

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

11/2019

Special:
non coding
RNA



Systemmedizin

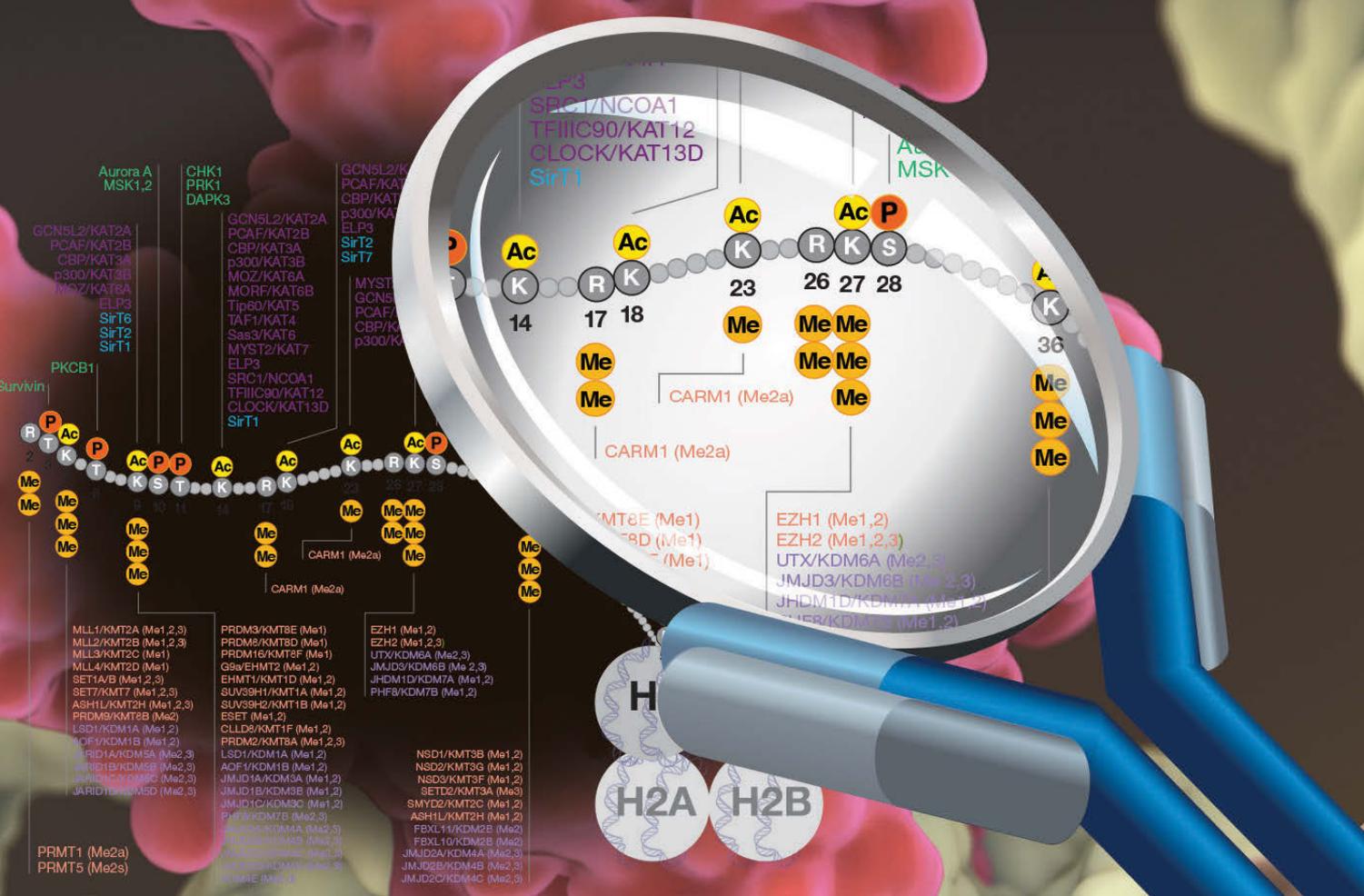
Vom Organ zum Netzwerk

UMGEBAUT
3D-Biodrucker
für 150 Euro

GIFTIG
Pflanzen meistern
zellulären Cu-Transport

PHAGEN-THERAPIE
Heikle
Hoffnungsträger

Epigenetic Regulation: ANTIBODIES TO STUDY THE UNDERLYING MECHANISMS OF GENE EXPRESSION THAT CONTRIBUTE TO DISEASE



For Research Use Only. Not For Use In Diagnostic Procedures. 19-EPI-6809-PAD-E1

Download pathways at www.cellsignaling.com/cancerpathways





Die Bauern haben Schuld!

Gestern noch, auf dem Weg zur Arbeit, sind sie an uns vorbeigefahren. Mit den mannshohen Reifen ihrer offensichtlich jährlich größer werdenden Traktoren. Monstermaschinen, die ebenso monströse Gülle-Tanks hinter sich herziehen. Es stinkt! Wir denken: „Das Nitrat geht direkt ins Grundwasser, der Gestank bleibt noch ein wenig auf den Feldern liegen und weht in unsere Wohnungen.“

Am nächsten Abend sehen wir sie im Fernsehen, mit ihren – irgendwie schon wieder gewachsenen – Maschinen. Straßen und Zufahrten blockierend. Gegen Bauern-Bashing, gegen Umweltauflagen. Das gibt uns zu denken.

Die Bauern haben Schuld an unserer Misere: Sie sind schuld an der Überbevölkerung, an der gnadenlosen Ausbeutung der Natur, am Artensterben, an der Klimakatastrophe.

Bis vor etwas mehr als 10.000 Jahren lebten die Menschen in kleinen Gruppen. Sie jagten und sammelten. Sie entwickelten Werkzeuge, Waffen, entwickelten Sprache, trieben Handel und besiedelten von Afrika aus den Großteil der Erde. Sie lebten von dem, was die wilde Natur ihnen an Nahrung und Material bot. Und das sehr erfolgreich.

Dann irgendwann vor zehntausend Jahren trieben sie die Tiere bei der Jagd wie immer in eine enge Schlucht – aber anstatt sie wie sonst alle zu töten, ließen sie ein paar am leben, um später, ohne aufwendige Jagd, frisches Fleisch zu haben. Noch später ließen sie die meisten Tiere mehrere Jahre am Leben, ließen sie Nachwuchs bekommen und aßen immer nur so viel, dass die Herde erhalten blieb. Die oft gefährliche und manchmal auch erfolglose Jagd wurde so unnötig. Aus Jägern wurden Bauern.

