigte: In Gegenwart des Inhibitors löste Orfamid A praktisch kein Calcium-Signal aus. „Zusammengefasst deuten die Daten darauf hin, dass Orfamid A direkt oder indirekt zur Öffnung eines Calcium-Kanals führt“, schließt Sasso.

Ein weiteres Indiz ist, dass Orfamid A spezifisch Algen der Klasse *Chlorophyceae* bewegungsunfähig macht, zu der auch *Chlamy-*

domonas gehört. „Dieser Effekt gibt Grund zur Annahme, dass Orfamid A an einen Calcium-Kanal oder eine andere Membrankomponente bindet, die nur in der Klasse der *Chlorophyceae* vorkommt“, erläutert Sasso die aktuelle Hypothese des Jenaer Teams. „Doch dafür sind noch weitere Arbeiten notwendig.“

Wozu die Attacke?

Aber was bringt *Pseudomonas* der Angriff? Das fragten sich auch die Botaniker und setzten die Prokaryoten auf Diät. „Im Medium mit reduzierten Nährstoffen konnten die Bakterien besser wachsen, wenn *Chlamydomonas* zugesetzt war“, erzählt Sasso. So kann sich *Pseudomonas* also an den Grünalgen bedienen, sollten die Spurenelemente knapp werden. Wie genau, wissen die Botaniker nicht.

Sie vermuten, dass die Algen-Zelle nach ihrem Tod Nährstoffe ins Medium abgibt. Befinden sich die Prokaryoten in einer Umgebung voller Spurenelemente, ist das jedoch noch lange kein Grund, die Algen zu verschonen: „*Pseudomonas* hemmt und tötet *Chlamydomonas* letztendlich, egal wie viele Nährstoffe vorhanden sind“, stellt Sasso klar. Erbarmungslos.

In Zukunft möchten sich die Botaniker auch den anderen chemischen Mediatoren widmen, die an der Wechselwirkung beteiligt sind und herausfinden, welchen Einfluss sie auf *Chlamydomonas* haben. „Unsere Versuche mit Orfamid A-Mutanten deuten darauf hin, dass noch weitere Substanzen eine Rolle spielen“, vermutet Sasso. Denn *Pseudomonas*, die keine Orfamide produzieren konnten, hemmten das Wachstum der *Chlamydomonas* ebenfalls – allerdings in abgeschwächter Form.

Im Jenaer Labor gibt es also noch reichlich Arbeit, sodass es Mittag und Co. wohl kaum langweilig wird.

Juliet Merz

The World's No. 1

Auf der weltweit größten Labormesse finden Sie alle Produkte und Lösungen für Ihr Industrie- und Forschungslabor.

Die wissenschaftlich hochkarätige analytica conference, Weltneuheiten, Produktpremieren, einzigartige Live Labs, Sonderschauen, Foren und Fokustage warten auf Sie!

10.–13. April 2018 | analytica
10.–12. April 2018 | analytica conference

26. Internationale Leitmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica conference

www.analytica.de



analytica

Wege aus der Sackgasse

GIESSEN: Auch Bakterien geraten gelegentlich in eine Sackgasse. Glücklicherweise können einige ihre Flagellen dazu nutzen, sich aus dieser misslichen Lage zu befreien.

Wer kennt das nicht? Längst nicht alle Wege führen zum Ziel – und so steht man plötzlich mit dem Gesicht zur Wand, ob bildlich oder buchstäblich, und muss feststellen, dass man sich in eine Sackgasse manövriert hat.

Auch Bakterien geht es manchmal so – zumindest, wenn sie sich in einer strukturierten Umgebung bewegen, die aus Sedimenten, Geweben oder Schleimschichten besteht.

Um vom Fleck zu kommen, nutzen viele Bakterien Flagellen, mit denen sie schwimmen und über Substrate kriechen können. Die Zellanhänge sind lange, in der Zellmembran verankerte Fäden (Filamente), die im Wesentlichen aus dem Protein Flagellin bestehen. Das Filament selbst ist unbeweglich und wird durch einen Motor an der Flagellenbasis angetrieben, wodurch sich die Flagelle wie ein Propeller entweder im oder gegen den Uhrzeigersinn dreht. „Die bakterielle Flagelle hat die Form einer Helix, die rechts- beziehungsweise linksgängig vorliegen kann“, erklärt Kai Thormann, der mit seinem Team an der Justus-Liebig-Universität Gießen entdeckt hat, wie sich manche Bakterien aus einer Sackgasse befrei-

richia coli, legen sich die über die Zelloberfläche verteilten, linksgängig gedrehten Flagellen bei einer Drehung gegen den Uhrzeigersinn zu einem Bündel zusammen. Dieses schiebt die Zelle vorwärts. Bei einem Wechsel der Drehrichtung verändert sich auch die Windungsrichtung der Filamente und das Flagellenbündel fällt auseinander. Als Folge davon bewegt sich das Bakterium auf der Stelle, taumelt und ändert dabei zufällig die Bewegungsrichtung. Sobald die Drehrichtung der Flagellen erneut auf „Gegen-den-Uhrzeigersinn“ umschaltet, schwimmt die Zelle wieder vorwärts, jetzt mit großer Wahrscheinlichkeit in eine andere Richtung als zuvor.

Gleiche Windungsrichtung

Bei Bakterien, die nur an einem Zellpol flagelliert sind, verändert sich die Windungsrichtung der Flagelle in der Regel nicht mit der Drehrichtung. So ist es auch bei Vertretern der Gattung *Shewanella*, Gamma-Proteobakterien (und damit Verwandten von *E. coli*), die im Sediment vorkommen und schon seit Thor-

‚Gegen-den-Uhrzeigersinn‘ wird der zunächst langgezogene Haken auf einmal komprimiert und knickt ein. Dadurch dreht sich der Zellkörper, und die Zelle schwimmt in einer anderen Richtung weiter“, erklärt der Gießener Mikrobiologe. „Das heißt, dass aus einer ‚Fehlfunktion‘, der Instabilität der Flagelle, eine neue Funktion geworden ist.“

Die meisten Versuche zum bakteriellen Schwimmverhalten finden im flüssigen Medium statt, doch *Shewanella* lebt wie viele andere Bakterien in porösen Sedimenten voller Sackgassen. Um herauszufinden, wie sich das Bakterium verhält, wenn es feststeckt, haben die Wissenschaftler eine solche Umgebung nachgebaut. Dazu belegten sie eine unebene Agarosefläche mit einem Deckgläschen. Dazwischen bildeten sich feinste Spalten, in die sich *Shewanella putrefaciens* verirren konnte. Das Filament der polaren Flagelle wurde fluoreszenzmarkiert, sodass die Bewegung mit Hochgeschwindigkeitsmikroskopie aufgezeichnet werden konnte.

Wie erwartet, schwammen die Bakterien vorwärts, wenn die Flagelle gegen den Uhr-



Fanden eine bisher unbekannte schraubenförmige Bewegung der Flagellen von *Shewanella putrefaciens*: Bruno Eckhardt, Marco Kühn und Kai Thormann (v.l.n.r.)

Foto: Larissa Tetsch

en (PNAS 114: 6340-5). „Je nachdem, in welche Richtung eine solche Helix dreht, schiebt oder zieht sie die Zelle durch eine Flüssigkeit – wie eine archimedische Schraube.“

Abhängig von der Art der Flagellierung, also der Anordnung der Flagellen auf dem Zellkörper, gibt es verschiedene bakterielle Fortbewegungsweisen. Bei dem Paradebeispiel für schwimmende Bakterien, *Esche-*

manns Postdoktorandenzeit zu dessen Forschungsobjekten gehören.

Da es bei *Shewanella* kein Flagellenbündel gibt, das auseinanderfallen kann, kommt die Richtungsänderung anders zustande: „Um die Richtung effektiv wechseln zu können, ist diesmal die Hakenstruktur instabil, die das Filament mit dem Motor verbindet. Beim Wechsel der Drehrichtung von ‚Im-Uhrzeigersinn‘ auf

zeigersinn rotierte, und rückwärts, wenn sie sich im Uhrzeigersinn drehte. In einer Sackgasse rotierte die Flagelle, ohne dass sich das Bakterium von der Stelle rührte. Um sich aus dieser Lage zu befreien, schalteten die Prokaryoten zuerst zwischen den beiden Drehrichtungen hin und her. Brachte das nichts, zeigten sie eine zuvor noch nie beobachtete Verhaltensweise: Die Flagelle „klappte um“

und umwickelte die Bakterienzelle. Sie rotierte dann als größere Helix um die Zelle herum, wodurch letztere nach hinten aus der Sackgasse heraus geschoben wurde. „Diese ‚schraubenartige‘ Bewegung des Filaments um die Zelle herum könnte man mit einer Schraube im Holz oder einem Korkenzieher vergleichen“, so Thormann.

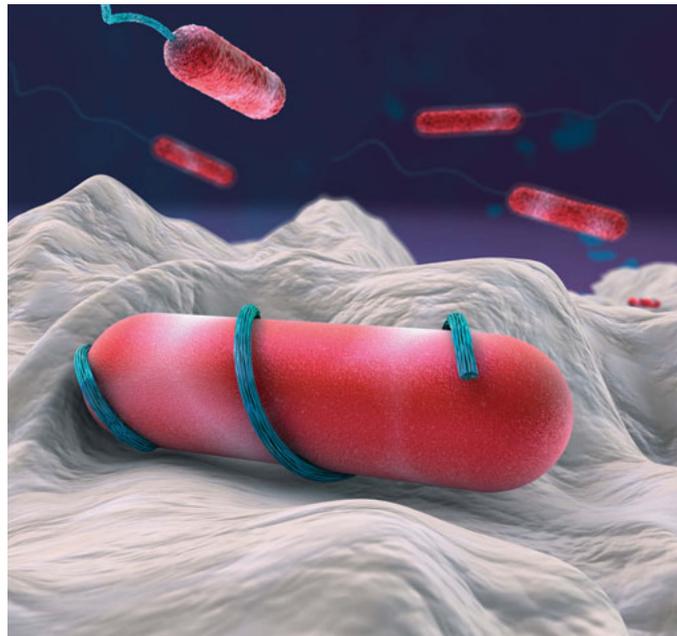
Bakterielle Schraube

Um zu erklären, wie diese Bewegung zustande kommt, fokussierten sich die Mikrobiologen auf die Kräfte, die auf die Flagelle wirken, und holten sich Unterstützung vom Physiker Bruno Eckhardt, der an der Philipps-Universität Marburg die Arbeitsgruppe „Komplexe Systeme“ leitet. Der Kontakt wurde von einem gemeinsamen Marburger Kooperationspartner, Gert Bange, vermittelt. Den Physikern gelang es, die Entstehung und Funktionsweise der „bakteriellen Schraube“ am Computer nachzubilden.

„Ein schöner Teil der Geschichte ergibt sich aus dem Zusammenspiel zwischen Biologie und Physik“, ist Thormann überzeugt. Die Bildung der Schraube erklärt er anschaulich durch einen Vergleich der Flagelle mit einem Telefonkabel. „Dreht man das Kabel in Richtung der Helix, macht man diese kleiner, das ganze bleibt stabil. Dreht man diese halbwegs steife Helix aber auf, bildet sich in der Nähe der Finger sofort eine größere Schlaufe und die ganze Kabelhelix wird nach unten gezogen. Genau das passiert bei *Shewanella*, wenn der Zellkörper feststeckt.“

Unterschiedliche Kräfte

Auf das Bakterium angewendet, sieht das in etwa folgendermaßen aus: In der Sackgasse rotiert die Flagelle zuerst gegen den Uhrzeigersinn und bewegt sich seitwärts, wenn die Drehkräfte zu groß werden. Verändert die Zelle die Drehrichtung der Flagelle von „Gegen-den-Uhrzeigersinn“ zu „Im-Uhrzeigersinn“, wirken Scherkräfte. Diese werden normalerweise aufgefangen, indem der Zellkörper in Gegenrichtung rotiert. Steckt das Bakterium irgendwo fest, ist diese Gegenrotation nicht mehr möglich, sodass bei einer Rotation der linksgängigen Helix im Uhrzeigersinn die Drehkräfte sehr groß werden. Ein Umschalten der Drehrichtung führt deshalb dazu, dass die Fla-



Hat sich das Bakterium *Shewanella putrefaciens* im Schlamm festgefahren, befreit es sich mit einer schraubenförmigen Rotation der Flagelle.

Foto: Bruno Eckhardt & Kai Thormann

gelle unten am Filament instabil wird und eine Rechtsgängigkeit induziert.

„Anders als bei der Knick-Instabilität, die zur Richtungsänderung beim Vorwärtsschwimmen führt und bei Kompression des Flagellums auftritt, setzt diese Instabilität ein, wenn das Flagellum unter Zug ist“, erklärt Eckhardt die besonderen Kräfteverteilungen bei der Schraubenbildung. „Durch den Zug werden die untersten Windungen der Schraube gestreckt und in Richtung der Rechtsgängigkeit gedrängt, aber bevor sich diese vollständig ausbilden kann, wird das Flagellum zur Zelle hingezogen und wickelt sich um den Zellkörper“. Thormann ergänzt: „Die Schlaufe bildet sich unten am Filament, weil dort die Kräfte am stärksten sind. Diese drücken die Schlaufe in Richtung rechtsgängig. Irgendwann werden die Kräfte zu groß, und es bildet sich die bakterielle Schraube.“ Sobald das Bakterium die Engstelle verlassen hat, ändert sich die Drehrichtung der Flagelle wieder, die Flagelle wickelt sich ab und das Bakterium schwimmt erneut vorwärts.

Synthetisches Sediment

Die Ausbildung der Schraube konnten die Wissenschaftler übrigens auch induzieren, indem sie die Viskosität des Mediums durch den Zusatz eines synthetisch hergestellten Copolymers aus Saccharose und Epichlorhydrin (Ficoll, bekannt aus dem Probenpuffer der Agarosegele) erhöhten. Vermutlich reduziert das zähflüssige Medium die Gegenbewegung des Zellkörpers und erhöht dadurch die auf die Flagelle wirkenden Drehkräfte. „Allerdings sind

zur Aufklärung der Wirkung von Ficoll noch weitere Untersuchungen erforderlich“, so Eckhardt. Überraschenderweise konnten sich die Bakterien mithilfe ihrer Schraube im Ficoll-haltigen Medium nur langsam vom Fleck bewegen. Offensichtlich benötigen sie für eine effektive Bewegung einen festen Untergrund, an dem sie sich abdrücken können.

Die Autoren sind sich sicher, dass in naher Zukunft viele weitere Beispiele der Flagellenschraube beschrieben werden: „Tatsächlich gibt es Hinweise von Kollegen, dass eine Reihe polar flagellierter Bakterien die Schraubenbildung der Flagelle zur Bewegung als eine Art ‚Bohrer‘ und zur Navigation nutzt.“

Flagellen-Bündel

Letzteres wurde kürzlich in einer Arbeit beschrieben, an der Thormann und der Erstautor der *PNAS*-Veröffentlichung über *Shewanella putrefaciens* Marco Kühn beteiligt waren (*Sci. Rep.* 7: 16771).

Sie zeigt, dass *Pseudomonas putida* mit einem ganzen Bündel polarer Flagellen eine Schraube bildet und dafür noch nicht einmal eine Sackgasse benötigt: „Unsere Kollegen aus Potsdam konnten zeigen, dass *P. putida* schon unter normalen planktonischen Bedingungen eine Schraubenbildung zum effektiven Richtungswechsel nutzt“, kommentiert Thormann die neuen Befunde. „Sowohl bei *Shewanella* als auch bei *Pseudomonas* wird durch die Instabilität der Flagelle eine weitere Funktion möglich – die bakterielle Schraube, die ihrerseits neue biologische Funktionen bietet.“

Larissa Tetsch

Arabidopsis mit Jetlag

BIELEFELD: Zellphysiologen nehmen die innere Uhr der Ackerschmalwand unter die Lupe und zeigen, dass die Hilfsuhr AtGRP7 etliche Prozesse auf Transkriptionsebene reguliert.

2017 war das Jahr der Chronobiologie: Im vergangenen Dezember nahmen die US-Amerikaner Jeffrey Hall, Michael Rosbash und Michael Young in Stockholm den Nobelpreis für Medizin/Physiologie für ihre Forschung zur inneren Uhr entgegen. Dieses universelle und hochkonservierte Phänomen steuert mannigfaltige Prozesse im lebenden Organismus und passt Einzeller sowie Menschen an den 24-Stunden- oder zirkadianen Rhythmus des irdischen Lebens an.

Erstmals erwähnt wird die innere Uhr bereits Anfang des 18. Jahrhunderts, systematisch erforscht seit den 1970er-Jahren (siehe auch das *LJ*-online-Editorial vom 02.10.17). In der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) fanden Forscher ein Genprodukt, das im 24-Stunden-Rhythmus periodisch auftaucht und ver-

schwindet (Loop), sondern auch weitere Gene rhythmisch an- und abschaltet. Die Folge sind Genprodukte, deren Mengen im Tagesverlauf oszillieren. Offensichtlich ist dies bei der Steuerung des Wach- und Schlaf-Rhythmus, vor allem, wenn ein Mensch sich zwischen den Zeitzonen bewegt (Jetlag). Aber auch die Produktion von Verdauungsenzymen oder Hormonen unterliegt der 24-Stunden-Rhythmik.

Innere Uhr von Pflanzen

Dass auch Pflanzen sich dem Diktat ihrer inneren Uhr unterwerfen, weiß Dorothee Staiger, seit 2002 Lehrstuhlinhaberin und Leiterin der Abteilung für RNA-Biologie und Molekulare Physiologie an der Universität Bielefeld. Bereits seit ihrer Zeit als Oberassistentin an

und nachts absinken. Das machen sie sogar unabhängig vom Hell-Dunkel-Wechsel“, sagt Staiger und fügt hinzu: „Bereits damals gab es die Idee einer inneren Uhr, die solche Prozesse steuert. Tatsächlich fanden Forscher auch in Pflanzenzellen Transkripte, also mRNAs, die im Tagesverlauf oszillieren.“

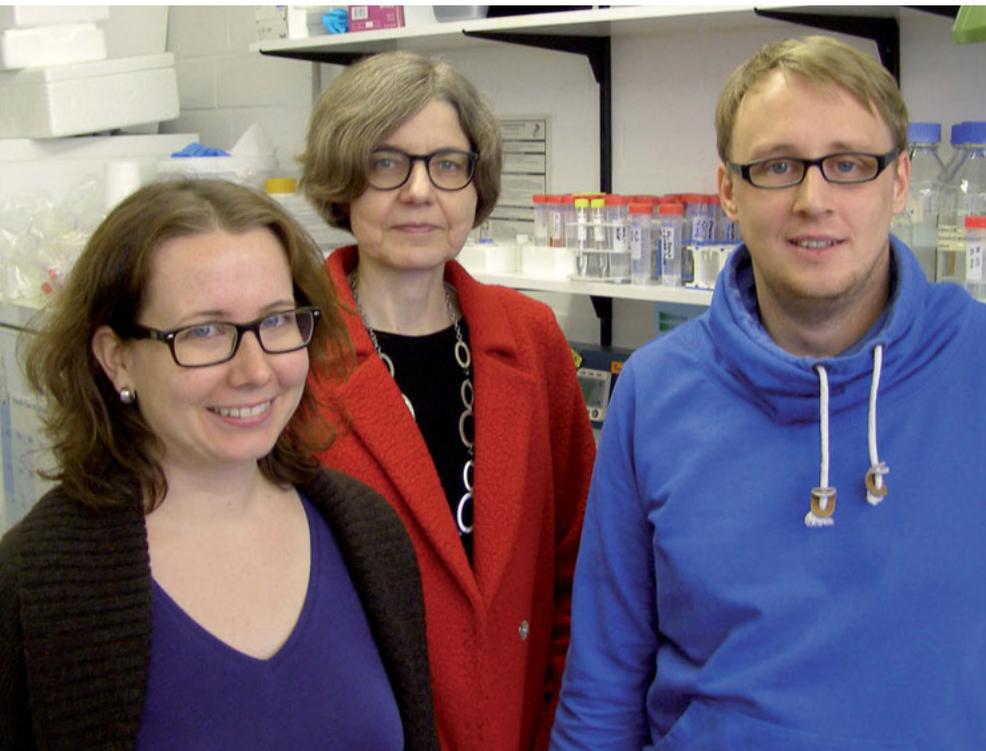
Heute ist bekannt, dass etwa dreißig Prozent des Ackerschmalwand-Genoms zirkadian reguliert werden. Das habe durchaus Sinn, so Staiger weiter. Beispielsweise müssen Photosynthese-relevante Genprodukte morgens am stärksten exprimiert werden, denn dann laufen die Chloroplasten zur Hochform auf. Umso erstaunter waren die Bielefelder Forscher, als sie in ihrem Modellorganismus auf AtGRP7 (*Arabidopsis thaliana glycine-rich RNA-binding protein 7*) stießen, welches ebenfalls im 24-Stunden-Takt oszilliert. Aber: „Wir haben festgestellt, dass dieses Gen am Abend maximal exprimiert wird. Das kannte man damals so nicht“, betont Staiger.

AtGRP7 gehört zu den RNA-bindenden Proteinen (RBP), die RNA-prozessierende Abläufe von der Synthese bis zum Abbau regulieren. Somit ermöglichen sie eine Anpassung der Genexpression auch noch nach dem Start der Transkription. In *Arabidopsis* sind etwa zweihundert RBPs mit einem *RNA recognition motif*, einer speziellen RNA-Binde-Domäne, bekannt. Eines davon ist AtGRP7.

Kovalente Vernetzung

Welchen Einfluss aber hat AtGRP7 auf das Transkriptom der Pflanze? Mithilfe der Methode iCLIP (*individual nucleotide resolution cross-linking and immunoprecipitation*) machten die Ostwestfalen zahlreiche Transkripte dingfest und veröffentlichten die Ergebnisse im vergangenen Oktober in *Genome Biology* (18: 204). „Wir bestrahlen Pflanzenzellen mit UV-Licht, was zu einer kovalenten Vernetzung von RNA und Protein führt, wenn diese in direktem Kontakt stehen“, erläutert Katja Meyer das iCLIP-Grundprinzip.

Die Biologin hat in der Arbeitsgruppe von Staiger promoviert und ist gemeinsam mit ihrem Kollegen Tino Köster Erstantorin der Studie. Biologe Köster, der ebenfalls in Bielefeld promoviert hat und seit 2014 dort als Postdoc arbeitet, erklärt, dass anfangs nicht klar gewesen sei, ob die in Zellkulturen routinemäßig angewandte Methode im komplexeren Pflanzenmodell überhaupt funktionie-



Die Chronobiologin Dorothee Staiger (m.) untersucht mit ihren Postdocs Katja Meyer und Tino Köster die Rolle der „Hilfsuhr“ AtGRP7 beim zirkadianen Rhythmus von *Arabidopsis*.

Foto: Sigrid März

schwand. Diesem kurzerhand *period* getauften Gen folgten weitere, nicht minder kreativ betitelte ‚Uhren-Gene‘ wie *timeless*, *clock* oder *cycle*, allesamt Bestandteil eines komplexen ‚Zelluhrwerks‘, welches nicht nur sich selbst reguliert (Transcription-Translation Feedback

der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich ergründet die Biochemikerin die zirkadiane Rhythmik, die es Pflanzen erlaubt, ihren Stoffwechsel an ihre Umgebung anzupassen. „Man hat schon sehr früh beobachtet, dass Pflanzen ihre Blätter bei Tag ausbreiten

In *Arabidopsis* leitet eine Hilfsuhr
Zeitinformationen der inneren
Uhr an Transkripte weiter.

Foto: Uni Bielefeld



ren würde: „In lebenden Pflanzen muss das UV-Licht durch verschiedene Zelltypschichten dringen“, gibt er zu bedenken. „Die photosynthetisch aktiven Organismen haben zudem eine Vielzahl von Schutzpigmenten, die sie vor allzu starker Bestrahlung schützen.“ Meyer und Köster zeigten, dass die gewählten Parameter die UV-Stress-Maschinerie in *Arabidopsis* nicht aktivieren, eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung der Experimente.

Vernetzte AtGRP7-RNA-Komplexe werden über eine Immunpräzipitation aus lysierten Pflanzenzellen isoliert. „Bevor wir die gebundenen RNAs isolieren, verdauen wir das Protein enzymatisch“, beschreibt Meyer das weitere Vorgehen. „Ein Rest des Proteins bleibt aber an der RNA zurück. Wenn wir jetzt RNA in DNA umschreiben, bricht die Reverse Transkriptase an diesem Proteinrest ab.“

Damit offenbart sich der große Vorteil von iCLIP: Eine anschließende Hochdurchsatzsequenzierung der DNA-Stücke zeigt nicht nur, welche Transkripte AtGRP7 ursprünglich gebunden hatte, sondern auch, an exakt welcher Stelle diese Interaktion stattfand. Für die 858 potentiellen AtGRP7-Zieltranskripte ergab sich somit eine globale Bindemotiv-Karte. So zeigte sich, dass AtGRP7 nicht nur in Exons bindet, sondern auch in untranslatierten Transkriptregionen – ein Hinweis, dass dieses RNA-Bindeprotein zur posttranskriptionalen Kontrolle fähig ist.

Um den Kreis der Transkripte einzuengen, wendeten Meyer, Köster und Co. eine weitere Methode an: RIP-seq (*RNA immunoprecipitation sequencing*). Hier vernetzt Formaldehyd nicht nur Protein mit RNA, sondern auch Protein mit Protein, und erlaubt so einen umfassenderen Blick auf zelluläre Komplexbildung.

Zuverlässige Bindeproteine

Nun galt es, die Datensätze von iCLIP und RIP-seq abzugleichen. „Alle Hochdurchsatzmethoden sind anfällig für Hintergrundauschen. Gerade die Bestimmung der Bindeorte des RNA-Bindeproteins mittels iCLIP ist nicht trivial“, so Köster. „Die bioinformatische Auswertung der Daten, die wir mittels Sequenzierung generiert haben, haben wir in Kooperation mit Ivo Grosse von der Martin-Luther-Universität in Halle gemacht.“ Die Schnittmenge der beiden unabhängigen Methoden führte zu 452 Transkripten, welche die Autoren *High-confidence binders* von AtGRP7 nennen.

Ein Vergleich mit einer Liste bekannter zirkadian regulierter *Arabidopsis*-Transkripte zeigte, dass immerhin knapp fünfzig Prozent dieser RNAs Bestandteil des inneren Pflanzenuhrwerks sind; unter ihnen DRM2 (*Dormancy/Auxin associated family protein*) oder AILP1 (*Arabidopsis thaliana aluminium-induced-like protein 1*). Aber auch andere Transkripte tauchten auf, wie zum Beispiel ATHSPRO2 (*ortholog of sugar beet hs1 pro-1 2*), welches *Arabidopsis* bei der Resistenz gegen *Pseudomonas syringae* unter die Arme greift.

Jetzt hatten die Forscher zwar eine umfangreiche Liste an potentiellen AtGRP7-Transkripten, wussten aber bisher nicht, ob diese Bindungen für die Pflanze tatsächlich relevant sind. Deshalb erstellten sie mittels RNA-seq, also der Sequenzierung der gesamten in cDNA umgeschriebenen mRNA eines Organismus, Transkriptome von *Arabidopsis*-Pflanzen, die AtGRP7 entweder konstitutiv überexprimierten oder denen AtGRP7 gänzlich fehlte, und verglichen sie mit unveränderten Pflanzen.

„Wenn die Bindung des Proteins an die RNA relevant ist, sollte man in Nullmutante und Überexprimierer beobachten, dass die RNA zum Beispiel abgebaut oder alternativ gespleißt wird“, erklärt Staiger. Und Köster ergänzt: „Erst mit den verschiedenen Datensätzen aus iCLIP, RIP-seq und RNA-seq hatten wir die Möglichkeit, die Ergebnisse funktionell miteinander zu kombinieren und zu korrelieren.“

Die Autoren sahen, dass AtGRP7 einige Zieltranskripte hemmt und andere aktiviert. Eine veränderte Menge an RNA-Bindeprotein sorgt für ‚Rhythmusstörungen‘ bei ihren Ziel-RNAs, Pflanzen-Jetlag quasi. Das für Salztoleranz wichtige FAD2 (*fatty acid desaturase 2*) beispielsweise ist in AtGRP7-überexprimierenden *Arabidopsis* herunterreguliert. Solche Pflanzen keimen und wachsen schlechter unter Salzstress.

Was genau macht AtGRP7? „Wir zeigen, dass dieses RNA-Bindeprotein wie eine Art

Hilfsuhr Zeitinformationen von der übergeordneten inneren Uhr über direkte Bindung an weitere Transkripte in der Zelle weiterleitet“, so Staiger. Denn die innere Uhr könne unmöglich alle von ihr beeinflussten Gene direkt kontrollieren. Dafür gäbe es Zwischenstufen wie die Hilfsuhr AtGRP7.

Zeitüberträger

Wie dies mechanistisch vonstattengehen könnte, erklärt Köster am Beispiel der Autoregulation von AtGRP7: Bindet AtGRP7 sein eigenes Transkript, entsteht durch alternatives Spleißen ein vorzeitiges Stoppcodon im Leseraster; das fehlerhafte Transkript wird abgebaut: Weniger Transkript, weniger Protein. Bei reduzierter Menge an AtGRP7 hingegen kann wieder mehr RNA abgelesen werden: Die Proteinmenge steigt wieder. „Aber das ist sicherlich nicht der einzige denkbare Mechanismus. Wir wissen, dass AtGRP7 auch Vorläufer von mikroRNAs bindet. Die wiederum regulieren ihrerseits Transkripte“, meint Köster.

Möglicherweise beeinflusst AtGRP7 auch die Stabilität und dadurch die Halbwertszeit eines gebundenen Transkriptes. Denn in den RNA-seq-Experimenten fanden sich auch Transkripte, deren Menge unverändert war. Staiger listet mögliche Gründe hierfür auf: AtGRP7 könne die Translation der RNA beeinflussen, Translokationen der RNA zum Beispiel vom Zellkern ins Zytoplasma initiieren oder die Bindung von mikroRNAs verhindern.

„All diese Regulationen können wir nicht über Transkriptom-Messungen darstellen, denn die Menge an Transkript ändert sich nicht, obwohl AtGRP7 bindet“, so Staiger. „Da haben wir uns jede Menge neue Arbeit gemacht, um herauszufinden, was das Protein tatsächlich mit den Transkripten macht“, fügt die Zellphysiologin hinzu und lacht.

Sigrid März



Stichwort des Monats

DNA-Netze

Gelangt ein fremder Mikroorganismus in den Körper, sind auch die neutrophilen Granulozyten nicht weit – und sie kommen nicht mit leeren Händen. Können sie den Eindringling nicht gleich komplett phagozytieren, schützen sie nicht nur tödliche Granula aus – sie werfen auch DNA-Netze aus. Diese fangen das Pathogen ein und machen es unschädlich oder hindern es zumindest daran, sich weiterzuverbreiten.

DNA-Netzwerk

DNA-Netze oder im Molekularbiologen-Jargon, Neutrophil Extracellular Traps (NETs), werden intrazellulär zusammgebaut. Als Baumaterial dient nukleäres oder mitochondriales dekondensiertes Chromatin, das mit verschiedenen Proteinen dekoriert ist, beispielsweise Histonen und Myeloperoxidase.

Die Freisetzung der Netze erfolgt auf zwei verschiedenen Wegen: Entweder stößt die Zelle ihr nukleäres dekondensiertes Chromatin in einem Akt der Selbstauflösung aus; worauf sich dieses mit dem Cytoplasma verbindet und die permeabilisierte Zellmembran durchdringt (NETose). Oder sie sezerniert die DNA-Protein-Verbindung lediglich und lebt anschließend als kernloser Cytoplast weiter, der weiterhin Bakterien phagozytieren kann (non-lytische NETose).

Selbstauflösung oder Cytoplast

Die Entscheidung, in der jeweiligen Situation DNA-Netze auszuwerfen oder den Mikroorganismus zu phagozytieren, hängt vor allem von der Größe und Virulenz des Gegners ab. Sind Pathogene oder auch endogene Kristalle für die Phagozytose zu groß, baut die Zelle ihr Aktingerüst ab und bereitet sich auf die Netzproduktion vor. Dies scheint auch der Fall zu sein, wenn Mikroorganismen Virulenzfaktoren aufweisen, mit denen sie der Phagozytose entkommen können, beispielsweise durch die Aggregation zu größeren Komplexen. Die

genaue Rolle der NETs in der Immunabwehr ist schwer zu definieren, gerade wegen der engen Verflechtung mit der Phagozytose – eine wichtige Rolle spielen sie beispielsweise bei Pilzinfektionen.

Und wie so häufig findet sich auch bei NETs eine Kehrseite der Medaille. In der letzten Zeit entdeckten Forscher vermehrt Pathomechanismen, in die DNA-Netze verwickelt sind. Offensichtlich können DNA-Netze neben Mikroorganismen auch epitheliale und endotheliale Zellen abtöten. Neutrophile von Diabetikern produzieren schneller NETs, die zur verzögerten Wundheilung beitragen. Zudem sind NETs in pathologische Entzündungsprozesse verwickelt. Bei der Rheumatoiden Arthritis entstehen aus NETs zirkulierende Selbst-Antigene, die die Antikörperproduktion auslösen. Außerdem wurde in verschiedenen Autoimmunerkrankungen Granulozytenpopulationen identifiziert, die spontan NETs ausschütten.

Wichtige Gegenspieler

In einer kürzlich publizierten Arbeit berichten Jiménez-Alcázar *et al.* (*Science* 358: 1202-6) von einem Pathomechanismus, bei dem DNA-Netze, unabhängig von den üblichen Verursachern wie Thrombozyten und Fibrin, eine Verklumpung der Blutgefäße hervorrufen. Schutz davor bieten nach den Ergebnissen der Forscher die Enzyme DNase 1 und DNase-like 3. Sie greifen die NETs am Chromatingerüst an und schützen so vor dem Gefäßverschluss. Dabei haben die beiden DNasen unterschiedliche Wirkungsorte und -ziele: DNase 1 kommt in nicht-hämatopoetischen Zellen vor und spaltet vor allem Protein-freie DNA, während DNase-like 3 von Immunzellen ausgeschüttet wird und Protein-DNA-Komplexe wie Nukleosomen angreift.

Um die Funktion der beiden DNasen näher zu untersuchen, nutzten die Forscher Mausmodelle, in denen entweder DNase 1, DNase-like 3b oder beide Enzyme ausgeschaltet wurden. Über die zusätzliche dauerhafte Stimulation mit G-CSF (Granulocyte Colony Sti-

mulating Factor) wurde eine Neutrophilie induziert, die zu einer vermehrten Produktion von NETs führte.

Fehlender Schutz

Mäusen, die bei Stimulation mit G-CSF beide DNasen exprimierten, ging es weiterhin gut. Induzierte man die Neutrophilie jedoch in den KO-Mäusen, zeigte sich die zweifache physiologische Schutzfunktion der beiden Enzyme: Mäuse, bei denen nur eine DNase ausgeschaltet war, waren weiterhin nicht beeinträchtigt. Fehlten aber beide DNasen, starben sie innerhalb weniger Tage nach Stimulation mit G-CSF. Dem voran gingen eine starke Hypothermie mit Zeichen einer hämolytischen Anämie sowie Multi-Organschäden.

Bei den erkrankten Mäusen waren Erythrozyten in den Gefäßen verklumpt – ein großer Bestandteil dieser Klumpen war dekondensierte DNA, die als NETs identifiziert wurde. Sie enthielten aber nur teilweise Gerinnungsfaktoren wie von-Willebrand-Faktor und Fibrin – NETs können also eigenständig die Verklumpung von Erythrozyten und Plättchen verursachen.

NETs verstopfen Gefäße

Der Phänotyp dieser Mäuse erinnerte an den von Patienten mit Infektions-assoziiierter thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) sowie disseminierter intravaskulärer Koagulation wie beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS). Gab man NETs in der Akutphase zum Plasma dieser Patienten, blieben diese intakt, während sie in der Remissionsphase wie bei gesunden Menschen abgebaut wurden. Es liegt nahe, dass die Betroffenen den Schutz gegen ihre eigenen DNA-Netze temporär verloren hatten. HUS-Patienten werden mit dem Plasma gesunder Spender behandelt – dieses enthält DNasen, die die DNA-Netze *in vitro* wieder auflösen können.

Melanie Erzler



Kennen Sie die?

Die Kristall-Praktikerin

Ein wahrhaft gutes Team: Ihr Mann war der Theoretiker – und sie übertrug seine Theorien erfolgreich in die experimentelle Praxis. Den Nobelpreis jedoch bekam nur er.

Die Kampfhandlungen des Zweiten Weltkriegs tobten zwar Tausende von Kilometern entfernt, aber dennoch war dieser der Grund für das leicht skurrile Schauspiel, das sich an einem helllichten Tag des Jahres 1944 an einer Universität im Norden der Vereinigten Staaten abspielte: Eine junge Frau, die eher noch aussah wie eine High School-Schülerin, trug eine ganz normale Tasche quer über den ganzen Campus von ihrem Chemie-Institut zu den Kollegen in der Physik – und wurde dabei rechts und links jeweils von einem Sicherheitsbeamten flankiert. Laut unserer Gesuchten zog die Szene damals viele erstaunte Blicke auf sich – und mit den Informationen, die in den folgenden Monaten und Jahren durchsickerten, dürfte den meisten Beobachtern später ziemlich klar geworden sein, an welchem streng geheimen Projekt die junge Chemikerin damals konkret mitarbeitete.

Was sich liebt, das neckt sich

Ihren Mann hatte die damals 23-Jährige bereits zwei Jahre zuvor geheiratet. Erstmals begegnet war die Tochter polnischer Einwanderer dem Sohn einer Familie, die ebenfalls osteuropäische Wurzeln hatte, in einem Chemie-Kurs an einer anderen Universität im Norden der USA. Er besuchte den Kurs im Rahmen seiner Doktorarbeit, sie hatte damals ein Bundesstaaten-Stipendium für ein Chemie-Programm ergattert. Anfangs, so erzählte unsere Gesuchte später, mochten sie sich nicht besonders und sprachen kaum miteinander. Zudem war bereits nach dem ersten Kurstag klar, dass die beiden mit Abstand die Besten und Schnellsten ihres Kurses waren; und so ver-

brachten sie die ersten Kurswochen in einer Art spät-pubertärer Konkurrenz zueinander – sie wollte ihn in den Kursergebnissen schlagen, und er sie natürlich auch.

Klassischer Fall von „Was sich liebt, das neckt sich“ also. Folgerichtig begannen sie irgendwann auch ihre Freizeit miteinander zu verbringen – und legten damit den Grundstein für das, was sich in den kommenden Jahren zu einer Art Traumpaar der Kristallographie entwickeln sollte.

In ihrer produktivsten Phase war es jedoch – streng genommen – ein Quartett, das sich unmittelbar nach dem Krieg an einem Marineforschungsinstitut der US-Regierung zusammenfand. Unsere Gesuchte war gerade ihrem Ehemann dorthin gefolgt, wo er bereits einen Kollegen aus der Mathematik für die theoretischen Probleme der Strukturanalyse organischer Moleküle anhand von Röntgen- und Elektronenbeugungsmustern begeistert hatte.

Bleibt noch Nummer Vier des Quartetts: Einer der ersten

Großrechner überhaupt von IBM. Ohne diesen Großrechner hätten der Ehemann und der Mathematiker damals wohl kaum ihre Modelle entwickeln und überprüfen können, nach welchen Gesetzmäßigkeiten die erhaltenen Beugungsmuster mit den dreidimensionalen Strukturen der untersuchten Moleküle mathematisch zusammenhängen.

Die Reaktion der Kollegen auf die Theorie fasste der Ehemann später so zusammen: „Die meisten glaubten nicht ein Wort von dem, was wir geschrieben hatten.“ Diese tiefe Skepsis sollte erst weichen, als unsere Gesuchte auf der Basis der theoretischen Errungenschaften ihres Mannes und seines Partners tatsächlich auch praktisch die Strukturen „schwieriger“ Moleküle knackte – darunter beispielsweise auch Peptide und tierische Toxine.

1966 publizierte das Ehepaar schließlich ein „Meilenstein-Paper“, das den Kollegen zusammen mit der entsprechend weiterentwi-

ckelten Software endgültig das Tor zur routinemäßigen Strukturanalyse komplexer Moleküle aufstieß.

Als dann einige Jahre später die beiden Theoretiker, nicht aber unsere Gesuchte, den Chemie-Nobelpreis erhalten sollten, wollte der Ehemann diesen aus lauter Ärger darüber ausschlagen. Seine Frau jedoch stimmte ihm letztlich um – sinngemäß mit den Worten: „Reg’ dich doch nicht auf, ich hab’ genug andere Preise bekommen.“

Wer war sie?

RN

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de. Wir verlosen mehrere Laborjournal-T-Shirts. In LJ 11/2017 war **Otto Meyerhof** gesucht. Gewonnen haben **Georg Groß** (Frankfurt) und **Jörg Murken** (Göttingen).

Auflösung aus LJ 12/2017:

Der gesuchte, zurückhaltende Inder ist der Biochemiker **Yellapragada Subbarow**, oder wie er in seiner Heimsprache Telugu geschrieben wird: **యల్లాప్రగడ సుబ్బారావు** (1895-1948). Obwohl seine Entdeckung der Rollen von Phosphokreatin und Adenosin-triphosphat bei der Muskelaktivität sicher zu den wichtigsten des letzten Jahrhunderts gehörten, bekam er dennoch keinen festen Job an der Harvard University – ja, er erhielt gar Zeit seines Lebens keine Green Card für die USA. Dies verhinderte dennoch nicht, dass er in den Lederle Laboratories (heute Pfizer) eine Reihe weiterer wichtiger Entdeckungen machte. Unter anderem entwickelte er den Immunmodulator Methotrexat; und noch heute bestimmt man mit dem Fiske-Subbarow-Assay anorganisches Phosphat.

Publikationsanalyse 2012 – 2016: Physiologie

Grundlegendes Sammelsurium

Fast die Hälfte der meistzitierten Physiologen unseres Verbreitungsgebiets war in Zürich oder in Tübingen tätig. Schnittmengen gibt es vor allem mit Neurologie, Nierenforschung und Herz-Kreislauf-Themen.

„Lehre der natürlichen Lebensvorgänge“ lautet die Definition für Physiologie. Wer den Begriff nachschlägt und weiterliest, findet in der Regel noch die Ergänzung, dass die Physiologie die biochemischen und biophysikalischen Prozesse im Organismus zum Gegenstand hat. Steigt man noch tiefer ein, dann stößt man auf ein Sammelsurium von Subdisziplinen wie Sinnesphysiologie, Neurophysiologie oder Muskelphysiologie, um nur drei Beispiele zu nennen.

Physiologie ist folglich eine weitgefassete Themenlandschaft, sodass sich vor einer Publikationsanalyse die Frage stellt: Welche Forscher aus den Lebenswissenschaften sind denn dann *keine* Physiologen? Selbst ein Evolutionsbiologe könnte sich ja durchaus für physiologische Adaptionen interessieren. Tatsäch-

lich gibt es so gut wie keine biologische oder medizinische Genre-Bezeichnung, die man *nicht* vor das Wort „-physiologie“ setzen kann, ohne bei der Recherche auf Treffer zu stoßen.

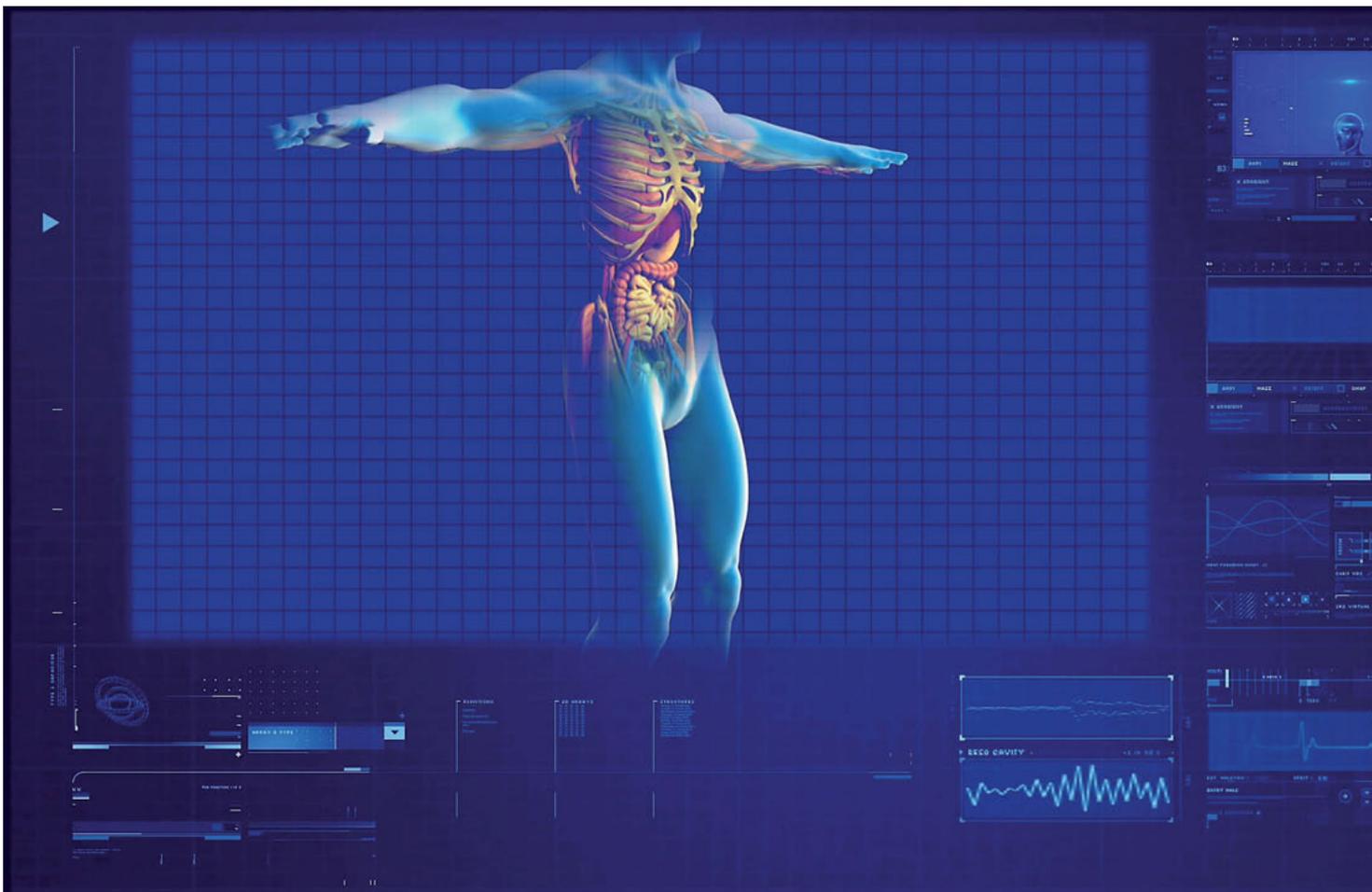
Ausgefranste Grenzen

Trotzdem haben sich natürlich einige Disziplinen so verselbstständigt, dass sich deren Vertreter nicht als Physiologen bezeichnen würden. Denken wir an Genetiker und Biochemiker, die ja mitunter auch die Auswirkungen chemischer Interaktionen auf den Gesamtorganismus untersuchen. Doch werden diese Wissenschaftler eher selten in physiologischen Fachjournalen publizieren.

Deswegen lag unser Augenmerk beim aktuellen Ranking noch mehr als sonst darauf, in

welchen Zeitschriften ein Autor vorwiegend zu finden ist. Auch hier fiel die Entscheidung nicht immer leicht, denn manchmal tauchte die Physiologie zwar als dritt- oder vierthäufigste Fach-Kategorie auf, doch der betroffene Autor war dennoch klar einer „Organ“-Disziplin wie Kardiologie oder Hirnforschung zuzuordnen. In diesen Fällen haben wir auch auf die Titel der Veröffentlichungen geschaut und vor allem auf die Institutsbezeichnung des Wissenschaftlers. Die Institutsbezeichnung war für uns nämlich ein ebenso wichtiges Indiz für die Zuordnung zur Physiologie – selbst wenn der Autor nur wenig oder gar nicht in den entsprechenden Fachzeitschriften publiziert. Denn wer an einem physiologischen Institut forscht, wird in den meisten Fällen wohl auch als Physiologe wahrgenommen.

Illustr.: Public Domain Pictures



Genau hinschauen mussten wir vor allem bei denjenigen, die mit Kardiologie und Neurobiologie zu tun haben. Beide Felder sind mitunter schwer abzugrenzen von der Physiologie. Wir haben uns bei den Grenzfällen bemüht, möglichst enge Kriterien einzuhalten. Ein auf Bildgebung spezialisierter Hirnforscher mag sich Fragen widmen, die ebenfalls Physiologen umtreiben: Konnektivität von Neuronen bei Funktionseinschränkung von Ionenkanälen zum Beispiel. Arbeitet solch ein Wissenschaftler aber an einem Institut für klinische Neurologie und hat im Analysezeitraum nie oder nur vereinzelt in physiologischen Zeitschriften publiziert, dann haben wir ihn hier nicht berücksichtigt. Schließlich gibt es bei uns für die Neuroforscher gleich zwei eigene Rankings in unserem Analyse-Zyklus.

Nieren in Tübingen

Konnten wir einem Forscher im Rahmen unserer Recherche aber eine Mitgliedschaft in einer physiologischen Fachgesellschaft oder eine Lehrtätigkeit in der Physiologie nachweisen, oder ließen Lebenslauf oder Labor-Webseite auf einen klaren Bezug zur Physiologie schließen, war das für uns wiederum ein Argument für die Physiologen-Schublade.

Prinzipiell ausgeklammert haben wir jedoch die Pflanzenphysiologen. Auch Ökophysiologen bleiben außen vor, sodass das aktuelle Ranking sich nur auf Human- und Tierphysiologie bezieht – und nicht zuletzt dadurch einen starken klinischen Schwerpunkt bekommt.

Werfen wir also mit diesen Kriterien im Hinterkopf einen Blick auf die Liste der meistzitierten Köpfe. Wie bereits in den Jahren 2009 und 2013 führt auch diesmal Florian Lang vom Institut für Physiologie der Uni Tübingen die Riege der Physiologen an. Lang interessiert sich besonders für die Vorgänge in der Niere und ist ein Paradebeispiel dafür, wie sich eine organspezifische Forschungsrichtung mit der Physiologie überschneiden und ergänzen kann. Dabei zieht Lang weite Kreise in unserer Köpfe-Liste: Zehn weitere Autoren haben im Ana-

lysezeitraum in besagtem Institut gearbeitet und zusammen mit Lang publiziert. So etwa Rosi Bissinger (6.) und Majed Abed (10.), die zum programmierten Zelltod roter Blutkörperchen, der „Eryptose“, publiziert haben.

Herz und Hirn

Schauen wir an dieser Stelle gleich auf die regionale Verteilung der hochzitierten Physiologen im deutschsprachigen Raum. Ganze zwölf Mal taucht Tübingen in der Liste auf, wenn man auch diejenigen berücksichtigt, die im Analysezeitraum nur zwischenzeitlich dort tätig waren. Zürich folgt mit elf Einträgen als zweithäufigster Standort in der Tabelle. Am dortigen Universitätsspital war bis letztes Jahr auch der Zweitplatzierte unserer Köpfe-Liste, nämlich der Kardiologe Thomas Lüscher, zu Hause.

Insgesamt arbeiten aus der Liste neben Lüscher noch sieben weitere Kollegen an kardiovaskulären Themen. So zum Beispiel auch Ralf Brandes (18.) von der Uniklinik Frankfurt. Neben Gefäßerkrankungen interessieren ihn auch Gewebshormone und reaktive Sauerstoffspezies.

Rund zwanzig Prozent unserer meistzitierten Köpfe haben einen Bezug zur Neuroforschung. Hier bringt Michael Nitsche die meisten Zitierungen mit und platziert sich an dritter Stelle. Kortikale Aktivität, transkranielle Magnetstimulation und neuropharmakologische Effekte sind seine Steckenpferde. Ein anderes Beispiel für einen neurobiologischen Physiologen ist Peter Reeh aus Erlangen (20.). Er schaut auf die Signalweiterleitung in Schmerzrezeptoren und das Zusammenspiel mit Neurotransmittern und Entzündungsmediatoren.

Sport fürs Labor

Interessanterweise hat es eine Handvoll Sportwissenschaftler in die Reihen der Physiologen geschafft. Allen voran Thomas Rosemann (4.) vom Universitätsspital Zürich. Publiziert hat er unter anderem zur Laufleistung von Marathonläufern und geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Leistung von Ausdauerschwimmern. Auch Diabetes und koronare Herzerkrankungen standen auf der Agenda des Direktors vom Institut für Hausarztmedizin. Am selben Institut forschte im Analysezeitraum Beat Knechtle (32.), der mittlerweile eine eigene Arztpraxis in St. Gallen führt. Knechtle schwimmt, radelt und läuft auch selber um die Wette – auf seiner persönlichen Webseite stellt er sich als „Arzt und Ausdauerathlet“ vor.

Weitere Themen im aktuellen Ranking sind zum Beispiel die Hautphysiologie, repräsentiert durch Jürgen Lademann (9.), Knochenbil-

dung und Osteoporose mit Dieter Felsenberg (41.) oder chemische Sinne für Geruch und Geschmack, denen Thomas Hummel (12.) auf den Grund geht.

Um auch die meistzitierten Artikel und Reviews zu ermitteln, konnten wir die Suche nicht allein auf physiologische Journale oder Adresslisten mit physiologischen Instituten einschränken. Deswegen haben wir zusätzlich nach Veröffentlichungen mit relevanten Stichworten zur Physiologie gesucht. Aus dieser Liste galt es dann, streng zu filtern. Genetische Assoziationsstudien, Metaanalysen und epidemiologische Arbeiten haben wir komplett außen vor gelassen, auch wenn in einigen Fällen durchaus ein Interesse an der Physiologie erkennbar war. Für uns stand aber im Vordergrund, dass die Autoren wirklich einem *Mechanismus* auf den Grund gehen, der für den gesamten Organismus relevant ist.

Salz und Metabolite

Salzreiche Nahrung könnte die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen begünstigen – zu diesem Schluss kommen die Autoren des meistzitierten Physiologie-Artikels unseres Rankings. Auf Platz zwei folgt ein Paper, in dem die Autoren ein Software-Tool namens *Recon 2* vorstellen. Damit lässt sich eine virtuelle Landkarte des menschlichen Metabolismus erstellen; so kann man ermitteln, an welchen Reaktionen ein ausgewähltes Molekül beteiligt ist. Ein Projekt aus der Bioinformatik also – trotzdem schien uns ein Interesse an der Physiologie in diesem Fall deutlich erkennbar.

Erst an vierter Stelle steht ein Artikel, den auch Forscher aus der „Köpfe“-Liste mitverfasst haben: Ralf Brandes (18.) und Katrin Schröder (39.) untersuchen darin die protektive Wirkung von Nox4 unter ischämischem Stress und bei Entzündungsreaktionen. Dass in den meistzitierten physiologischen Papern kaum Physiologen unserer Köpfe-Liste zu finden sind, liegt einfach an der Bandbreite des Fachs: Nicht jeder Autor der meistzitierten physiologischen Paper ist ein Physiologe. Und umgekehrt sammeln viele Physiologen unserer Köpfe-Liste ihre meisten Zitierungen in Disziplinen wie Kardiologie, Neurologie oder Nephrologie.

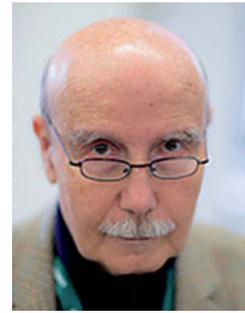
Alles in allem zeigt sich die Physiologie also ein bisschen unübersichtlich, wenn man deren Forscher und ihre Veröffentlichungen gemeinsam auflistet. Andererseits besprechen wir diesmal eine der grundlegenden Disziplinen der Lebenswissenschaften. In diesem Lichte wundert es nicht, dass die Physiologie letztlich in allen Forschungsrichtungen der Biologie und Medizin ihre Spuren hinterlässt – und dass es somit auch keine exakt zugeschnittene Schublade für sie alleine geben kann.

Mario Rembold



Physiologie

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. Kleinewietfeld, M; Manzel, A; Titze, J; Kvakana, H; Linker, RA; Müller, DN; Hafler, DA Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic T(H)17 cells. <i>NATURE</i> 496(7446): 518-22 (25 APR 2013)	383
2. Thiele, I; Hoppe, A; Bölling, C; Endler, L; Sonnenschein, N; Palsson, BO A community-driven global reconstruction of human metabolism. <i>NAT BIOTECHNOL</i> 31(5): 419-25 (MAY 2013)	332
3. Kashani, K; Feldkamp, T; Haase, M; Joannidis, M; Marx, G; Wagner, L; Zacharowski, K; Kellum, JA Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. <i>CRIT CARE</i> 17(1): R25 (6 FEB 2013)	303
4. Schroder, K; [insg. 13 Autoren, darunter 10 aus D, z.B. Brandes RP] Nox4 Is a Protective Reactive Oxygen Species Generating Vascular NADPH Oxidase. <i>CIRC RES</i> 110(9): 1217-25 (27 APR 2012)	267
5. van der Lans, AAJ; Mottaghy, FM; Lichtenbelt, WDV Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. <i>J CLIN INVEST</i> 123(8): 3395-403 (AUG 2013)	253
5. Ichimura, A; Korner, A; Kiess, W; Horber, F; Hebebrand, J; Hinney, A; Scherag, A; Froguel, P Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. <i>NATURE</i> 483(7389): 350-4 (15 MAR 2012)	253
7. Ferrannini, E; Heise, T; Broedl, UC; Woerle, HJ Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. <i>J CLIN INVEST</i> 124(2): 499-508 (FEB 2014)	251
8. Batskadze, G; Moliadze, V; Paulus, W; Kuo, MF; Nitsche, MA Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. <i>J PHYSIOL</i> 591(7): 1987-2000 (APR 2013)	238
9. Aspelund, A; Proulx, ST; Karlsen, TV; Detmar, M; Alitalo, K A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. <i>J EXP MED</i> 212(7): 991-9 (29 JUN 2015)	230
9. Zhan, Y; Vyssotski, AL; Gross, CT Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. <i>NAT NEUROSCI</i> 17(3): 400-6 (MAR 2014)	230



Niere und Herz:

Florian Lang (li., 1.), Thomas Lüscher (re., 2.)



Nochmals Herz-Kreislaufphysiologie:

Gerd Heusch (li., 5.), Katrin Schröder (re., 39.)



Nochmals Nierenphysiologie:

Olivier Devuyst (li., 7.), Thomas Benzing (re., 25.)



Neurophysiologie:

Rolf-Detlef Treede (li., 23.), Harald Sitte (re., 30.)

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. Lopez-Otin, C; Blasco, MA; Partridge, L; Serrano, M; Kroemer, G The Hallmarks of Aging. <i>CELL</i> 153(6): 1194-217 (6 JUN 2013)	1640
2. Forstermann, U; Sessa, WC Nitric oxide synthases: regulation and function. <i>EUR HEART J</i> 33(7): 829-37 (APR 2012)	710

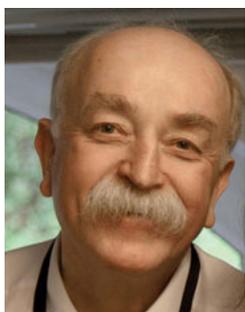
So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2016 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 10. Januar 2018. Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2016 bevorzugt in Fachblättern zur Physiologie oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht. **Wichtig:** Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen. Listen: Mario Rembold

Publikationsanalyse 2012 – 2016 Von Mario Rembold



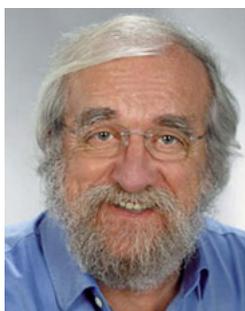
Neuro- und Sportphysiologie:
Michael Nitsche (li., 3.), **Thomas Rosemann** (re., 4.)



Haut- und Hör-Physiologie:
Jürgen Lademann (li., 9.), **Thomas Hummel** (re., 12.)



Sportphysiologie und Doping:
Carsten Lundby (li., 16.), **Wilhelm Bloch** (re., 17.)



Ernährungs- sowie Muskel- & Knochenphysiologie:
Michael Föllner (li., 28.), **Dieter Felsenberg** (re., 41.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

	Zitate	Artikel
1. Florian Lang, Physiol. Univ. Tübingen	8.518	411
2. Thomas F. Lüscher, Kardiol. & Physiol. Univ. Zürich (seit 2017 auch Imp. Col. London)	5.068	210
3. Michael A. Nitsche, Psychol. & Neurowiss. TU Dortmund (bis 2015 Göttingen)	2.171	68
4. Thomas Rosemann, Inst. f. Hausarztmed. Univ.-spit. Zürich	2.000	155
5. Gerd Heusch, Pathophysiolog. Univ.-klin. Essen	1.894	68
6. Rosi Bissinger, Physiol. Univ. Tübingen	1.860	67
7. Olivier Devuyst, Physiol. Univ. Zürich	1.791	73
8. Daniel Brandeis, Klin. Neurophysiol. Zentralinst. f. Seel. Ges. Univ. Mannheim	1.533	77
9. Jürgen Lademann, Klin. f. Dermatol., Venerol. & Allergol. Charité Berlin	1.477	125
10. Majed Abed, Physiol. Univ. Tübingen	1.410	27
11. Kashif Jilani, Univ. Agric. Faisalabad (bis 2014 Physiol. Univ. Tübingen)	1.360	38
12. Thomas Hummel, Klin. & Poliklin. f. H.N.O.-Heilkunde TU Dresden	1.357	160
13. Rainer Rettig, Physiol. Univ. Greifswald	1.340	42
14. Syed M. Qadri, Univ. Hamilton (im Analysezeitraum Physiol. Univ. Tübingen)	1.328	32
15. Sven G. Meuth, Neurol. Univ.-klin. Münster	1.324	100
16. Carsten Lundby, Physiol. Univ. Zürich	1.260	63
17. Wilhelm Bloch, Mol. & zell. Sportmed. Dtsch. Sporthochsch. Köln	1.260	130
18. Ralf P. Brandes, Kardiovask. Physiol. Univ.-klin. Frankfurt a.M.	1.253	53
19. Kousi Alzoubi, Physiol. Univ. Tübingen	1.160	37
20. Peter W. Reeh, Physiol. & Pathophysiolog. Univ. Erlangen	1.145	45
21. Oliver Borst, Kardiolog. Univ.-klin. Tübingen	1.097	58
22. Christian Beste, Kogn. Neurophysiol. TU Dresden (bis 2013 Univ. Bochum)	1.075	98
23. Rolf-Detlef Treede, Neurophysiol. CBTM Mannheim d. Univ. Heidelberg	1.055	70
24. Adrian Lupescu, Physiol. Univ. Tübingen	1.053	27
25. Thomas Benzinger, Nephrol., Rheum., Diabet., & Allg. Inn. Med. Univ.-klin. Köln	1.026	60
26. Christian M. Matter, Klin. f. Kardiolog. Univ.-spit. Zürich	1.019	53
27. Andreas K. Engel, Neuro- & Pathophysiolog. Univ.-klin. Eppendorf Hamburg	967	53
28. Michael Föllner, Agrar- u. Ernähr.-wiss. Univ. Halle (bis 2012 Tübingen, bis 2015 Toronto)	965	45
29. Berthold Hocher, Ernährungswiss. Univ. Potsdam	965	63
30. Harald H. Sitte, Zentr. f. Physiol. Med. Univ. Wien	944	54
31. Jürgen Hescheler, Inst. f. Neurophysiol. Univ. Köln	943	100
32. Beat Knechtle, Arztpraxis St. Gallen & Inst. f. Hausarztmed. Univ. Zürich	941	115
33. Erich Gulbins, Zentr. Med. Biotechnol. (ZMB) Univ.-klin. Essen	936	56
34. Agapios Sachinidis, Zentr. Physiol. Univ. Köln	935	55
35. Jürgen Eckel, Integrat. Physiol. Deutsches Diabetes-Zentr. (DDZ) Düsseldorf	921	42
36. Bernd K. Fleischmann, Life & Brain Center Inst. f. Physiol. Univ. Bonn	911	44
37. Ioana Alesutan, Kardiovask. Forsch. Charité Berlin (bis 2016 Physiol. Univ. Tübingen)	898	46
38. Elisabeth Lang, Physiol. Univ. Tübingen	885	19
39. Katrin Schröder, Vascular Res. Centre Univ. Frankfurt a. M.	881	32
40. Urs Meyer, Vet.-pharmakol. & -toxikol. Univ. Zürich (bis 2014 ETH Zürich)	876	29
41. Dieter Felsenberg, Zentr. f. Muskel- & Knochenforsch. Charité Berlin	857	64
42. Peter B. Marschik, Abtl. Phoniatrie Med. Univ. Graz	836	54
43. Min-Fang Kuo, Arbeitsforsch. TU Dortmund (zuvor Neurophysiol. Univ. Göttingen)	819	13
44. Ingrid Fleming, Vascular Res. Centre Univ. Frankfurt a. M.	798	50
45. Syeda T. Towhid, Physiol. Univ. Tübingen	783	21
46. Carsten A. Wagner, Physiol. Inst. Univ. Zürich	762	52
47. Christoph A. Rüst, Inst. f. Hausarztmed. Univ.-spit. Zürich	762	88
48. Ulrich Boehm, Exp. & klin. Pharmakol. & Toxikol. Univ. d. Saarlands Homburg	742	44
49. Michael Fromm, Klin. Physiol. Charité Berlin	737	34
50. Marcus Clauss, Tierspital Univ. Zürich	736	97

Draußen kühl?



Drinnen cool!

Ganz frisch seit 1. Januar

” LABOR**JOURNAL** *online*

laborjournal.de

Klinische Tests

Der nächste CRISPR-Meilenstein?

Die Schweizer Firma CRISPR Therapeutics hat die erste klinische Studie für eine CRISPR/Cas9-Therapie in Europa beantragt. Im Visier sind Blutkrankheiten. Noch in diesem Jahr soll sie starten.

Es ist eine Art Premiere: Zwar injizierten Ende 2016 chinesische Forscher als Erste CRISPR-modifizierte Zellen in menschliche Probanden – mit der **CRISPR Therapeutics AG** plant jedoch erstmals ein Unternehmen klinische Humanstudien mit der CRISPR/Cas9-Technologie.



Illustr.: harvard.edu

CRISPR Therapeutics wurde erst im November 2013 unter anderem von der Berliner Max-Planck-Direktorin und CRISPR-Mitentdeckerin Emmanuelle Charpentier im schweizerischen Zug gegründet. Bei den angepeilten klinischen Tests jedoch ist ihre Firma nicht allein: Mit als Partner im Boot sitzt das Bostoner Unternehmen **Vertex Pharmaceuticals**, das 2015 eine vierjährige strategische Entwicklungs- und Forschungskooperation mit den Schweizern eingegangen ist. Aufgrund dieser Abmachung winken CRISPR Therapeutics bei entsprechenden klinischen Fortschritten Meilensteinzahlungen in Milliardenhöhe.

Transportoptimierung

Womit genau peilen die beiden Partner jetzt solche Geldbewegungen an? Im Zentrum steht eine *Ex-vivo*-CRISPR-Therapie namens CTX001, die die Schweizer entwickelt haben. Im Rahmen dieser Therapie werden hämatopoetische Stammzellen vom Patienten geerntet und im Labor via CRISPR/Cas9-Editing so umgebaut, dass sie am Ende rote Blutkörperchen mit einem hohen Gehalt an fetalem Hämoglobin (HbF) produzieren. Föten und Neugeborene produzieren auf natürliche Weise dieses Protein, das Sauerstoff viel besser binden kann als das Erwachsenen-Hämoglobin HbA; allerdings fahren sie dessen Produktion bereits innerhalb der ersten sechs Lebensmonate komplett zugunsten des HbAs zurück.

Mit diesen um-editierten Blutstammzellen zielt das Firmen-Duo jetzt auf Patienten, bei denen Mutationen im β -Globin-Gen dafür sorgen, dass die körpereigenen Erythrozyten nur unzureichend Sauerstoff durch den Blutkreislauf transportieren – wie etwa bei β -Thalassämie und Sichelzellanämie. Diesen Patienten will man schlussendlich die in der Kulturschale vermehrten und per CRISPR-Eingriff HbF-produzierenden Stammzellen wieder zurücktransfundieren, wo sie weiter HbF-haltige Erythrozyten bilden und dadurch das Sauerstoff-Transportdefizit wenigstens abschwächen, wenn nicht sogar ausgleichen sollen.

Den erfolgreichen *Proof of Concept* dieser Strategie präsentierten CRISPR Therapeutics und Vertex Anfang Dezember auf der 60. Jahrestagung der *American Society of Hematology* in San

Diego. Deren Forscher zeigten Daten, nach denen sie mit ihrer CTX001-Technologie in bis zu achtzig Prozent humaner hämatopoetischer Stammzellen die HbF-Produktion ankurbeln konnten. Infundierten sie diese Zellen in entsprechende Mausmodelle, fanden sie nachfolgend in deren Blut tatsächlich Erythrozyten, die fötales Human-Hämoglobin produzierten.

Meilenstein als Wegweiser?

Logisch also, dass der Test, ob menschliche Patienten genauso positiv reagieren, jetzt der nächste Schritt ist. Entsprechend gab das Firmen-Duo direkt im Anschluss an die Tagung bekannt, dass die Zulassung für klinische Tests der Phasen 1 und 2 an β -Thalassämie-Patienten in Europa bereits beantragt sei. Stimmt die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu, sollen die Studien noch in diesem Jahr beginnen. Überdies wollen CRISPR Therapeutics und Vertex zeitnah eine weitere Studie in den USA beantragen – um dort die CTX001-*Gene-Editing*-Therapie an Sichelzellanämie-Patienten zu testen.

Nicht undenkbar, dass aus diesen Prämiere-Studien durchaus ein „geldschwerer“ Meilenstein für die Schweizer von CRISPR-Therapeutics abfallen könnte. Viel mehr noch aber könnten sie damit eine Art Wegweiser in dem noch jungen, aber schon so Hoffnungs-beladenen Feld der *Gene-Editing*-Therapie errichten.

Ralf Neumann

Wirtschafts-Ticker

» Wer **Wiesenhof** hört, denkt sofort an Hähnchen – klar. Diese „Klarheit“ könnte sich aber in absehbarer Zukunft durchaus verwässern. Denn Deutschlands größter Geflügelfleischanbieter **PHW**, zu dem Wiesenhof gehört, steigt in das Zukunftsgeschäft mit **künstlich erzeugtem Fleisch** ein. Ende letzten Jahres ging der niedersächsische Konzern über den Abschluss einer Minderheitsbeteiligung eine strategische Partnerschaft mit dem israelischen Start-up **Supermeat** ein. Seit drei Jahren tüftelt die Firma aus Tel Aviv an Fleischprodukten, die sowohl als vegan wie auch als kosher durchgehen. Dazu entnehmen deren Mitarbeiter den Hühnern – wie auch anderen Tieren – per Biopsie Muskelstammzellen, die sie in Labor-Kulturen zu essbaren Fleischstücken „hochzüchten“. Supermeat-Geschäftsführer Ido Savir schätzt, dass seine Firma in drei Jahren solcherart produziertes „Kunst-Fleisch“ an Restaurants liefern kann; in weiteren zwei bis fünf Jahren will man im industriellen Maßstab produzieren. Sieht so aus, als wären PHW und Wiesenhof dann mit unter den ersten Abnehmern.

» Rekombinante Arzneimittel aus **Moos**? Könnte funktionieren. Gerade hat das Heilbronner Unternehmen **Greenovation** eine entsprechende Phase-I-Studie mit ihrem Präparat namens *Moss-aGal* erfolgreich beendet. Dieses ist eine rekombinante Form der humanen α -Galactosidase, die die Heilbronner via gentechnisch verändertem Kleinen Blasenmützenmoos (*Physcomitrella patens*) produzieren – und stellt weltweit den ersten Wirkstoffkandidaten aus einem Moos dar. Doch wogegen soll er wirken? Patienten mit **Morbus Fabry** können aufgrund von Mutationen in ihrem α -Galactosidase-kodierenden *GLA*-Gen das Glykolipid *Globotriaosylceramid* (Gb3) nicht abbauen. Dieses reichert sich daher in den Zellmembranen an, was letztlich zu Funktionsschäden in mehreren Organen führt. Greenovations Ziel ist es, durch eine Enzyersatztherapie mit *Moss-aGal* den fatalen Mangel an eigenen Abbau-Enzymen auszugleichen. Die Ergebnisse der Phase-I-Studie waren vielversprechend: Gute Verträglichkeit, keine Nebenwirkungen – und vor allem: Abfall des Gb3-Spiegels im Urin. RN

Auf den Trichter gekommen

Medikamentenentwicklung ist ein risikoreiches und langwieriges Unternehmen. Trotzdem basteln Jahr für Jahr dutzende große und kleine (bio)pharmazeutische Firmen in Deutschland an neuen Wirkstoffen und therapeutischen Makromolekülen – denn bei Erfolg winken Milliardengewinne. **Laborjournal** hat dem oberbayerischen Antikörperentwickler Morphosys bei der Suche nach dem Krebstherapie-Blockbuster von Morgen über die Schulter – und in den Trichter – geschaut.

Ein Montag Ende Mai, neun Uhr morgens. Das Thermometer zeigt bereits 25 Grad Celsius, als ich in die Semmelweisstraße einbiege. Hier im Planegger Gewerbegebiet Steinkirchen residiert die neue Firmenzentrale der Morphosys AG, die durch den Umzug im Dezember 2016 nach Jahren der Diaspora wieder alle Mitarbeiter unter einem Dach vereint. Unter strahlend blauem Himmel liegt ein hellgrauer Funktionsbau: fünf Stockwerke, bodentiefe Fenster, dunkelblauer Namensschriftzug; vor dem Gebäude karge Alibibepflanzung neben geparkten Fahrrädern. Als „norddeutsches Gewächs“ der stehenden Hitze eher abgeneigt, verziehe ich mich ins kühle Foyer. Helle Steinfliesen glänzen wie frisch gewischt, eine Sitzzecke lädt zum Verweilen. Aber ich muss nicht warten – ich werde erwartet und dem hauseigenen Pressesprecher Jochen Orlowski anvertraut.

Wir siedeln in einen überdimensionierten Besprechungsraum über. Neben dem Fenster steht ein Ölradiator, und mit Blick auf die steigenden Temperaturen frage ich mich: Warum?

Zeit zum Grübeln bleibt nicht, denn Simon Moroney betritt den Raum: groß, akkurater dunkelblauer Anzug, freundlich reserviert. Als Mann der ersten Stunde weicht mich der Morphosys-Vorstandsvorsitzende in die – ja, man kann getrost sagen – Erfolgsgeschichte seiner Firma ein (siehe auch Kurzinterview rechts).

Jedes Wort scheint wohl überlegt, wenn Moroney über Academia, Antikörper und Aktien spricht.

Begonnen hat alles 1992 mit einer Idee: „Am Anfang war HuCAL, die *Human Combinatorial Antibody Library*. Das ist eine Bibliothek, aus der wir für jedes Zielmolekül einen passenden Antikörper isolieren und beliebig optimieren können“, berichtet Moroney.