Nach der letzten Eiszeit begünstigte das Klima das Wachstum von Weizen im Nahen Osten. Weizen war nur eine von unzähligen Nahrungspflanzen, die die Menschen auf ih-

ren Streifzügen einsammelten. Er musste vor dem Verzehr verarbeitet werden. Und er war klein, man brauchte viele Körner, um etwas Brauchbares daraus herzustellen. Er wurde also draußen gesammelt und in die Siedlung gebracht. Auf dem Weg wurden Körner verloren und so wuchs der Weizen am Wegesrand und die Menschen kamen auf den Dreh, nicht alle Körner zu essen, sondern einen Teil auszusäen. Aus Sammlern wurden Bauern.

Durch die Landwirtschaft nahm die Gesamtmenge an verfügbaren Nahrungsmitteln enorm zu. Es folgte eine Bevölkerungsexplosion, die bis heute anhält. Die kleinen Siedlungen entwickelten sich zu Dörfern, später zu Städten. Aber die größere Menge an Nahrungsmitteln führte weder zu besserer Ernährung, noch zu einem leichteren Leben. Im Gegenteil. War vor der Landwirtschaftlichen Revolution die Nahrung vielfältig, war sie jetzt einseitig und bestand oft nur aus einem einzigen Getreide. Die Bestellung und der Schutz der Felder war harte Arbeit, und wenn das Klima nicht mit spielte oder einen der Nachbar überfiel, gab es Hungersnöte. Die Enge in den Dörfern und die schlechte Ernährung sorgten für Seuchen.

Plötzlich gab es Menschen, denen die Felder gehörten. Es bildeten sich Eliten auf der einen und eine arme Unterschicht auf der anderen Seite. Das Leben wurde durch Landwirtschaft nicht besser, aber die Entwicklung ging über viele Generationen hinweg und war – einmal begonnen – nicht mehr aufzuhalten. Vielleicht auch, weil es keine schriftliche Überlieferung von einem früheren – womöglich besseren – Leben gab.

Um immer mehr Menschen zu ernähren, wurden die Pflanzen und Tiere durch Zucht den menschlichen Bedürfnissen angepasst.

Nur die fetten und trägen Hühner durften sich noch fortpflanzen, der Rest wurde geschlachtet. Nur die dicken Weizenkörner wurden ausgesät. Zucht eben.

Der Mensch ernährte sich dadurch plötzlich nur noch von zwei Handvoll Arten. Diese wiederum wurden in immer größeren Einheiten gehalten. Große, später riesige Weizenfelder entstanden. Diese Monokulturen sind empfindlich gegen alles Mögliche, und so muss heute jede Menge Chemie- und Gülle – eingesetzt werden, um sie zu erhalten.

Noch extremer ergeht es den Tieren. Milliarden von Tieren werden unter miesesten Verhältnissen gehalten, sie sind nur noch ein industrieller Produktionsfaktor ohne je-

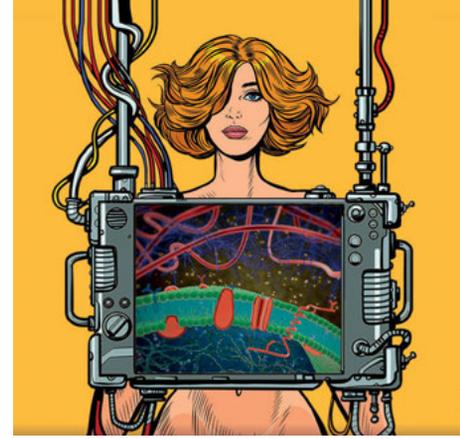


Noch schnell die Gülle verklappen. Dann auf die Demo.
Foto: Fotolia /Countrypixel

de Rücksicht auf Würde und Befinden. Von Treibhausgasen und Grundwasserschäden ganz zu schweigen.

Die Entstehung der Landwirtschaft hat die Entwicklung erst losgetreten, die jetzt wahrscheinlich an einem Wendepunkt angekommen ist. Der Mensch hat die Erde überbevölkert, dabei hat er so viel Treibhausgase und Müll abgesondert und so viel Natur verbraucht, dass es so aussieht, als würde er sich damit selbst vernichten.

Und wer waren diese Bauern, die an all dem schuld sind? Na, unsere Vorfahren waren es. Unser aller Vorfahren. Alle waren Bauern damals. Heute arbeiten nur noch zwei Prozent der Bevölkerung im Umfeld der Landwirtschaft. Aber auch mit denen sind wir verwandt. Wir kommen da alle nicht so leicht raus.



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Shaka-Milben“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Gentechnikrecht und Freisetzungsrichtlinie
- 10 Frisch gepreist: Walter-Schall-Preis / Otto-Warburg-Medaille / Takeda-Oncology-Forschungspreis / Tierschutzpreise

HINTERGRUND



- 12 Harald H. H. W. Schmidt im Gespräch über Systemmedizin
- 16 Heikler Hoffnungsträger Phagentherapie

SERIEN

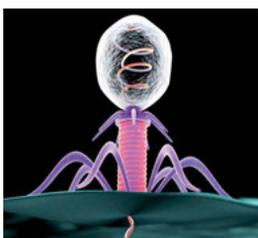


- 20 Wissenschaftsnarr (24): Warum trauen wir dem Weltklimarat, die Klimaskeptiker aber nicht?
- 23 Erlebnisse einer TA (130): Wikipedia und ich
- 51 Wirkstoff des Monats (2): Velmanase alfa
- 66 Wo gibt's Geld? (11): Eile mit Weile – Forschen in Österreich

JOURNAL-CLUB



- 24 Journal-Club kompakt
- 25 Schöne Biologie: Theorien und Todesküsse
- 26 Klone in Berlin: Wie unisexuelle Tiere Forschern helfen
- 28 Giftige Lieferung in Düsseldorf: Gefährlicher Kupfer-Transport in Pflanzen
- 30 Stichwort des Monats: Pathobiom



Bakteriophagen könnten angesichts der drohenden Antibiotika-Krise **die** alternative Therapiemethode gegen resistente Keime werden. Doch die klinischen Tests mit den Phagenpräparaten erweisen sich als schwierig. Seite 16

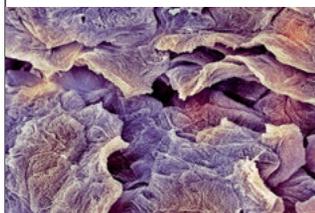


Die Rezeptoren für das Pflanzenhormon Ethylen funktionieren nur mit eingebautem Kupfer. Das Problem: Der Kupfer-Transport ist höchst gefährlich, weil die einwertige Form ziemlich giftig ist. Wie Pflanzen die Misere lösen, gibt's ab Seite 28.