Am Anfang ist das Zielmolekül

Mittels *De-novo*-Gensynthese erzeugen die Morphosysianer Milliarden hochspezifischer und vollständig menschlicher Antikörpermatrizen. „Das Geheimnis ist, dass die Gene, die diese Antikörper codieren, modular aufgebaut sind“, beschreibt der Chemiker das Baukastenprinzip. Und er erläutert: „So können wir die sechs CDRs [*complementarity-determining regions*, also die variablen Antigenbindestellen; *Anm. d. Red.*], die ein Zielmolekül binden, einzeln austauschen und modifizieren. Wir optimieren also die Gestalt eines Antikörpers direkt am Anfang des Entwicklungsprozesses, damit er später sein Zielmolekül perfekt binden kann.“

Heute lagern etwa hundert Milliarden potentielle Antikörper als Phagenbibliothek „Ylanthia“ im Gefrierschrank und warten auf ihren großen Auftritt.

Doch schon verabschiedet sich der Firmenchef, erneut freundlich reserviert, und zieht weiter. So bleibt Zeit für einen Rundgang durch Morphosys' heilige Experimentierhallen. Die Inneneinrichtung der Laborräume bietet wenig Überraschendes; zweckmäßiges Design trifft auf grau in grau, blau-bedeckelte Glasflaschen setzen farbige Akzente. Andreas Boll kommt uns entgegen: dunkelgraues T-Shirt zu sommerlich-heller Leinwandhose, die langen, graumelierten Haare zu einem Pferdeschwanz gebunden, freundlich lachend. Aus der rechten Hosentasche baumelt ein dunkelblaues Schlüsselband.

Mikrobiologe Boll ist seit gut zwölf Jahren bei Morphosys, sechs davon als Laborleiter, und mit seinem Team zuständig für Laborautomation und Antikörperentwicklung. Heute schildert er mir, wie Phagen zum Pharmakon werden. Dazu verweist er auf ein Poster mit dem Bild eines Trichters, an dessen breiter Öffnung die Milliarden möglicher Antikörper abgebildet sind – und ganz unten *der eine Blockbuster*.

Wie sagte Simon Moroney noch vor wenigen Minuten: „Der Startpunkt ist immer ein Zielmolekül.“ Das kann ein entzündungsförderndes Zytokin sein oder ein Oberflächenprotein auf Krebszellen, wie bei MOR208. Der Morphosys-Topkandidat ist ein monoklonaler Antikörper mit „gepimptem“ Fc-Teil, der 2010

Mark Winderlich (dritter von links) und seine Kollegen aus der Abteilung „Klinische Entwicklung“

Foto: Sigrid März



vom US-amerikanischen Antikörperentwickler Xencor einlizensiert wurde und sich – sobald losgelassen – auf CD19 stürzt. CD19 wird auf B-Lymphozyten exprimiert und gilt als Biomarker für diverse B-Zell-Lymphome. Letztere soll MOR208 in den (Immunzellen-vermittelten) Zelltod treiben.

Aber der Reihe nach. „Zunächst führen wir eine erste Selektion durch, das sogenannte *Panning*. Das dauert zwischen zehn Tagen und drei Wochen.“ Hierzu wird ein Wunschprotein mit der Phagen-Bibliothek zusammengebracht. Jeder dieser Bakteriophagen präsentiert auf seiner Oberfläche ein Antikörper-Fragment (Phagen-Display), je nach vorher definiertem Bauplan. Von den milliardenden Kandidaten bindet nur ein Bruchteil an das Zielmolekül, alle anderen werden wegwaschen. Die verbliebenen Phagen dürfen sich in Coli-Kulturen fröhlich vermehren, um das gleiche Prozedere ein zweites und drittes Mal zu durchlaufen. Am Ende werden die übrig gebliebenen Bakterien auf fast DIN-A4-großen Agarplatten vereinzelt. „In diesem ersten Schritt reduzieren wir die Gesamtanzahl der Kandidaten bereits um mehrere Zehnerpotenzen“, so Boll.

Wer schafft durch den Trichter?

Trotzdem bleiben noch zehntausende Kandidaten im Rennen. Das schreit nach Automatisierung; so wie beispielsweise beim Übertragen der Coli-Einzelkolonien in Mikrotiterplatten. „Den Transfer kann man natürlich auch von Hand machen“, erklärt Boll schelmisch grinsend – und fährt fort: „Ich brauche für eine Platte etwa eine Stunde. Oder man nutzt Geräte wie unseren Colony-Picker.“

Noch während er die Vorzüge dieses Apparats anpreist, sausen unter beeindruckendem Getöse unentwegt 96 einzeln ausfahrbare Nadeln auf eine Agarplatte nieder, nehmen eine Bakterienkolonie auf und laden die Fracht wenige Zentimeter weiter in Medium-gefüllten Kavitäten ab. Nach kurzer Reinigung geht's wieder von vorne los. Auf dem benachbarten Bildschirm verfolgen wir, welche Kolonie die Software als „pickbar“ erachtet: Grün – perfekte Einzelkolonie; Lila – Rand zu fransig; Schwarz – unrund, möglicherweise zwei Kolonien; keine Farbe – reden wir nicht drüber. Heute finden sich auf den Platten zwischen 1.500 und 3.200 „grüne“, das heißt valide Kolonien. Durchschnitt.

Ein Stück weiter Richtung Trichterausgang warten ein paar Tausend Antikörper-Fragmente auf ihr „Primär-Screening“. Im ELISA – ebenfalls automatisiert – werden sie auf Herz und Nieren geprüft: Wie gut binden sie ihr Zielmolekül? Was ist mit Spezies-Varianten oder verwandten Rezeptoren? Woran sollten >>

„Das ist eine natürliche Evolution der Geschäftsstrategie“

Simon Moroney gründete Morphosys im Jahr 1992 gemeinsam mit Andreas Plückthun, damals am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried, sowie Christian Schneider. Nach mehr als 25 Jahren Antikörperentwicklung zieht er Bilanz.

Laborjournal: Herr Moroney, Sie stammen aus Neuseeland, haben in Kanada, der Schweiz und Großbritannien als Wissenschaftler gearbeitet. Warum haben Sie sich damals entschieden, ausgerechnet in Deutschland eine Biotech-Firma zu gründen?

Simon Moroney » Es gab nach der Wende eine gewisse Aufbruchstimmung. Unser erster Investor aus London meinte damals, dass sicherlich viel Geld nach Deutschland fließen würde. Ein weiterer Grund war, in der Nähe von Andreas Plückthun und seinem Münchner Labor zu bleiben.

Im letzten Jahr hat Janssen Biotech mit Guselkumab den ersten Morphosys-basierten Antikörper auf den Markt gebracht, passend zum 25. Geburtstag des Unternehmens. Unter dem Markennamen Tremfya ist dieser Anti-IL-23-Antikörper für die Therapie von Schuppenflechte zugelassen. Medikamentenentwicklungen dauern bekanntermaßen lange – aber 25 Jahre?

Moroney » Die ersten Jahre haben wir uns auf die Entwicklung der HuCAL-Technologie konzentriert. Und so gab es am Anfang eine lange Forschungsphase, bis die eigentliche Wirkstoffentwicklung begann. Das war unser Geschäftsmodell. Vielleicht wären wir schneller gewesen, wenn wir von Anfang an eigene Produkte entwickelt hätten. Aber wir wollten unsere Technologie kommerzialisieren, gemeinsam mit großen Partnern wie Roche oder Bayer. Heute haben wir eine umfangreiche Wirkstoff-Pipeline in verschiedenen klinischen Phasen. Viele der Produktkandidaten werden von Partnern weiterentwickelt, wie eben zum Beispiel Guselkumab von Janssen Biotech...



Morphosys-CEO Simon Moroney

Foto: Sigrid März

... oder auch der Roche-Antikörper Gantenerumab, dessen klinische Testung bei Patienten mit prodromaler bis milder Alzheimererkrankung 2014 in Phase 3 abgebrochen wurde.

Moroney » Ja. Roche hatte die Studie in Phase 3 wegen fehlender Wirksamkeit eingestellt. Sie vermuteten, dass der Antikörper einfach zu niedrig dosiert eingesetzt wurde. Jetzt wollen sie zwei neue Phase-3-Studien starten, um höhere Dosen zu testen. Ich persönlich schätze, dass es noch vier, fünf Jahre dauert, bis der Wirkstoff auf den Markt kommt.

Inzwischen haben Sie auch eigene Kandidaten in klinischen Studien – vorneweg MOR208, einen Anti-CD19-Antikörper, der bereits in Phase 3 zur Behandlung von Lymphomen getestet wird.

Moroney » Genau. Meiner Meinung nach ist das eine natürliche Evolution der Geschäftsstrategie: Jetzt sind wir stark genug, haben die Expertise wie auch das Geld, um eigene Produkte zu entwickeln. Ende 2008 haben wir begonnen, unsere eigene Entwicklungsabteilung aufzubauen. Ich glaube, ein wichtiger Aspekt ist, dass die Antikörper direkt am Anfang optimiert werden. Dadurch haben wir eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit, deswegen sind so viele Produkte in klinischen Studien. Das ist ein Beweis, dass unsere Technologie funktioniert. Wir hoffen daher, dass in einigen Jahren unser erster eigener Antikörper auf den Markt kommt.

Sigrid März

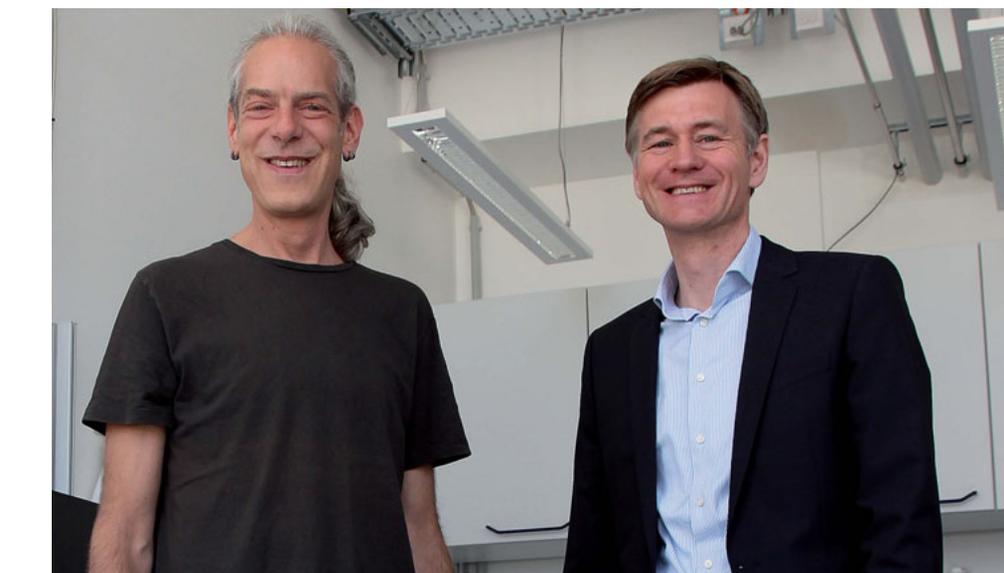
sie auf keinen Fall binden? Bei der anschließenden DNA-Sequenzierung offenbaren die Kandidaten erstmals im Selektionsprozess ihr wahres „Ich“.

Wir nähern uns dem Ende des Labor-Rundgangs, jedoch nicht ohne einen Blick auf bunte Bilder zu werfen: leuchtend blaue Nuklei sowie mit roten und grünen Auswertungsmasken versehene Zellkörper. Am linken Bildschirm warnt ein handgeschriebener Zettel: „PC nicht ausschalten!“ Für funktionelle Versuche, erklärt Boll, kann er an Mikroskopen wie diesem Zellpopulationen über mehrere Tage beobachten – natürlich vollautomatisch. „In diesem Experiment wollten wir schauen, ob die Bindung des Antikörpers eine Internalisierung, also die Aufnahme eines zellständigen Rezeptors auslöst – oder nicht“, so Boll und fügt lachend hinzu: „Die Zellen haben’s überlebt. Die Kandidaten – nebenbei – auch.“

Toxizität durch die Hintertür

Es wird weiter gesiebt: Blockiert der Antikörper den richtigen Rezeptor? Inhibiert er ein bestimmtes Enzym? Je nach Komplexität der funktionellen Assays dauert ein solches Screening bis zu einem halben Jahr. Es bleiben zehn bis fünfzig Kandidaten übrig, die nun entweder an Kollaborationspartner ausgeliefert oder hausintern auf ihren therapeutischen Nutzen abgeklopft werden.

Seit kurzem leistet sich Morphosys eine eigene Biostatistik-Gruppe, geleitet vom Biologen Mark Winderlich: jung-dynamisch, hell-



Laborleiter Andreas Boll und Jochen Orlowski, Morphosys-Pressesprecher

Foto: Sigrid März

blaue Jeans, kurzärmeliges Hemd, hin und wieder in englische Fachtermini abdriftend. Mit ihm unterhalte ich mich über klinische Phasen, Signifikanzen und MOR208.

Nach Studium und Promotion in Münster wechselte Winderlich bereits 2010 zu den Münchnern und verdingte sich zunächst als Wissenschaftler in der Pharmakologie. Dort nahm er Morphosys' frisch erworbenen MOR208 unter seiner Fittiche. „Um Antikörper-Kandidaten auf die Präklinik und später auf die Klinik vorzubereiten, müssen wir Konzepte für Experimente entwerfen: Welche Bedingungen zeigen am besten, ob dieser Antikör-

per tatsächlich kann, was er soll?“, beschreibt Winderlich die Vorbereitungen für den Funktionscheck in Zellkultur- und Tiermodellen.

Auch ein Sicherheitsprofil gehöre dazu: „Im Vergleich zu *Small Molecules* erwartet man bei humanen Antikörpern aufgrund der hohen Spezifität generell weniger Toxizität. Trotzdem kann natürlich die Biologie des Zielmoleküls beeinflusst sein, was dann doch zu einer Toxizität führen kann.“

Berufsbegleitend studierte Winderlich von 2012 bis 2014 Biostatistik in Heidelberg und übernahm im darauf folgenden Jahr die Leitung der neuen hauseigenen Biostatistik-Ein-

Von der Idee zur Zulassung: Wirkstoffentwicklung in Zahlen

Knapp 40 Milliarden Euro setzte Deutschlands Pharmabranche laut Gesundheitsdienst IQVIA im Jahr 2016 um, Tendenz steigend. Der Anteil von Biopharmazeutika an neu zugelassenen Wirkstoffen betrug im gleichen Jahr etwa vierzig Prozent. Für den globalen Markt im Jahre 2024 prophezeit das US-amerikanische Marktforschungsinstitut **Grand View Research** allein therapeutischen Antikörpern ein Marktpotential von mehr als 110 Milliarden Euro. Das sind Zahlen, die nicht nur die „Großen“ wie Pfizer, GlaxoSmithKline oder Novartis hinter dem Ofen hervorlocken.

Therapeutische Antikörper haben in den vergangenen dreißig Jahren mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Inzwischen gibt es knapp achtzig zugelassene monoklonale Antikörper, die meisten gegen Krebs und chronische Entzündungen. Allein im vergangenen Jahr erhielten zehn von

ihnen die EU- oder US-Zulassung, zum Beispiel (der von Morphosys mitentwickelte) Guselkumab der US-Pharmafirma Janssen.

Eine Studie aus dem Jahr 2015 zeigt, dass der Verkaufsumsatz bei Biopharmazeutika, und im Speziellen für therapeutische Antikörper, seit Jahren kontinuierlich zunimmt – mit **Blockbustern** wie Humira (Adalimumab, TNF-Blocker, Arthritis und chronische Entzündungen; Umsatz knapp 9 Milliarden Euro, 2013) oder Rituxan (Rituximab, Anti-CD20, Krebstherapie; Umsatz etwa 6 Milliarden Euro, 2013) (MABs 7: 9-14).

Bis es soweit ist, kommen aber erst einmal Kosten in hohen dreistelligen Millionensphären auf die Wirkstoffbastler zu; der US-amerikanische Pharmaverband PhRMA sprach 2015 sogar von Entwicklungskosten von über zwei Milliarden Euro allein für Biopharmazeutika wie therapeu-

tische Antikörper. Darin eingerechnet sind Kosten für die zahlreichen Kandidaten, die es nie bis zur Marktreife schaffen, sowie entgangene Gewinne aufgrund langer Entwicklungszeiten. Denn bis ein Newcomer Geld in die Kassen spült, vergehen gut und gerne zehn bis fünfzehn Jahre.

Welche Phasen der Entwicklung durchläuft ein neuer Wirkstoff?

Am Anfang steht ein Zielmolekül, welches oftmals seinen Weg aus der Grundlagen- in die angewandte Pharmaforschung findet. Der mechanistischen Charakterisierung folgen typischerweise Toxizitätstests in Zellkultur- und Tierversuchen zur Unbedenklichkeitsfeststellung (Präklinik). Dann kommen die klinischen Studien am Menschen:

» **Phase 1:** An zehn bis hundert gesunden Probanden testen die Entwickler

heit. Diese spart laut Winderlich Zeit und Geld, denn seine Mitarbeiter kennen die Antikörper genau. Ganz ohne CROs (*Contract Research Organizations*) geht es aber nicht: Programmieren, große Datenmengen prozessieren, ... – „Das können wir hier mit unserer kleinen Gruppe nicht schaffen, das erledigen externe Dienstleister, die dafür die Infrastruktur haben“, sagt Winderlich. Intern hingegen findet die strategische Planung statt.

Die jedoch hat es in sich. In Dosisfindungsstudien (Klinische Phase 1) begeben sich die Forscher auf die Suche nach dem therapeutischen Fenster. Das geht nicht nach dem Motto „Versuch macht klug“, denn: „Man weiß schon relativ gut, wie Antikörper sich im Körper verhalten. In vielen Fällen liegt die Halbwertszeit bei zwei bis drei Wochen“, so Winderlich – und erklärt dies am Beispiel von MOR208: In kleinen Patientenkohorten mit einem aggressiven Lymphzellenkrebs (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL) starten Ärzte und Wissenschaftler niedrig dosiert und kontrollieren stets den Wirkstoffspiegel im Blut sowie Anzeichen für unvorhersehbare Toxizität. Gleichzeitig schauen sie: Schrumpft die Anzahl maligner Lymphozyten?

Schrittweise wird die Dosis erhöht. Winderlich bemerkt dazu: „Es geht nicht nur darum, welche Dosis sinnvoll ist, sondern auch, wie viele Patienten wir mit welcher Dosis behandeln müssen, um statistisch signifikant sagen zu können: Das ist eine adäquate Dosis.“ Mit diesen Erkenntnissen geht es weiter in die Studienphase 2, in welcher die Wirksamkeit

des Antikörpers an deutlich mehr Patienten sowie auch in Kombination mit bereits etablierten Chemotherapeutika getestet wird. Gibt es einen sichtbaren Vorteil bei der Gabe beider Wirkstoffe? Wie ist die Ansprechrate in den Patienten? Denn natürlich soll der neue Antikörper besser sein als vorhandene Standardtherapien.

Die grundsätzliche Planungsherausforderung für solche Studien fasst Winderlich so zusammen: „Wie viele Patienten pro Arm brauche ich, um nachher sagen zu können, dass ein beobachteter Effekt von dreißig oder fünfzig Prozent wirklich signifikant ist?“ Oft hilft ein adaptives Design. „Wir machen Interimsanalysen mit der Möglichkeit, die Studie anzupassen – zum Beispiel über eine Änderung von Patientenanzahl oder Ausschlusskriterien“, so Winderlich.

Auf der Zulassungs-Überholspur

Es scheint zu funktionieren. Just Ende letzten Jahres überzeugte MOR208 in einer laufenden Phase-2-Kombistudie mit dem Immunmodulator Lenalidomid. Über die Hälfte der bis dahin ausgewerteten 44 Patienten mit DLBCL sprachen auf die Therapie an. Die US-Zulassungsbehörde FDA (*Food and Drug Administration*) ließ sich nicht lumpen und bescheinigte dem Antikörper den Status „Therapiedurchbruch“ (*Breakthrough Therapy Designation*) für diesen Krebstypus; MOR208 auf der Zulassungs-Überholspur quasi. In Kombination mit dem antitumoralen Chemotherapeu-

Morphosys

Gründung: 1992

Sitz: Planegg bei München

Mitarbeiter: etwa 350

Produkt: humane therapeutische Antikörper

tikum Bendamustin ist MOR208 bereits in Phase 3 und somit in einer randomisierten Zulassungsstudie mit angestrebten 330 Patienten.

Inzwischen sind wir also am schmalen Trichterstiel angelangt, an dessen Ende nach vielen Jahren der Entwicklung die Zulassung eines neuen Krebstherapeutikums steht. Vielleicht MOR208? Zumindest bei Morphosys, so viel ist nach den Gesprächen klar, zweifelt niemand daran.

Es ist Mittag geworden. Aus den Labors und Büros strömen Morphosys-Mitarbeiter ins Betriebsrestaurant „Ignaz“: Heller Holzfußboden, kleine Kräutertöpfe auf dem Tisch, es duftet nach frischem Kaffee. Frisch koffeiniert stelle ich mich der Hitze – „Ü30“ mal anders – und mache mich auf den Heimweg, noch mit Winderlichs Resümee zur Wirkstoffentwicklung in den Ohren: „Mein eigener Lebenslauf spiegelt die Entwicklung von Medikamenten: Ich habe in der Grundlagenforschung angefangen und bin über die Präklinik schließlich zu klinischen Studien gelangt.“

Sigrid März

sowohl die Sicherheit wie auch die Verträglichkeit des Wirkstoffs und tasten sich an eine adäquate Dosis heran. Für Krebstherapeutika werden oft direkt Patienten herangezogen.

» **Phase 2:** Es erfolgt der erste Nachweis der Wirksamkeit an fünfzig bis fünfshundert Patienten. Diese Studienphase erfolgt meist unverblindet und insbesondere bei Krebstherapeutika ohne Placebo-Gruppe. Ein Vergleich mit Standardtherapien soll zeigen, ob der neue Wirkstoff besser abschneidet. Verspricht ein Medikament überdurchschnittlichen Nutzen, kann bereits nach den Phase-2-Studien eine beschleunigte Zulassung – mit Auflagen – erwirkt werden. Die Phase 3 wird nachgeholt; nach geglücktem Abschluss erfolgt eine Überführung in eine gewöhnliche, auflagenfreie Zulassung.

» **Phase 3:** Es handelt sich in der Regel um randomisierte Doppelblindstudien mit einer großen Anzahl an Patienten. Erneut absolviert der Wirkstoff eine Unbedenklichkeitsprüfung sowie den Nachweis seiner Wirkung, im Vergleich wie auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen.

Nach bestandener Prüfung erhalten neue Arzneimittel ihre Zulassung, beispielsweise von der europäischen EMA (*European Medicines Agency*) oder der US-amerikanischen FDA (*Food and Drug Administration*). Auch nach deren Segen behalten die Behörden die Medikamente im Auge, um beim Auftreten seltener Nebenwirkungen eingreifen zu können. Dann droht ein sogenannter Rote-Hand-Brief mit Einsatzbeschränkungen oder Warnungen – so geschehen beispielsweise Ende 2017 beim Multiple-Sklerose-Therapeutikum Daclizumab (Biogen) wegen schwerer Leberschädigungen. Im schlimmsten Fall müssen Hersteller ihr Produkt zurückziehen.

Außer mit hohem Risiko – von etwa zehntausend Substanzen erreicht nur eine die Marktzulassung – und exorbitanten Entwicklungskosten kämpfen die Entwickler auch noch mit der Konkurrenz. Morphosys' „Leuchtturm“ MOR208 beispielsweise muss sich gegen andere, teilweise bereits zugelassene Anti-CD19-Antikörper beweisen: Blinatumomab (Amgen; zugelassen seit 2014), DI-B4 (Merck Serono; Phase 1) und MEDI-551 (MedImmune; Phase 2).

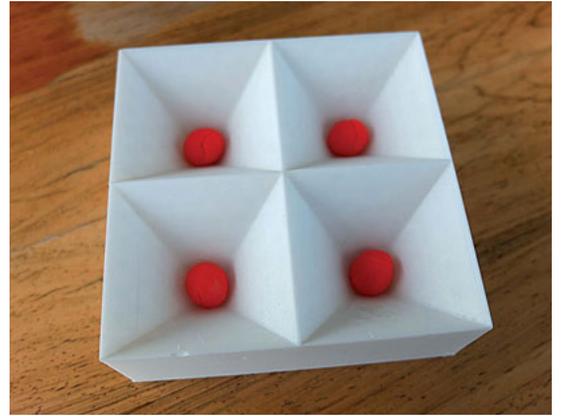
Außerdem: Für die Phase-3-Studien benötigen die Hersteller viele Patienten. Insbesondere bei eher seltenen Krankheiten gestaltet sich die Rekrutierung sowieso schon schwierig. Wenn dann noch ein anderer Pharma-Gigant im gleichen Teich fischt, wirds mitunter eng.

SM

FIRMENGRÜNDERPORTRÄT: KUGELMEIERS AG (ZOLLIKERBERG)

Eine der längsten PhDs der Welt

Der Chirurg Patrick Kugelmeier wollte einheitliche Zellkügelchen herstellen. Doch weil seine Experimente scheiterten, entwickelte er seine eigene Kulturplatte, die er patentierte und nun in die ganze Welt verkaufen möchte.



Das Prinzip im Modell: Die Zellen gleiten in quadratische, abgerundete „Pyramiden-Löcher“ und bilden jedes Mal gleich große Kügelchen.

„Nach 27 Semestern konnte ich meine MD-PhD-Arbeit kürzlich endlich einreichen, unglaublich nicht?“ Patrick Kugelmeier ist nicht einer dieser ehrgeizigen Wissenschaftler, die auf der Überholspur mit ausgefahrenen Ellbogen auf den Nobelpreis zusteuern. Ein Faulenzer? Im Gegenteil: Während diesen fast 14 Jahren war der Schweizer nicht nur Doktorand sondern die meiste Zeit als Chirurg tätig – zuletzt mit Spezialisierung auf Unfälle und als Oberarzt im Kantonsspital Winterthur, wo er für eine halbe Million Menschen zuständig war und in dieser Funktion einige Leben rettete. Und fast nebenbei hat er noch eine Firma gegründet. Das Ziel: 3D-Zellkulturen sollen in den schönsten Löchern der Welt wachsen dürfen.

Welch anspruchsvolle Wesen Zellen so sind, erfuhr Kugelmeier bereits in seiner Arbeit für das Staatsexamen. Er assistierte bei der Transplantation von Inselzellen der Bauchspeicheldrüse – und tat das bis vor Kurzem noch immer.

Anstatt bei Diabetikern die ganze Bauchspeicheldrüse zu transplantieren, werden oft

nur die Insulin-sekretierenden Langerhans-Inseln extrahiert – winzige Erbsen, die dann in die Blutbahnen der Leber injiziert werden, wo sie steckenbleiben und das Hormon hoffentlich ein Leben lang produzieren. Nur: Sind die Inseln zu groß, sterben die Zellen im Innern der Inseln an Sauerstoffmangel (Hypoxie). Wie sehr der Erfolg der Transplantation von der Kleinheit der Zellkügelchen abhängt, konnten Kugelmeier und seine Kollegen vor gut zehn Jahren zeigen (*Diabetes* 56: 594-603).

Besser als hängende Tropfen

Könnte man die Inseln verkleinern und deren Größe standardisieren, wäre die gefährliche und teure Transplantation der ganzen Bauchspeicheldrüse hinfällig, so der Traum des Transplantationsmediziners. Die kleinen Organoiden könnten vielleicht einmal aus Stammzellen oder vereinzelter Inselzellen des Spenders hergestellt werden. In hängenden Tropfen geht das bereits – nur nicht in der benötigten Menge. „Eine Million hängende Tropfen zu pipettieren, das geht einfach nicht“, so

Kugelmeier. „Scalability“ ist deshalb eines von Kugelmeiers liebsten Schlagwörtern.

Trotz fehlender Scalability sind die hängenden Tropfen aber gegenwärtig das Non-plus-ultra. Denn die Zellen berühren keine Oberflächen, sondern nur sich selbst. Der Platzhirsch für diese Technologie ist die Firma Insphero (siehe *Laborjournal* 11/2011). Sie verkauft 96er-Platten, bei denen Medium und Zellen einfach in kleine Doppeltrichter pipettiert werden, wo die Tropfen dann hängen bleiben. Nur: Für eine Bauchspeicheldrüse bräuchte es 10.000 solcher Platten.

Was in 3D bisher viel zu aufwendig ist, will in 2D aber einfach nicht richtig klappen. So zeigt der Doktorand Bilder aus seinen Experimenten für seine Arbeit über die Differenzierung von Stammzellen: zum Beispiel von embryonalen Mausstammzellen. Auf den flachen Plastikböden bilden diese zwar auch Kügelchen, die sind aber unregelmäßig und vor allem: „Es gibt immer welche, die sich differenzieren.“ Zellen sind schon heikle kleine Wesen, wie Kugelmeier schmerzhaft erfahren musste. Um die unkontrollierte Differenzierung zu verhindern, brauchten die Schweizer schließlich „einen Schritt von 2D zu 3D“.

Das Runde muss ins Eckige

Da kam der Laborleiter der Inselzelltransplantationen am Universitätsspital Zürich Richard Züllig auf die Idee, die Zellen in Kulturplatten mit Vertiefungen zu kultivieren, wo sich immer gleich viele Zellen sammeln können. Die Löcher haben die Form quadratischer Pyramiden, damit dazwischen keine Zellen liegen bleiben. Insgesamt 750 pyramidale Vertiefungen passen in das Well einer 24er-Platte – Scalability eben!

Doch Kugelmeier wusste um die Empfindlichkeit der Stammzellen auf die eckige Geometrie und unterschiedlichen Druck. Seine Intuition sagte, es muss rund sein, denn die Zel-



Patrick Kugelmeier: Nach 27 Semestern endlich die Doktorarbeit eingereicht.

len dürfen nicht in die Spitzen der Pyramiden gequetscht werden. „Die Frage war also: Wie macht man etwas Quadratisches rund?“

Die Lösung steht mittlerweile im Patent (US 8911690): Kugelmeiers Pyramiden sind abgerundet, perfekt für Kügelchen von rund 100 Mikrometer Durchmesser, mit Raum nach oben. Weitere Spezifikationen der Platten: abweisendes Plastik und eine spezielle Nanobeschichtung von Susos, einer Ausgründung der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich, damit das Plastik die Röntgensterilisation übersteht.

Und es funktioniert, wie ein Video von Kugelmeier zeigt, in welchem sich Maus-Fibroblasten (3T3) über dreißig Stunden zu regelmäßig großen Kügelchen zusammenballen. Es klappt auch bei menschlichen Inselzellen, Maus-Stammzellen, mesenchymalen und embryonalen Stammzellen vom Menschen, Kar-

tissue products. Eine Aussage, die Kugelmeier selbst überprüft hat und bestätigen kann.

Ein anderer Konkurrent: Sun Bioscience aus Lausanne bietet Löcher – „immerhin“ – mit einem Hydrogel an, was „schöne Kügelchen ergibt“, so Kugelmeier. „Zwischen den runden Löchern bleibt aber eine Fläche übrig, wo Zellen liegen bleiben können und ihr Wachstum wird gehemmt.“ Für die klinische Anwendung wäre das nicht einheitlich genug. Er verweist auf die strenge *Food and Drug Administration* (FDA), die deswegen gegenwärtig bei Stammzelltherapien stark bremst.

Trotz des Erfolges mit dem Tüfteln an der Platte wollte es mit der Doktorarbeit des Schweizers einfach nicht richtig klappen. So arbeitete der Chirurg weiter im Spital, bis er nach einem Vortrag gefragt wurde, ob er nicht seine Platten vermarkten wolle. Seine Frau sei sofort mit von der Partie gewesen und er fand

schnitten“ und alle Zellen fallen in eine Vertiefung. Von der eidgenössischen Kommission für Technologie und Innovation (KTI) erhalten er und die Universität Zürich die nötige Finanzspritze und Beratung für die Entwicklung der Produktionsplatten. Der Verkauf der Platten soll nun aber selbst erstes Geld bringen, denn Kugelmeier möchte nicht auf weitere Investoren angewiesen sein: „Sonst dominiert nachher die Geldfrage und ich muss die Platten teurer verkaufen.“

Die „Sphericalplate 5D“, wie die Platte für den Laborgebrauch heißt, soll nun die 3D-Revolution richtig anfachen. Die flache Biologie sei passé. Wobei 5D für 3D plus Zeit plus Kommunikation mit den Zellen stehe. Ohne Marketing-Gedöns geht es offenbar nicht. Kugelmeier rechnet vor: Auf seinen Platten haben achtzig mal mehr Organoid Platz als bei traditionellen hängenden Tropfen, was bedeutet, dass er selbst mit einem Multichannel-Repeater sechzig mal weniger Zeit zum Pipettieren brauche und es damit 150 mal billiger in Material und Arbeit sei. „Bis anhin war die Perfecta3D die billigste – jetzt nicht mehr!“ Wer sechzig Stück auf einmal kauft, zahlt bei der Kugelmeiers AG rund sechzig Euro pro Platte.

Eppendorf zeigt Interesse

Bis jetzt wurde die Qualität der Platte vor allem durch die optische Beurteilung der Zellkügelchen getestet. „Nun müssen wir mit Omics beweisen, dass alle gleich sind und die genetische Varianz klein ist“, so der Unternehmer. Die Transkriptionsprodukte in jeder Zelle müssen dafür sequenziert werden. An Arbeit fehlt es nicht. Vor allem aber für das Marketing: Ab Januar 2018 sollen zehn Leute (sieben Vollzeitstellenäquivalente) für die Kugelmeiers AG arbeiten, damit der Verkauf richtig anrollt.

Eppendorf habe sich schon eine Platte bestellt, meint der Unternehmer. Die Konkurrenz schläft nicht. Doch zur Sicherheit rief Kugelmeier in Hamburg kurz an, um auf den Patentschutz hinzuweisen.

Das Einzige was nun noch fehlt, ist der Abschluss des PhD. Nach dem langen Leiden hat Kugelmeier den Humor nicht verloren. Im Gegenteil: „Meine inkonstanten Ergebnisse waren eigentlich der Treibstoff, um unsere Annahmen radikal zu hinterfragen.“ Die brauchbaren Daten hätten zuerst aber nicht für eine Publikation gereicht. Nun ist sie doch eingereicht und die Universitätsadministration brütet darüber, wie mit der langen Dauer umgegangen werden soll. Es brauche auch noch kleinere Änderungen wie Ergänzungen bei den Literaturangaben. Und 2018 wird dann erfolgreich verteidigt? „Das hoffe ich schwer!“

Florian Fisch



Und so sehen die fertigen Kulturplatten aus.

Fotos (3): Florian Fisch

diomyozyten und anderen. Ein Mediumwechsel ist im Gegensatz zu den hängenden Tropfen mit den Vertiefungen nun möglich und relativ einfach zu bewerkstelligen.

Konkurrenz? Zu eckig, zu flach!

Und da ist noch niemand bisher darauf gekommen? „Erstaunlich, nicht?“, sagt der Jungunternehmer offen. Inzwischen gibt es aber auch AggreWell-24-Loch-Platten von Stemcell Technologies aus Vancouver (Kanada) auf dem Markt, die ebenfalls auf pyramidenförmige Vertiefungen setzen. Diese sind aber nicht abgerundet. Kugelmeier zitiert genüsslich einen Artikel über Embryonalkörperchen: „... *AggreWell plates should be avoided in deriving endoderm*

in Martin Meier, Gründer der Architekturvisualisierungsfirma Raumgleiter, einen Investor mit Geschäftserfahrung. So wurde im September 2015 die Firma Kugelmeiers AG gegründet. Einige Monate später begann der Schweizer vom Spital aus Teilzeit zu arbeiten und seit Mai 2017 ist er nun Vollzeitunternehmer.

46.000 Kügelchen

Doch Kugelmeier denkt jetzt schon viele Schritte weiter: Anstatt zwölf Löcher auf einer 24er-Platte sollen es künftig vier große rechteckige Flächen sein, mit Platz für insgesamt 46.000 Kügelchen – *Scalability* natürlich! „Außerdem werden so in den Rundungen keine quadratischen Vertiefungen mehr abge-

PRODUKTÜBERSICHT: ZELLKULTURFLASCHEN,-SCHALEN UND -PLATTEN

Zellen mögen's rau

„Was soll sich bei Zellkulturgefäßen schon groß getan haben“, werden sicher einige denken. Seit Jahrzehnten die gleichen Formen und immer die gleichen Plastikmaterialien. Aber Vorsicht: Plastik ist nicht gleich Plastik und auch bei den Oberflächenbehandlungen gibt es Neues.



Schon seit mehr als hundert Jahren kultivieren Biowissenschaftler Zellen in Schalen oder Flaschen. Zellkulturpioniere wie der amerikanische Physiologe Ross Harrison versuchten bereits Anfang des 20. Jahrhunderts, entnommene Gewebe als hängende Tropfen an der Unterseite von Deckgläschen oder als Plasma-Klümpchen auf dem Boden von Glasflaschen zu kultivieren. Richtig los ging die Zellkultur in Schalen, Flaschen und Platten jedoch in den fünfziger Jahren, als Forscher die ersten Zellkulturlinien, wie zum Beispiel HeLa-Zellen, entwickelten, die als adhärenente Zellen an der Oberfläche der Zellkulturgefäße anhafteten. Wurden die Zellen von einem entsprechenden Zellkulturmedium mit den notwendigen Nährstoffen versorgt, breiteten sie sich als Einzelzellschichten auf der Oberfläche aus und vermehrten sich.