„ Unser Titelthema: Systemmedizin

Ist Systemmedizin nur ein Buzzword oder der Beginn einer neuen Ära der Medizin?
Der Pharmakologe Harald H.H.W. Schmidt im Gespräch über falsche Medizin-Konzepte,
Repurposing, Netzwerk-Pharmakologie und einiges mehr ab Seite 12.

STATISTIK



- 32 Publikationsanalyse:
Hautforschung

SONSTIGES

- 31 Preisrätsel:
Der Code-knackende
Komparsen
- 72 Impressum
- 82 Comic: Die „Lab-Files“
von Chris Schlag

SPECIAL



Nicht-codierende RNAs

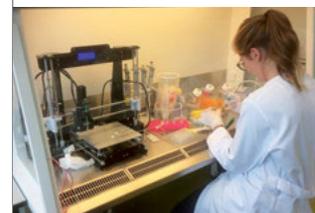
- 36 Nicht-codierende
RNAs im Überblick
- 40 Ab in die Klinik –
nicht-codierende RNAs
als Biomarker, Zielstruk-
turen und Therapeutika
- 44 Auf der Suche:
Methoden rund um
Ribonukleinsäuren
- 48 Firmenporträt siTools
(Martinsried): Werkzeuge
für RNA-Interferenz

WIRTSCHAFT



- 50 Wirtschaft-News
- 52 Zwiespältig: Steuerliche
Forschungsförderung
für Unternehmen
- 54 Viola Bronsema (Bio
Deutschland) im
Gespräch über
Steuerzulagen
für die Biotech-Branche
- 55 Neue Produkte
- 56 Produktübersicht:
Proteinexpressions-Kits

METHODEN



- 62 Neulich an der Bench:
Farbstoffe für
Agarose-Gele
- 64 **Tipps und Tricks:**
3D-Biodrucker für
150 Euro

SERVICE

- 70 Kongresse
- 73 Fortbildungen
- 74 Vorträge
- 80 Stellenmarkt



3D-Biodrucker sind sehr praktisch,
um Gerüste für Zellen oder
Organoide herzustellen.
Kommerzielle Geräte sind aber für
die meisten Labore unerschwinglich.
Eine unschlagbar günstige
Alternative ist ein umgebauter
Desktop-3D-Drucker. **Seite 64**

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

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

www.laborjournal.de

Shaka-Milben

Fünf Lungenmilben der Spezies *Pneumonyssus simicola* grüßen in diesem Schnitt durch die Lunge eines Rhesusaffen mit einem Shaka-Gruß. Dieser ursprünglich aus Hawaii stammende Gruß mit abgespreizten Daumen und kleinem Finger ist heute weltweit verbreitet – vor allem unter Surfern. Durch das Mikroskop „gegrüßt“ wurde hier Erin Edwards vom Texas A&M Veterinary Medical Diagnostic Laboratory in College Station, Texas.



Forscher Ernst

von Rafael Florés



ANTIKÖRPER VON WISSENSCHAFTLERN FÜR WISSENSCHAFTLER

- Alle der über 12.000 Antikörper werden von internen Wissenschaftlern hergestellt und validiert.
- Erstes Antikörperunternehmen, das eine Knockdown-Validierung zum Nachweis der Antikörperspezifität durchführt.
- Open Access-Validierungsdaten auf der Website verfügbar.
- Verbesserte Antikörperstabilität durch den Gebrauch von vollständigen Proteinen als Immunogen.
- Erzielen Sie optimale Ergebnisse mit produktspezifischen Protokollen.

Proteintech-Antikörper wurden über 50.000 Mal
in Publikationen weltweit zitiert

Erhältlich bei ptglab.com

AKTION

KAUFEN SIE 2 ANTIKÖRPER UND TESTEN SIE 2 WEITERE KOSTENLOS

Beim Kauf von zwei Antikörpern der Packungsgröße 150µl erhalten Sie zwei kostenlose 20-µl-Testantikörper Ihrer Wahl.

Bei der Aufgabe Ihrer nächsten Bestellung, verwenden Sie den Code **GBUY2TRIAL**.

Weitere Informationen finden Sie unter ptglab.com/promotions/buy-2-trial-2-antibodies.



Inkubiert

Was lernen Labor-Frischlinge überhaupt von ihren Profs oder Gruppenleitern? Experimentelles Handwerk wohl nur selten – dazu haben diese in aller Regel zu lange selbst nicht mehr am Labortisch gestanden.

Der Autor dieser Zeilen erinnert sich jedenfalls mit großem Amüsement an die Momente aus seiner eigenen Laborzeit, in denen „sein“ Prof plötzlich ins Labor schwebte – und fragte: „Ich hab’ gerade et- was Zeit, kann ich bei irgendwas helfen?“ Jedes Mal zuckten wir dann kurz zusammen, um uns sogleich betont lässig zurück- zulehnen: „Danke, aber ich mach’ heut’ eh nur Auswertung...“ – „Hm, ungünstig! Muss gleich runter in den Dunkelraum, und da ist schlecht zu zweit zu arbeiten...“ – „Ach, schade! Muss gerade zwei Stunden auf meine Proben warten...“ – ...

Oder es läuft so, wie kürzlich ein Be- kannter berichtete: „Unser Chef nimmt sich jedes Jahr eine ganze Woche, um selbst zu experimentieren. Das ganze Labor liegt dann lahm, weil wir ihn um Himmels wil- len nicht alleine lassen können und ihm al- les zeigen müssen. Und am Ende, wenn er wieder in sein Büro verschwindet, müssen wir das ganze Chaos aufräumen, das er hinterlassen hat.“

Das Experimentelle ist es also weni- ger, was die „Chefs“ den Frischlingen bei- bringen. Aber sicher doch alles andere, was praktische Wissenschaft ausmacht: Daten sauber analysieren, interpretieren und ein- ordnen; die richtigen Fragen ableiten; Hy- pothesen entwickeln; Teststrategien ent- werfen; die Notwendigkeit von richtigen Kontrollen und genügend Wiederholungen klarmachen;... Oder?

Offenbar nicht wirklich. US-Sozialwis- senschaftler haben mit den ihnen eige- nen Methoden jedenfalls gerade Folgen- des festgestellt: Junge Doktoranden lernen sämtliche (!) Fähigkeiten und Fertigkeiten der experimentellen wissenschaftlichen Arbeit vier- bis fünfmal besser, wenn sich Postdocs oder Senior-Doktoranden um sie kümmern, als wenn die „Chefs“ sie be- treuen. Weshalb sie folgern, dass demnach in der Doktoranden-Ausbildung eine Art „Kaskaden-Modell“ am zielführendsten sei (PNAS, doi: 10.1073/pnas.1912488116).

Womit Rolle und Bedeutung von Post- docs und Senior-Docs für den gesamten Wissenschaftsbetrieb nochmals deutlich aufgewertet werden.

Ralf Neumann

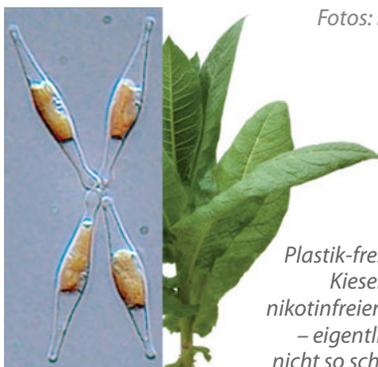
Fokussiert

Gentechnikrecht und Freisetzungsrichtlinie

Nützliches aus Übersee?

Geht man nach den vielen *Proofs of Principle*, könnten rigoros angewendete Gentechnik beziehungsweise *Genome Editing* viel Nützliches für unsere Welt bereithalten.

Nehmen wir etwa das Problem der Mikro- plastik-Belastung unserer Meere. Gerade ha- ben Marburger Zell- und Mikrobiologen um den Nachwuchsgruppenleiter Daniel Moog in *Microbial Cell Factories* (18: 171) beschrieben, wie sie die Kieselalge *Phaeodactylum tricor- num* gentechnisch zum „Plastikfresser“ machten. Nötig war dazu lediglich ein Gen aus dem Bak- terium *Ideonella sakaiensis*, das für ein Enzym



Fotos: nsf.org

Plastik-fressende Kieselalgen, nikotinfreier Tabak – eigentlich gar nicht so schlecht...

codiert, welches den Plastikflaschen-Kunststoff Polyethylenterephthalat (PET) in seine mono- meren Bestandteile zerlegt. *Ideonella* verträgt jedoch kein Salzwasser. Also pflanzten die Mar- burger eine modifizierte Version des PETase- Gens ins Genom von *Phaeodactylum*, sodass die Alge das Enzym ins Salzwasser abgab. Und tatsächlich: Das freigesetzte Enzym spaltete die PET-Ketten der darin enthaltenen Mikroplas- tik-Partikel in harmlose Abbauprodukte.

Anderes Beispiel zum *Genome Editing*. Da- mit verfügen wir inzwischen über eine Techno- logie, die sehr präzise und „saubere“ genetische Veränderungen ermöglicht, ohne dass die be- treffenden Zellen jemals ein Stück fremder DNA sehen. Die Biochemiker Julia Schachtsiek und Felix Stehle von der TU Dortmund produzierten auf solch „genchirurgische“ Weise jetzt nikotin- freien Tabak (*Plant Biotechnol. J.*, doi: 10.1111/ pbi.13193). Mittels CRISPR-vermitteltem *Gene Editing* machten sie diejenigen sechs Gene un- brauchbar, deren Produkte in den Pflanzen die Nikotinsynthese besorgen. Umgehend habe sich die Tabakindustrie für die nikotinfreie Sor- te interessiert, wie die Autoren verraten.

Doch jetzt kommt der Haken. Der Europä- sche Gerichtshof (EuGH) hat es mit seinem Ur- teil vom Sommer 2018 nochmal ganz klar ge- macht: Auch die neuen Verfahren des *Genome Editing* sind generell als Gentechnik einzustu- fen. Das geht zwar an der wissenschaftlichen Realität komplett vorbei, aber dem EuGH blieb gar nichts anderes übrig, da er sich an den Ge- technikbegriff der EU-Freisetzungsrichtlinie von 2001 halten musste. Ein Schelm, wer denkt, er könnte angesichts des rasanten wissenschaft- lichen Fortschritts inzwischen überholt sein.

Freisetzungsversuche mit Pflanzen (inklusi- ve Algen), deren Erbgut durch Gentechnik oder *Genome Editing* verändert wurde, sind damit zwar nicht völlig unmöglich geworden – aller- dings werden dazu Bedingungen diktiert, die praktisch kaum jemand eingehen kann oder will. Die Folge: In der EU sind die Freilandver- suche mit „gentechnisch veränderten“ Pflanz- en seit 2009 um über neunzig Prozent zurück- gegangen, in diesem Jahr wurden gerade mal neun Freisetzungen beantragt. In Deutschland gibt es seit 2013 keine Freilandversuche mehr – nicht mal völlig unkommerziell zum Zweck der reinen Sicherheitsforschung. Und die gro- ßen internationalen Agrarfirmer haben Euro- pa diesbezüglich schon längst den Rücken ge- kehrt; zuletzt hatte Syngenta 2015 in Schwen- den einen Feldversuch mit Zuckerrüben ge- nehmigt bekommen, zu dem es niemals kam.

Zwar entwirft Daniel Moog für seine Plas- tik-fressenden Kieselalgen das Szenario von „abgegrenzten, Klärwerk-ähnlichen Anlagen, in denen die modifizierte Alge das Mikroplas- tik der Ozeane abbaut“. Ob aber die notwendi- gen Vorversuche aufgrund der EU-Rechtslage in näherer Zukunft durchgeführt werden kön- nen, bleibt zweifelhaft.