Die Zellkultivierer mussten jedoch schnell feststellen, dass nicht alle Zellen mit den damals üblichen Zellkulturgefäßen aus Borosilikatglas zurecht kamen. Insbesondere primäre Zellen taten sich sehr schwer damit, auf den glatten Glasoberflächen halt zu finden. Nach verschiedenen Versuchen die Glasoberflächen zu beschichten, um den Zellen das Anhaften

zu erleichtern, kam den Forschern letztendlich Kollege Zufall zu Hilfe. Bei Experimenten des Plastikherstellers Falcon Plastics in den sechziger Jahren, Plastikoberflächen für die Zellkultur ausgerechnet mit Glas zu beschichten, stießen die Ingenieure auf ein plasmabasiertes Verfahren, mit dem sie die äußerst hydrophobe Oberfläche von Polystyrol in eine hydrophile Oberfläche umwandeln konnten.

Benzolreste werden rausgekickt

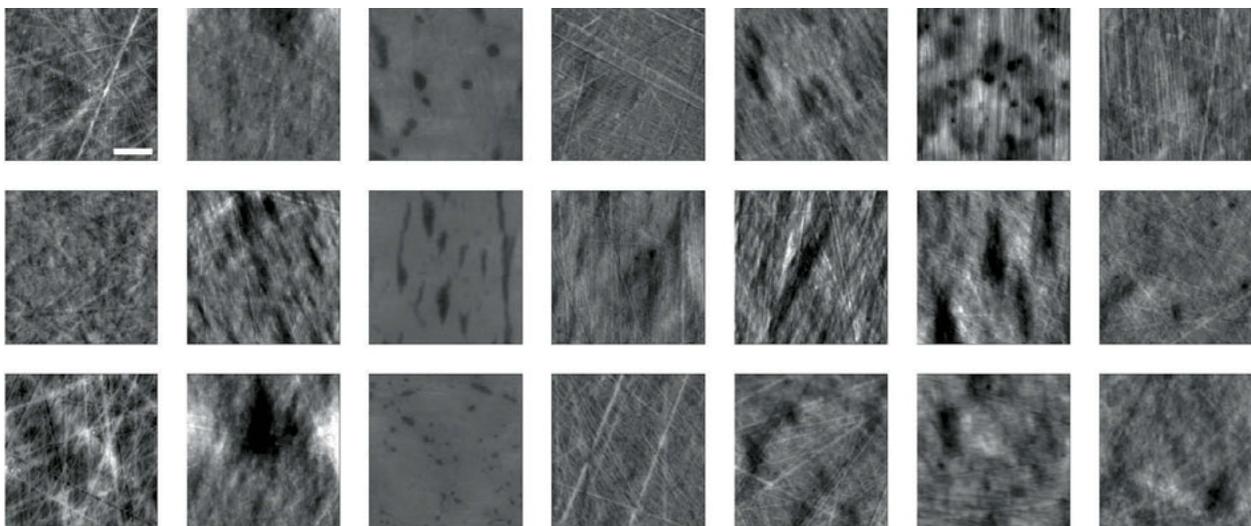
Das Prinzip der Plasmabehandlung ist im Grunde simpel: Das mithilfe von Korona-Entladungen oder Mikrowellen erzeugte energiereiche Plasma kickt Benzolreste aus den Polystyrol-Polymeren heraus und ersetzt sie durch sauerstoffhaltige, hydrophile Gruppen. Das hieraus resultierende *Tissue Culture Polystyrol*, kurz TC-PS, bietet adhärenente Zellen einen perfekten Untergrund zum Anhaften und ist zudem sehr gut wasserbenetzbar.

Seit dem Siegeszug von Zellkulturgefäßen aus Polystyrol oder anderem Plastikmaterial in den sechziger und siebziger Jahren haben diese die früher üblichen Glasschalen oder -flaschen beinahe vollständig verdrängt.

Verschiedene Firmen bieten sie mittlerweile in allen erdenklichen Größen sowie Ausführungen an. Obwohl alle Hersteller sehr ähnliche Produktionstechniken und Plasmabehandlungen einsetzen, kommt es aber immer wieder vor, dass Zellen nicht auf allen Kulturschalen oder -flaschen gleich gut wachsen.

Die Gruppe der amerikanischen Materialwissenschaftlerin Krystyn van Vliet vom Massachusetts Institute of Technology hat sich die Zellkulturgefäße verschiedener Hersteller deshalb genauer angeschaut (*Acta Biomater.* 9: 7354-61). Mit dem winzigen Ausleger eines Rasterkraftmikroskops (AFM) tasteten van Vliets Mitarbeiter im Kontaktmodus kleine Areale der Gefäßoberflächen ab. Ein entsprechendes Imaging-Programm berechnete hieraus hochaufgelöste Bilder der Oberflächen-Topographie.

Schon auf den ersten Blick ist auf den AFM-Abbildungen zu erkennen, dass die Oberflächen alles andere als glatt sind (siehe Abbildung auf Seite 53). Die meisten sind mit einem Netz feinsten Riefen und Furchen überzogen, so als hätte man sie mit Schmirgelpapier geschliffen. Einige sehen zwar glatt aus und enthalten keine Rillen, dafür sind sie mit



Mit bloßem Auge sind keine Unterschiede zwischen den Oberflächen von Zellkulturflaschen und -schalen einzelner Hersteller zu erkennen. Unter dem Rasterkraftmikroskop offenbaren sich jedoch deutliche Unterschiede in der Rauigkeit sowie bei den Mustern der vorhandenen Strukturen, die sich auf das Wachstum der kultivierten Zellen auswirken können.

Foto: Gruppe Krystyn van Vliet



*Die Flügel des Schmetterlings *Morpho menelaus* sehen nicht nur wunderschön aus. Sie eignen sich auch zur Oberflächenstrukturierung von Gefäßen für die Zellkultur. Nach einer entsprechenden Vorbehandlung richten sich Fibroblasten an den rillenförmigen Nanostrukturen der Schmetterlingsflügel aus.*

Foto: Wikipedia

winzigen Kratern und grubenförmigen Löchern übersät.

Interessant ist, dass die verschiedenen Gefäßtypen eines Herstellers jeweils gleiche Furchen-Charakteristika (Rillentiefe und Breite) sowie Muster (Ausrichtung der Furchen) aufweisen. Diese physikalischen Oberflächen-Merkmale unterscheiden sich aber eindeutig zwischen den einzelnen Herstellern und können diesen zugeordnet werden. Offensichtlich wirken sich selbst kleine Variationen bei der Fertigung auf die Oberflächen-Topographie der Gefäße aus.

Um zu sehen, wie Zellen auf die unterschiedlichen Oberflächenstrukturen reagieren, säte die Gruppe hMSC-Stammzellen sowie NIH 3T3-Fibroblast-Zellen auf den einzelnen Platten aus und maß die Fläche, auf der sich die Zellen nach einem Tag ausgebreitet hatten. Gleichzeitig analysierten die Forscher die Proliferationsrate der beiden Zelllinien auf den Platten.

Tatsächlich stellte sich heraus, dass die Größe der von den Zellen eingenommenen Fläche bei hMSC-Zellen signifikant von der verwendeten Marke der Zellkulturplatte abhing. Bei den NIH 3T3-Zellen fanden die Forscher jedoch keinen relevanten Unterschied. Dafür teilten sich die 3T3-Fibroblasten auf unterschiedlichen Plattenmarken verschieden schnell. Die Proliferationsrate der hMSC-Zellen war auf allen Platten hingegen annähernd gleich.

Die Analyse der Zellverdopplungsrate lieferte aber noch ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis: Die Fibroblasten teilten sich umso schneller, je rauer die Oberfläche der Kulturschale war. An die genaue Untersuchung

dieser Beobachtung trauten sich die amerikanischen Forscher zwar nicht heran (das dürfte auch ziemlich vertrackt sein). Stattdessen versuchten sie mit Immunfärbungen des mit Adhäsionsprozessen assoziierten Proteins Vinculin, eine Interaktion der 3T3-Fibroblasten mit den faserartigen Strukturen der Plattenoberfläche nachzuweisen. Die Gruppe fand hierbei Hinweise, dass die Fibroblasten sich entlang der Furchen und Rillen auf der Oberfläche ausrichten. Möglicherweise dienen die „Polystyrolfasern“ als Ersatz für Fasern der extrazellulären Matrix (ECM), die in der natürlichen Umgebung mit den Zellen wechselwirken und ihre räumliche Anordnung beeinflussen.

Zerfurchte Oberfläche

Inzwischen gibt es Zellkulturgefäße mit vorgefertigten Nanostrukturen, die sich dieses Prinzip zunutze machen. So sind zum Beispiel die Plattenoberflächen des amerikanischen Herstellers Nanosurf Biomedical mit parallelen Furchen durchzogen, die einige hundert Nanometer breit und genauso tief sind. Die zerfurchte Oberfläche soll die Faserstruktur und Biomechanik der extrazellulären Matrix nachahmen und die Adhäsion, Migration sowie Proliferation adhärenter Zellen unterstützen.

Die winzigen Nanogräben und Grate kann man mit einer sterilen serologischen Pipette aber auch selbst in die Plastikoberfläche kratzen. Eine indische Gruppe kultivierte mesenchymale Stammzellen in einer T-25 Flasche mit glatter Oberfläche und in einer, deren Oberfläche die Wissenschaftler sowohl in Längs- als auch in Querrichtung mit einer serologi-

schen Pipette durch hin und her bewegen der Pipette bearbeitet hatten. Nach den Angaben der Inder proliferierten die Zellen auf der zerkratzten Oberfläche schneller und exprimierten mehr Oberflächen- und Pluripotenz-assoziierte Markerproteine (*PLoS ONE* 12(8): e0182128).

Wenn Sie es über das Herz bringen, Schmetterlingen die Flügel auszureißen, können Sie auch diese für die Oberflächenstrukturierung von Zellkulturgefäßen verwenden. Kein Witz. Eine chinesische Gruppe behandelte die von Natur aus extrem hydrophoben Schmetterlingsflügel zunächst mit Plasma, um eine hydrophile Oberfläche zu erhalten. Anschließend trankten die Forscher die Flügel zuerst in Salzsäure und dann in Natronlauge. Das in den Flügeln vorwiegend enthaltene Chitin wird hierdurch in Chitosan umgewandelt, das zum Beispiel auch häufig als Gerüst bei der 3D-Zellkultur eingesetzt wird. Gleichzeitig entfernt diese Prozedur störende Farbpigmente sowie Proteine.

Die durch die abwechselnde Behandlung mit Salzsäure und Natronlauge farblos gewordenen Flügel sterilisierten die Chinesen abschließend mit 75-prozentigem Alkohol sowie einer zusätzlichen einstündigen UV-Bestrahlung.

Nach dieser Vorbehandlung platzierten die Forscher die Schmetterlingsflügel schließlich auf dem Boden von Zellkulturschalen. Kultivierten sie NIH 3T3-Fibroblasten auf den Flügeln, so richteten sich diese exakt an den faserartigen Nanostrukturen der Flügeloberflächen aus (*Polymers* 9: 386).

Harald Zähringer

Zellkulturgefäße, -platten und -schalen

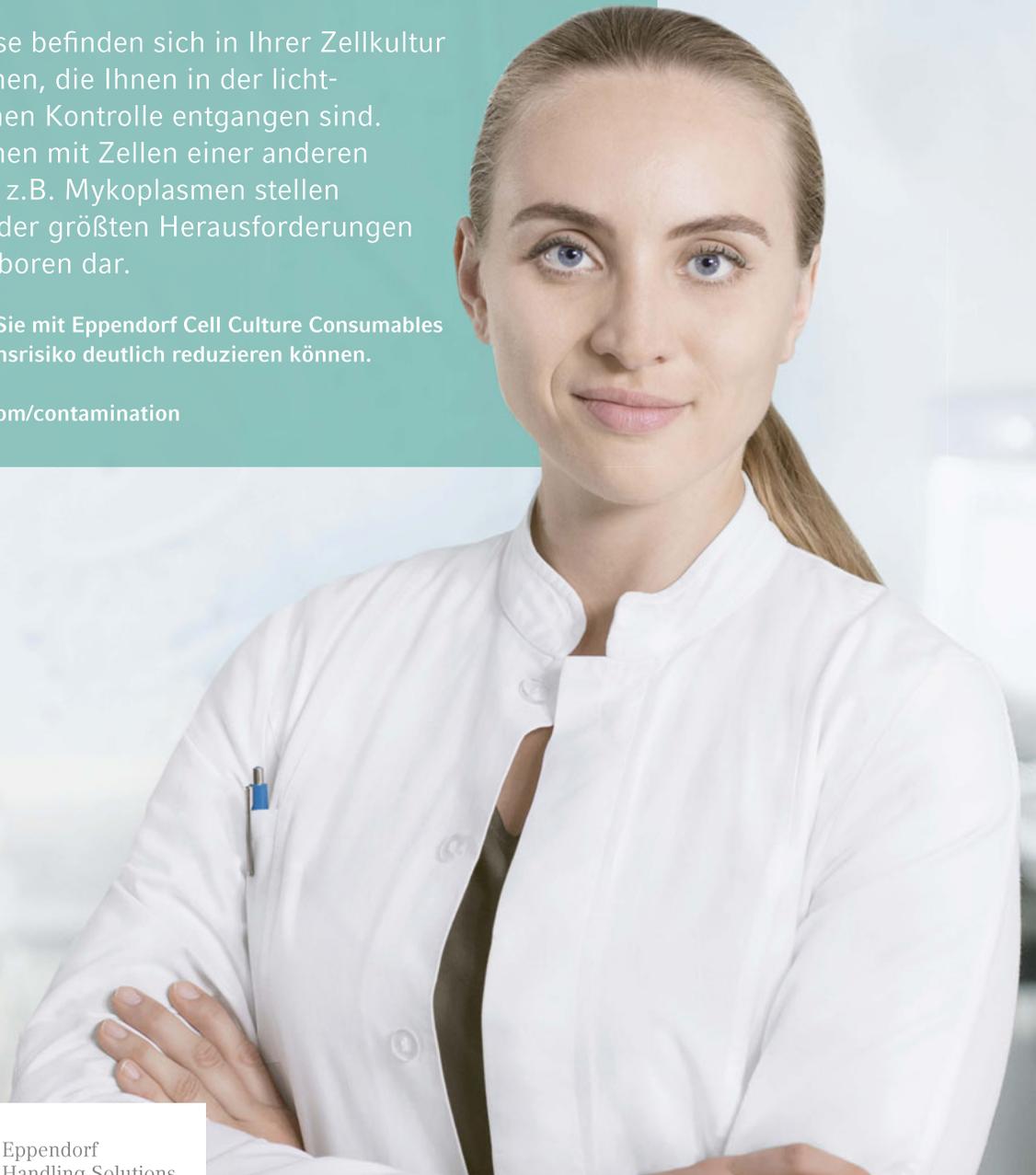
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MATERIAL OBERFLÄCHE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
300Microns Karlsruhe www.300microns.com Kontakt: Tel. +49 721 94247891 info@300microns.com	Statarrays MCA96-960-PS MCA96-960-PSLA MCA96-960-PC MCA96-960-PCLA	10 Mikrokavitäten pro Well PS (Polystyrol) PS PC (Polycarbonat) PC	Erzeugung und Analyse von 3D-Aggregaten in einer Mikrotiterplatte, 960 Aggregate pro Platte s.o. Low-Attachment-Oberfläche zur Sphäroidherstellung s.o. s.o. Low-Attachment-Oberfläche zur Sphäroidherstellung	109,- 119,- 109,- 119,-
	Statarrays MCA96-16.224-PS MCA96-16.224-PSLA MCA96-16.224-PC MCA96-16.224-PCLA	169 Mikrokavitäten pro Well PS PS PC PC	Erzeugung und Analyse von 3D-Aggregaten in einer Mikrotiterplatte, 16.224 Aggregate pro Platte s.o. Low-Attachment-Oberfläche zur Sphäroidherstellung s.o. s.o. Low-Attachment-Oberfläche zur Sphäroidherstellung	109,- 119,- 109,- 119,-
	Dynarrays MCA300-300-PC MCA500-300-PC MCA800-300-PC	Mikrokavitätenarray mit 634 Kavitäten, PC 314 Kavitäten, PC 136 Kavitäten, PC	3D-Aggregatherstellung, 6-Well-Format oder Einbau in Dynarrays- Bioreaktor, mit und ohne Poren (3 µm) erhältlich	29,-
	Dynarrays MCA10- 300-4-PS / -6-PS Dynarrays MCA10- 300-4-PC / -6-PC	Mikrokavitätenarray-Insert	Mikrokavitätenarray mit 10 Mikrokavitäten, Insert, rund, 4 mm Durchmesser / 6 mm Durchmesser 4 mm Durchmesser / 6 mm Durchmesser, Lieferung mit und ohne Poren	4,99
	Dynarrays Bioreaktor	Bioreaktor zum Einbau von Dynarrays	Einbau von 2 Dynarrays MCA300-300-PC o.ä. möglich, Perfusion, Superfusion, mikroskopierbar	1.499,-
Brand Wertheim www.brand.de Kontakt: Nicolas Frank Tel. +49 9342 8081572 nicolas.frank@brand.de	Brandplates cellGrade	Polystyrol (PS) cellGrade Zellkultur-behandelt	96- / 384- / 1.536-Well-Mikrotiterplatten Transparent oder für Lumineszenz- oder Fluoreszenzanwendungen	122,95 bis 559,60 (50 St.) 356,30 bis 720,80 (50 St.) 1.026,50 bis 1.083,05 (50)
	Brandplates cellGrade plus	PS cellGrade plus	96-Well-Mikrotiterplatten Verbesserte Zellkultur-Oberfläche Transparent oder für Lumineszenz- oder Fluoreszenzanwendungen	134,95 bis 589,75 (50 St.)
	Brandplates cellGrade premium	PS cellGrade premium	96-Well-Mikrotiterplatten Poly-D-Lysin-äquivalente Zellkultur-Oberflä- che Transparent oder für Lumineszenz- oder Fluoreszenzanwendungen	238,55 bis 865,15 (50 St.)
	Brandplates inertGrade	PS inertGrade	96-Well-Mikrotiterplatten Für Sphäroid- und Embryoid-Bodies-Kulturen Transparent oder für Lumineszenz- oder Fluoreszenzanwendungen	419,60 bis 880,25 (40 St.)
	Brandplates cellGrade plus	PS cellGrade plus	Inserts und Insert Strips PET- oder PC-Membran Verschiedene Porengrößen 12 Strips á 4 Inserts	240,- bis 331,-
	Brand. cellGrade plus	PS cellGrade plus	24-Well-Multiwell für Inserts Für Kokulturen bei Verwendung von Inserts	110,- (10 St.)
	Brandpl. pureGrade S	PS pureGrade S	24-Well-Multiwell für Inserts Zum Arbeiten mit Coverslips	105,- (10 St.)
	Brandplates cellGrade plus	PS cellGrade plus	24/6-Well-Multiwell für Insert-Strips Für Kulturen mit hohem Nährstoffbedarf Zeitersparnis bei Mediumwechsel	110,- (10 St.)
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Nadine Baumann Tel. +49 721 5606 182 n.baumann@carlroth.de	Zellkultur-Röhrchen Cellstar	PS Physikalische Oberflächenbehandlung	Volumen 12 ml Mit Rundboden oder freistehend Zentrifugierbar bis 3.000 / 5.000 g	Ab 239,- (1.000 St.)
	Zellreaktor- Röhrchen Cellstar	Polypropylen	Volumen 15 / 50 ml Kultivierung von Suspensions- und Sphäroidzellen, hervorragender Gasaustausch Konisches Röhrchendesign, direkte Zellernte	Ab 193,- (300 St.)
	Zellkulturflaschen	PS Physikalische Oberflächenbehandlung	Für adhärenzte Zellkulturen 50 bis 650 ml Mit Filter- oder 2-Positionen-Schraubverschluss	Ab 76,60 (40 St.)
	Suspensionskultur- flaschen	PS Stark hydrophob	Für Suspensionskulturen, Hybridomzellen und embryonale Stammzellen 50–650 ml Mit Filter- oder 2-Positionen-Schraubverschluss erhältlich	Ab 75,60 (40 St.)
	Kunststoff- Rollerflaschen	PS Physikalische Oberflächenbehandlung	Für adhärenzte Zellkulturen Volumen 2.100 / 2.550 ml Mit Filter- oder Standard-Schraubverschluss	Ab 132,- (24 St.)
	Zellkulturplatten	PS Hydrophilisiert	Für adhärenzte Zellkulturen 6- / 12- / 24- / 96-Well Optisch klarer Boden mit F-Profil für gute Zellvisualisierung	Ab 153,- (100 St.)
	Mikrotiterplatten, inertGrade	PS Physikalische Oberflächenbehandlung	Für Suspensionskulturen 96-Well Zellanbindung, Proteinabsorption, Enzymaktivierung und zelluläre Aktivierung auf Minimum reduziert	415,- (40 St.)
	Zellkulturschalen	PS Oberfläche Plasma-behandelt	Für adhärenzte Zellkulturen sowie Suspensionskulturen Durchmesser 35 / 60 / 100 mm Mit Belüftungsnocken für optimalen Gasaustausch	Ab 135,- (500 St.)
	FourWell Plate Cellstar	PS	Viergeteilte Platte für mikroskopische Anwendungen, Kultivierung und Pro- zessierung von Zellen auf Objektträgern 18,6 ml/Well Belüftungsnocken	108,- (32 St.)

Wie gut kennen Sie Ihre Feinde in der Zellkultur?

Möglicherweise befinden sich in Ihrer Zellkultur Kontaminationen, die Ihnen in der lichtmikroskopischen Kontrolle entgangen sind. Kontaminationen mit Zellen einer anderen Herkunft oder z.B. Mykoplasmen stellen weltweit eine der größten Herausforderungen in Zellkulturlaboren dar.

Erfahren Sie, wie Sie mit Eppendorf Cell Culture Consumables das Kontaminationsrisiko deutlich reduzieren können.

www.eppendorf.com/contamination



ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MATERIAL OBERFLÄCHE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO	
CellGenix Freiburg www.cellgenix.com Kontakt: info@cellgenix.com Tel. +49 761 888 890	VueLife 1PF-0002	Fluoriertes Ethylen-Propylen (FEP)	Zellkulturbeutel mit Luer-Port (weiblich) FEP ist sehr durchlässig für Gase, aber praktisch nicht für Luftfeuchtigkeit Flexibilität bleibt in flüssigem Stickstoff erhalten	Auf Anfrage	
	VueLife 2PF-0002	FEP	Zellkulturbeutel mit 2 FEP Luer-Ports (weiblich)	Auf Anfrage	
	VueLife 32-C, 72-C, 118-C, 197-C, 290-C	FEP	Zellkulturbeutel mit Y-Tubing (PVC, 1 sealed-end, 1 weiblicher Luer-Lock) & 1 weiblicher Luer-Valve 32, 72, 118, 197, 290 ml	Auf Anfrage	
	VueLife 750-C1	FEP	Zellkulturbeutel mit Tubing	Auf Anfrage	
	VueLife 32-AC, 72-AC, 118-AC, 197-AC	FEP	Zellkulturbeutel mit Y-Tubing (PVC, 1 sealed-end, 1 weiblicher Luer-Lock) & 1 weiblicher Luer-Valve & 1 Covered Exit Spike Port 32, 72, 118, 197 ml	Auf Anfrage	
	VueLife 290-AC	FEP	Zellkulturbeutel mit Y-Tubing (PVC, 1 sealed-end, 1 weiblicher Luer-Lock) & 1 weiblicher Luer-Valve	Auf Anfrage	
	VueLife 750-AC	FEP	Zellkulturbeutel mit Y-Tubing (PVC, 1 sealed-end, 1 weiblicher Luer-Lock) & 1 weiblicher Luer-Valve & 1 weiblicher Luer-Port	Auf Anfrage	
Corning Life Sciences Amsterdam, Niederlande www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20 659 6051 CSEurope@corning.com	Falcon Rectangular Straight Neck Cell Culture Multi-Flask	Polystyrol (PS), TC-behandelt, erhältlich mit ECM mimetischer Oberfläche	Erhöhte Produktivität, verlässliches Scale-up Gleichmäßige Verteilung des Mediums über alle Lagen Das Mischen der Zellen in den Falcon Multi-Flasks spart Zeit und reduziert Kontaminations-Risiken 525 cm ² und 875 cm ²	130,55 (3 Lagen) 146,90 (5 Lagen)	
	Corning Hyperflasks	PS 10-lagige Cell-Bind-Flasche	1.720 cm ² Wachstumsfläche auf luftdurchlässiger Polystyrol-Oberfläche Optimiertes Wachstum und ausgezeichnete Anheftung	2.012,95 (Paket)	
	Corning und Falcon Multiwell Platten	PS, TC-behandelt 6- bis 96-Well	Sortiment von Corning und Falcon Multiwell-Platten für verschiedene Zellkultur-Anwendungen	Ab 135,- (Paket)	
	Corning und Falcon Zellkultur-Flaschen	PS	Aufgedruckte Lot-Nummern zur leichten Nachverfolgung Integritätsgetestet, durch γ -Bestrahlung sterilisiert, nicht-pyrogen zertifiz. 12,5–225 cm ²	Ab 231,15 (Paket)	
	Corning U-Form- Flasche	PS TC-behandelt	Neue ergonomische Form reduziert die Zahl der Ecken, erleichtert das Zell-Scraping und erlaubt die Verwendung einer größeren Pipette 75 cm ²	333,60 (Paket)	
	Corning und Falcon Petrischalen	PS TC-behandelt, ULA, Cell Bind	Sortiment verschiedener Größen	Ab 237,- (Paket)	
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: info@dunnlab.de Tel. +49 2683 43094 Hersteller: Porvair Science	96-Well Assayplatten	PS TC-behandelt	Schwarz, weiß und schwarz mit weißen Wells 350 μ l Schwarz mit weißen Wells: 10-fach erhöhte Sensitivität bei Chemilumineszenzversuchen	Auf Anfrage	
	384-Well Platten	PS TC-behandelt	In schwarz, weiß oder klar erhältlich 100 μ l Arbeitsvolumen Quadratische Wells mit 120 μ l erhöhen Sensitivität bei HTS-Applikationen	Auf Anfrage	
	24-, 96-, 384-Well Krystal Platten	Aus ultrareinem PS TC-behandelt (mit Deckel)	Opaque Wände verhindern Well-zu-Well-Crosstalk Top- oder Bottom-Messgeräte 3, 1 ml (24-Well), 350 μ l (96-Well), 120 μ l (384-Well)	Auf Anfrage	
	96-Well Krystal 2000 Platten	Aus ultrareinem PS, TC-behandelt (mit Deckel)	Erhöhter Rand verhindert Well-zu-Well-Crosstalk Klarer Boden Verwendung mit Top- oder Bottom-Messgeräten	Auf Anfrage	
	Krystal Glasboden-Platten	PS, Borosilikatglas (mit Deckel)	24-, 96- und 384-Well-Platten Resistent gegenüber Alkohol, DMSO und PBS Für Messungen im Wellenlängenbereich 350–700 nm	Auf Anfrage	
	Krystal Platten	Ultrareines PS, klarer Cyclo-Olefin-Copolymer PS, Quarzboden	COP-Bodendicke 200 μ m UV-Cut-Off bei 220 nm Chemisch äußerst resistent Boden UV-transparent Für spektroskopische Versuche mit Anregung 200–900 nm 96- und 384-Well Schwarz und UV-transparent	Auf Anfrage	
	Krystal Platten	PS, chemisch resistenter Quarzboden	Für spektroskopische Versuche mit Anregung 190–900 nm 96-Well, schwarz, mit chemisch resistantem und autoklavierbarem Quarzboden	Auf Anfrage	
	<i>Hersteller: Chemglass Life Sciences</i>	Rollerflaschen graduert	PS, TC-behandelt	11,6 cm \emptyset , verschiedene Längen Oberfläche: 490, 850 oder 1.900 cm ² Mit Belüftungs- oder festem Schraubdeckel Steril, individuell verpackt	Auf Anfrage
	<i>Hersteller: Bellco Glass und Chemglass Life Sciences</i>	Rollerflaschen	Borosilikatglas Typ 1, Klasse A	11 cm \emptyset , verschiedene Längen 550–1.585 cm ² Mit GL45-Belüftungs- oder festem Schraubdeckel bzw. festem 38-415- bzw. 51-400-Schraubdeckel	Auf Anfrage
		Spinnerflaschen	Borosilikatglas Typ 1, Klasse A	25 ml bis 36 l, mit und ohne Wassermantel Mit Rührblatt, Magnetrührstab oder Glaskugel Vollständig innenliegende Rührreinheit	Auf Anfrage
	<i>Hersteller: Cesco Bioengineering</i>	BelloCell Zellkulturflaschen mit BioNoc II Microcarrier	Flasche: PETG, LDPE/EVA, PP Microcarrier: 100 % PET	Verwendung mit dem BelloCell Bioreaktor für Kulturen mit hohen Zelldichten Sterile Einweg-Kulturflaschen BioNOC II Microcarrier separat erhältlich	Auf Anfrage
	<i>Hersteller: Flexcell International</i>	BioFlex bzw. UniFlex Zellkulturplatten	PS Mit flexibler Silikonmembran	6-Well Für zelluläre Biomechanikuntersuchungen, equibiaxiale bzw. uniaxiale Dehnung von 2D-Kulturen 6 verschiedene Beschichtungen	Auf Anfrage
		Tissue Train Zellkulturplatten	PS Mit flexibler Silikonmembran	6-Well Für zelluläre Biomechanikuntersuchungen, uniaxiale Dehnung von 3D-Kulturen Erhältlich mit 6 verschiedenen Beschichtungen	Auf Anfrage
	HT BioFlex Zellkulturplatten	PS Mit flexibler Silikonmembran	24-Well Für zelluläre Biomechanikuntersuchungen, equibiaxiale Dehnung von 2D-Kulturen Erhältlich mit 6 verschiedenen Beschichtungen	Auf Anfrage	

Zellkulturgefäße, -platten und -schalen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MATERIAL OBERFLÄCHE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
DWK Life Sciences Wertheim/Main www.dwk-lifesciences.com Kontakt: Tel. +49 9342 8020 technical@dwk-lifesciences.com	Wheaton Celline Bioreaktorflaschen	PS Celluloseacetatmembran	10-kDa Membran unterteilt Innenraum in Zell- und Medienkompartiment Trennung von Zellen und Medium Für Monolayer- und Suspensionskulturen	176,15 (St.)
	Duran Schikane-kolben 250 ml / 500 ml / 1.000 ml	Duran Borosilikat-3.3-Glas	Vier Schikanen im Boden verursachen eine turbulente Strömung Reproduzierbare Geometrie der Kolben Wiederverwendbare Laborglasprodukte Membranverschluss inklusive mit GL 45-Gewinde	16,87 (St.) 18,90 (St.) 24,06 (St.)
Eppendorf Hamburg www.eppendorf.com/CCC Kontakt: Samira Schroeder Tel. +49 40 538010 Schroeder.s@eppendorf.de	Cell Culture Plates	PS TC-behandelt oder unbehandelt	Neues Design minimiert Edge-Effekt und Temperaturschwankungen Reduzierung des Meniskus Kontrastreiche alphanumerische Beschriftung	Auf Anfrage
	Cell Culture Flasks	PS TC-behandelt oder unbehandelt	Hochleistungsfiltertechnologie für besseren Kontaminationsschutz In-line-Druckprüfung jeder Flasche Anti-Rolling-Deckel für sicheres Ablegen	Auf Anfrage
	Cell Culture Dishes	PS TC-behandelt oder unbehandelt	SplashProtect-Ring im Deckel minimiert Kontaminationsrisiko Sicheres Greifen und Transportieren durch Griffing am Schalenunterteil Ausgeprägter Deckelrand für robustes und sicheres Stapeln	Auf Anfrage
Greiner Bio-One Frickenhäuser www.gbo.com/bioscience Kontakt: Tel. +49 7022 948 0 info@de.gbo.com	Cellstar Zellkultur-Flaschen & Schalen	PS Physikalische Oberflächenbehandlung	Flaschen mit 25 cm ² , 75 cm ² und 175 cm ² Wachstumsfläche Mit Standard- oder Filter-Schraubverschluss Schalen mit 35, 60, 100 und 145 mm Ø	Auf Anfrage
	Cellstar Zellkultur-Flaschen & Schalen	PS Zellabweisende Oberfläche	Für die Suspensionskultur adhärenter Zelllinien 50 ml, 250 ml, 550 ml und 650 ml mit Standard-Schraubverschluss oder Filter-Schraubverschluss Schalen mit 35, 60 und 100 mm Ø	Auf Anfrage
	Advanced TC Zellkultur-Flaschen/Schalen	PS Polymermodifikation	Flaschen mit 25 cm ² , 75 cm ² , 175 cm ² Wachstumsfläche Mit Standard- oder Filter-Schraubverschluss Schalen mit 35, 60, 100 und 145 mm Ø	Auf Anfrage
	Cellcoat Zellkultur-Flaschen & Schalen	PS beschichtet mit ECM-Proteinen	Flaschen mit 25 cm ² , 75 cm ² , 175 cm ² Wachstumsfläche Mit Standard- oder Filter-Schraubverschluss Schalen mit 60 und 100 mm Ø	Auf Anfrage
	Cellstar Platten	PS Physikalische Oberflächenbehandlung	Transparente Multiwell-Platten 6-, 12-, 24- und 48-Well Transparente, weiße und schwarze Mikroplatten mit 96-, 384- und 1.536-Well U-, V- oder F-Böden Schwarze und weiße Mikroplatten mit µclear Folienboden	Auf Anfrage
	Cellstar Suspensionskultur-Platten	PS Hydrophob für die Suspensionskultur	Transparente Multiwell-Platten 6-, 12-, 24- und 48-Well Transparente 96-Well-Mikroplatten mit einer U- oder F-Bodengeometrie	Auf Anfrage
	Cellstar Zellkultur-Platten	PS Zellabweisende Oberfläche	Transparente Multiwell-Platten 6-, 24- und 48-Well Transparente 96- oder 384-Well-Mikroplatten mit U-, V- oder F-Böden Schwarze 96- oder 384-Well-Mikroplatten mit µclear Folienboden	Auf Anfrage
	Advanced TC-Zellkultur-Platten	PS Polymermodifikation	Transparente Multiwell-Platten 6-, 12-, 24- und 48-Well Transparente 96-Well-Mikroplatten mit F-Böden Schwarze und weiße 96- und 384-Well-Mikroplatten mit µclear Folienboden	Auf Anfrage
	Cellcoat Zellkultur-Platten	PS beschichtet mit ECM-Proteinen	Transparente Multiwell-Platten 6- oder 12-Well Transparente 96- oder 384-Well-Mikroplatten mit F-Böden Schwarze und weiße 96-, 384- oder 1.536-Well-Mikroplatten mit µclear Folienboden	Auf Anfrage
	Cellview Dish	TC- oder Advanced-TC-Oberflächenmodifikation	Zellkultur-Schale mit Glasboden Für adhärenere Zelllinien, hydrophobe Oberfläche für die Suspensionszellkultur	Auf Anfrage
	Cellview Slide	TC- oder Advanced-TC-Oberflächenmodifikation	Mikroskopie-Slide mit Glasboden für adhärenere Zelllinien Positionierhilfe Ablösbare Kompartimentierung Reduzierte Miniskuseffekte	Auf Anfrage
	Screenstar Mikroplatten	Physikalische Oberflächenbehandlung	Kristallklarer Cycloolefin-Film Boden mit geringer Eigenfluoreszenz Schwarze 96-, 384-, und 1.536-Well-Platten	Auf Anfrage
	SensoPlate	TC-Oberflächenmodifikation	Glasboden-Mikroplatte für den Einsatz in der Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie 24-, 96-, 384- und 1.536-Well-Mikroplatten	Auf Anfrage
Hirschmann Laborgeräte Eberstadt www.hirschmann-laborgeraete.de Kontakt: Tel. +49 7134 5110 info@hirschmannlab.com	96er Hirschmann-Plates	Platte: Polypropylen (PP) Einsätze: Glas	Einzeln entnehmbare Glaseinsätze Hochrein und chemisch inert Inkl. Standardverschluss Klarsichthaube	77,20 (fest) 74,70 (lose)
	Noppendeckel	Silikon	--	39,70
	384er Hirschmann-Plates	Platte: PP Einsätze: Glas	Einzeln entnehmbare Glaseinsätze (fest bzw. lose) Hochrein und chemisch inert Inkl. Standardverschluss Klarsichthaube	177,- (fest) 171,- (lose)
	1536er Hirschmann-Plates	Platte: PP Einsätze: Glas	Einzeln entnehmbare Glaseinsätze (fest), hochrein und chemisch inert 50 µl Volumen Inkl. Standardverschluss Klarsichthaube	379,-
	Alu-Plates	Aluminium	Ohne Einsätze 96er / 384er	166,- / 175,-
	Einsätze lose	Glas	1.200 µl Volumen (96 Gefäße) / 250 µl Volumen (384 Gefäße)	17,75 / 77,70
ibidi Planegg/Martinsried www.ibidi.de Kontakt: Tel. +49 89 520 46 170 info@ibidi.de	µ-Dish	Polymer / Glas Beschichtet / Unbehandelt	Zellkulturschalen mit Coverslip-Boden 2 Wandhöhen wählbar 35 oder 50 mm Ø, optional mit Gitter DIC-kompatibler Deckel	139,- (60 St.)
	µ-Slide	Polymer / Glas Beschichtet / Unbehandelt	Zellkultur-Slides mit Coverslip-Boden Kleine Fläche 2-, 4- oder 8-Well Optional als Ph+ Version für optimierten Phasenkontrast 8-Well optional mit Gitter DIC-kompatibler Deckel	87,- (15 St.)