Auch Felix Stehle ist diese Problematik nur allzu bewusst. Zwar betont er, dass er „seine“ Tabakpflanze nach dem *Genome Editing* im Ge- gensatz zu transgenen Verfahren für Gentech- nik-frei hält. Allerdings sähe die EU-Rechtspre- chung dies weiterhin anders, wodurch der freie Anbau solcher Pflanzen in Europa praktisch un- terbunden ist. Den potenziellen Produktions- ort für den nikotinfreien Tabak verortet Stehle deshalb nicht in Europa, sondern in Übersee.

Und wer weiß, vielleicht werden von dort auch irgendwann Plastik-fressende Kieselal- gen in die europäischen Meere geschwemmt.

Ralf Neumann



Entdecken Sie den neuen CLARIOstar® *Plus*: Unbox your potential

Erreichen Sie jetzt noch einfacher zuverlässige Ergebnisse mit dem CLARIOstar® *Plus* - dem multi-mode Microplate Reader mit dem Plus für Ihr Labor.

- Intuitive Bedienung mit Enhanced Dynamic Range
- Höchste Benutzerfreundlichkeit durch schnelleren Autofokus
- Mehr Flexibilität durch modulare Multidetektor-Option

Der CLARIOstar *Plus* mit patentierten LVF Monochromatoren™ in neuer Perfektion.



www.bmglabtech.com

© 2019 Alle Rechte vorbehalten. Alle Logos und Warenzeichen sind Eigentum von BMG LABTECH GmbH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Förderung kompakt

» Im Herz- und Gefäßzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) und dem Universitätsspital Zürich hat ein neues Forschungsvorhaben begonnen: Ein Team um **Tanja Zeller** und **Stefan Blankenberg** untersucht das Erbgut von 9.000 Bioproben gesunder Probanden und Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Forscher hoffen, mit ihren Ergebnissen aus der Genom-Entschlüsselung diagnostische und zielgerichtete Therapien entwickeln zu können. Die Kühne-Stiftung fördert das Vorhaben mit 12,5 Millionen Euro.

» SYNABS heißt die neue Forschungsgruppe zur Erforschung autoimmun bedingter Hirnentzündungen. Meist junge Erwachsene entwickeln die Krankheit, bei der Antikörper gegen Neurotransmitter-Rezeptoren im zentralen Nervensystem produziert werden. Als Folge können Verwirrtheit, Psychosen, epileptische Anfälle oder Bewusstseinsstörungen auftreten. **Christian Geis** ist Neuroimmunologe am Universitätsklinikum Jena und Sprecher der Gruppe. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert mit 3,9 Millionen Euro das Vorhaben, bei dem insgesamt fünf deutsche Institutionen sowie zwei aus Österreich und eins aus Spanien beteiligt sind.

» Noch mehr Geld nimmt die DFG bei der Förderung von Projekten in der Künstlichen-Intelligenz-Forschung in die Hand – und zwar 90 Millionen Euro. Ein Schwerpunkt der Initiative ist die Ausschreibung und Förderung von Nachwuchsgruppen im Emmy-Noether-Programm der DFG. Verteilt über drei Ausschreibungsrunden können so bis zu dreißig Nachwuchsgruppen eine Förderung erhalten. Außerdem sollen mit dem Geld bis zu acht Forschungsgruppen finanziert werden. Besonders wichtig ist der Bezug zur KI-Methodik trotz der individuellen teilweise ganz unterschiedlichen Forschungsschwerpunkte der Gruppen. So sollen zum Beispiel auch rechtswissenschaftliche oder soziologische Fragestellungen im KI-Einsatz adressiert werden.

-JM-

Frisch gepreist

Walter-Schall-Preis

Bärchen im Moos

Ralph Oliver Schill vom Institut für Biomaterialien und biomolekulare Systeme der Universität Stuttgart erhält den mit 3.000 Euro dotierten Walter-Schall-Preis 2019 der Gesellschaft für Naturkunde in Württemberg. Schill ist einer der führenden Bärtierchenforscher und führte 2003, als er an die Uni Stuttgart wechselte, die Bärtierchenart *Milnesium inceptum* als Modellorganismus ein. Seither hat er Bärtierchenarten in Europa, Afrika, Amerika und

auf einer pazifischen Inselgruppe aufgespürt. Seine jüngste Entdeckung machte der Biologe auf der italienischen Insel Elba, als er in einem Moos die Bärtierchenart *Mesobiotus joenssoni* sp. nov. fand (*Zool. J. Linn. Soc.*, doi: 10.1093/zoolinnea/zlz077). Die neue Art unterscheidet sich von allen anderen der Gattung durch vorhandene zelluläre Granula, zwei große Ausbuchtungen an den Hinterbeinen und lange, konische Eizellen.

Otto-Warburg-Medaille

Im Reich der Ribosomen

Die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie vergibt mit ihren Kooperationspartnern Elsevier und *Biochimica et Biophysica Acta* jährlich eine der wichtigsten deutschen Auszeichnungen, die Otto-Warburg-Medaille, die mit 25.000 Euro dotiert ist. Dieses Mal geht sie an **Marina Rodnina** vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Grund für die Auszeichnung sind Rodninas Arbeiten über Ribosome. Kürzlich konnten die Biochemikerin und ihr Team eine besondere Eigenart der Translationsmaschinerie aufklären: Ribosomen gleiten teilweise über nicht-codierende Abschnitte auf der mRNA. Welche Faktoren diesen Prozess auslösen, war lange unklar. In einer *Science-Advanced*-Studie konnten die Göttinger Biochemiker zeigen, dass der Elongationsfaktor G (EF-G) den für das Gleiten notwendigen Ribosomenabzug auslöst (5: eaaw9049).



Marina Rodnina möchte das Ribosom bis ins kleinste molekulare Detail verstehen.