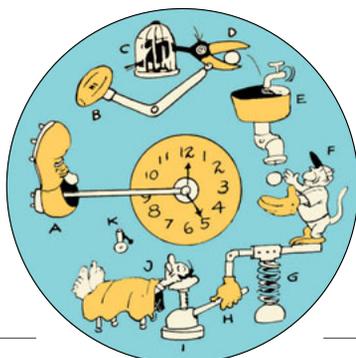
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MATERIAL OBERFLÄCHE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
ibidi Kontakt siehe Seite 57	Chamber, removable	Silikon auf Glas-Objektträger	Mikroskopie-Slides für Zellkultur und Immunfluoreszenz-Färbung Aufrechte und inverse Mikroskopie Kleine Fläche, 3-, 8- oder 12-Well	139,- (15 St.)
	µ-Plate	Polymer Beschichtet / Unbehandelt	Zellkulturplatten mit Coverslip-Boden für hochauflösende inverse Zell-Mikroskopie 24- und 96-Well	225,- (15 St.)
	µ-Slide I Luer	Polymer Beschichtet / Unbehandelt	Zellkultur-Slide mit Kanal Homogenes Zellwachstum auf kleiner Fläche Verschiedene Kanalhöhen wählbar	125,- (15 St.)
	µ-Slide VI	Polymer Beschichtet / Unbehandelt	Zellkultur-Slide mit 6 Kanälen Homogenes Zellwachstum auf kleiner Fläche Verschiedene Kanalhöhen und Variationen wählbar	139,- (15 St.)
	µ-Slide Angiogenesis	Polymer Beschichtet / Unbehandelt	Zellkultur-Slide mit 12 Wells Auch für 3D-Zellkultur und Immunfluoreszenz-Färbung Ohne Meniskus-Effekt Kleines Volumen (10 µl)	175,- (15 St.)
	µ-Slide Chemotaxis	Polymer Beschichtet / Collagen IV	Zellkultur-Slide für Chemotaxis-Experimente mit migrierenden Zellen 3 Kammern pro Slide Stabiler Gradient Für 2D- und 3D-Gradienten	310,- (10 St.)
Inlabtec St. Gallen www.inlabtec.com Kontakt: Ernst Freydl Tel. +41 71 222 47 83 info@inlabtec.com	Serial Dilution Bags	Virginales Polyethylen (PE) Nicht modifiziert	Für max. 10 ml Kulturvolumen Kostengünstig und umweltfreundlich Für Verdünnungsreihen von Lebensmittelproben, Kultivierung von Mikroorganismen, etc.	50,- bis 60,- (Box mit 1.000 Serial Dilution Bags)
m2p-labs Baesweiler www.m2p-labs.com Kontakt: Octavia Deufel Tel. +49 2401 805 344 deufel@m2p-labs.com	Round Well Plate	PS Transparenter flacher Boden	High-Purity Mikroplatte Real-time Monitoring Skalierbar, Hochdurchsatz-geeignet 48-Round-Well	Auf Anfrage
	FlowerPlate	s.o.	High-Purity Mikroplatte 48-Flower-shaped-Well Hoher Sauerstofftransfer Skalierbar, Hochdurchsatz-geeignet	Auf Anfrage
Mobitec Göttingen www.mobitec.com Kontakt: Arne Schulz Tel. +49 551 70722 0 info@mobitec.com	PrimeSurface Dishes (Sumitomo Bakelite)	PS mit zellabweisender Oberfläche	Adhärentes Zellwachstum Homogene Sphäroidkulturen Keine Diffusion von Chemikalien von der Schalenoberfläche ins Zellkulturmedium	Ab 117,-
	PrimeSurface Plates (Sumitomo Bakelite)	PS mit zellabweisender Oberfläche	Adhärentes Zellwachstum Homogene Sphäroidkulturen Differenzierungsstudien, Medikamenten-Screening mit 3D-Zellmodellen Induktion von ES/iPS Zellen	Ab 156,-
	CytoCapture Chamber H-20-10 CytoCapture Chamber S-40-15	Mikrokavität: PU/Acrylat Deckglasboden: Borosilikat	Hexagonale Mikrovertiefungen (20 µm Ø, Tiefe: 10 µm) Nicht-adhärenente Zellen mit kleinem Durchmesser oder Analyse von Nuclei Quadrat. Mikrokavitäten (40 µm, Tiefe: 15 µm) Zellen mit größerem Durchmesser 3D-Ausrichtung adhären wachsender Zellen durch Mikrostrukturen	72,- (4 St.) 280,- (16 St.)
	CytoCapture Chamber H-250-100 LCA CytoCapture Chamber S-500-100 LCA	Mikrokavität: PU/Acrylat Deckglasboden: Borosilikat Mit LCA-Oberfläche	Sechseckige Mikrokavitäten (Ø 250 µm, Tiefe: 100 µm) Cluster-Analyse von adhärenenten und nicht-adhärenenten Zellen Sphäroide Quadratische Mikrovertiefungen (Seitenlänge: 500 µm, Tiefe: 100 µm) Cluster-Analysen von adhärenenten und nicht-adhärenenten Zellen Sphäroide	80,- (4 St.) 320,- (16 St.)
	CytoCapture Dish H-20-10 CytoCapture Dish S-40-15	Mikrokavität: PU/Acrylate Deckglasboden: Borosilikat	Sechseckige Mikrokavitäten (20 µm Ø, Tiefe: 10 µm) Nicht-adhärenente Zellen mit kleinem Durchmesser Mikrokavitäten-Arrays von 6 oder 18 mm Ø Quadratische Mikrokavitäten (40 µm, Tiefe: 15 µm) Zellen mit größerem Durchmesser 3D-Ausrichtung adhären wachsender Zellen Mikrokavitäten-Arrays von 6 oder 18 mm Ø	120,- (10 St.)
	CytoCapture Dish H-250-100 S-500-100	Mikrokavität: PU/Acrylate Deckglasboden: Borosilikat Auch mit LCA-Oberfläche	Sechseckige Mikrokavitäten (250 µm Ø, Tiefe: 100 µm) Cluster-Analyse von adhärenenten und nicht-adhärenenten Zellen Sphäroide Quadratische Mikrovertiefungen (500 µm, Tiefe: 100 µm) Cluster-Analyse von adhärenenten und nicht-adhärenenten Zellen Sphäroide	120,- (10 St.) 150,- (10 St., LCA Oberfläche)
neoLab Migge Heidelberg www.neolab.de Kontakt: Dorothea van Bracht Tel. +49 6221 8442 70 d.vanBracht@neolab.de	neoCulture Zellkulturflasche	PS	65 ml Steckverschluss mit Belüftung (20 x 10 Stück / Pack) Steckverschluss mit Druck-/Gasaustausch (20 x 10 Stück / Pack) 293 ml Steckverschluss mit Belüftung (20 x 5 Stück / Pack) Steckverschluss mit Druck-/Gasaustausch (20 x 5 Stück / Pack) 580 ml Steckverschluss mit Belüftung (8 x 5 Stück / Pack) Steckverschluss mit Druck-/Gasaustausch (8 x 5 Stück / Pack)	95,43 (200 St.) 87,23 (200 St.) 71,65 (100 St.) 97,79 (100 St.) 64,07 (40 St.) 68,68 (40 St.)
	neoCulture Zellkulturplatten, 96-Well	PS	Flacher Boden (100 Stück / Pack) Runder Boden (100 Stück / Pack)	89,69 (100 St.) 95,43 (100 St.)
	neoCulture Zellkulturplatten, 24-Well / 12-Well / 6-Well	PS	24-Well Flacher Boden (jeweils 50 Stück / Pack) 12-Well Flacher Boden (jeweils 50 Stück / Pack) 6-Well Flacher Boden (jeweils 50 Stück / Pack)	48,90 (50 St.) 51,66 (50 St.) 58,02 (50 St.)
	neoCulture Zellkulturschalen, 35 mm / 60 mm / 100 mm Ø	PS Mit spezieller Oberflächenbehandlung	35 mm (20 x 25 Stück / Pack) 60 mm (25 x 20 Stück / Pack) 100 mm (15 x 20 Stück / Pack)	69,50 (500 St.) 77,49 (500 St.) 94,20 (300 St.)

Zellkulturgefäße, -platten und -schalen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MATERIAL OBERFLÄCHE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Ritter Medical Schwabmünchen www.ritter-medical.de Kontakt: Tel. +49 8232 5003 45 medical@ritter-online.de	Riplate 96	Transparentes PS	Optimale Oberfläche für mikroskopische Untersuchungen Standardisierte Abmessung (128 x 85 mm) Verschiedene Well-Formen (U-, V- und F-Form), auf Anfrage auch als bioclean Alphanumerische Kodierung	Auf Anfrage
Sarstedt Nümbrecht www.sarstedt.com Kontakt: Tel. +49 2293 3050 info@sarstedt.com	Zellkulturflaschen	PS Standardoberfläche (rot), Cell+ (gelb) oder Suspensionskultur (grün)	25 cm ² , 75 cm ² und 175 cm ² Farbkodierte Verschlusskappen (rot, gelb und grün) TC-Tested-zertifiziert: steril, pyrogenfrei/endotoxinfrei, nicht-zytotoxisch, DNA-frei, DNase/RNase-frei	Auf Anfrage
	Zellkulturplatten	PS Standardoberfläche (rot), Cell+ (gelb) oder Suspensionskultur (grün)	6-, 12-, 24-, 48- und 96-Well im ANSI/SLAS Farbkodierte Wachstumsoberflächen TC-Tested-zertifiziert	Auf Anfrage
	Zellkulturschalen	PS Standardoberfläche (rot), Cell+ (gelb) oder Suspensionskultur (grün)	35 mm, 60 mm, 100 mm und 150 mm im SUREGrip-Design Farbkodierte Wachstumsoberflächen TC-Tested-zertifiziert	Auf Anfrage
	X-well	Glas, Deckglas, PCA (Kunststoff) oder Lumox-Folie	Objektträgerbasierte Ein- oder Mehrkammergefäße (Flasche, 1-, 2-, 4- und 8-Well) mit unterschiedlichen Objektträgermaterialien Steril, zertifiziert als pyrogenfrei/endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch	Auf Anfrage
	Lumox	Lumox-Folie	Gasdurchlässige Lumox-Folie mit geringer Autofluoreszenz und hoher Lichttransmission Zellkulturschalen, -platten und objektträgerbasierte x-Well-Zellkulturkammern mit Lumox-Folie erhältlich Steril, zertifiziert als pyrogenfrei/endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch	Auf Anfrage
	QuadriPerm	PS	Rechteckige Zellkulturschale mit 4 Unterteilungen Zellkultivierung in der Schale für Suspensionszellen oder auf DIN-Objektträger für adhärenente Zellen Steril, zertifiziert als pyrogenfrei/endotoxinfrei und nicht-zytotoxisch	Auf Anfrage
	Zellkulturröhrchen	PS oder PP	Zur Anzucht kleiner Zellpopulationen von Suspensionszellen oder Monolayerkulturen Zur Aufbewahrung oder zum Transport von Zellmaterial 5–50 ml	Auf Anfrage
	MiniPerm	Für Suspensionskulturen	Einfach zu handhabender Bioreaktor Produktions- und Versorgungsmodul Steril, zertifiziert als pyrogenfrei/endotoxinfrei, nicht-zytotoxisch	Auf Anfrage
Starlab Hamburg www.starlabgroup.com Kontakt: Tel. +49 40 675 99 39 0 info@starlab.de	CytoOne Zellkulturschale	TC (Tissue Culture)-behandelt / Unbehandelt	Flacher, optisch klarer Boden Luftdurchlässe im Bodenrand für optimale Wärmeverteilung Belüfteter Deckel 150 x 20 mm 100 x 20 mm 60 x 15 mm 35 x 10 mm	71,60 / 64,40 123,80 / 111,30 81,30 / 73,30 74,80 / 67,40
	CytoOne Platte	TC-behandelt / Unbehandelt	Chimney-Well-Design zur Reduktion des „Edge Effects“ Griffflächen am Plattenboden Optische Klarheit 96-Well s.o. 48-Well s.o. 24-Well s.o. 12-Well s.o. 6-Well	97,70 / 87,90 113,90 / 102,60 103,10 / 92,70 97,70 / 86,20 86,60 / 78,10
	CytoOne Flasche T-25 / T-75 T-150 / T-225	TC-behandelt / TC-behandelt, mit Filter Unbehandelt	100-prozentig dicht Stapelränder mit Belüftungsfunktion Abgewinkelter Hals für leichte Zugänglichkeit	228,00 / 119,40 95,60 / 110,50
Stemcell Technologies Köln www.stemcell.com Kontakt: Tel. +49 221 888 7990 info.eu@stemcell.com	AggreWell 400/800	--	Mikrowell-Kulturplatte zur Herstellung von Embryoid Bodies und Sphäroiden 24-Well- und 6-Well-Platten 400 µm oder 800 µm Mikrowells	Ab 51,-
	Flat-Bottom Plates	PS TC-behandelt PS Unbehandelt, steril	6-, 12-, 24-, 48-, or 96-Well-Platten	Ab 120,- Ab 132,-
	Costar Transwell	0,4 µm Pore Polyester-membraneinsatz	Polystyrol-Platte mit Deckel und Polyester-membraneinsatz, 12-Well- und 24-Well-Platten	299,-
	Cell Culture Flasks	PS TC-behandelt	25 und 75 cm ² T-Flasche	Ab 299,-
	6-Well Ultra-Low Adherent Plates	PS Unbehandelt	Suspensionszellkultur Hydrophile Hydrogelschicht, neutrale Ladung	286,-
	Culture Dishes	PS TC-behandelt	35, 60, and 100 mm Schalen	Ab 160,-
	Culture Dishes	PS Steril, unbehandelt	35, 60, and 100 mm Schalen	Ab 159,-
	245 mm Square Dish	PS Steril	Perfekt als Feuchtekkammer, Zellkultur-behandelt oder unbehandelt	Ab 179,-
	Corning Disposable Erlenmeyer Flask	Steriles PC	Schikanen-Erlenmeyer-Kolben 125 ml, 250 ml und 500 ml	Ab 458,-

Produktübersicht: Zellkulturgefäße, -platten und -schalen

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MATERIAL OBERFLÄCHE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Tebu-Bio Offenbach www.tebu-bio.com Kontakt: Tel. +49 69 8010130 germany@tebu-bio.com	SciFlow-1000 Fluidic Culture System	TC-PS	Mini-Organ System Flüssigkeits-Fluss in Echtzeit Signalleitung von Kompartiment zu Kompartiment	2.150,- (5 St.)
	NanoSurface Dish / Plate	Polymer Plasma-behandelt, Gamma-sterilisiert	Parallele Nanolinienstrukturen auf der Oberfläche führen zur Ausrichtung von Zellen und Geweben Getestet für verschiedene Zelltypen	370,- (10 St.)
	Microgrid / Micromesh / Microwell Arrays	Poly-Dimethylsiloxan (PDMS)	Abgrenzung von Zellen Verschiedene Formen und Größen der Wells Für Imaging, Zell-Zell-Interaktionen sowie Embryoid Body Formation	Ab 290,- (10 St.)
	3D Cell Culture Chip (DAX-1)	Polymer	3-Kanal Design Co-Kultur verschiedener Zelltypen in diskreten 3D- und 2D-Kompartimenten	540,- (25 St.)
	SynBBB 3D Blood Brain Barrier Model	--	Mikrofluidische Plattform zur Simulation der zellulären Umgebung des Gehirns und der Blut-Hirn-Schranke	Ab 1.500,- (1 Biochip)
	SynTumor 3D Cancer Model	--	Mikrofluidische Plattform zur Visualisierung und Quantifizierung von Zell-Zell sowie Zell-Wirkstoff-Interaktionen in einem Tumormodel	Ab 1.500,- (1 Biochip)
Tecan Männedorf, Schweiz www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 7951 94170 info-de@tecan.com	Humidity Cassette	Metall	Wiederverwendbare Metallkassette zur Inkubation von Mikrotiterplatten Reduziert Verdunstung durch dezidierte Wasserreservoir im Rahmen	Auf Anfrage
	96-Well Black/White Flat Bottom MTP	PS	96-/384-Well-Mikroplatte, schwarz, flacher Boden 96-/384-Well-Mikroplatte, weiß, flacher Boden	Auf Anfrage
	24-Well Clear Flat Bottom MTP	PS TC-behandelt	24-/48-/96-/384-Well-Mikroplatte, klar, flacher Boden, TC-behandelt, steril, mit Deckel	Auf Anfrage
	96-/384-Well Clear Bottom Black MTP	PS TC-behandelt	96-/384-Well-Mikroplatte, schwarz, klarer flacher Boden, steril, mit Deckel / 384-Well-Mikroplatte, schwarz, klarer flacher Boden, steril, mit Deckel	Auf Anfrage
Th. Geyer www.thgeyer.de Renningen Kontakt: Tel. 0800 4393784 sales@thgeyer.de	Labsolute Zellkulturflaschen	PS Vakuumplasma-behandelt	12,5–182,5 mm ² Wachstumsfläche Beidseitige Volumengraduierung Aufgedruckte Lot. Nr. und MHD	66,40 bis 165,-
	Labsolute Multiwell Zellkulturplatten	PS Vakuumplasma-behandelt	4- bis 96-Well-Platten Geringe Verdunstung durch Kondensationsringe Aufgedruckte Lot. Nr. und MHD	125,- bis 199,-
	Labsolute Zellkulturschalen	PS Vakuumplasma-behandelt	35–150 mm Durchmesser (60 mm, 70 mm und 100 mm mit Greifring) Effektiver Gasaustausch Gut stapelbar	121,- bis 179,-
Thermofisher Scientific Nunc Roskilde, Dänemark www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +45 46 31 20 00 techsupport.labproducts.eu@thermofisher.com	Konische Zentrifugenröhrchen	Polypropylen	50 ml und 15 ml, Leakproof, Schraubverschluss oder Schnappverschluss (einhändig bedienbar)	Auf Anfrage
	Petrischalen	PS Behandelt / unbehandelt	Rund, steril oder unsteril 35 mm, 60 mm, 100 mm, 150 mm	Auf Anfrage
	Multischalen	s.o.	4-, 6-, 8-, 12-, 24-, 48-Well	Auf Anfrage
	96-Well Platte	s.o.	Weiß, schwarz, transparent	Auf Anfrage
	Verschiedene Formate	PS	Petrischalen (35, 60, 100 mm), 6-, 12-, 24-Well-Multischalen und 96-Well-Platte Späroidkultur, 3D-Zellkultur	Auf Anfrage
	Verschiedene Formate	PS, Upcell-Oberfläche	Petrischalen (35, 60, 100 mm), 6-, 12-, 24- und 48-Well-Multischalen und 96-Well-Platte	Auf Anfrage
	Cell Culture Inserts	Polycarbonat Membran	6-, 12- & 24-Well-Format 12- & 24-Well-Formate mit der Option, die Inserts in 3 verschiedene Höhen einzuhängen > Hautmodelle, Air-Lift Culture	Auf Anfrage
	Lab-Tek System Chamberslides	Sodalime Glass, Permaxox	1-, 2-, 4-, 8- & 16-Well	Auf Anfrage
	Lab-Tek Chambered Coverglass	Borosilikat 1.0 or 1.5 Glass	1-, 2-, 4-, 8-Well	Auf Anfrage
	Glass Bottom Dish	Borosilikat 1.5 Glass	12 und 27 mm Durchmesser der Glasfläche (Durchmesser der Petrischale jeweils 35 mm)	Auf Anfrage
VWR International Darmstadt www.vwr.com Kontakt: Thomas Feulner Tel. +49 151 14561196 Thomas.Feulner@vwr.com	Multiwell-Zellkulturplatten	PS Gamma-sterilisiert	Zellkulturplatte mit flachem Boden und Deckel 6-, 12-, 24-, 48-, 96-, und 384-Well Nicht pyrogen Frei von DNase und RNase Einzeln verpackt zu 100 Stück je Verpackungseinheit Muster verfügbar	89,- (6-Well) 99,- (12/24-W) 111,- (48-W) 89,- (96-W) 117,- (384-W)
	Zellkulturflaschen	PS Gamma-sterilisiert	Nicht pyrogen, frei von DNase und RNase, Muster Belüftet (0,2 µm) Größen: 12,5 cm ² (25 ml) 10 pro Beutel, 200 Stück 25 cm ² (50 ml) 10 pro Beutel, 200 Stück 75 cm ² (250 ml) 5 pro Beutel, 100 Stück 182 cm ² (600 ml) 5 pro Beutel, 40 Stück 300 cm ² (850 ml) 3 pro Beutel, 18 Stück	113,- (12,5 cm ²) 85,- (25 cm ²) 69,- (75 cm ²) 45,- (182 cm ²) 61,- (300 cm ²)



Neue Produkte

ZELLAUFSCHLUSS

French Press

Name und Hersteller:
HPL 6 von Maximator

Technik: Das Gerät verfügt über eine Vier-Zonenkühlung, sodass die Temperatur über den gesamten Prozess, auch an den Stellen, an denen Wärme entsteht, einheitlich bei circa 2 °C gehalten wird. Die Kühlzonen befinden sich am Hochdruckpumpenkopf (Pumpenkühlung), an der Leitung zwischen Pumpe und Nadelventil (T-Stück-Kühlung), an der Aufschlussdüse (Düsenkühlung) sowie am Probengefäß mit dem fertigen Produkt (Auslasskühlung). Der Maximaldruck liegt bei 4.200 bar (60.000 psi), der Betrieb ist bereits ab 20 ml Probenvolumen möglich. Das Totvolumen beläuft sich auf weniger als 6 ml.



Vorteile: Durch den Einsatz hochwertiger Schnellverschluss-Kupplungen aus Edelstahl ist der Wechsel zwischen Probengefäß und Spülkopf schnell erledigt. Reinigung und Desinfektion dauern höchstens fünf Minuten.

Mehr Informationen:
Tel. +49 3631 9533 3072
www.maximator.de

MIKROSKOPIE

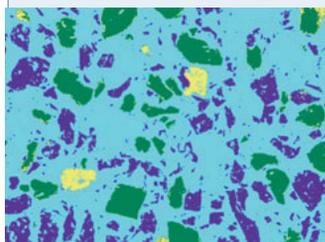
Bildanalyseprogramm

Name und Hersteller:
ZEN Intellesis von Zeiss

Technik: Anwender von Zeiss-Mikroskopen können mit dem Programm gezielt maschinelles Lernen für Bilddatensätze sowie alle sonstigen Aufnahmen nutzen, die von Zeiss ZEN Software gelesen werden können. Der jeweilige, trainierte Klassifikator wird anschließend auf große, multi-dimensionale Datensätze angewendet. Dies ermöglicht es, mehrere räumlich aufgegliederte Datensätze, die im Rahmen der korrelativen Mikroskopie sowie mithilfe klassischer Bildanalysetools gewonnen wurden, während der Klassifizierung parallel zu verwenden. Das Programm kann auch für 6D-Datensätze, einschließlich mehrkanaliger 3D-Bildstapel oder Kachelaufnahmen, verwendet werden.

Vorteile: Das Programm arbeitet datenunabhängig mit allen Bildformaten, die die Zeiss ZEN Softwareplattform einlesen kann – einschließlich CZI, TXM, OME-TIFF, JPG und PNG. Das Tool kann auch in Verbindung mit anderen Softwareplattformen von Zeiss verwendet werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 7364 20 0
www.zeiss.com



FLÜSSIGBIOPSIE

DNA-Amplifikations-Kit

Name und Hersteller:
TruePrime apoptotic cell free DNA amplification-Kit von Sygnis



Technik: Das Amplifikations-Kit verwendet eine neuartige Mehrfach-verdrängungs-Amplifikationsmethode (*multiple displacement amplification method*), um die üblichen Einschränkungen bei der Analyse zellfreier DNA aus Körperflüssigkeiten zu überwinden.

Vorteile: Durch die exponentielle Amplifikation zellfreier DNA, welche durch Apoptose (Zelltod) entsteht, bietet das Kit dem Anwender eine ausgezeichnete Sensitivität, fehlerfreie Amplifikation mit hohen Ausbeuten und einen optimierten Workflow mit reduziertem Zeitaufwand.

Mehr Informationen:
Tel. +44 1223 873 364
www.sygnis.com

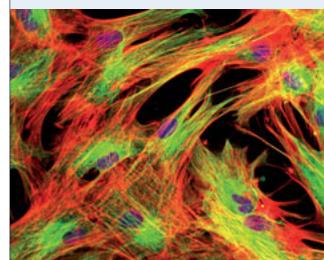
ZELLKULTUR

Xeno-freies Medium

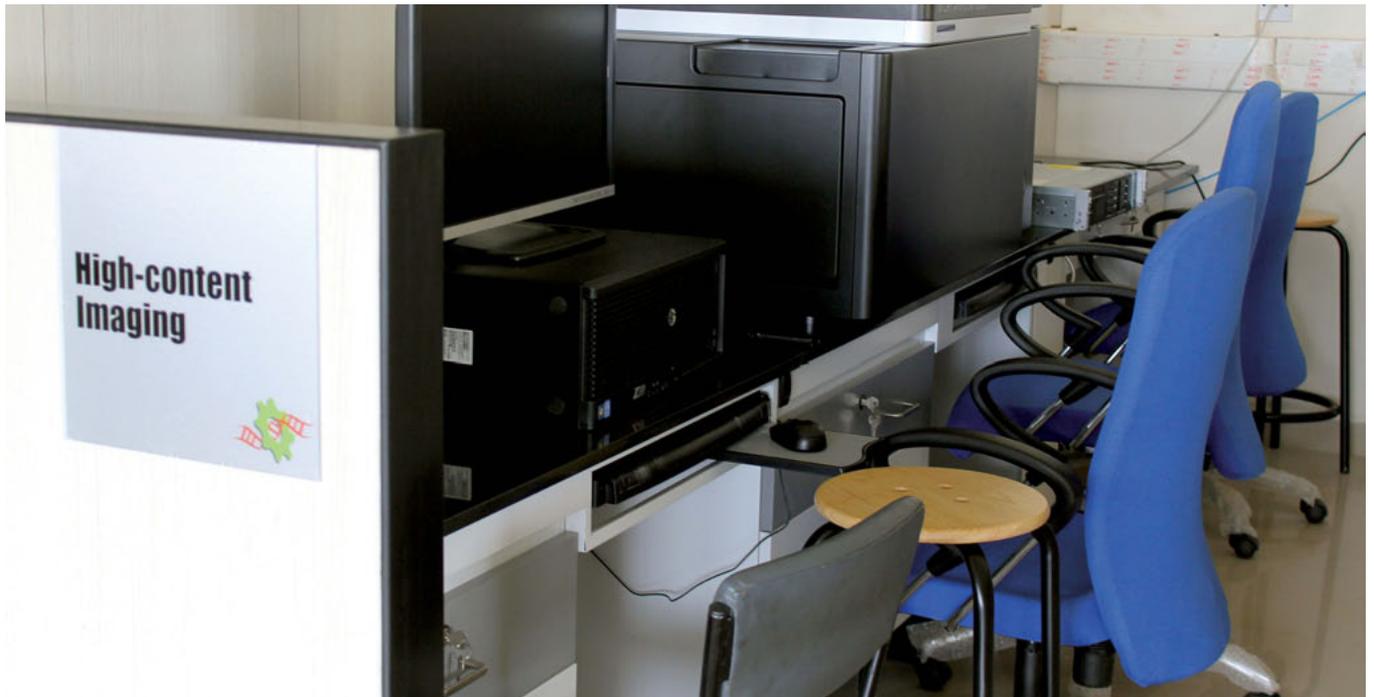
Name und Hersteller:
StemFit Basic02 von Amsbio

Technik: Das Xeno-freie, definierte Medium ermöglicht die Kultur induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) und embryonaler Stammzellen ohne Feeder-Zellen. Es kann zur Expansion, Reprogrammierung und Differenzierung von Stammzellen verwendet werden.

Vorteile: Das Zellkulturmedium ist speziell formuliert, um die Expansion der einzelnen Zelle während des Klonierungsschritts beim Genomeditieren zu fördern. Es garantiert ein ausgezeichnetes und stabiles Wachstum, eine hohe Effizienz bei der Koloniebildung und eine robuste skalierbare Zellexpansion. Dadurch können eine hohe langzeitige Karyotypstabilität und reproduzierbare Kulturbedingungen erreicht werden.



Mehr Informationen:
Tel. +49 69 779 099
www.amsbio.com



Einige bildbasierte High-Content-Analyse-Systeme erinnern eher an überdimensionierte Laser-Drucker als an Mikroskope. Die automatische Bildaufnahme der untersuchten Zellen spielt sich gut geschützt im Inneren des schwarzen Kastens ab.

Foto: Indian Institute of Science

Methoden-Special: High-Content-Screening und -Analyse

Funktionelle Genetik im XXL-Format

Die automatisierte, mikroskopische Analyse zellulärer Phänotypen im Hochdurchsatz, das High-Content-Screening, verzeichnet Erfolge. Eine Sammlung positiver Nachrichten.

Zikaviren verursachen schwerste neurologische Schäden. Es gibt jedoch derzeit kein Medikament gegen die Infektion. Aber man darf hoffen: die Viren haben offensichtlich Achillesfersen. Die kennen Forscher zwar noch nicht, doch sie identifizierten Moleküle, die die Vermehrung der gefährlichen Viren unterbinden. Eines verhindert Zika-Infektionen nicht nur in aus Stammzellen differenzierten neuronalen Zellen und Organoiden, sondern auch in den Gehirnen von Mäusen (*Cell Stem Cell* 21: 274). Obwohl das Molekül aus der wunderschönen, aber sehr giftigen rosenroten Spinnenlilie *Lycoris radiata* stammt, ist es für den Menschen nicht toxisch und von der FDA bereits als pharmakologische Substanz zugelassen.

Gefunden haben die Forscher das Molekül mit einer Methode namens High-Content-Screening (HCS); mitunter firmiert sie auch unter HCA (High-Content-Analyse) oder HCI (High-Content-Imaging). High-Con-

tent-Screenings haben sich in den letzten fünf Jahren vor allem in der Grundlagenforschung einige Freunde gemacht, weil man damit neue Genfunktionen entdecken und qualitativ, quantitativ und zeitlich aufgelöst beschreiben kann. In relativ kurzer Zeit lässt sich darstellen, wie Zellen unter dem Einfluss einer Behandlung phänotypisch reagieren, seien dies Medikamente, kleine Moleküle oder das An- oder Ausschalten von Genen.

Suche nach Phänotypen

Offensichtliche Phänotypen sind schon seit 150 Jahren ein wichtiges Werkzeug der klassischen Genetik: Im 19. Jahrhundert experimentierte Gregor Mendel, in völliger Unkenntnis von Genen und DNA, mit schrumpelnden, gelben Erbsen. Im frühen 20. Jahrhundert schloss Thomas Morgan Hunt aus seinen Arbeiten mit *Drosophila*, dass Phänotypen nicht nur vererbbar sondern auch an Chromosomen

gekoppelt sind. Der Zusammenhang von Phänotypen und Genen, als funktionelle Genetik bezeichnet, bescherte der Biologie eine Fülle spannender Erkenntnisse. HCS ist funktionelle Genetik, nur eben im großen Stil.

Drei Dinge braucht man für ein High-Content-Screening:

» Verschiedene und in unterschiedlichen Farben fluoreszierende Moleküle, mit denen man gleichzeitig mehrere Zellbestandteile wie Kern, Membran, Golgi-Apparat, ER und Zellskelett markieren und sichtbar machen kann.

» Ein automatisiertes Mikroskop, das in Eigenregie 384-Well-Platten unter das Objektiv legt und von jeder Vertiefung ein Bild macht.

» Und schließlich eine ausgefuchste Software, die in diesen niedrig-aufgelösten Bildern zunächst einzelne Zellen und sogar Organellen beziehungsweise Kompartimente identifizieren und damit den zellulären Phänotyp kategorisieren kann.

Eine Roboter-gesteuerte Plattform, die die Vorbereitung der Zellen bewerkstelligt, ist nicht unbedingt nötig, vereinfacht aber die Arbeit und standardisiert das Verfahren.

Der Einsatz der Mikroskopie und die Abfrage vieler zellulärer Parameter unterscheidet das HCS vom Hochdurchsatz-Screening, welches typischerweise das Verhalten nur eines Moleküls, zum Beispiel eines Enzyms oder eines Rezeptors, in der Anwesenheit verschiedener Moleküle überprüft.

Automatisierte Screens

Das erste High-Content-Screening mit einer ersten Imaging-Plattform publizierten vor elf Jahren Kenneth Giuliano, Lansing Taylor und Kollegen (*J. Biomol. Screen.* 2: 249). Sie diagnostizierten, dass die Genomforschung zwar sehr viele Daten zur Verfügung stelle, aber die Analyse der biologischen Funktion eines Gens oder Moleküls sehr viel Zeit in Anspruch nehme und demzufolge ein Engpass in der Pharmaforschung sei. Als Lösung für dieses Problem schlugen sie vor, Zellen für automatisierte sekundäre Screens einzusetzen, weil diese als „Einheit des Lebens“ alle wichtigen Funktionen ausführten und man Veränderungen der Zellkomponenten bestimmen könne, selbst wenn man das Target nicht kenne.

„Das Konzept ist, jede Zelle wie ein Weill zu behandeln, das räumliche und zeitliche Informationen über das Verhalten der markierten Bestandteile enthält“, schrieben die Forscher 1997. Und weiter: „...Automatisierung ist der Schlüssel zur Steigerung der Produktivität.“ Sie stellten zwei Konzeptstudien vor. Zum einen beobachteten sie das Überleben beziehungsweise die Apoptose von Zellen nach einer Behandlung mit dem Anti-Krebsmittel Paclitaxel. Zum anderen dokumentierten sie die Endozytose des Glucocorticoid-Rezeptors, nachdem er einen passenden Liganden gebunden hatte. Dafür benutzten sie jeweils nur zwei Farbstoffe, um die Phänotypen voneinander zu unterscheiden.

Zu selten Multi-Parametrisch

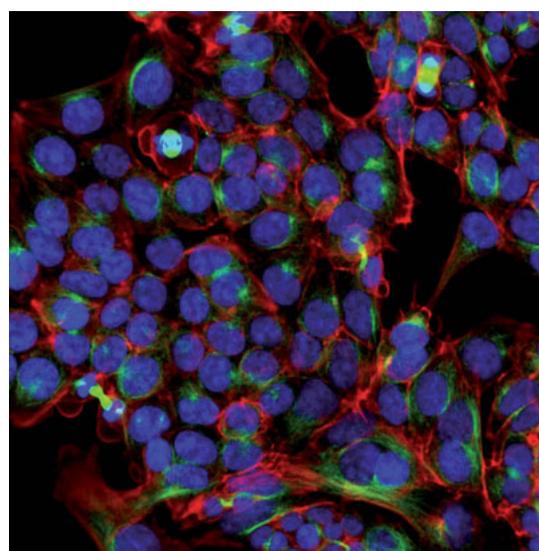
High-Content meint allerdings „viel Inhalt“. Es geht also um mehr als nur ein oder zwei Parameter. Doch die meisten Studien sind bisher eher einfach gestrickt, wie vor vier Jahren Shantana Singh und Kollegen berichteten, die für die gemeinsam vom Broad Institute und der Harvard University betriebenen Imaging Platform arbeiten. Sie schrieben: „Angesichts der Fähigkeit des HCS, multi-parametrische Readouts zu liefern, sind wir überrascht, dass 60 bis 80 Prozent der Artikel nur eine oder zwei Eigenschaften der Zellen berücksichtigt haben.“ Aber es gebe inzwischen Fortschritte,

meint Michael Boutros vom DKFZ, dort Sprecher des Forschungsschwerpunkts funktionelle und strukturelle Genomforschung. Boutros und seine Mitarbeiter nutzen HCS, um Signale, Genfunktionen und zelluläre Netzwerke zu erfassen. Dazu testeten sie Kombinationen verschiedener RNAi-Moleküle an *Drosophila*-Zellen. Unter 70.000 RNAi-Paaren fanden sie über 600, die die Phänotypen der Zellen quantitativ beeinträchtigten (*Nat. Methods* 8: 341).

Außerdem interessierte Boutros' Team, welche Wirkungen eine Kombination mehrerer pharmakologischer Substanzen auf Krebszellen hat und inwieweit diese von der individuellen genetischen Ausstattung der Zelllinien abhängt. Dabei entdeckten die Forscher Überraschendes: Beispielsweise reagiert das Proteasom auf einen EGFR-Inhibitor und MEK-In-

hibitoren verstärken den Effekt eines Medikaments, das Alkoholkranken helfen soll, abstinenz zu bleiben (*Mol. Syst. Biol.* 11: 846). „Ich habe den Eindruck“, so Boutros, „dass die multi-parametrischen High-Content-Screenings zunehmen.“

Ein Beispiel – das Cell Painting – hier im Detail, weil es so schön ist. Letztes Jahr veröffentlichten Forscher ein Protokoll für ein HCS mit sechs fluoreszierenden Farbstoffen, womit sie acht zelluläre Organellen beziehungsweise Kompartimente markierten und morphologische Charakteristika wie die Größe, Form, Textur und Intensität der Färbungen nach der Inkubation mit verschiedenen kleinen Testmolekülen und/oder siRNA-Transfektion analysierten (*Nat. Protoc.* 11: 1757-74).



Zellen der humanen Modell-Zelllinie HAP1 wurden mit Paraformaldehyd fixiert, mit Fluoreszenz-Farbstoffen angefärbt und mit einem InCell 6000 Mikroskop aufgenommen. Das gezielte Anfärben von subzellulären Strukturen (DNA = Hoechst (blau), Aktin = Phalloidin-TRITC (rot), Tubulin = anti-alpha Tubulin FITC (grün) und die computergestützte Bildanalyse ermöglichen die quantitative Analyse von Zellmorphologie-Phänotypen.

Foto: Christian Scheeder/
Labor Boutros

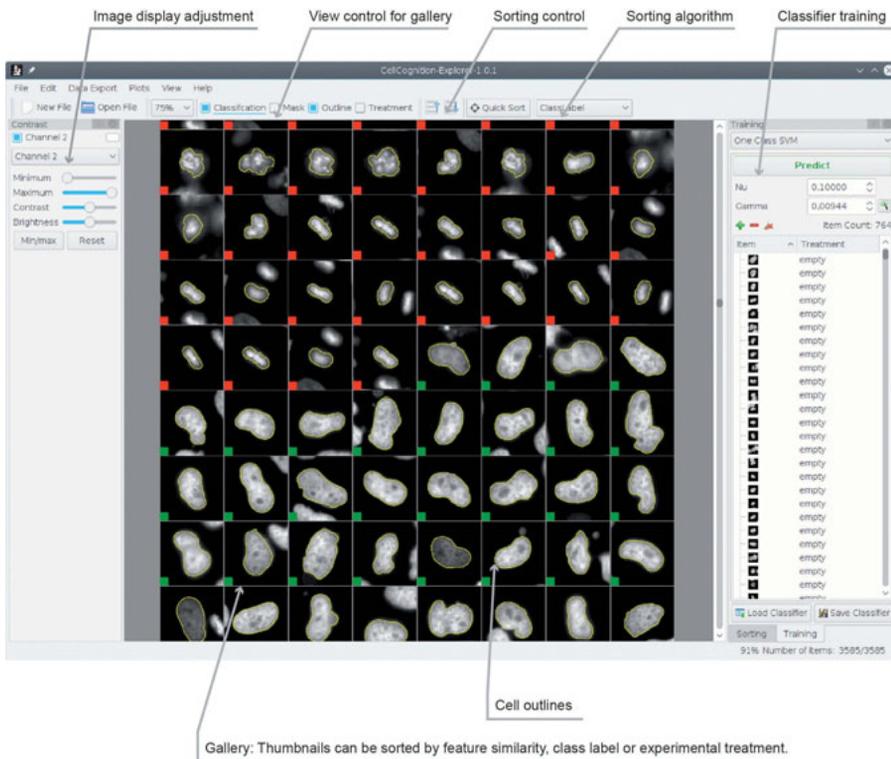
Das gesamte Prozedere machten sie mit Zelllinien, primären Zellen und einer Co-Kultur von primären Hepatozyten und Fibroblasten. Insgesamt untersuchten sie 13 verschiedene Kulturen in 384-Well-Platten mit schwarzem Boden (geringere Eigenfluoreszenz) mit

der genannten Moleküle mit einem Alexa-Fluor-Farbstoff versehen war. Die Auswertung erfolgte mit der hauseigenen, Open-Source Software CellProfiler.

Schnelles Verfahren

Ein solches HCS ist ziemlich fix. „Die Zellkultur und die Bildaufnahme dauern zwei Wochen; die Extraktion und Analyse der Daten nochmals ein bis zwei Wochen“, heißt es in dem Artikel. Okay, da waren auch HCS-Experten am Werk, und zwar von der Imaging Platform in Cambridge (USA) und der in Salt Lake City ansässigen Firma Recursion Pharmaceuticals. Letztere stellt sich als „Truly Tech-First Life Sciences“ Firma vor, die sich auf Test-Design, paralleles Screening sowie Auswertung zellulärer Phänotypen spezialisiert hat.

Nachdem das Cell Painting so prima funktioniert hatte, testeten die Forscher vom Broad Institute dann auch gleich mal ein paar Substanzen. Sie dachten sich wohl, wenn schon, »



Screenshot der HCS-Auswerte-Software CellCognition Explorer. Nachdem man dem Deep Learning-Modul des Programms „beigebracht“ hat, verschiedene Zelleigenschaften zu erkennen, sucht es in den aufgenommenen Zellbildern nach entsprechenden Strukturen und ordnet die Zellen bestimmten Phänotyp-Gruppen zu.

Foto: CellCognition Explorer

denn schon. Aus der Analyse von über 30.000 kleinen Molekülen resultierten 919.265 Aufnahmen aus verschiedenen Perspektiven, die man jetzt als Schwarz-Weiß-Bilder im TIF-Format in den öffentlichen Datenbanken „The Cell Image Library“ und „Image Data Resource“ finden kann. Die Arbeit wurde im letzten Jahr – wo sonst – in *GigaScience* (6: 1-5) publiziert.

Nachdem man eine große Auswahl an Fluoreszenzfarbstoffen und -markierungen sowie automatisierten Mikroskopie-Plattformen kaufen kann, hängt der erfolgreiche HCS-Einsatz von zwei Faktoren ab: Man muss einen richtig guten Test haben und eine mächtige Software für die Bildanalyse.

Eine für die Entwicklung neuer Analysen entscheidende Technologie ist CRISPR/Cas9. Mit dieser Technik lassen sich endogene Reporter zur gezielten Markierung von Proteinen recht einfach einbringen und somit neue Testmodelle entwickeln. „Dies war bisher über homologe Rekombination fast nur in embryonalen Stammzellen von Mäusen möglich, aber durch CRISPR/Cas9 lässt sich dies nun in fast allen Zellmodellen durchführen“, erklärt Boutros.

Automatisierte Bildauswertung

Der zweite Knackpunkt ist die automatisierte Bildauswertung und der Umgang mit sehr großen Datenmengen. Wir sprechen hier von etlichen Terabyte. Man kann Software zur Bildanalyse kaufen, es gibt aber auch Open Source-Programme. Was auch immer man benutzt, ein Bildverarbeitungsprogramm muss trainiert werden, um Phänotypen zu klassifizieren, die man bei dem jeweiligen Assay analysieren will. Prinzipiell gibt es dafür zwei Vor-

gehensweisen: Entweder trainiert der Benutzer sein Programm anhand von Bildern mit den möglichen und den gesuchten Phänotypen. Dieses so genannte *Supervised Machine Learning* nutzt man beispielsweise auch, wenn man sein iPhoto-Programm trainiert, bestimmte Personen auf Fotos zu erkennen.

Der zweite Weg zur Bildanalyse heißt *Deep Learning*. „Wenn man noch gar nicht weiß, wie die Zellen bei einem Screening reagieren werden, man also den Phänotyp nicht kennt und keine Trainingsbilder hat, kann man *Deep Learning* einsetzen“, sagt Daniel Gerlich vom Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien. „Das ist eine statistische Methode, bei der die Software nach Andersartigen, nach ‚Outliern‘ sucht. Der Computer lernt also nicht, wonach ich suche, sondern wonach ich nicht suche. Er erlernt somit *das Normale* und identifiziert anhand dessen *das Andere*.“

Gerlich und seine Kollegen führten eine Konzeptstudie durch, mit der sie überprüfen wollten, ob und welche der beiden Verfahren, *Supervised Machine Learning* und *Deep Learning*, besser ist oder mehr Erkenntnis bringt (*Mol. Biol. Cell.* 28: 3428-36). Die Software CellCognition Explorer, die die Forscher auf der Basis vorhandener Programme entwickelten, ließen sie auf einen RNAi-Screen los, bei dem sie nach morphologischen Phänotypen des markierten Chromatin-Markers Histon2B suchten. Als Sparring-Partner stand das Programm CellCognition im Ring. Das Resultat: „Unser *Deep Learning*-Algorithmus fand viele Phänotypen, ohne dass wir diese vorher klassifizieren mussten. Im direkten Vergleich beider Verfahren sind wir zu ganz ähnlichen Ergebnissen gekommen. Welches besser ist,

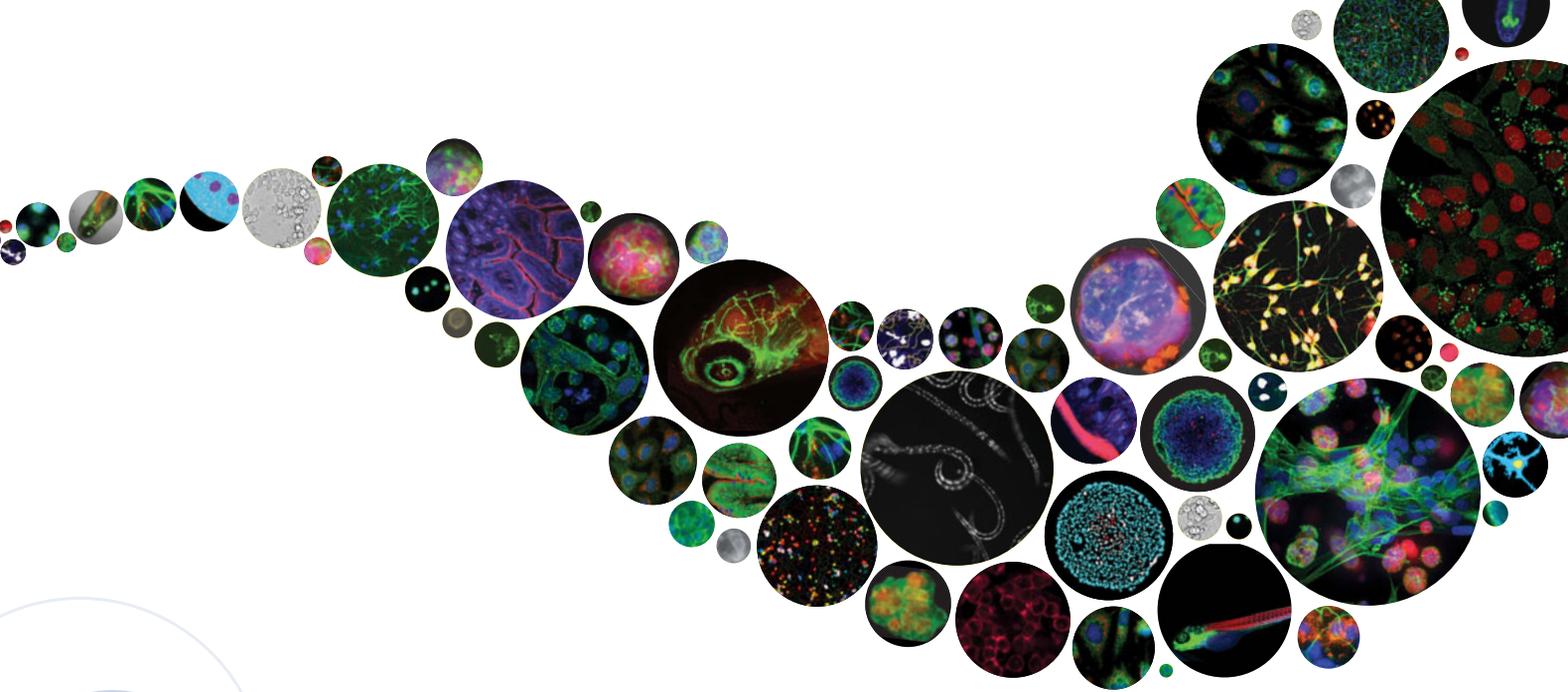
hängt von der Art des Screens ab und davon, was man schon weiß beziehungsweise herausfinden möchte“, so Gerlich.

Deep Learning mit Vorteil

Dass *Deep Learning* durchaus besser sein kann, zeigten Oren Kraus, Ben Grys und Kollegen von der University of Toronto (*Mol. Syst. Biol.* 13: 924). Sie verglichen den traditionellen *Machine Learning*-Ansatz *ensLOC* mit *DeepLoc*, einer auf *Deep Learning* basierten Software. Versuchskaninchen waren Hefezellen, die jeweils ein GFP-markiertes Protein enthielten. Insgesamt beherbergten die Hefen 15 verschiedene Proteine, in 15 verschiedenen Kompartimenten oder Umgebungen.

Die Programme sollten die Proteine aus den Bildern lokalisieren und den Ort zuordnen. Dabei zeigte sich, dass *ensLOC* mehr Fehler machte als das *Deep Learning*-Programm. So lokalisierte es 35 Prozent der Vakuolen-Proteine fälschlicherweise im Zellkern, *DeepLoc* nur knapp 20 Prozent. Für die Entwicklung neuer, leistungsstärkerer Programme sind Mathematiker und Informatiker gefragt, die im Kontext biologischer Fragestellungen denken. Die seien Mangelware, und somit werde die Datenanalyse auf längere Sicht ein Engpass beim Einsatz von HCS sein, denkt Marc Bickle, Leiter der Screening Facility am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden.

Je komplizierter ein Screen ist, desto komplexer sind die Phänotypen und desto intelligenter müssen auch die Programme sein. Und die Phänotypen werden auf jeden Fall komplexer werden, denn nach der zweidi- >>



Das Konfokale Bildgebungssystem für komplexe Biologie

Mit dem konfokalen ImageXpress® Micro High-Content-Imaging-System erforschen Sie komplexe Biologie schneller und generieren aussagekräftigere Ergebnisse.

- Zelluläre, konfokale Imaging Assays – mit einer Geschwindigkeit, die Sie bislang nur vom Widefield-Imaging kennen
- Frei wählbarer Grad an Konfokalität – Kombination von Übersichts-Widefield Imaging und Detail-Konfokal Imaging ermöglicht leichteres Auffinden und Quantifizieren von Ereignissen
- Ultimative Kombination aus Geschwindigkeit, Sensitivität und Flexibilität
- Aufnahmen von ganzen Organismen, mehrschichtigem Gewebe, 3D-Spheroid-Assays mit zellulären/intrazellulären Ereignissen in höchster Qualität



ImageXpress Micro Confocal High-Content Imaging System

Erfahren Sie mehr

de.moleculardevices.com/IXM-C

mensionalen Zellkultur werden die verwendeten Untersuchungsobjekte nun dreidimensional. Gemeint sind Organoide, die beispielsweise aus Patientenzellen gezogen wurden, und ganze Tiere, vornehmlich Zebrafischlarven. Mithilfe Letzterer fand eine Gruppe Dresdner Forscher, zu denen auch Bickle gehörte, heraus, dass die als Anti-Epileptikum verwendete Valproinsäure eine Histon-Deacetylase inhibiert und dies die Vermehrung hämatopoetischer Stammzellen *in vitro* und *in vivo* aktiviert, was sich positiv auf die Überlebens- und Differenzierungsfähigkeit transplantiert Stammzellen auswirkt (*Sci. Rep.* 7: 12084). Bickle: „Ohne High-Content Screening hätten wir das vermutlich überhaupt nicht entdeckt.“ Möglicherweise wird sich Valproinsäure in Zukunft als sinnvolle Unterstützung bei Knochenmarktransplantationen oder Gentherapien erweisen.

Auch Organoide, die Schnittmengen von 2D-Zellkulturen und lebenden Tieren, sind bei weitem „lebensähnlicher“ als gewöhnliche Zellkulturen (siehe dazu das *LJ*-Editorial www.laborjournal.de/rubric/methoden/methoden/v182.lasso). Gleichzeitig kann man auf Tierversuche verzichten, zunächst jedenfalls. „Die gleichzeitige Evolution von Organoid-Modellen und bildgebenden Technologien verändern die Lebenswissenschaften“, sind die Organoid-Spezialisten Anne Rios (Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne, Australien) und Hans Clevers (Universität Utrecht, Niederlande) überzeugt und prophezeihen der Kombination eine „leuchtende Zukunft“ (*Nat. Meth.* 15: 24-6).

„High-Content Screening hat sich als sehr fruchtbar für die Grundlagenforschung entpuppt“, resümiert Boutros. Wie alle Grundlagenforscher schaut er erstmal auf alle Phänotypen und fragt sich: „Was ist eigentlich alles passiert?“ Dann macht er sich daran, neue Phänomene, Funktionen und Signalwege zu entdecken.

Reservierte Pharmaforschung

Was ist mit der Pharmaforschung? Die fokussiert sich branchenbedingt darauf, herauszufinden, ob und welche Moleküle Unterschiede zwischen Krank und Gesund verursachen beziehungsweise, aus Krank wieder Gesund machen. Ein solches Experiment, wenn es denn zellbasiert und phänotypisch ist, nennen Pharmaforscher dann folgerichtig *Phenotypic Drug Discovery* (PDD). Ist HCS, pardon PDD, in der Medikamentenforschung angekommen? Ein bisschen, wäre wohl die richtige Antwort. Einer Studie aus dem Jahr 2011 zufolge, wurden zwischen 1999 und 2008 fünfzig neue sogenannte First-in-Class-Moleküle in klinischen Tests evaluiert, von denen 28 aus phänotypischen Tests stammten, nur 17 aus

so genannten *Target-Based Screens* (*Nat. Drug Discov.* 10: 507-19). Unter *Target-based Screen* versteht man die Suche nach Molekülen, die ein potentielles, für eine Krankheit bedeutsames Protein beeinflussen. Dafür muss man den Kandidaten bereits kennen, also auch eine Hypothese haben. Dieses Vorgehen war insbesondere bei der Suche nach neuen Medikamenten gegen Krebs erfolgreich und führte zu verschiedenen Kinaseinhibitoren.

Im Gegensatz zu diesen Studien ist es für die zellbasierten, phänotypischen Hochdurchsatz-Analysen nicht nötig, bereits Kandidaten identifiziert zu haben. Es ist ein agnostischer, hypothesenfreier Ansatz, der kein spezielles Molekül im Visier hat. Das hat den Vorteil, dass man Substanzen mit so genannten *new Mechanisms-of-Action* finden kann. Der Pharmaforscher spricht von nMoA. Statt also beispielsweise gezielt einen weiteren Kinaseinhibitor oder Apoptose-Aktivator zu suchen, könnte man mehr über eine Krankheit, ihre zugrunde liegenden molekularen Prozesse und damit auch neue Ziele für neuartige Wirkstoffe entdecken, wenn man die vorhandenen chemischen Substanzbibliotheken auf ihre phänotypische Wirkung hin testet.

Bessere Ursachenbekämpfung

Nehmen wir zum Beispiel Arthritis. Diese Allerwelts-Erkrankung wird derzeit vor allem mit Schmerzmitteln in Schach gehalten. Es existiert jedoch kein pharmakologischer Wirkstoff, der das reduzierte Knorpelgewebe wieder aufbaut. Daher begaben sich Forscher der Novartis Research Foundation in San Diego auf die Suche nach einem Mittel, das tatsächlich die Ursache der Erkrankung beseitigen könnte. In einem phänotypischen Screen mit mesenchymalen Stammzellen, den Vorläufern der Knorpelzellen, war ein Molekül namens Kartogenin der Top-Hit. Es induzierte die Expression verschiedener typischer Knorpelzellen-Marker. Auch in Tiermodellen steigerte Kartogenin die Regeneration von Knorpelzellen (*Science* 336: 717-21). Die anschließenden zellbiologischen Untersuchungen enttarnen den nMoA des Kartogenins: Es inhibiert die Bindung des Aktin-bindenden Moleküls Filamin A an den Transkriptionsfaktor CBF β , sodass letzterer vom Zytosol in den Zellkern wandern kann und dort mithilfe des Faktors RUNX die Expression der knorpelspezifischen Gene ankurbelt.

Diese Studie ist kein HCS im eigentlichen Sinn, die Autoren nennen sie selber einen „Image-based High-Throughput Screen“. Denn die Forscher analysierten nur eine spezielle, für die Induktion der Chondrogenese typische Veränderung. Dies geschah allerdings im 384-Well-Format. Die Auswertung der Bilder war, auch wenn das nicht ganz genau aus

der Beschreibung hervorgeht, vermutlich nicht automatisiert. Sie war auch sehr einfach, beruhte nämlich schlicht auf einer Farbreaktion. Nichtsdestotrotz geht aus der Studie hervor, dass phänotypische Analysen ganz neue Arten von Mechanismen und Zielmoleküle hervorbringen können.

Wie geht's weiter mit HCS?

Hochrangige Vertreter verschiedener Pharmafirmen sind sich einig, dass PDD beziehungsweise HCS eine echte Herausforderung für die Medikamentenentwicklung ist. Sie sei allerdings dem bewährten *Target-based Screen*, aus unternehmerischer Sicht heraus unterlegen. Es sei aber gleichzeitig auch eine wirksame Strategie, wenn es um Krankheiten gehe, über die man noch wenig wisse. Hier könne PDD/HCS „[...] wirklich neue Therapeutika für bisher unbefriedigte medizinische Bedürfnisse liefern“ (*Nat. Rev. Drug Disc.* 16: 531-43).

Und nun? Fast jede neue Technologie durchläuft den so genannten Gartner Hypo-Zyklus, der auf einem X-Y-Diagramm aussieht wie eine gedämpfte Schwingung.

Er besagt, dass erst einmal völlig überzogene Erwartungen an das Potenzial einer neuen Technologie entstehen, die dann rasant ins Tal der Enttäuschungen fallen. Über den dann wieder ansteigenden Pfad der Erleuchtung erreichen die Erwartungen schließlich ein Plateau der Produktivität: Jetzt sind Vor- und Nachteile einer Technologie allgemein bekannt und akzeptiert, die Technologie kann ihrem Potential entsprechend eingesetzt werden.

Nicht nur erneuerbare Energien und *Augmented Reality*, auch Gentherapie, Genomforschung und all die anderen Omiken, Krebsforschung, *Drug Design and Screening*, RNAi, CRISPR/Cas9 befinden sich in verschiedenen Abschnitten dieses Zyklus. Viele Medikamentenentwicklungen sitzen im Tal der Enttäuschung fest. Die Gentherapie, die nach dem Tod von Jesse Gelsinger tief in diesem Tal versackt war, ist dank RNAi und neuer viraler Vektoren jetzt auf dem Pfad der Erleuchtung. Die Genomik, die mit der Deklaration von Bill Clinton zum Humangenom einen sagenhaften Gipfel erklommen hatte, ist auf dem Plateau der Produktivität angekommen.

Auch dem High-Content Screening werden bei allen Lorbeeren, die es schon einheimen konnte, die Tiefen des Gartner-Zyklus sicher nicht erspart bleiben. Aber die bisherigen Daten weisen darauf hin, dass diese Methode sicherlich produktiv eingesetzt werden kann, selbst in der Medikamentenforschung – wenn man die passenden Assays und die richtige Datenverarbeitung hat.

Karin Hollricher



Ich kenne da einen Trick...

Glyoxal-Fixierung

Formaldehyd war bei der Fixierung von Zellen für Immunfärbe-Experimente bisher nur schwer zu ersetzen. Mit Glyoxal fanden Göttinger Forscher jedoch eine echte Alternative.

Pathologen fixieren ihre Proben und Gewebeschnitte schon seit mehr als hundert Jahren mit Formalin beziehungsweise Formaldehyd. Aber auch Biologen halten Zellstrukturen mit Formaldehyd fest – etwa bei der Immunfärbung für die Fluoreszenz-Mikroskopie. Meist lösen sie dazu das pulverförmige Formaldehyd-Polymer Paraformaldehyd (PFA) in einem schwach alkalischen Puffer, um eine Lösung mit vier Gewichtsprozenten Formaldehyd zu erhalten.

Besonders scharf auf den Umgang mit dem stechend riechenden PFA ist im Labor sicher niemand, zumal die Substanz nicht nur gesundheitlich bedenklich ist. In der Literatur finden sich zahlreiche Belege für experimentelle Probleme, die offensichtlich auf die Formaldehyd-Fixierung zurückzuführen sind. Dazu gehören zum Beispiel morphologische Veränderungen der Proben, verschwundene Epitope oder fehlgeleitete Zielproteine.

Nur zu gerne würden viele Forscher deshalb auf das ungeliebte Formaldehyd verzichten, fanden bisher aber keine brauchbare Alternative. Ersatzstoffe wie Glutaraldehyd oder Methanol haben ebenfalls erhebliche Macken. Glutaraldehyd versperrt den verwendeten Antikörpern häufig den Zugang zu den entsprechenden Epitopen, und bei der Alkoholfixierung gehen schon mal cytosolische Proteine oder Membranen verloren.

Eine Alternative musste her

Für eine Gruppe um Silvio Rizzoli von der Universität Göttingen war deshalb klar, dass endlich eine moderne Fixiersubstanz her musste, die weder die Gesundheit der Wissenschaftler noch ihre Experimente negativ beeinflusst (*EMBO J* 37(1):139-59). Bei ihrer Suche nach Alternativen stieß die Gruppe ziem-

lich schnell auf den Dialdehyd Glyoxal, den Zellfärber und Fluoreszenz-Mikroskopierer bislang konsequent ignoriert hatten. Rizzolis Mitarbeiter fanden ein einziges Paper aus den siebziger Jahren, bei dem Glyoxal für Immunfluoreszenz-Färbungen eingesetzt wurde. Dazu kam noch ein versprengtes Häuflein Histologen, das Anfang des neuen Millenniums ebenfalls mit Glyoxal als Fixierlösung experimentierte.

Die meisten Wissenschaftler hätten nach dieser nicht gerade ermutigenden Literaturrecherche vermutlich die Finger davon gelassen, ausgerechnet Glyoxal als neue Fixierlösung auszuprobieren. Nicht so Rizzoli. Sein Team präparierte eine dreiprozentige Glyoxal-Lösung in Wasser, Ethanol sowie einem Schuss Essigsäure und untersuchte zunächst, bei welchem pH-Wert die Fixierlösung optimal funktionierte. Nach den Angaben der Gruppe war dies bei pH-Werten zwischen 4 und 5 der Fall. Zudem waren 10 bis 20 Prozent Ethanol in der Lösung nötig, um die Morphologie der fixierten Zellen zu erhalten. Fehlte der Alkohol oder war der pH-Wert zu hoch, änderte sich die Zellstruktur durch die Fixierung.

Mit der optimierten Glyoxal-Lösung blieb die Morphologie der Zellen dagegen genauso gut erhalten, wie bei einer parallel durchgeführten Formaldehyd-Fixierung. Glyoxal drang im Vergleich zu Formaldehyd aber schneller über die Membranen in die Zellen ein. Die Zellstrukturen wurden hierdurch augenblicklich fixiert, wodurch den Zellen so gut wie keine Zeit für morphologische Veränderungen blieb. Darüber hinaus führte Glyoxal auch zu einer schnelleren und vor allem stärkeren Vernetzung von Proteinen.

Nach diesen Vorversuchen war es Zeit, Glyoxal in praxisnahen Immunfärbe-Experimenten auszuprobieren. Das Team exprimierte hierzu fluoreszierende Reporter-Proteine für verschiedene Zellkompartimente, fixierte die Zellen mit Glyoxal oder Formaldehyd und führte anschließend eine Immunfärbung durch. Auch hier überzeugte die Glyoxal-Fixierung und lieferte stärkere Fluoreszenzsignale. Abschließend testeten Rizzolis Mitarbeiter

die Eignung der Glyoxal-Fixierung für die STED-Mikroskopie. Dazu fixierten sie Nervenzellen in Glyoxal oder Formaldehyd, inkubierten die Proben mit verschiedenen Primär-Antikörpern und gaben nach einem obligatorischen Waschschrift einen entsprechenden Sekundär-Antikörper zu. Anschließend untersuchten die Forscher die Proben mit dem STED-Mikroskop. Das Ergebnis sprach auch hier für die Glyoxal-Fixierung. Sie führte nicht nur zu stärkeren Signalen sondern auch zu einer etwas klareren Auflösung der Organellen.

Auf Herz und Nieren getestet

Rizzoli war inzwischen von der Glyoxal-Fixierung überzeugt und trommelte elf weitere Arbeitsgruppen zusammen, die die neue Fixierlösung in allen erdenklichen Anwendungen testen sollten. Einen großen Teil der Wissenschaftler rekrutierte er in Göttingen, darunter Stefan Hells Gruppe, die Glyoxal bei Experimenten mit dem 3D-STED-Mikroskop untersuchte. An dem groß angelegten Glyoxal-Test nahmen aber auch internationale Gruppen teil, etwa das Team des Experten für synthetische Biologie Edward Boyden vom Massachusetts Institute of Technology oder Rory Duncans Gruppe vom Edingburgher *Super-Resolution Imaging Consortium*.

Alle kamen zum gleichen Schluss: Die Glyoxal-Fixierung lieferte in den meisten Fällen bessere Resultate bei Immunfärbungen als die Formaldehyd-Fixierung. Etwas schlechter schnitt sie nur bei Immunfärbe-Experimenten von Mitochondrien ab. Es gibt also endlich eine echte Alternative zur Formaldehyd-Fixierung, die deutlich weniger gesundheitsschädlich ist und darüber hinaus zu besseren Färberegebnissen führt.

Harald Zähringer

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

Neulich an der Bench (177): Proteinabbau mit Trim-Away

Schnelles Ende für Proteine

Wer in der Vergangenheit Proteine ausschalten wollte, um ihre Funktion zu analysieren, musste den Umweg über das Genom oder die mRNA nehmen. Damit ist jetzt Schluss. Die Trim-Away-Methode markiert die ausgesuchten Proteine und liefert sie umgehend dem Häckselwerk des Proteasoms aus.



Um zu verstehen, welches Rädchen (Protein) in einem komplexen Getriebe (Zelle) welche Rolle spielt, schaut man sich am besten die „Was-wäre-ohne“-Situation an. Dafür gibt es prinzipiell drei Strategien: Den ursprünglichen Bauplan löschen, den Bauprozess blockieren oder das fertige Produkt im Nachhinein zerstören. In Molekularbiologen-Sprache übersetzt heißt das: DNA-Knock-outs generieren, RNAi-Silencing initiieren oder Proteine degradieren. Bei den ersten beiden Ansätzen kommt man um genetische Manipulationen nicht herum. Ohne Klonierungs- und Transformationsaufwand läuft da nichts, und kurzfristig wirkende, geschweige denn kontrollierbar reversible Eingriffe sind kaum möglich. Manchmal will man aber genau das: Ein endogenes Protein ratzfatz auf Kommando zum gewählten Entwicklungsstand entfernen, um beobachten zu können, wie Zellen, Zellstrukturen oder Signalwege auf den Verlust reagieren.

Mit der neuen Trim-Away-Methode, die Melina Schuhs Gruppe von der Uni Göttingen zusammen mit Wissenschaftlern des MRC in Cambridge, England, entwickelte, wird dieser Wunsch Realität (siehe hierzu auch das Interview mit Melina Schuh auf Seite 69). Schuhs Mitarbeiter setzen auf Antikörper zur Erkennung gewünschter Proteine und auf die Proteolyse für deren Beseitigung (*Cell* 172: 1-15).

Abbau in Windeseile

Die Trim-Away-Technik macht sich die zelleigene Proteinabbau-Maschinerie zunutze und zerstört native Proteine binnen Minuten. Somit bleibt für das Aufkeimen etwaiger unspezifischer Effekte kaum Zeit. Zum Vergleich: Induzierbare Gen- und Transkriptmanipulationen wirken nur indirekt und zeitlich verzögert. Sie beseitigen zum Zeitpunkt X vorhandene Proteine nicht, sondern verhindern nur deren *De-novo*-Aufstockung. Stabile und in hoher Zahl vorliegende Proteine reagieren entsprechend träge.

Dagegen greift Trim-Away als akute Maßnahme ein, bevor etwaige Kompensationsmechanismen anspringen können. Ein weiterer Vorteil ist, dass auch sich nicht teilende Pri-

märzellen auf die Manipulation ansprechen. Diese Zellen sind mit Methoden, die auf DNA und RNA abzielen, so gut wie unerreichbar.

Gänzlich neu sind Konzepte zur induzierten Protein-Inaktivierung nicht, die bestehenden haben aber einigen Optimierungsbedarf. So gibt es etwa Strategien, die eine vorherige Modifikation des Zielproteins voraussetzen, um es überhaupt manipulieren zu können. Andere kommen zwar ohne Modifikation aus, können aber nur auf eine Handvoll ausgewählter Kandidaten angewendet werden. Bestimmte Proteine mit chemischen Inhibitoren lahmzulegen, ist zwar eine ebenfalls sofort wirkende Maßnahme, doch vor Kollateralschäden (*Off-target*-Effekte) ist sie nicht gefeit. Eine universell anwendbare Strategie fehlte bisher.

Schuhs Team setzt bei der Trim-Away-Technik auf die drei stärksten Trümpfe von Antikörpern: hohe Affinität und Spezifität sowie Flexibilität. Die Antikörper sollen aber nicht einfach nur ausgewählte Moleküle lahmlegen. Dafür müssten sie mit den endogenen Liganden einen stöchiometrischen Konkurrenzkampf führen, sich Zugang zum meist verborgenen Zielmotiv verschaffen und in entsprechend großen Mengen vorliegen. Vielmehr heftet sich bei der Trim-Away-Strategie ein spezifischer Antikörper an sein Zielprotein und markiert es für den proteolytischen Abbau. Dreh- und Angelpunkt ist die E3-Ubiquitin-Ligase TRIM21, die eine hohe Affinität zur Fc-Domäne von Antikörpern hat. TRIM21 ist die sonstige Gestaltung des Antikörpers schnuppe, Hauptsache er hat eine Fc-Domäne.

Die Ubiquitin-Ligase wird normalerweise von verschiedensten Zelltypen und Geweben exprimiert und spielt in der Pathogen-Abwehr eine Rolle. In natura trifft ein Pathogen auf körpereigene Antikörper, TRIM21 klammert sich an die Fc-Domäne und rekrutiert so die Antikörper-gebundenen Pathogene zur zelleigenen Ubiquitin-Proteasom Metzerei.

Für einen ersten experimentellen Beweis, dass ihre Strategie funktioniert, nutzten die Forscher NIH 3T3-Zellen (Mausfibroblasten), die ein mCherry-TRIM21-Konstrukt sowie GFP exprimierten. Den Zellen verabreichten sie mit-

tels Mikroinjektion Anti-GFP-Antikörper (beziehungsweise IgG als Kontrolle). Anschließend verfolgte die Gruppe den GFP-Abbau anhand von Zeitraffer-Aufnahmen mit dem Fluoreszenz-Mikroskop, kurz vor, und in fünfminütigen Intervallen nach der Mikroinjektion.

Proteasom am Werk

Nach 17 Minuten war bereits die Hälfte der GFPs zerkaut, nach einer Stunde waren kaum mehr welche übrig. Dass hier tatsächlich das zelleigene Proteasom werkelt, belegten die Forscher in Parallelexperimenten mit dem Proteasom-Inhibitor MG132 beziehungsweise DMSO (Kontrolle). Kontrollzellen erlitten das oben beschriebene Schicksal, in MG132-behandelten Zellen blieb GFP dagegen heil; ebenso wie in Zellen mit einer defekten TRIM21-Variante.

Post-mitotische Primärzellen „schlafen“ gewöhnlich, das heißt, sie sind transkriptionell inaktiv und für Nukleinsäure-Manipulationen zur Beseitigung von Genprodukten nicht zugänglich. Sie horten zudem meist große Proteilmengen, sodass RNAi-Eingriffe wenig bringen. Für die TRIM-Away-Strategie ist der Dornröschenschlaf offenbar keine Hürde, denn ganz ähnlich wie die Fibroblasten reagierten TRIM21-exprimierende Maus-Eizellen auf die Antikörperinjektion mit einer flotten Abnahme des Zielproteins GFP.

Um sicherzustellen, dass heikle Geschöpfe wie Eizellen durch den Eingriff keine Entwicklungsstörungen davontragen, untersuchte das Team eine etwaige Beeinflussung der Meiose. TRIM21-Überexprimierer blieben unauffällig, der Zeitverlauf und die Effizienz verlief wie in den Kontrollzellen.

mCherry-TRIM21 co-lokalisierte mit GFP, gemäß der Theorie, dass TRIM21 sich an (anti-GFP)-Antikörper und somit indirekt an GFP klammert. Interessanterweise kam es nach der Antikörperinjektion aber nicht nur zum gewünschten Abbau des Zielproteins GFP. Auch mCherry-TRIM21 sowie die eingeschleusten Antikörper gingen sukzessive zugrunde. Hat man es mit einem besonders häufigen oder robusten Zielprotein zu tun, könnten die ein-

gebrachten Mengen an TRIM21 sowie Antikörper limitierend wirken. Tatsächlich ist recht viel TRIM21 für den vollständigen Abbau nötig. Das wirft zwei Fragen auf: Wenn so viel TRIM21 und Antikörper erforderlich sind, wird es vermutlich Nebenwirkungen geben. Kann man TRIM21 nicht vielleicht auch als fertiges Protein zugeben, wenn der TRIM21-Bedarf die Überexpressionskapazität eines Zellsystems übersteigt?

Proteasome sind vornehmlich im Cytosol zu Hause, und auch die injizierten Antikörper dürften vor allem im Cytosol landen. Was ist also mit Zielproteinen, die sich im Kern oder anderen Kompartimenten „verstecken“? Lassen sich diese überhaupt mit der Trim-Away-Strategie erreichen? Es kommt offenbar darauf an, ob ein Zielprotein mit cytosolischen Komponenten Kontakt hat, und sei es nur vorübergehend.

So fusionierten die Forscher zum Beispiel GFP mit einem N-terminalen Myristoyl-Motiv zur Membranverankerung beziehungsweise einem NLS zum Transport in den Zellkern. Alle Varianten wurden abgebaut. Obwohl TRIM21 und der Antikörper wohl kaum den Weg in den Zellkern finden, treffen sie ihre Opfer während des Cytoplasma-Kern-Shuttlings. Das genügt, um sie zu eliminieren.

Wer sich jedoch tatsächlich fix genug im Kern verbarrikadiert, entkommt dem Schicksal der Proteolyse. Entsprechende Hinweise fanden die Forscher bei Experimenten mit Histon H2B-fusionierten GFPs. Bei intakter Zellkernhülle ist dieses im Chromatin verankerte Protein gegenüber der Knabberei durch TRIM21 gänzlich immun.

Kein Entkommen

Nett wäre es dennoch, auch Proteine im Kern und anderen Kompartimenten gezielt attackieren zu können. Hierfür liefert das Forscherteam eine elegante Lösung mit Fc-gekoppelten Nanobodies. Diese funktionieren ähnlich wie herkömmliche Antikörper, sind aber wesentlich kleiner und können somit durch engmaschige Kompartimenthüllen schlüpfen. Vor ihnen können sich auch Chromatin-verankerte Zielproteine nicht länger verstecken. Den hieraus resultierenden Protein-Nanobody-Komplexen sollte der Zutritt zum Proteasom leicht fallen. Schließlich verfügen Eukaryoten auch im Kern über Proteasome.