Foto: Irene Böttcher-Gajewski / MPI BPC

Takeda-Oncology-Forschungspreis

Wer suchet, der findet

Nichtkleinzellige Lungenkarzinome machen rund 75 Prozent der Lungenkrebserkrankungen aus. Weil diese Form des Lungenkrebses langsamer wächst, ist ihre Prognose in der Regel besser. Bei drei bis sieben Prozent der Betroffenen ist das allerdings nicht der Fall: Denn diese haben eine Mutation im ALK-Gen, wodurch das Enzym anaplastische Lymphom-Kinase (ALK) in den Krebszellen überaktiv ist und das Tumorstadium beschleunigt. Zwar gibt es spezielle Wirkstoffe, welche die Aktivität von ALK blockieren, Tumorzellen können in ihrem Erbgut gegen das Medikament aber auch Resistenzmutationen entwickeln. Diese möchte **Steffen Dietz** vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg in Blutproben von Patienten identifizieren, um so rechtzeitig alternative Therapien einzuleiten. Bei der *Liquid-Biopsy*-Methode konnten die Onkologen um Dietz sogar winzige Mengen Tumor-DNA mit den Resistenzmutationen im Blut aufspüren. In künftigen Studien möchten sie das Diagnoseverfahren weiter erproben. Das amerikanische Unternehmen Takeda Oncology ist von dem Projekt begeistert und überreicht dem DKFZ-Forscher dafür den gleichnamigen Forschungspreis mit 20.000 Euro. *Juliet Merz*

Thüringer Tierschutz-Preis und Tierschutzforschungspreis

Tiere schützen

Tierversuche sind in der Forschung und Medikamentenentwicklung noch immer unersetzlich und müssen dennoch auf ein Minimum reduziert werden. Um dieses Vorhaben voranzutreiben, gibt es den Tierschutzforschungspreis des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft und den Thüringer Tierschutz-Preis. Beide Auszeichnungen wurden jetzt vergeben.

Sabine Bischoff und ihr Team von der Stabstelle Tierschutz am Universitätsklinikum Jena erhalten den Thüringer Tierschutz-Preis mitsamt 12.000 Euro für ihre Fehlerdatenbank CIRS-LAS (*Critical Incident Reporting System – Laboratory Animal Science*). Dabei handelt es sich um ein europaweites anonymisiertes Meldesystem von Risikoereignissen in der Versuchstierkunde. „Einen offenen und konstruktiven Umgang mit kritischen Ereignissen oder Fehlern halte ich für enorm wichtig, um zu verhindern, dass sie erneut passieren“, sagt Bischoff in der dazugehörigen Pressemitteilung. Das Projektteam wertet die Meldungen aus, stellt Informationen für registrierte Nutzer bereit und veröffentlicht Tipps, Lösungsansätze sowie bewährte Maßnahmen zur Erhöhung der Tiersicherheit.

Der Tierschutzforschungspreis geht dieses Jahr an **Wiebke Albrecht** vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Technischen Universität Dortmund. Albrecht ist Doktorandin in der Forschungsabteilung „Toxikologie“ von Jan Hengstler und erhält den Preis für die Entwicklung einer Methode, mit der sie die Leistungsfähigkeit von Lebertoxizitäts-Testsystemen in der Kulturschale untersuchen und schließlich verbessern konnte. Dadurch lassen sich Tierversuche reduzieren – ein Gewinn auf beiden Seiten. Denn Arzneimittelinduzierte Leberschädigungen (kurz DILI) von Medikamenten in der Entwicklungsphase lassen sich

ohnehin durch Tiermodelle nicht genau vorhersagen, schreiben Wiebek *et al.* in der entsprechenden Publikation (*Arch. Toxicol.*, doi: 10.1007/s00204-019-02492-9). Bisher haben die Toxikologen mit 28 schon etablierten Sub-

stanzen (meist Medikamenten) getestet, wie exakt ihre Methode ist. Die Ergebnisse sind vielversprechend, dennoch müssen Tests mit weiteren Substanzen folgen. Die 25.000 Euro Preisgeld dürften dabei helfen. *Juliet Merz*

F · S · T[®]
FINE SCIENCE TOOLS

Unser neuer Katalog 2020 ist da!
Jetzt anfordern unter: finescience.de



FINE SURGICAL INSTRUMENTS FOR RESEARCH™

IM GESPRÄCH: HARALD H.H.W. SCHMIDT, MAASTRICHT

Systemmedizin – nur ein Buzzword oder Beginn einer neuen Ära in der Medizin?

Richtige und falsche Medizin-Konzepte, Repurposing, Netzwerk-Pharmakologie und einiges mehr – darüber sprach Karin Holtricher mit Harald H.H.W. Schmidt, Professor für Pharmakologie an der Universität Maastricht und Mit-Herausgeber der neuen Zeitschrift Systems Medicine.

Laborjournal: Was ist Systemmedizin?

Harald Schmidt » In der Medizin sind wir zu sehr und vor allem falsch spezialisiert. Für jedes Organ gibt es eine eigene Klinik, einen eigenen Facharzt. Wir meinen, wir könnten Krankheiten ausreichend verstehen und therapieren, wenn wir ganz genau auf das jeweils betroffene Organ schauen. Aber im Grunde verstehen wir von so gut wie keiner Erkrankung die zugrunde liegenden Mechanismen – abgesehen von wenigen Ausnahmen wie mendelisch vererbte, monogenetische Erkrankungen oder Infektionskrankheiten. Bluthochdruck ist ein gutes Beispiel: 95 Prozent aller Patienten wer-

den mit essentieller Hypertonie diagnostiziert – was sehr wissenschaftlich klingt, aber lediglich bedeutet: „Sie haben Bluthochdruck, aber wir wissen nicht warum.“

Aber bei den meisten Patienten senken die Medikamente den Blutdruck, indem sie die Gefäße erweitern.