Mit Kompartimenten, die von Natur aus proteasomfrei sind, wird aber wohl auch der Fc-Nanobody-Trick nicht funktionieren. Es sei denn, man schafft es, die Antikörper so zu gestalten, dass sie ihre Zielproteine aus einem Kompartiment rekrutieren können. Alternativ müsste man Proteasome durch Manipulation zu neuen Destinationen manövrieren. Nachdem alles mit einem einfach zu verfol-

genden Fremdprotein (GFP) gut funktionierte, war TRIM-Away reif für den „echten“ Einsatz an nativen Targets. Die Wahl fiel auf das endogene Protein Eg5 aus Eizellen von Mäusen. Eg5 ist als Mikrotubulus-Motor-Protein am Spindelaufbau während der Mitose und Meiose beteiligt. Ein Defekt ist somit unmittelbar erkennbar.

Ebenso hilfreich für den direkten Vergleich: mit der Substanz Monastrol gibt es einen Eg5-Inhibitor. Und tatsächlich brachten Monastrol genauso wie die Applikation von Eg5-Antikörpern (TRIM21-exprimierende Eizellen) den Spindelbau auf ähnliche Weise gehörig durcheinander. In anti-Eg5/TRIM21-behandelten Zellen verschwand die Eg5-Bande im Immunoblot vollständig.

Trim-Away zerlegt auch hartnäckige Brocken. So gelang es den Forschern Rec8, ein Chromatin-assoziiertes Protein von Mäusen, das normalerweise monatelang intakt bleibt, in Experimenten an Eizellen auszuschalten. Eine wertvolle Erkenntnis war nebenbei, dass endogenes Rec8 für die Kohäsion von Schwesterchromatiden direkt verantwortlich ist. Kaum hatten Schuhs Mitarbeiter anti-Rec8-Antikör-

auch eine Methode entwickelt, Antikörper per Elektroporation in Zellen einzuschleusen. Das spart die Aschenputtel-Arbeit der Mikroinjektion – Zellpopulationen im Massenverfahren zu behandeln ist ungleich effizienter. Die Elektroporations-Methode ist relativ sanft und führt zu keinen erkennbaren Schäden.

Irgendwann sind die Antikörper jedoch aufgebraucht und TRIM21 oder das Proteasom erlahmen. So hielt zum Beispiel die gewünschte Beseitigung zweier Zielproteine in Zellen, die TRIM21-überexprimierten, „nur“ drei bis vier Tage an. Doch genau darin könnte auch ein Vorteil liegen, denn das System wird hierdurch reversibel. Wer keine TRIM21-überexprimierenden Zellen zur Verfügung hat oder den Aufwand scheut, diese zu generieren, kann TRIM21 auch als rekombinantes Protein herstellen und zusammen mit dem Zielprotein-gerichteten Antikörper per Elektroporation einschleusen. Das entsprechende Protokoll zur TRIM21-Produktion findet sich ebenfalls in dem *Cell*-Paper der Gruppe.

Manche Zelltypen verfügen von Haus aus über genügend TRIM21, sodass man gänzlich auf die exogene Zufuhr verzichten kann. Den



Koppelt man Kamel- oder Alpaka-Nanobodies an die Fc-Domäne, funktioniert Trim-Away auch bei Proteinen, die im Zellkern lokalisiert sind.

Foto: MPG

per zugegeben (elf Minuten nach der Mikroinjektion), verabschiedeten sich die Rec8-Proteine und die Chromatiden gingen auseinander.

Die Trim-Away-Technik hat auch therapeutisches Potenzial. Insbesondere wenn man Antikörper einsetzt, die krankhafte Varianten eines Zielproteins spezifisch erkennen und so deren Beseitigung einleiten. Den Beweis hierfür erbrachte das Forscherteam am Beispiel des Proteins Huntingtin, dessen veränderte Variante die Huntington-Krankheit auslöst. Der zum krankmachenden Huntingtin-Protein passende Antikörper lieferte nur dieses ans TRIM21-Messer, das normale Huntingtin blieb verschont.

Wer sich schon gedanklich auf eigene Trim-Away-Anwendungen eingestellt hat, kann sich über zusätzliche technische Kniffe der deutsch-englischen Gruppe freuen. Die Forscher haben im Zuge von TRIM-Away

Beweis hierfür liefern die Forscher anhand von Experimenten mit Makrophagen. Schleusten die Wissenschaftler Antikörper gegen das Signalprotein NLRP3 in die Makrophagen, wurde dieses abgebaut. In TRIM21-Knock-out-Makrophagen blieb NLRP3 jedoch unbehelligt.

Zukünftige Trim-Away-Anwender benötigen etwas Fingerspitzengefühl, weil unterschiedliche Zielproteine in verschiedenen Organismen oder Zelltypen eine individuelle Behandlung verlangen. Obendrein hängt diese auch von der Konzentration, Affinität und Stabilität des Antikörpers ab. So kann zum Beispiel der Zeitpunkt variieren, bei dem die Proteolyse in Fahrt kommt; ebenso wie die Dauer, bis TRIM21 die Luft ausgeht. Die von Schuhs Team verwendeten Zeiten und Konzentrationen sind aber gute Ausgangspunkte zum empirischen Herantasten an die Bedingungen für das eigene Zielsystem. *Andrea Pitzschke*

Vielversprechende Technik

Melina Schuh ist seit Anfang 2016 Direktorin am MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen und erforscht die Entwicklung befruchtungsfähiger Eizellen in Säugetieren. **Laborjournal** wollte von ihr wissen, wie Biowissenschaftler die von ihrer Gruppe entwickelte Proteinabbau-Methode Trim-Away (siehe Seite 68) einsetzen können, und welche Hürden noch zu überwinden sind.



Foto: MPI Göttingen

Laborjournal: Inwieweit glauben Sie, dass die Trim-Away-Strategie auf andere tierische Systeme anwendbar sein wird? Sehen Sie Potenzial für medizinische Anwendungen?

Melina Schuh » Wir haben Trim-Away bereits in Säugerzellen von diversen Spezies getestet, die Methode hat jeweils robust funktioniert. Andere Labore erzielten erste vielversprechende Ergebnisse in weiteren Systemen. Die Daten sind bislang jedoch noch zu vorläufig, um sie hier mitzuteilen. Wir würden uns sehr freuen, wenn die Anwendbarkeit von Trim-Away breit getestet wird, auch in anderen Modellsystemen, und wir Feedback hierzu von anderen Wissenschaftlern erhalten. Wir konnten in Proof-of-Principle-Experimenten zeigen, dass Trim-Away dazu geeignet ist, die krankheitserrigende Variante des Huntingtin-Proteins selektiv abzubauen. Es gibt deshalb sicher Potenzial für medizinische Anwendungen. Es gibt aber natürlich auch Herausforderungen, wie zum Beispiel den Transport von Antikörpern und TRIM21 zu den Zellen, die behandelt werden sollen.

Sind TRIM21-überexprimierende Zellen verfügbar (zum Beispiel von Ihnen), beziehungsweise gibt es bei deren Herstellung bestimmte Tricks zu beachten?

Schuh » Wir haben die Zellen bereits an einige Labore versendet. Aufgrund der großen Nachfrage nach Konstrukten und Ziellinien sind wir gerade dabei, diese über Non-Profit-Repositories zu verteilen. Wir haben beobachtet, dass einige Zellen, die TRIM21 sehr stark überexprimieren, manchmal TRIM21-Aggregate bilden. Für die Etablierung von stabilen Ziellinien sollten deshalb Klone verwendet werden, die keine Aggregate bilden.

Sie gewinnen TRIM21 unter anderem als rekombinantes Protein aus Bakterien. Zeigen Bakterien irgendwelche Auffälligkeiten bei der Induktion oder produzieren sie „artig“ TRIM21.

Schuh » Die Proteinexpression und -aufreinigung wurde von meinem Kollaborationspartner Leo James durchgeführt, der auf diesem Gebiet viel Erfahrung und Expertise hat. Die Aufreinigung von TRIM21 ist tatsächlich nicht trivial, auch weil das Protein nicht gut löslich ist. Wir arbeiten derzeit an der weiteren Optimierung des Protokolls.

In komplexeren lebenden Systemen könnte eine übermäßige Konzentration von TRIM21 vermutlich allerhand durcheinanderbringen. Schließlich bindet TRIM21 ja an Fc-Domänen jeglicher (also auch endogener) Antikörper. Diese würden dann unter Umständen vorzeitig abgebaut und das Immunabwehrsystem geschwächt. Eine weitere Hürde sehe ich darin, endogene Proteolysemaschinerien zu überlasten – auf Kosten des normalen Protein-Turnovers. Macht eine TRIM21-Behandlung über längere Zeit überhaupt Sinn?

Schuh » Es sieht so aus, als gäbe es einen Mechanismus, über den TRIM21 erkennen kann, ob ein Antigen an den Antikörper gebunden ist. Kontroll-Antikörper werden zum Beispiel nicht oder nur sehr langsam abgebaut. Eine höhere Konzentration von TRIM21 sollte also nicht einfach zum Abbau endogener Antikörper führen. Wir haben die Zellteilungsraten und das Expressionsprofil von Zellen untersucht, die TRIM21 überexprimieren und mit Antikörpern elektroporiert wurden. Die Zellteilungsraten und Expressionsprofile waren denen in Kontrollzellen sehr ähnlich. Eine TRIM21-Behandlung über längere Zeiträume scheint deshalb grundsätzlich möglich.

Wie bringt man die Fc-Domäne, welche für die TRIM-Erkennung wichtig ist, an einen Nanobody?

Schuh » Wir haben hierfür eine einfache Klonierung durchgeführt, und die Fusion dann als mRNA in Eizellen exprimiert.

Muss für sehr abundante Zielproteine die Antikörperkonzentration entsprechend er-

höht werden? Gibt es eine Faustregel für ein angemessenes molekulares Verhältnis von Zielprotein versus Antikörper versus TRIM21?

Schuh » Wir konnten zeigen, dass TRIM21 im Überschuss vorhanden sein muss, vermutlich, weil es während des Proteinabbaus ebenfalls abgebaut wird. Auch der Antikörper wird abgebaut und muss im Überschuss vorhanden sein. Je nach Abundanz des Zielproteins werden also unterschiedliche Mengen an TRIM21 und Antikörper benötigt. In einigen Zellen waren endogene Level von TRIM21 ausreichend für den Abbau der Proteine, die wir getestet haben. Dies hängt jedoch sehr wahrscheinlich vom jeweiligen Protein ab: Proteine, die in größeren Mengen als TRIM21 vorhanden sind, würden zusätzliches TRIM21 für den Abbau benötigen.

Sie zeigen, dass Zellkernproteine mit TRIM21-NLS-Fusionsvarianten wunschgemäß zur Proteolyse geführt werden können. Sind aber Kompartimente (beziehungsweise die darin liegenden Zielproteine), die von Natur aus keine Proteasome enthalten, für die Trim-Away-Strategie überhaupt erreichbar?

Schuh » Wir konnten mit Trim-Away GFP-NLS-Fusionen effizient abbauen. Der Abbau fand hierbei im Cytoplasma statt, vermutlich weil sich GFP-NLS nicht stabil im Kern aufhält und von Antikörpern im Cytoplasma gebunden werden kann. Für Proteine, die stabil im Kern sind, wie H2B-GFP, war ein Abbau nur mit einer Nanobody-Fc-Fusion möglich, die klein genug ist, um in den Zellkern zu gelangen. Inwiefern sich TRIM21 auch auf andere Kompartimente anwenden lässt, haben wir noch nicht systematisch getestet. Fest steht, dass die Proteine zugänglich sein müssen für Antikörper, um einen Abbau zu induzieren. Es ist also wahrscheinlich, dass sich Trim-Away auf einige Kompartimente nur eingeschränkt oder nur mit weiteren technologischen Entwicklungen anwenden lässt.

Interview: Andrea Pitzschke



Sir Arthur Conan Doyle

Foto: Walter Benington

Den britischen Arzt und Autor Sir Arthur Conan Doyle, geboren 1859 in Edinburgh, kennen wohl die meisten durch die Erzählungen von Sherlock Holmes und dessen Freund Doktor Watson. Doch bevor sich Doyle als Schriftsteller einen Namen machte, entschied er sich im Jahr 1876 für ein Medizinstudium an der Universität von Edinburgh. Dort arbeitete er als Assistent von Doktor Graham Bell – der als reale Vorlage von Sherlock Holmes gilt (was übrigens in der lesenswerten Kriminalroman-Trilogie von David Pirie hervorragend in Szene gesetzt wurde).

Im Jahr 1880 bot ein Kommilitone dem jungen Medizinstudenten Doyle an, für sechs Monate als Schiffsarzt auf einem Arktis-Walfänger mitzureisen. Doyle nahm das Angebot an und so reiste er vom 28. Februar bis zum 11. August des Jahres auf der S. S. Hope und hielt seine Erlebnisse im Logbuch fest.

Fleißiger Schreiber

Schnell stellte Doyle fest, dass seine wichtigste Aufgabe an Bord nicht die medizinische Betreuung der Mannschaft war, sondern „dem Kapitän Gesellschaft zu leisten“ (Seite 28). Zwar musste Doyle auch tatsächlich mal medizinisch tätig werden, beispielsweise litt der Kapitän unter „Blubberlosigkeit“ (Seite 99), doch mehr Zeit verbrachte er mit Boxen und in geselliger Runde mit den anderen Seeleuten. Sein Eintrag im Logbuch vom 29. Juli beispielsweise endet mit den Worten „Abends Gin und Tabak“ und beginnt am nächsten Tag reumütig mit den Worten: „Büßte für Gin und Tabak“.

Überhaupt schreibt Doyle sein Logbuch überraschend humorvoll und selbstironisch. So hält er fest, dass ihn der Kapitän „Großer Eistaucher“ nannte, nachdem er einige Male ins Polarmeer gefallen war. An einem Tag sogar drei Mal – Grund genug, die deutsche Ausgabe mit demselben Titel zu versehen.

Wal, da bläst er

Es ist ein Abenteuer: Die S. S. Hope sticht in See, um in der Arktis Jagd auf Wale zu machen. Als Schiffsarzt mit an Bord ein junger Medizinstudent – Arthur Conan Doyle. Lebhaft schreibt er seine Eindrücke im Logbuch nieder und versucht inständig, kein viertes Mal ins Polarmeer zu fallen.

Einen großen Teil der Zeit nahm die Jagd ein. Aber nicht nur auf Wale (welche die Besatzung eher selten traf), sondern besonders auf Robben und alle anderen Tiere der Polarregion. Selbst Doyle fand Gefallen daran und führte akribisch Buch über seine Jagderlebnisse. So erlegte er insgesamt mehr als siebzig Robben und diverse Vögel (Seite 144). Als die Crew endlich einen Wal gesichtet hatte, begann die eigentliche Jagd – was sich trotz aller vorherrschenden Ablehnung gegenüber dem Walfang aus Doyles Feder höchst spannend und interessant liest (Seite 117).

In kalter Polarluft

Dabei schafft Doyle mit diesem Logbuch dasselbe, was ihm auch mit seinen späteren Sherlock Holmes Geschichten gelang: Er begeistert den Leser. Denn auch wenn tagelang Nebel herrschte, auf dem Walfänger nicht viel passierte und die Besatzung dementsprechend nur untätig herumsitzen konnte (Seiten 127 – 130), illustriert Doyle dies so lebhaft, als würde der Leser förmlich mit der Besatzung auf günstige Winde warten, während er die kalte Polarluft einatmet.

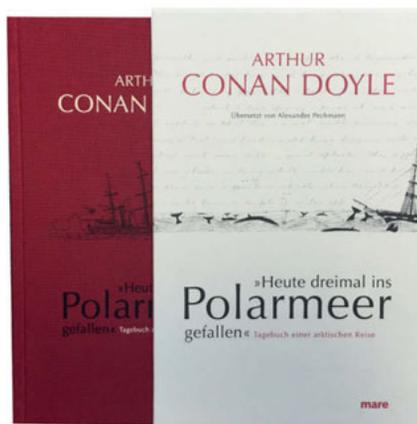
Auch die Wissenschaft kam auf der Reise nicht zu kurz: Doyle fand einen „eigenartigen Pilz auf dem Eis“ (Seite 134), den er leider nicht näher beschrieb, und kochte einen „roten Hering auf sehr wissenschaftliche Weise“ (Seite 121). Nur leider erfährt der Leser nicht, wie er schmeckte. Außerdem fing der Brite eine Meeresschnecke (Seite 100), nannte sie John Thomas und kümmerte sich um sie, bis sie schließlich nach kurzer Zeit verstarb. Daraufhin schrieb Doyle eine wahrscheinlich ein-

malige Trauerrede an eine Meeresschnecke (Seiten 105 – 106).

Allerdings erscheinen Doyles zoologische Angaben zu den Tieren nicht immer zuverlässig. „Arthur Conan Doyle war einer der besten Geschichtenerzähler seiner Generation, seine naturwissenschaftlichen Anmerkungen sollte man aber mit Vorsicht genießen“, schreibt Alexander Pechmann, der das Logbuch übersetzt hat, in seinem anschließenden Essay „Die Tierwelt der Arktis – Arthur Conan Doyles zoologische Liste“. Dieser Essay und die Einleitung von Jon Lellenberg und Daniel Stashower runden das gesamte Buch stimmig ab ebenso wie das Faksimile mit originalen Abdrucken des Logbuchs und Doyles Skizzen. Hingegen sind die übrigen Schriften Doyles über die Arktis im Anhang nach der Lektüre des Logbuchs eher redundant. Das Logbuch umfasst im Übrigen insgesamt 199 Fußnoten der Herausgeber, die zwar teilweise den Lesefluss hemmen, aber dafür viele Hintergrundinformationen geben und so schließlich doch die Lektüre bereichern. So wird also „Blubber“ die Fettschicht von Walen und Robben bezeichnet, was damit auch die seltsame Erkrankung des Kapitäns erklärt.

Insgesamt ist das Buch eine uneingeschränkte Empfehlung für jeden begeisterten Leser der Werke Sir Arthur Conan Doyles, die ein Vielfaches mehr umfassen als nur die Sherlock Holmes Geschichten (beispielsweise die Erzählungen über den exzentrischen Biologie-Professor Challenger). Aber auch alle, die sich für Abenteuer oder originelle Reiseberichte interessieren, werden von dem schreibenden Eisvogel nicht enttäuscht.

Daniel Weber



Arthur Conan Doyle

**Heute dreimal ins Polarmeer
gefallen: Tagebuch einer
arktischen Reise**

(im Original 2012 erschienen als
„Dangerous Work: Diary of an
Arctic Adventure“)

Mare Verlag, 2015.
336 Seiten,
28 Euro (gebunden).

Kongresse, Tagungen, Symposia

12.2.–13.2. Hannover
4th N-RENT Symposium on Neuroinfectiology, Info: www.tiho-hannover.de/index.php?id=6983

12.2.–13.2. Lausanne (CH)
Metabolism and Signaling in the Life Sciences – LS2 Annual Meeting 2018, Info: <https://annual-meeting.ls2.ch>

12.2.–14.2. München
The Proteasome Hub: Fine-Tuning of Proteolysis According to Cellular Needs, Info: www.weizmann.ac.il/conferences/ProteasomeHub2018

14.2.–15.2. Düsseldorf
The European Biopolymer Summit 2018, Info: www.wplgroup.com/aci/event/biopolymer-conference-europe

14.2.–16.2. Hannover
Lost in the Maze? Navigating Evidence and Ethics in Translational Neuroscience – Herrenhausen Conference, Info: www.volkswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html

16.2.–17.2. Hamburg
Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfesttag, Info: www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

19.2.–21.2. Bochum
70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Info: www.dghm-kongress.de

21.2.–24.2. Berlin
33. Deutscher Krebskongress, Info: www.dkk2018.de/home.html

21.2.–24.2. Frankfurt/M.
Leopoldina Symposium on Earth Surface Shaping by Biotic Processes, Info: www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2506

22.2.–23.2. Wien (AT)
International Symposium on Measuring and Modelling Cell Migration, Info: www.mm.rwth-aachen.de

26.2.–27.2. Berlin
Young Scientists' Forum (German Society for Cell Biology), Info: <http://zellbiologie.de/dgz-young-scientists-2018>

26.2.–1.3. Göttingen
3rd German Pharm-Tox Summit: 84th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology & Toxicology / 20th Annual Meeting of the Association of Clinical Pharmacology, Info: www.gpts-kongress.de

27.2.–2.3. Bielefeld
Beyond the Diffraction Limit – 2nd International Conference on Nanoscopy, Info: www.icon-europe.org

28.2.–2.3. Wernigerode
German Plant Breeding Conference: Leveraging the Value of Genomic Information, Info: www.pflanzenforschung.de/de/plant-2030/termine

3.3.–6.3. Düsseldorf
RNA Transport Meeting 2018, Info: <https://rna-transport-2018.de>

5.3.–6.3. Frankfurt/M.
Dechema-Frühjahrstagung der Biotechnologen, Info: http://dechema.de/FJTBio_2018.html

5.3.–7.3. Drübeck
International Meeting of the Dgfb (Deutsche Gesellschaft für Biophysik) Membrane Section, Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen.html

8.3. Darmstadt
New Innovative Trends in Early Drug Discovery and Sample Management – ELRIG-Forum 2018, Info: www.elrig.de

8.3.–9.3. Halle (Saale)
6th Halle Conference on Recombinant Proteins, Info: www.biochemtech.uni-halle.de/halle_conference

8.3.–9.3. Münster
2nd Münster Symposium on Infection Biology, Info: www.medicin.uni-muenster.de/hygiene

11.3.–14.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Tissue Self-Organisation – Challenging the Systems, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018

13.3.–14.3. Berlin
Open Science Conference 2018, Info: www.open-science-conference.eu



16TH CIMT ANNUAL MEETING
 PUSHING FRONTIERS IN CANCER IMMUNOTHERAPY

MAY 15–17, 2018
 RHEINGOLDHALLE
 CONGRESS CENTER MAINZ, GERMANY
meeting.cimt.eu

ABSTRACT SUBMISSION DEADLINE: MARCH 2
 CIMT 2018 Scientific Program:
 Therapeutic Vaccination, Cellular Therapy, Counteracting Immune Escape, Combination Therapy, Regulatory Research, Tumor Microenvironment, Immunoguiding, CAR T-Cell Therapy

14.3.–16.3. Bonn
61. Deutscher Kongress für Endokrinologie, Info: www.dge2018.de

14.3.–16.3. Marburg
International Conference on Spatiotemporal Organization of Bacterial Cells, Info: www.tr174.eventbrite.com

14.3.–17.3. Münster
29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik, Info: www.gfhev.de/de/kongress/index.htm

14.3.–17.3. Würzburg
28th Annual Meeting of the Society for Virology, Info: www.virology-meeting.de

15.3.–16.3. Düsseldorf
1st PhD Cardiovascular Disease Symposium, Info: www.cavad.hhu.de

15.3.–16.3. Köln
38. Jahrestagung des DPG-Arbeitskreises Wirt-Parasit-Wechselwirkungen, Info: dpg.phytomedizin.org/de/termine

19.3.–22.3. Jena
7th International Conference on Microbial Communication (MiCom 2018), Info: www.micom.uni-jena.de

20.3.–21.3. Göttingen
Trends and Challenges in Regenerative Medicine and Cell Therapy – Sartorius Research Xchange Forum, Info: <https://promotions.sartorius.com/rxf2018>

21.3.–24.3. Berlin
8th Annual Meeting of the German Society for Parasitology, Info: www.parasitology-meeting.de

22.3. Rapperswil
8th Swiss Symposium on Lab Automation – Artificial Intelligence and Lab Automation, Info: <https://ilt.hsr.ch/index.php?id=17524&L=0>

22.3.–24.3. Mosbach
69th Mosbacher Kolloquium: Synthetic Biology – From Understanding to Application, Info: www.mosbacher-kolloquium.org

10.4.–13.4. München
Analytica 2018 – 26. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und Analytica Conference, Info: www.analytica.de

11.4.–15.4. Sölden (AT)
20th International Neuroscience Winter Conference, Info: www.winterneuroscience.org/2018

15.4.–18.4. Wolfsburg
Jahrestagung der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie, Info: www.vaam-kongress.de

15.4.–19.4. Hannover
Keystone Symposia Conference: Pushing the Limits of Healthspan and Longevity, Info: www.keystonesymposia.org/18D3

16.4.–18.4. Wien (AT)
5th International Symposium on Microbial Sulfur Metabolism, Info: <http://sulfurmicrobes2018.univie.ac.at>

18.4.–19.4. Köln
Fachkongress Genomische Medizin – Gemeinsam verstehen, weiterentwickeln und umsetzen, Info: www.permedicon.de

19.4.–20.4. Heidelberg
European Conference of Life Science Funders and Foundations, Info: www.embl.de/training/events/2018

25.4.–27.4. Heidelberg
EMBL Conference: The Epitranscriptome, Info: www.embl.de/training

2.5.–4.5. Dresden
Adult Neurogenesis Meeting 2018, Info: www.abcam.com/events

2.5.–4.5. Schöntal
1st International Symposium on Glycovirolgy, Info: www.virocarb-symposium.de

4.5. Berlin
Weiterbildungstag für Technische Angestellte – Workshops und Methoden in den Life Sciences, Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_weiterbildungstag

5.5.–8.5. Hamburg
Translating Translation: From Basic Mechanisms to Molecular Medicine – 38th Blankenese Conference, Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese-conferences

7.5.–10.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: DNA Replication, from Basic Biology to Disease, Info: www.embo-embl-symposia.org

Workshops

15.2. Berlin
Synthetische Biologie: Gesellschaftliche Bedeutung und Implikationen für die Biodiversitätsforschung, Info: www.naturkundemuseum.berlin/de/wissenschaftliche-veranstaltungen/nefo-workshop

19.2.–21.2. Göttingen
Transcranial Stimulation and Neuronal Oscillations – Workshop der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft (NWG), Info: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2018

26.2.–2.3. Ulm
Anatomy of the Human Central Nervous System – NWG-Workshop, Info: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2018

28.2.–4.3. Tiers (Südtirol)
35th Winter School on Proteinases and Inhibitors, Info: www.uni-salzburg.at/tiers

5.3.–7.3. Wernigerode
International Workshop on Membrane Models for Biophysics, Info: <http://dgfb-membranes.uni-halle.de>

13.3.–15.3. Innsbruck
Cognitive Systems for Non-Specialists – 1st HBP (Human Brain Project) Curriculum Workshop Series, Info: <https://education.humanbrainproject.eu/web/cognitive-systems-workshop>

15.3.–16.3. Heidelberg
Behavioral Testing in Rodents – NWG-Workshop, Info: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2018

15.3.–17.3. Potsdam
7th Translational Immunology School (TIS), Info: <http://web.dgfi.org/translational-school/2018/index.html>

18.3.–21.3. Heidelberg
EMBO Workshop: Microglia 2018, Info: www.embl.de/training/events



SWISS SYMPOSIUM
ON LAB AUTOMATION

Schwerpunkt
Artificial Intelligence and Lab Automation



Donnerstag, **22. März 2018** an der HSR Hochschule für Technik Rapperswil

Referate
von Experten der
Life Science
Branche

Ausstellung
aktueller
Technologien und
Produkte

**Networking-
Plattform**
der Lab Automation
Branche

Weitere Informationen und Anmeldung
> www.ilt.hsr.ch/labsymposium





INSTITUTE FOR LAB AUTOMATION
AND MECHATRONICS



HSR
HOCHSCHULE FÜR TECHNIK
RAPPELSWIL
FHO Fachhochschule Ostschweiz

18.3.–23.3. Ettal
14th Spring School on Immunology, Info: <http://web.dgfi.org/spring-school>

23.3.–24.3. München
Intensivkurs Neuroanatomie 2018, Info: www.munichbraincourse.eu

8.4.–11.4. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: Perspectives on Skin Cancer Prevention, Info: <http://meetings.embo.org/event/18-skin-cancer>

12.4.–13.4. Berlin
4th Non-Coding RNA & Epigenetic Regulation in Immune Cells Workshop, Info: www.drzf.de/veranstaltungen/ma-meeting

13.4.–14.4. Fuschl am See (AT)
14th International CLL Workshop and 4th International CCS Workshop, Info: www.cancercluster-salzburg.at

15.4.–17.4. Heidelberg
EMBO Workshop: Integrating Systems Biology – From Networks to Mechanisms to Models, Info: www.embl.de/training

22.4.–26.4. Ascona (CH)
9th International Ascona Workshop on Cardiomyocyte Biology, Info: www.cardioascona.ch

23.4.–25.4. Mainz
Multiple Target Identification in the Nervous System – NWG-Workshop, Info: http://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2018

7.5.–9.5. Bad Herrenalb
20. Bad Herrenalber Barriere- und Transportertage, Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>

3.6.–6.6. Gatersleben
EMBL Workshop: 6th Meeting on Plant Genome Stability and Change, Info: www.ipk-gatersleben.de/meetings

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

5.3.–8.3. Heidelberg
DIW-Seminar: Immunbiologie,
Info: www.diw-mta.de

13.3.–14.3. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs SDS-PAGE, *Info: www.promocell-academy.com*

13.3.–14.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: ELISA,
Info: www.lab-academy.de

15.3.–16.3. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Western Blot,
Info: www.promocell-academy.com

15.3.–16.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Western Blot, *Info: www.lab-academy.de*

19.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Antikörper, *Info: www.lab-academy.de*

20.3.–21.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Spezielle und angewandte Immunologie,
Info: www.lab-academy.de

22.3.–23.3. München
Lab-Academy-Grundkurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik,
Info: www.lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

13.2.–14.2. Heidelberg
Promocell Academy: Industrielle Zellkulturtechnik, *Info: www.promocell-academy.com*

15.2.–16.2. Heidelberg
Promocell Academy: Prozesstechnik für Zellkultur-Bioreaktoren,
Info: www.promocell-academy.com

26.3.–21.12. Berlin
CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Biotechnologie,
Info: www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

10.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs für die Qualitätskontrolle,
Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie,
Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4.–11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Kombi-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie und moderne Anwendungen, *Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik*

11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender – Moderne MS-Techniken, *Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik*

11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Troubleshooting und Methodenentwicklung, *Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik*

11.4. München
Klinkner-Seminar: LC/MS-Kopplung (Messspecial analytica),
Info: www.klinkner.de

IN SILICO

11.3.–16.3. Heidelberg
EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data, *Info: www.embl.de/training/events/2018/PRO18-01*

26.9.2018 in Stuttgart
Th. Geyer: Laborfachmesse

Am 26. September lädt Th. Geyer in die Carl Benz Arena Stuttgart ein. An diesem Tag findet bereits zum dritten Mal die Laborfachmesse „Labsolutions“ statt. Angekündigt sind namhafte Aussteller mit interessanten Produktneuheiten sowie praxisrelevante Fachvorträge. Mehr Infos unter: <http://www.thgeyer-lab.com>

MIKROBIOLOGIE

19.2.–20.2. Freising
Bio-M-Praxiskurs: Grundlagen der Fermentation – Qualität in der biotechnologischen Produktion, *Info: www.bio-m.org/fermentation2018*

27.2.–28.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie,
Info: www.lab-academy.de

7.3.–8.3. München
Lab-Academy-Fortbildung: Mikrobielle Qualitätskontrolle,
Info: www.lab-academy.de

20.3.–23.3. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie,
Info: www.lab-academy.de

6.4.–7.4. Potsdam
DIW-Seminar: Repetitorium Mykologie, *Info: www.diw-mta.de*

MOLEKULARBIOLOGIE

19.2.–20.2. Heidelberg
Promocell Academy: Cloning Strategies (Englisch),
Info: www.promocell-academy.com

20.2.–23.2. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie, *Info: www.promocell-academy.com*

21.2.–23.2. Heidelberg
Promocell Academy: RNA Interferenz, *Info: www.promocell-academy.com*

22.2.–23.2. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Genome Editing,
Info: www.lab-academy.de

26.2.–27.2. Heidelberg
Promocell Academy: PCR- und Primer-Design, *Info: www.promocell-academy.com*

26.2.–28.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Basiswissen Molekularbiologie,
Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

26.2.–17.8. Berlin
CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Molekularbiologie und Zellkultur, *Info: www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences*

27.2.–1.3. Erlangen
Dechema-Kurs: Protein-Ligand Docking und Virtual Screening für Einsteiger, *Info: <http://dechema-dfi.de/docking.html>*

1.3.–2.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Next-Generation-Sequencing,
Info: www.lab-academy.de

5.3.–6.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Validierung bioanalytischer Methoden, *Info: www.lab-academy.de*

6.3.–7.3. Heidelberg
Promocell Academy: PCR-Basiskurs,
Info: www.promocell-academy.com

8.3.–9.3. Heidelberg
Promocell Academy: PCR in der Gen-Diagnostik, *Info: www.promocell-academy.com*

13.3.–14.3. München
Lab-Academy-Grundkurs: PCR-Basiswissen für die Praxis,
Info: www.lab-academy.de

20.3.–23.3. Heidelberg
EMBL Course: RNA Sequencing Library Preparation – How Low Can You Go?, *Info: www.embl.de/training/events/2018/NEB18-01*

22.3.–23.3. Heidelberg
Promocell Academy: Laborkurs Multiplex PCR, *Info: www.promocell-academy.com*

10.4.–11.4. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Klonierungstechniken,
Info: www.lab-academy.de

10.4.–11.4. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Sequenzaufklärung und Sequenzanalyse,
Info: www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

14.2.–16.2. Heidelberg
Promocell Academy: Cell Culture Troubleshooting (Englisch),
 Info: www.promocell-academy.com

15.2.–16.2. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Primärzellkultur, Info: www.lab-academy.de

19.2.–21.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur,
 Info: www.lab-academy.de

21.2.–22.2. Martinsried
Ibidi Laborkurs: Chemotaxis und Videomikroskopie, Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>

26.2. Heidelberg
Promocell Academy: Mycoplasmen-Nachweis, Prävention und Eliminierung, Info:
www.promocell-academy.com

27.2.–28.2. Heidelberg
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur für Fachfremde,
 Info: www.promocell-academy.com

27.2.–2.3. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: MACSQuant Instrument Training,
 Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

1.3.–2.3. Heidelberg
Promocell Academy: Durchflusszytometrie,
 Info: www.promocell-academy.com

1.3.–2.3. Heidelberg
Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle,
 Info: www.promocell-academy.com

1.3.–2.3. München
Lab-Academy-Grundkurs: Immunfluoreszenz,
 Info: www.lab-academy.de

4.3.–9.3. Heidelberg
EMBO Practical Course: Techniques for Mammary Gland Research, Info:
www.embl.de/training/events/2018

5.3.–6.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Optimierung der Zellkultur nach GCCP, Info: www.lab-academy.de

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

6.3.–8.3. Berlin
Picoquant Training: 10th European Short Course on "Time-resolved Microscopy and Correlation Spectroscopy", Info: www.picoquant.com/events/details/microscopy-course

7.3.–9.3. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Bioassays, Info:
www.promocell-academy.com

7.3.–9.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Assays in der Zellkultur,
 Info: www.lab-academy.de

9.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Optimierung der Fluoreszenzmikroskopie,
 Info: www.lab-academy.de

12.3.–15.3. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur, Info:
www.promocell-academy.com

15.3.–16.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Pflanzenzellkultur,
 Info: www.lab-academy.de

20.3.–21.3. Martinsried
Ibidi Laborkurs: Zellkultur unter Flussbedingungen mit Lebendzellmikroskopie, Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>

21.3.–23.3. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting, Info:
www.promocell-academy.com

26.3.–27.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Viraler Gentransfer,
 Info: www.lab-academy.de

26.3.–29.3. Bergisch-Gladbach
MACS Academy: MACSQuant Analyzer Instrument Training,
 Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx

27.3.–29.3. Heidelberg
Promocell Academy: Angiogenese-Modelle, Info:
www.promocell-academy.com

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

8.4.–14.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications, Info: www.embl.de/training/events/2018/EXO18-01

10.4.–11.4. Heidelberg
Eppendorf/EMBL-Seminar: Transgenic Animals – Micromanipulation Techniques, Info:
www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

10.4.–13.4. Heidelberg
Promocell Academy: Laborkurs Allgemeine Zellkultur,
 Info: www.promocell-academy.com

RANDGEBIETE

10.3. Tübingen
AGGE-Kurs: Malaria-Diagnostik,
 Info: www.agge-akademie.de

12.3.–14.3. Tübingen
AGGE-Kurs: Labordiagnostik in den Tropen, Info: www.agge-akademie.de

23.3.–24.3. München
Intensivkurs Neuroanatomie / Munich Brain Course, Info:
www.intensivkurs-neuroanatomie.de

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

12.2.–15.2. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

15.2. Mannheim
DHV-Seminar: Karriere und Berufung – Wie werde ich Professor/Professorin?, Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

26.2. Berlin
Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren,
 Info: www.klinkner.de

26.2.–28.2. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

27.2.–28.2. Berlin
DHV-Seminar: Humor in der Lehre,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

5.3.–7.3. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

9.3. Berlin
SB Sciencemanagement Training: Impact your H2020-SC1-BHC-2018-2020 Proposal,
 Info: <http://sb-sciencemanagement.com/training>

12.3.–15.3. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info:
<http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

15.3. Mannheim
DHV-Seminar: Drittmittel-einwerbung und -verwaltung,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

15.3.–16.3. Bonn
DHV-Seminar: Bewerbung und Berufung für Natur- und Ingenieurwissenschaftler,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

19.3. Berlin
SB Sciencemanagement Training: Impact your H2020-SC1-DTH-2018-2020 Proposal, Info: <http://sb-sciencemanagement.com/training>

22.3.–23.3. Bonn
DHV-Seminar: Rhetorik in der Lehre,
 Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

9.4.–11.4. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

10.4. München
Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren (Messspezial analytica),
 Info: www.klinkner.de

Vorträge, Seminare, Kolloquien

BASEL

Freitag, 23. Februar 2018

14:00 Uhr, Seminar, ZLF, Hebelstr. 30, 2. OG, SR, J.-O. Jansson, Göteborg: **Leptin may not do it all – introducing the gravitostat**

BERLIN

Freitag, 16. Februar 2018

12:30 Uhr, Kolloquium, FU, Biochemie, Thielallee 63, Lise-Meitner-Hörsaal, M. Lensen, Berlin: **Micro- and nano-patterned, polymeric biomaterials to control cell behaviour**

Dienstag, 20. Februar 2018

9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, R. Lindquist, Berlin: **Expanding the boundaries of intravital microscopy**

BERN

Mittwoch, 14. Februar 2018

12:15 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie, Inselspital, SR INO-F 703, R. Perozzo, Genf: **Development of a novel bacterial three-hybrid system: A feasibility study**

12:15 Uhr, Seminar, Inst. f. Pathologie, Murtenstr. 31, Raum H431, F. Sallusto, Bellinzona: **T lymphocyte differentiation, migration and immune regulation**

Freitag, 16. Februar 2018

13:15 Uhr, Seminar, IFIK, Friedbühlstr. 51, SR, O. Bernasconi, Bern: **Polymyxins resistance bacteriophages as antimicrobial agents against MDR-enterobacteriaceae**

Mittwoch, 28. Februar 2018

12:15 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie, Inselspital, SR INO-F 703, I. Arnold, Zürich: **Eosinophils suppress Th1 responses and restrict bacterially induced gastrointestinal inflammation**

Freitag, 2. März 2018

15:00 Uhr, Seminar, IFIK, Friedbühlstr. 51, SR, A. Alleman, Bern: **The nasopharynx: dynamic of pneumococcal serotypes and relevance of the microbial resistome**

Montag, 5. März 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, DBMR, Murtenstr. 31, Pathologie, Langhans-Hörsaal, J. S. Pedersen, Aarhus: **Pan-cancer driver discovery in more than 2,500 whole cancer genomes**

BONN

Mittwoch, 28. Februar 2018

20:15 Uhr, Vortrag, Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 2, M. Grüter, Mülheim a. d. Ruhr: **Die Barbiturate**

BRAUNSCHWEIG

Dienstag, 20. Februar 2018

18:30 Uhr, Vortrag, Kulturinstitut, Schlossplatz 1, 3. OG, Roter Saal im Schloss, E. Ponimaskin und A. Wirth, Hannover: **Ticken wir noch ganz richtig? Biorhythmen im 21. Jahrhundert**

Donnerstag, 22. Februar 2018

10:00 Uhr, Kolloquium, JKI, Messweg 11/12, Geb. K, Raum 303, M. Becker, Großbeeren: **The plant growth-promoting bacterium *Kosakonia radicincitans* has multiplied gene clusters for bacteria-plant interaction. In vivo analyses support hypotheses drawn from comparative genomics**

ERLANGEN

Dienstag, 27. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, D. Brenner, Luxemburg: **Metabolism during T cell responses**

FRANKFURT

Donnerstag, 1. März 2018

14:00 Uhr, Seminar, MPIBP, Max-von-Laue-Str. 3, P. Kukura, Oxford: **Quantitative mass imaging of single biomolecules in solution**

Donnerstag, 8. März 2018

15:30 Uhr, Vortrag, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, Hörsaal, V. Helgason, Glasgow: **Targeting autophagy and metabolic dependencies in leukaemic stem cells**

FREIBURG

Montag, 12. Februar 2018

17:15 Uhr, Seminar, Chemie, Albertstr. 21, Hörsaal, T. Friedrich, Freiburg: **Insulin und Diabetes**

Donnerstag, 15. Februar 2018

13:00 Uhr, Seminar, MPI IE, Stübweg 51, BT VII, EG, Hörsaal, I. Dikic, Frankfurt: **Non-conventional serine ubiquitination**

Mittwoch, 21. Februar 2018

17:15 Uhr, Seminar, ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, R 01 006, T. Simmen, Edmonton: **Redox and tethers determine Ca²⁺ signaling at the mitochondria-associated membrane (MAM): Significance in cancer and neurodegeneration**



GREIFSWALD

Sonntag, 11. März 2018

14:00 Uhr, Vortrag, Botanischer Garten, Münsterstr. 2, C. Schöner, Greifswald: **Fleischfresser oder doch Vegetarier? Kannenpflanzen und ihre vielfältigen Strategien der Nährstoffgewinnung**

HALLE

Donnerstag, 15. Februar 2018

18:00 Uhr, Kolloquium, Inst. f. Physiologische Chemie, Hollystr. 1, 1. OG, SR III, K. Giehl, Gießen: **K-Ras – well known oncogene, but still lots to discover**

Fügt man Hydrogelen auf Basis von Polyethylenglykol (PEG) Nanopartikel aus Gold zu, entsteht ein Komposit-Material, auf dem adhärent wachsende Zellen sehr gut anhaften. Welche Synthesestrategien und Lithographie-Techniken nötig sind, um die Gold-bestückten Hydrogele herzustellen und wie man mit diesen die Zell-Adhäsion untersuchen kann, erklärt Marga Lensen am 16. Februar in Berlin.

GÖTTINGEN

Montag, 12. Februar 2018

13:30 Uhr, Seminar, MPI BPC, Am Faßberg 11, GSR, C. Blaschka, Göttingen: **Der Einfluss von intrafollikularen sulfatierten Steroiden auf die Eizellentwicklung beim Rind**

Donnerstag, 15. Februar 2018

13:00 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, Tower IV, 2. OG, SR, F. Förster, Utrecht: **Membrane-associated protein biogenesis *ex vivo* and *in situ***

HAMBURG

Mittwoch, 21. Februar 2018

9:30 Uhr, Techn Talk, UKE, Campus Forschung N27, Martinistr. 52, EG, SR 14, K. Szczesna, Manchester: **Antibody based techniques: Troubleshooting and tips**

Donnerstag, 22. Februar 2018

14:00 Uhr, Seminar, ZMNH, Falkenried 94, EG, Raum E.82, O. Yizar, Rehovot: **Optogenetic manipulation of axonal terminals: the good, the bad, and the surprising**

Donnerstag, 8. März 2018

14:00 Uhr, Seminar, ZMNH, Falkenried 94, EG, Raum E.82, J. Pasterkamp, Utrecht: **Molecular mechanisms of neural circuit development**

HANNOVER

Mittwoch, 14. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Zentrum f. Immunologie, Carl-Neuberg-Str. 1, Hörsaal N, **K. Wistuba-Hamprecht**, Tübingen: **Determination of multi-dimensional immune signatures in late stage melanoma**

Mittwoch, 21. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Zentrum f. Immunologie, Carl-Neuberg-Str. 1, Hörsaal N, **O. Pabst**, Aachen: **Shaping of lymphocyte repertoires in the intestine**

Mittwoch, 28. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Zentrum f. Immunologie, Carl-Neuberg-Str. 1, Hörsaal N, **G. Krönke**, Erlangen: **Regulatory checkpoints controlling the transition between autoimmunity and inflammation**

Dienstag, 6. März 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Inst. f. Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, Hörsaal Q (J6), **N. Heussen**, Aachen: **Aspekte zur Abschätzung der notwendigen Anzahl von Tieren für ein Experiment**

HEIDELBERG

Mittwoch, 14. Februar 2018

16:00 Uhr, Vortrag, Innere Medizin, Im Neuenheimer Feld 410, HS, **J. Skokowa**, Tübingen: **Pre-leukemia bone marrow failure syndromes: A model for understanding leukemogenesis**

Mittwoch, 21. Februar 2018

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, **M. Zielonka**, Heidelberg: **Prevention of hyperammonia-induced neurotoxicity and mortality in zebrafish**

Mittwoch, 7. März 2018

16:00 Uhr, Vortrag, NCT, Im Neuenheimer Feld 460, 2. OG, Konferenzraum 2/3, **F. Winkler**, Heidelberg: **Meningeosis**

INNSBRUCK

Montag, 19. Februar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Innrain 80/82, HS M.01.470, **M. Landthaler**, Berlin: **Exploring regulatory protein-mRNA interactions**

JENA

Dienstag, 13. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Leibniz-Inst. f. Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie, HKI, Beutenbergstr. 11a, **L. M. Blank**, Aachen: **Exploiting the biochemical potential of smut fungi for the production of chemicals**



Die organischen Säuren Itacon- und Apfelsäure sind wichtige Grundstoffe der chemischen und pharmazeutischen Industrie. Während Apfelsäure aus Rohöl gewonnen wird, nutzt man für die Herstellung von Itaconsäure den filamentösen Pilz *Aspergillus terreus*, der jedoch inzwischen als pathogen eingestuft wird. Aber auch Brandpilze wie *Ustilago maydis*, die ähnlich wie Hefen wachsen und auf definierten Medien kultiviert werden können, produzieren organische Säuren. Welches Potenzial Brandpilze für die Bioproduktion organischer Säuren haben, erläutert Lars Blank am 13. Februar in Jena.

LANGEN

Freitag, 16. Februar 2018

13:00 Uhr, Kolloquium, Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Hörsaal, **S. Bahrke**, Berlin: **High-throughput and high precision glycoprofiling of proteins**

Mittwoch, 21. Februar 2018

14:00 Uhr, Kolloquium, Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Hörsaal, **S. Eßbauer**, München: **In search of tick-associated agents in Kazakhstan**

LÜBECK

Donnerstag, 22. Februar 2018

9:30 Uhr, Technical Talk, UKSH Campus, Zentralklinikum, Ratzeburger Allee 160, SR 3b, EG, **K. Szczesna**, Manchester: **Antibody based techniques: Troubleshooting and tips**

MAINZ

Dienstag, 13. Februar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Klinik f. Anästhesiologie, Bibl., Geb. 505, 2. OG, R 2.431, **J. Merz**, Mainz: **Untersuchung transgener Thy1-ADAM10-Mäuse nach experimentellem Schädelhirntrauma**

Montag, 19. Februar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Unimedizin, Geb. 505, Chirurgie, Hörsaal, **H. Flor**, Mannheim: **Das plastische Gehirn – Wie Schmerz erlernt und verlernt wird**

Dienstag, 6. März 2018

18:00 Uhr, Seminar, Unimedizin, Geb. 706, Pathologie, Hörsaal, **I. Nelken**, Jerusalem: **The coding of surprise in the auditory system**

Donnerstag, 22. Februar 2018

12:15 Uhr, SFB 1054, Johannes B. Ortner Forum, Ismaninger Str. 22, EG, Raum 22.0.1, **A. Oxenius**, Zürich: **Regulation of T cell immunity during acute and chronic viral infection**

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., HS, **J. Scheuermann**, München: **Towards an understanding of lncRNA biology and mechanisms**

17:15 Uhr, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, **V. Vleeshouwers**, Wageningen: **Effector-driven breeding for disease resistance in potato**

Freitag, 23. Februar 2018

9:00 Uhr, Seminar, BMC, Großhaderner Str. 9, N 01.017, **M. Schmidt-Supprian**, München: **Genetically modified mice: Past, present and perspective**

Donnerstag, 1. März 2018

12:15 Uhr, Seminar, BMC, Großhaderner Str. 9, N 01.017, **M. Meyer-Hermann**, Braunschweig: **Fate decision of B cells in germinal centre reactions**

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., Hörsaal, **B. Grothe**, München: **Neuronal circuit dynamics underlying spatial hearing**

17:15 Uhr, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **K. ten Tusscher**, Utrecht: **Auxin patterning in root development and adaptation**

Dienstag, 6. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, LMU Biozentrum, Großhaderner Str. 2-4, HS B01.019, **H. N. Higgs**, Dartmouth: **A role for actin polymerization in mitochondrial division: Effects across two membranes**

19:00 Uhr, Vortrag, Campus Martinsried, MPI, T-Geb., GHS, **R. Fluhrer**, München: **Zelluläre Müllabfuhr oder wichtiger Signalgeber? Proteasen in der Zellmembran**

Donnerstag, 8. März 2018

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., GHS, **A. Peters**, München: **Cooperation of Th17 cells and B cells in CNS autoimmunity**

17:15 Uhr, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, HS 12, **R. Panstruga**, Aachen: **mlo-based powdery mildew resistance: An apparently universal "weapon" to combat powdery mildew disease**

MARBURG

Montag, 26. Februar 2018

13:15 Uhr, SFB 987, MPI f. terrestrische Mikrobiologie, Karl-von-Frisch-Str. 10, Hörsaal, **K. Küsel**, Jena: **Chemical interaction between iron-cycling microbes: news from the chat room**

14:15 Uhr, SFB 987, MPI f. terrestrische Mikrobiologie, Karl-von-Frisch-Str. 10, Hörsaal, **M. Erhardt**, Berlin: **Self-assembly of a bacterial nano-machine: Flagella grow through an injection-diffusion mechanism**

MÜNCHEN

Donnerstag, 15. Februar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., Hörsaal, **H. Mutschler**, München: **Prebiotic and synthetic RNA worlds**

17:15 Uhr, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **B. Genty**, Paris: **Facilitation of CO₂ transport is a key player for efficient C3 photosynthesis**

Freitag, 16. Februar 2018

9:00 Uhr, Seminar, BMC, Großhad. Str. 9, N 01.017, **J. Boss-Langner**: **Gene expression analysis using real-time PCR**

MÜNSTER

Dienstag, 13. Februar 2018

11:15 Uhr, Vortrag, JKI, Toppheideweg 88, Bibliothek, A. Elhadi, Braunschweig: **Interactions between *Pratylenchus* spp. and microbes in rhizosphere soil and within host plants**

Donnerstag, 15. Februar 2018

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Raum 403, S. Kröger, Münster: **Mass spectrometry imaging of brain tumors after fluorescence-guided resection**

Dienstag, 20. Februar 2018

11:15 Uhr, Vortrag, JKI, Toppheideweg 88, Bibliothek, C. Imholt, Münster: **Rückstandskinetik von Fungiziden bei der Feldmaus (*Microtus arvalis*)**



Organismen können sich auf verschiedene Weise an veränderte Umweltbedingungen anpassen. Eine direkte Reaktion ist die sogenannte phänotypische Plastizität, die sich in morphologischen sowie physiologischen Veränderungen des Phänotyps oder in neuen Verhaltensweisen äußert. Welche Formen der phänotypischen Plastizität existieren und was diese mit evolutionärer Adaption zu tun haben, erklärt Klaus Fischer am 6. März in Wien.

Donnerstag, 22. Februar 2018

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, A. Lüttjohann, Münster: **Brain computer interfaces for absence seizure interruption and prevention**

17:30 Uhr, Vortrag, Dekanat der Medizinischen Fakultät, Domagkstr. 3, GHS, H. Haller, Hannover: **Lost in the jungle of the glycocalyx or inside we are all sweet**

Freitag, 23. Februar 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Freiherr-von-Vincke-Haus, Domplatz 36, H. Haller, Hannover: **Der diagnostische Blick – Krankheiten auf Gemälden**

QUEDLINBURG

Dienstag, 20. Februar 2018

16:30 Uhr, Vortrag, JKI, Inst. f. Rebenzüchtung, Geilweilerhof, Siebeldingen, Vortragsgeb., M. von den Driesch, Bonn: **Nagoya-Protokoll/genetische Ressourcen**

ROSTOCK

Dienstag, 20. Februar 2018

9:30 Uhr, Technical Talk, Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Stempelstr. 13, Hörsaal 3, Kellergeschoss, K. Szczesna, Manchester: **Antibody based techniques: Troubleshooting and tips**

TÜBINGEN

Dienstag, 6. März 2018

15:00 Uhr, Kolloquium, MPI, Max-Planck-Ring, Hörsaal, F. Roda, Harvard: **What drives the diversification of secondary metabolism? The role of genomic clustering, convergence, and hyper-variation**

WIEN

Dienstag, 6. März 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, K. Fischer, Koblenz: **Adaptive phenotypic plasticity and plasticity as an adaptation**

Mittwoch, 7. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, IMP, Dr.-Bohr-Gasse 7, Hörsaal, R. Delwel, Rotterdam: **Enhancer defects as drivers of acute myeloid leukemia**

Donnerstag, 8. März 2018

11:00 Uhr, Seminar, IMBA/GMI, Dr.-Bohr-Gasse 3, Hörsaal, F. Lyko, Heidelberg: **Clonal genome evolution and epigenetic adaptation in marbled crayfish**

ZÜRICH

Mittwoch, 14. Februar 2018

12:05 Uhr, Seminar, Balgrist Uni-Hospital, Forchstr. 340, SR OK B61, M. Bannwart, Zürich: **The FLOAT: Towards training and assistance of ADLs**

Dienstag, 20. Februar 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, HS Y-17-H-05, S. Pierre, Zürich: **Identification and characterization of night active neurons that regulate daily behavior**

Dienstag, 27. Februar 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, Hörsaal Y-17-H-05, M. Sato, Zürich: **Imaging circadian plasticity**

12:30 Uhr, Seminar, Inst. f. molekulare Lebenswissenschaften, Irchel, Winterthurerstr. 190, Hörsaal Y35-F-32, B. Eickholt, Berlin: **PI3K/PTEN signaling in space and time: Implications for cytoskeletal dynamics and neuronal morphogenesis**

Samstag, 3. März 2018

11:15 Uhr, Vortrag, Uni Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201, O. Speer, Zürich: **Kleine RNAs mit grosser Rolle bei der Sichelzellanämie**

Dienstag, 6. März 2018

8:30 Uhr, Seminar, Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Winterthurerstr. 190, Hörsaal Y-17-H-05, R. Das Gupta, Zürich: **Polysomal profiling of dorsal horn interneuron populations using the bacTRAP method**

12:30 Uhr, Vortrag, Botanischer Garten, Zollikerstr. 107, GHS, BOT, R. Nyffler & F. Schweingruber & H. Berger: **Anatomie der Grashalme (Poaceae), eine 80 Mio Jahre alte geniale Konstruktion**

Montag, 12. März 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Uni Zentr., Rämistr. 71, Aula, KOL G 201, S. Lüpold, Zürich: **Krieg der Spermien: Fortpflanzungsbiologie aus evolutionärer Sicht**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Webseite ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de

PLÖN

Dienstag, 6. März 2018

19:00 Uhr, Vortrag, MPI f. Evolutionsbiologie, August-Thienemann-Str. 2, Hörsaal, P. Boynton, Plön: **Die Evolution der Hefe im Wald**

POTSDAM

Mittwoch, 14. Februar 2018

13:00 Uhr, Kolloquium, DfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzzentrum, V. Regitz-Zagrosek, Berlin: **Women and men, sexual hormones and the heart**

Mittwoch, 21. Februar 2018

13:00 Uhr, Kolloquium, DfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzzentrum, A. Höflich, Dummerdorf: **Functional analysis of the RGD domain in IGFBP-2 transgenic mice**



Kommt zum Science Slam!

15.02.2018: Hamburg
21.02.2018: Köln
22.02.2018: Berlin
04.04.2018: Hamburg
11.04.2018: Köln
20.04.2018: Halle
25.04.2018: Berlin

Mehr Infos unter www.scienceslam.de

Stellenanzeigen

Dunn Labortechnik GmbH



Wir suchen zum baldmöglichen Termin eine/n

Produktmanager/in

Schwerpunkt Zellkultur, Chemie und/oder Life Sciences mit Interesse an Verkauf und Kundenbetreuung (Innendienst).

Sie sind mitverantwortlich für die Betreuung unserer Kunden aus der akademischen und industriellen Forschung und geben Hilfestellung bei Fragen zur Anwendung unserer Produkte (Geräte, Verbrauchsmaterialien, Immunoenzymen).

Erfahrung im Labor mit mikro-, zell- oder molekularbiologischen Methoden ist von Vorteil. Mit zu Ihren Aufgaben gehört die Erstellung von Prospekt- und Werbematerialien. Erforderlich sind daher auch gute Englisch- und PC-Kenntnisse.

Wenn Sie sich angesprochen fühlen, bitten wir um Ihre aussagefähigen Unterlagen unter Angabe des möglichen Eintrittstermins und des Gehaltswunsches.

Dunn Labortechnik GmbH

Thelenberg 6, 53567 Asbach
info@dunnlab.de * www.dunnlab.de

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 1/2-2018 (erscheint am 5.2.2018)	22.1.2018
Ausgabe 3-2018 (erscheint am 5.3.2018)	19.2.2018
Ausgabe 4-2018 (erscheint am 3.4.2018)	16.3.2018
Ausgabe 5-2018 (erscheint am 9.5.2018)	23.4.2018
Ausgabe 6-2018 (erscheint am 5.6.2018)	22.5.2018
Ausgabe 7/8-2018 (erscheint am 10.7.2018)	25.6.2018
Ausgabe 9-2018 (erscheint am 13.9.2018)	30.8.2018
Ausgabe 10-2018 (erscheint am 12.10.2018)	27.9.2018
Ausgabe 11-2018 (erscheint am 12.11.2018)	25.10.2018
Ausgabe 12-2018 (erscheint am 10.12.2018)	26.11.2018

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG, GERMANY

Institute for Molecular Infection Biology (IMIB)

Postdoc, Single-cell RNA-seq and bacterial pathogenesis

The Vogel lab invites applications for a postdoc position to study bacterial pathogenesis by several RNA-seq based approaches. The ultimate goal of this project is to achieve a high-resolution of gene expression on the single-cell level. For research themes and more information on methodology, see some of our recent publications (Westermann AJ et al. 2016 *Dual RNA-seq unveils noncoding RNA functions in host-pathogen interactions*. *Nature* 529:496-501; Smirnov A et al. 2016 *Grad-seq guides the discovery of ProQ as a major small RNA binding protein*. *PNAS* 113:11591-6; Saliba AE et al. 2017 *Single-cell RNA-seq ties macrophage polarization to growth rate of intracellular Salmonella*. *Nature Microbiology* 2:16206).

The successful applicant will work in the dynamic environment of the Vogel lab at the IMIB and the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI). Positions will be based on E13 salary range, and funded for up to three years. Part time employment is also possible. We welcome applications from suitably qualified people from all sections of the community regardless of race, gender or disability. The University aims to increase the proportion of female employees, therefore applications from qualified women are particularly welcome. Preference will be given to people with disabilities in the case of otherwise equal aptitude.

For informal inquiries, please contact Prof. Jörg Vogel (joerg.vogel@uni-wuerzburg.de). Applications should include a short cover letter, CV and publication list, copies of relevant documents and contact information for academic references as a single PDF file by **February 15, 2018** via email to monika.meece@uni-wuerzburg.de.



JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
WÜRZBURG, GERMANY

Institute for Molecular Infection Biology (IMIB)

PhD Student, Single-cell RNA-seq and bacterial pathogenesis

The Vogel lab invites applications for a doctoral student position to study bacterial pathogenesis by several RNA-seq based approaches. The ultimate goal of this project is to achieve a high-resolution of gene expression on the single-cell level. For research themes and more information on methodology, see some of our recent publications (Westermann AJ et al. 2016 *Dual RNA-seq unveils noncoding RNA functions in host-pathogen interactions*. *Nature* 529:496-501; Smirnov A et al. 2016 *Grad-seq guides the discovery of ProQ as a major small RNA binding protein*. *PNAS* 113:11591-6; Saliba AE et al. 2017 *Single-cell RNA-seq ties macrophage polarization to growth rate of intracellular Salmonella*. *Nature Microbiology* 2:16206).

The successful applicant will work in the dynamic environment of the Vogel lab at the IMIB and the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI). Applicants are required to hold or to obtain a first-class or upper second class Master degree in biology, biochemistry, microbiology or a related relevant biological subject. They should have excellent theoretical knowledge of molecular biology and good laboratory skills. The position is available for three years (from March 1st, 2018 onwards) with the possibility of extension for up to four years. Salary will be based on the pay scale for the public sector in Germany (TV-L) and comply with qualification. Part time employment is also possible.

We welcome applications from suitably qualified people from all sections of the community regardless of race, gender or disability. The University aims to increase the proportion of female employees, therefore applications from qualified women are particularly welcome. Preference will be given to people with disabilities in the case of otherwise equal aptitude.

For informal inquiries, please contact Prof. Jörg Vogel (joerg.vogel@uni-wuerzburg.de). Applications should include a short cover letter, CV and publication list, copies of relevant documents and contact information for academic references as a single PDF file by **February 15, 2018** via email to monika.meece@uni-wuerzburg.de.


JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG, GERMANY
 Institute for Molecular Infection Biology (IMIB)

PhD Student, Noncoding RNA and microbiome

The Vogel lab invites applications for a doctoral student position to work on noncoding RNA regulators in organisms of the microbiome. We are particularly interested in the discovery of new functional noncoding transcripts as well as in RNA-binding proteins. For research themes and newly developed techniques such as Dual RNA-seq and Grad-seq techniques, see some of our recent publications (Westermann AJ et al. (2016) *Nature* 529:496-501; Smirnov A et al. (2016) *PNAS* 113:11591-6; Chao Y & Vogel J (2016) *Molecular Cell* 61:352-363; Papenfort K et al. (2013) *Cell* 153:426-37).

The successful applicant will work in the dynamic environment of the Vogel lab at the IMIB and the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI). Applicants are required to hold or to obtain a first-class or upper second class Master degree in biology, biochemistry, microbiology or a related relevant biological subject. They should have excellent theoretical knowledge of molecular biology and good laboratory skills. The position is available for three years (from March 1st, 2018 onwards) with the possibility of extension by another year. Salary will be based on the pay scale for the public sector in Germany (TV-L) and comply with qualification. Part time employment is also possible.

We welcome applications from suitably qualified people from all sections of the community regardless of race, gender or disability. The University aims to increase the proportion of female employees, therefore applications from qualified women are particularly welcome. Preference will be given to people with disabilities in the case of otherwise equal aptitude.

For informal inquiries, please contact Prof. Jörg Vogel (joerg.vogel@uni-wuerzburg.de). Applications should include a short cover letter, CV and publication list, copies of relevant documents and contact information for academic references as a single PDF file by **February 15, 2018** via email to **monika.meece@uni-wuerzburg.de**.


JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG, GERMANY
 Institute for Molecular Infection Biology (IMIB)

Postdoc, Noncoding RNA and microbiome

The Vogel lab invites applications for a postdoc position to work on noncoding RNA regulators in organisms of the microbiome. We are particularly interested in RNA molecular mechanisms of functional noncoding transcripts as well as in RNA-binding proteins. For research themes and newly developed techniques such as Dual RNA-seq and Grad-seq techniques, see some of our recent publications (Westermann AJ et al. (2016) *Nature* 529:496-501; Smirnov A et al. (2016) *PNAS* 113:11591-6; Chao Y & Vogel J (2016) *Molecular Cell* 61:352-363; Papenfort K et al. (2013) *Cell* 153:426-37).

The successful applicant will work in the dynamic environment of the Vogel lab at the IMIB and the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI). The position will be based on E13 salary range, and funded for up to three years. Part time employment is also possible. The University aims to increase the proportion of female employees, therefore applications from qualified women are particularly welcome. Preference will be given to people with disabilities in the case of otherwise equal aptitude.

For informal inquiries, please contact Prof. Jörg Vogel (joerg.vogel@uni-wuerzburg.de). Applications should include a short cover letter, CV and publication list, copies of relevant documents and contact information for academic references as a single PDF file by **February 15, 2018** via email to **monika.meece@uni-wuerzburg.de**.



Sie suchen einen neuen Job?

Stellenangebote auf www.laborjournal.de

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.

Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt ist inklusive!

ANZEIGEN IM SERVICETEIL

Wenn Sie eine Stellen- oder Kongressanzeige schalten wollen, erreichen Sie uns per E-Mail (stellen@laborjournal.de), telefonisch (0761-2925885) oder per Fax (0761-35738).

Preise für Stellen- und Kongressanzeigen

Anzeigen mit Logo und Rahmen (Grundpreis s/w)

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 1.950,-	€ 2.950,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.040,-	€ 1.750,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 830,-	€ 1.390,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 590,-	€ 990,-
1/6 Seite	90 x 100	€ 480,-	€ 780,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 380,-	€ 630,-
Millimeterpreise*	90 mm breit	€ 4,80	€ 7,80
	185 mm breit	€ 9,60	€ 15,60

Fließtextanzeigen (ohne Rahmen und Logo): € 12,-/Zeile (ca. 65 Zeichen)

Alle Printanzeigen mit Rahmen und Logo erscheinen zusätzlich kostenlos auf unserem Online-Stellenmarkt! Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns einen Text und die erforderlichen Bilddateien zuschicken.

* Gilt für Stellen- und Kongressanzeigen; buchbar ab 100 mm Höhe.



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 the above PhD studentships, to commence in October 2018. The three-year study programs, taught in English, are aimed at post-graduates in Medicine, Veterinary Medicine as well as those from Life Science fields. The PhD program "Regenerative Sciences" is also open to students from the various disciplines of Natural and Materials Sciences. As well as working on a research project, students also attend seminars, lab and soft-skill courses, congresses and summer schools. Successful candidates will be awarded a PhD, alternatively Dr. rer. nat. Scholarships are fully funded by the DFG (Excellence Initiative), MHH and partner institutes.

We are looking for highly-motivated candidates who have an active interest in one of the fields associated with one or more of the programs on offer. Excellent written and spoken English skills are required. With nearly two thirds of our students coming from outside Germany, international applicants are welcome. Deadline for completed applications is April 1st, 2018. Online applications are invited at www.mh-hannover.de/hbrs.html

MD/PhD "Molecular Medicine": The program aims to form a bridge between Science and the Clinic, in research as well as in teaching.

PhD "Infection Biology/DEWIN": Students focus on the main topics in Infection, Immunology, Microbiology, Virology and Cell Biology.

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.

Haben Sie eine journalistische Ader und möchten bei **LABOR JOURNAL** mitarbeiten?



Wir suchen Artikel-schreiber (freie Mitarbeit) für Wirtschaft- und Biotech-Themen.
Kontakt:
redaktion@laborjournal.de



Wir sind ein wachsendes Freiburger Unternehmen, das Testsysteme für die Infektionsserologie und Autoimmundiagnostik entwickelt, produziert und vertreibt.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum baldmöglichen Zeitpunkt eine/n

MTA/PTA/CTA/BTA für die Produktion von Immunassays in Teilzeit (50% bis 60%)

Wünschenswert sind Erfahrungen mit serologischen Verfahren, Zellkultur und Proteinreinigung.

Wir bieten einen vielseitigen und interessanten Arbeitsplatz im kleinen, sympathischen Team. Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung an:

Frau Dr. Christiane Rasiah, **ravo Diagnostika GmbH**, Oltmannsstr. 5, 79100 Freiburg, E-Mail: ch.rasiah@ravo.de
Internet: www.ravo.de

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN : UMG

Die Klinik für Hämatologie und Onkologie sucht einen

MTLA, BTA (w/m) Mitarbeit in der Arbeitsgruppe Chapuy

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

Wir suchen einen motivierten Bewerber mit guten Kenntnissen und evtl. praktischen Erfahrungen auf dem Gebiet hämatologischer Erkrankungen sowie ausgeprägtem und genuinen Forschungsinteresse. Gute Englischkenntnisse sind erforderlich.

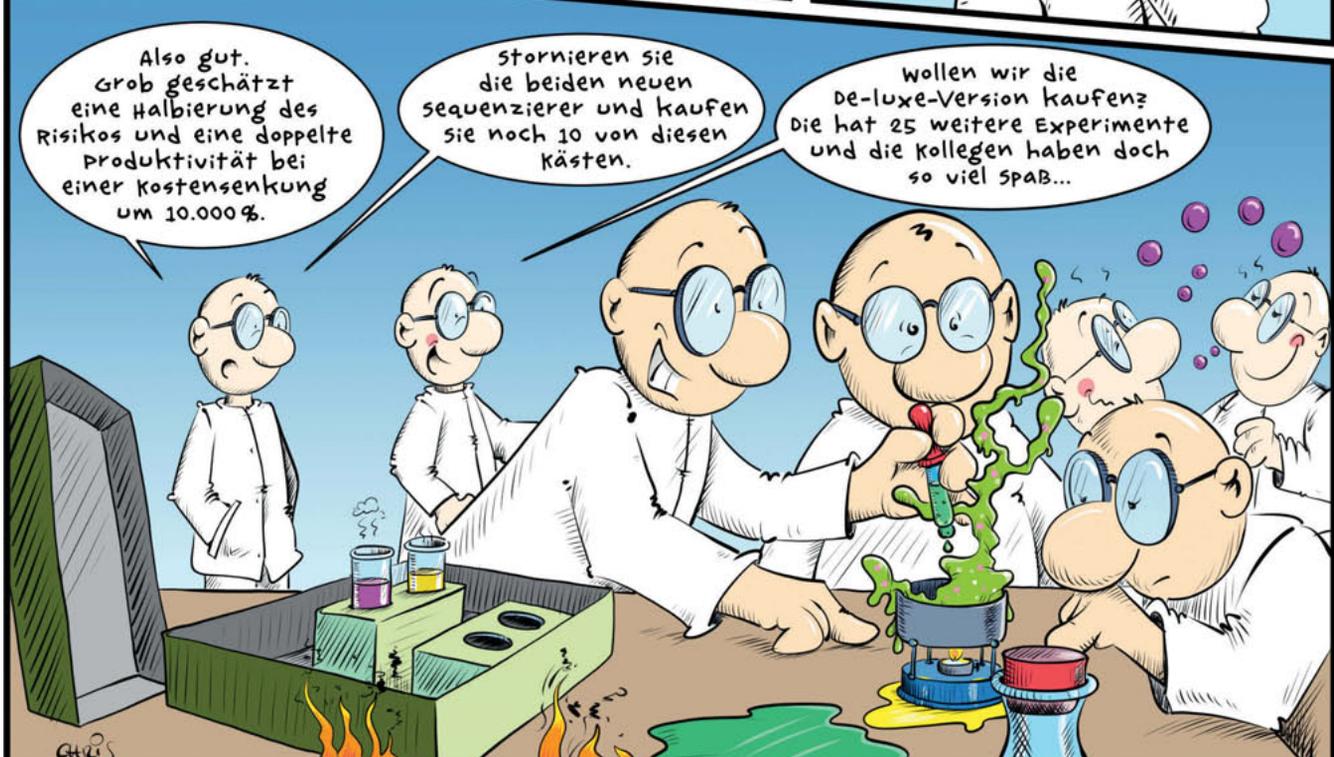
Ihre Bewerbung richten Sie bitte bis zum **31.03.2018** an:

Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Björn Chapuy
37099 Göttingen
Tel.: 0551/39-8695 oder 0551/39-66327
Fax: 0551/39-8587
E-Mail: bjoern.chapuy@med.uni-goettingen.de
Web: <http://www.onkologie-haematologie.med.uni-goettingen.de/>

Ausführliche Infos:
<http://jobs.med.uni-goettingen.de/1623>

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





Lösungsmittel von ROTH

**Einfach
die beste
Lösung.**

- Optimaler Einsatz in jedem Bereich
- Für jede Anwendung das geeignete Lösungsmittel
- Gleichbleibend hohe Qualität für zuverlässige Analyse-Ergebnisse
- Faire Preise bei höchster Qualität

Wir sind die Experten für Chemikalien, Laborbedarf und Life Science.

Bestellen Sie unter:

Tel. 0800 5699000 · www.carlroth.com



You'll be thrilled to pieces.

NEBNext® Ultra™ II FS DNA Library Prep Kit – mit neuem, integriertem Fragmentation System

Benötigen Sie eine schnellere und zuverlässigere Lösung für Ihre DNA-Fragmentierung und NGS-Library-Konstruktion?

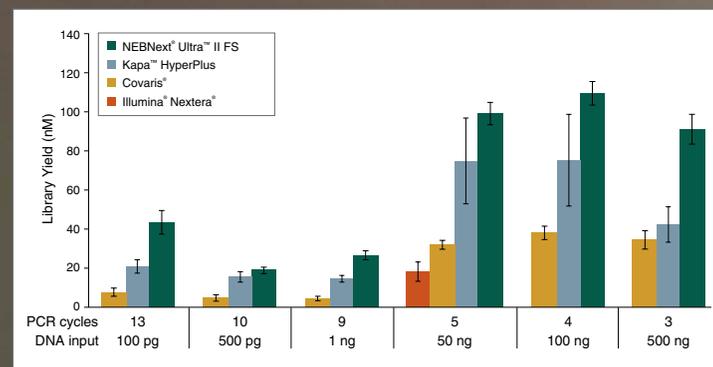
Nutzen Sie das NEBNext Ultra II FS DNA Library Prep Kit: Die innovative enzymatische DNA-Fragmentierung ist hier integriert in den End-Repair/dA-Tailing Schritt. Sie erhalten damit extrem schnell und zuverlässig höhere Library-Ausbeuten und -Qualitäten. Ausgehend von einer variablen Inputmenge von nur 100 pg bis zu 0,5 µg DNA erlaubt das Kit den Einsatz eines einfachen, universellen Protokolls für jede Input-DNA.

Das NEBNext Ultra II FS DNA Library Prep Kit ist extrem flexibel und einfach skalierbar bei unerreichter Effizienz und Qualität.

Überzeugen Sie sich!

Besuchen Sie www.neb-online.de/Ultra2FS
 und fordern Sie noch heute Ihr Testmuster an.

Das NEBNext Ultra II FS DNA Library Kit produziert höchste Library-Mengen



Alle Libraries wurden aus humaner NA19240 gDNA mit der angegebenen Ausgangsmenge und Anzahl der PCR-Zyklen hergestellt. Im Falle von NEBNext Ultra II FS wurde für 20 min. fragmentiert. Bei Kapa HyperPlus Banken wurde die Input-DNA mit 3× Beads vor der Konstruktion wie vom Hersteller empfohlen aufgereinigt und für 20 min. fragmentiert. Illumina empfiehlt ausschließlich 50 ng Input für Nextera, sodass nur 50 ng Input-DNA für diese Experimente genutzt werden konnte. Die DNA-Mengen für „Covaris“ Libraries wurden in 1× TE Puffer auf ~200 bp mit einem Covaris Instrument geschert und anschließend die Libraries mit dem NEBNext Ultra II DNA Library Prep Kit (NEB #E7645) erstellt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung von durchschnittlich 3–6 Replikaten, die von zwei unabhängigen Anwendern durchgeführt wurden.