Harald Schmidt » Das ist richtig. Diese Patienten erhalten Arzneimittel, die die Blutgefäße erweitern, und – Überraschung, Überraschung! – der Blutdruck sinkt. Die Ursache bleibt jedoch unbehandelt. Wir behandeln Bluthochdruck, um Herzinfarkt und Schlaganfälle zu verhin-

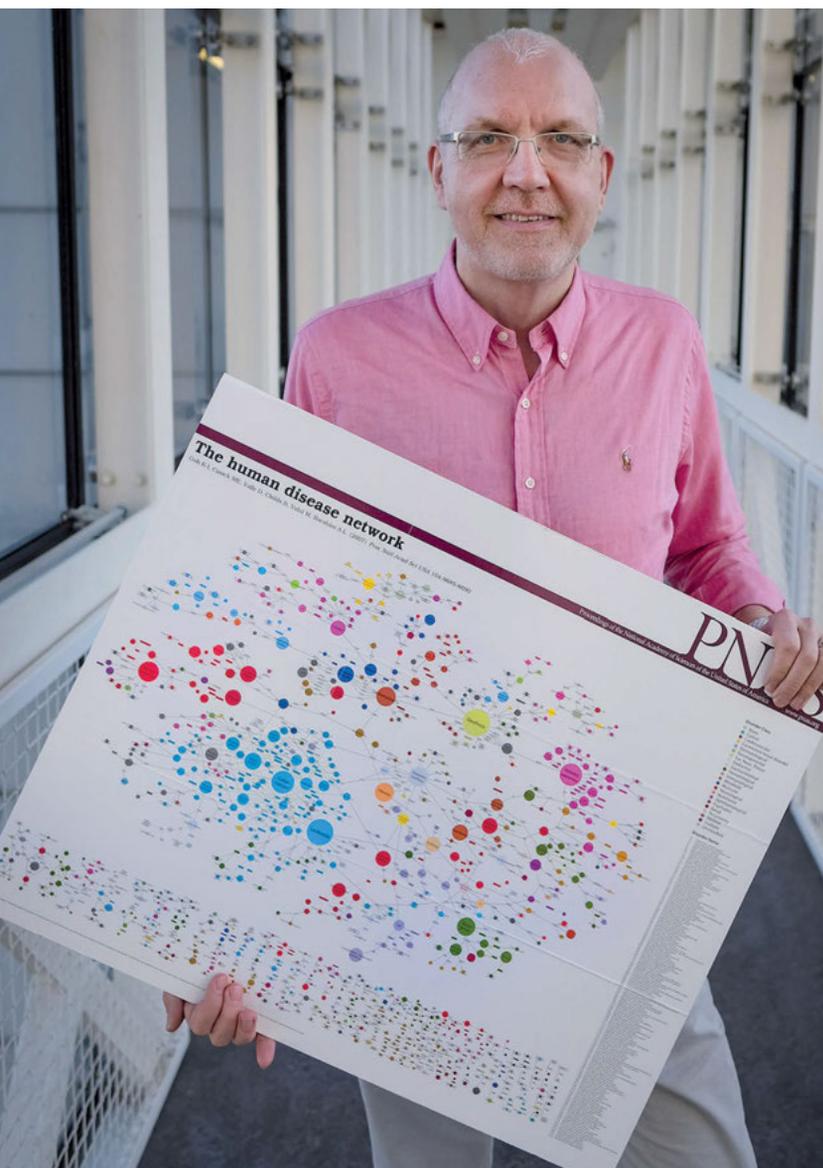
dern; auf diese Weise gelingt das aber nur zu einem kleinen Prozentsatz, und andersherum müssen viele Patienten behandelt werden, die nie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hätten. Man muss daher sehr viele, hundert und mehr Patienten behandeln, damit ein einziger von der Behandlung profitiert. Hier hat die Systemmedizin einen ganz anderen Ansatz. Wir müssen Erkrankungen ganz neu definieren, nämlich nach dem jeweiligen Mechanismus, der im Körper falsch läuft – und zwar auf molekularer Ebene; nur so können wir präzise diagnostizieren und anschließend präzise behandeln. Da die meisten Signalwege in mehr als einem Organ vorkommen, ist es wahrscheinlich, dass Störungen eines Signalwegs auch Symptome in mehreren Organen verursachen. Daher macht eine Krankheitsdefinition, die von einem Organ ausgeht, keinen Sinn. Auf diese Weise geben wir derselben Krankheitsursache verschiedene Bezeichnungen, eine pro Organ – und verkennen, dass wir es mit demselben Mechanismus zu tun haben, der Symptome in verschiedenen Organen verursacht. Das Entscheidende für das Verständnis einer Erkrankung ist daher, dass wir wieder die Vogelperspektive einnehmen und den ganzen Menschen betrachten.

Wenn es so einfach wäre, die molekularen Mechanismen von Krankheiten zu identifizieren, wäre das bestimmt schon passiert. Was wollen Sie anders machen?

Harald Schmidt » Wir schauen uns nicht einzelne Erkrankungen oder Symptome, sondern das Netzwerk aller humanen Erkrankungen an.

Wie macht man das?

Harald Schmidt » Da gibt es mehrere Möglichkeiten. Man kann beispielsweise unter sämtlichen Risiko-Genen, die jemals bei einer bestimmten Erkrankung identifiziert wurden, jene Gene finden, die auch bei anderen Erkrankungen als Risiko-Gene definiert wurden. Gemeinsame Risiko-Gene beschreiben dann einen molekularen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen, oder – wie ich sagen würde – eine Verbindung dieser Symptome. Wenn ich dies für alle Risiko-Gene und alle Erkrankungen ma-



Harald Schmidt präsentiert das Netzwerk humaner Erkrankungen, wie es die Systemmedizin sieht.

Foto: privat

che, erhalte ich ein Netzwerk. In diesem Netzwerk sind einige Erkrankungen stärker miteinander verbunden als andere, weil sie – in dem Beispiel – viele gemeinsame Risiko-Gene haben. Solche Gruppen nennen wir Cluster. Perfekt ist so ein genetisches Netzwerk natürlich noch nicht. Schließlich sind wir mehr als unsere Gene. Aber wir können diese Netzwerke und Cluster auch auf andere Arten erzeugen.

Das müssen Sie uns erklären.

Harald Schmidt » Wenn zwei Erkrankungen sehr oft gleichzeitig in Patienten auftreten, kann das bedeuten, dass sie die gleiche Ursache haben. Weitere Netzwerke können wir auch über die Wirkung von Arzneimitteln bilden: Wenn ein Arzneimittel bei mehr als zwei Erkrankungen hilft, bedeutet das möglicherweise, dass es einen Mechanismus beeinflusst, der für beide Erkrankungen wichtig ist. Natürlich ist ein einzelnes Netzwerk niemals perfekt, aber wenn ich zwischen verschiedenen Netzwerk-Arten integriere, erhalte ich ein ziemlich robustes *High-Fidelity*-Netzwerk aller humanen Erkrankungen. Nun kann ich beispielsweise über die gemeinsamen Risiko-Gene und Arzneimittel-Targets den Signalweg identifizie-

ren beziehungsweise bauen, dessen Störung offensichtlich diese Gruppe von Erkrankungen und Symptome verursacht. Die Erkrankungen oder Symptome innerhalb solcher Cluster treten typischerweise in völlig verschiedenen Organen auf und werden derzeit von verschiedenen Fachärzten in verschiedenen Kliniken behandelt, obwohl sie offensichtlich zusammen

»Wir müssen Krankheiten ganz neu definieren, nämlich nach dem Mechanismus, der schief läuft.«

gehören – ja eigentlich ein und dieselbe Erkrankung sind. Solange jedoch nur Fachärzte für ein bestimmtes Organ oder Wissenschaftler, die sich nur mit einem Organ beschäftigen, diese Patienten betrachten, würde es noch sehr lange dauern, bis wir die gemeinsamen Ursachen erkennen und aufklären.

Das ist eine sehr plausibel klingende Theorie. Könnten Sie uns ein konkretes Beispiel nennen, das diese Theorie unterstützt?

Harald Schmidt » Wir arbeiten in Maastricht zum Beispiel an einem Krankheits-Cluster, das unter anderem aus Herzinsuffizienz, Diabetes, Schlaganfall, Bluthochdruck und Demenz besteht. Diese Erkrankungen werden vom Kardiologen, vom Neurologen und vom Endokrinologen behandelt. Tatsächlich aber haben einige dieser Patienten zwei oder drei dieser Erkrankungen gleichzeitig, und zwar aufgrund desselben, bisher unerkannten Mechanismus. Wieso das? Weil wir dieselben Risiko-Gene finden, dieselben wirksamen Arzneimittel und dieselben Biomarker.

Geht es noch konkreter? Welche Gene und Mechanismen sind das?

Harald Schmidt » In unserem Cluster fanden wir eine Interaktion von fehlregulierter Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und einer weiteren Signaltransduktionskaskade; ein benachbarter Cluster von Immunerkrankungen korrelierte mit Fehlfunktionen des Transkriptionsfaktors NfκB. Wiederum benachbart sind alle Tumorerkrankungen mit insgesamt zehn verschiedenen Signalwegen; und nochmals benachbart finden wir Retinopathien mit drei verschiedenen Pathomechanismen, einer davon

HIGH Performance fürs Labor

Schnell und einfach DNA / Proteine quantifizieren

NanoPhotometer® N120

Kleinstvolumen UV / Vis

- 12 Proben Scan von 200 nm – 900 nm in nur 20 sec
- Probenvolumen 2µl, 2 bis 8.000 ng/µl (dsDNA)
- Zuverlässig, genau, rekalisationsfrei
- Extrem einfache Bedienung
- Kompakte Bauform mit integriertem Touch Screen
- Optional GxP konforme Nutzersteuerung (CFR21)
- Flexible LIMS Integration über REST API





www.implen.de

mit beeinträchtigtem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF).

Welche Auswirkung hat die Kenntnis gemeinsamer Signalwege auf eine Therapie?

Harald Schmidt » Wir haben zunächst in einem Schlaganfallmodell die Wirkung von zwei zugelassenen Arzneimitteln getestet, die bisher bei ganz anderen Erkrankungen innerhalb unseres Clusters eingesetzt wurden. Schlaganfall deshalb, weil es hierfür bislang keine neuroprotektive Therapie gibt. Dieses Vorgehen nennt man *Repurposing* und hat den Vorteil, dass man im positiven Fall ohne lange Entwicklung direkt in eine klinische Studie gehen kann. In der Tat waren die Substanzen auch in verschiedenen Tiermodellen und Spezies wirksam, sodass wir für 2020 eine klinische Studie vorbereiten.

Repurposing scheint gerade hip zu sein. Es gibt sogar schon ein eigenes Journal zu diesem Thema.

Harald Schmidt » Stimmt. Die Systemmedizin sagt ja, dass ein Arzneimittel, welches bei einer Erkrankung eines mechanistisch definierten Clusters von Erkrankungen/Symptomen wirkt, auch bei den anderen Mitgliedern des Clusters funktionieren sollte. Ob das generell stimmt, wird die Zukunft zeigen. Bisher ist dies der Fall. Wir haben für solche Informatik-unterstützten *Repurposing*-Studien das EU-Projekt REPO-TRIAL bewilligt bekommen. Tatsächlich gibt es so viele Arzneimittel auf dem Markt, dass wir wohl für die meisten Signalwege schon ein passendes Mittel haben...

... Ohne es zu wissen.

Harald Schmidt » Genau. Hier ist die Diagnostik das Nadelöhr und wirklich entscheidend. Wir brauchen hier eine völlig neue Art von Diagnostik wie auch die neue molekulare Pathologie. Bisher schauen Ärzte ja vor allem den klinischen Phänotyp an. Wenn man aber den fehlgeleiteten Signalweg, der zur Erkrankung führt, wieder auf den rechten Weg führen will, muss man die Signalstörung in dem jeweiligen Patienten präzise nachweisen – also Phänotyp und Mechanismus zur Deckung bringen. Nur dann werden wir präziser in unserer Diagnostik und Therapie. Wir gehen davon aus, dass bei jeder gegenwärtigen Erkrankungsbezeichnung nicht alle Patienten eine Störung in demselben Signalweg haben, sondern in verschiedenen, die eben nur zu ähnlichen Symptomen führen. Deshalb muss man die Störung im Signalweg vor der Therapie unbedingt nachweisen. Nur ein solches Vorgehen erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass das Arzneimittel in diesem Patienten nicht nur Symptome lindert, also in obigem Beispiel etwa den Blutdruck senkt, sondern in jedem Fall auch Herzinfarkt und Schlaganfall verhindert. Aktu-

ell verwenden wir unsere Hauptforschungsarbeit darauf, solche Diagnostika zu entwickeln. Die Arzneimittel haben wir ja schon.

Sie haben Medizin und Pharmakologie studiert. Wie sind Sie eigentlich auf die Systemmedizin gekommen?

Harald Schmidt » Über einen tollen Artikel von Kwang-Il Goh und Albert-László Barabási, zweier Netzwerk-Wissenschaftler. Barabási ist ein Physiker. Seine bekannteste Arbeit ist diejenige zu „*Six Degrees of Separation*“, in der er beschreibt, dass jeder mit jedem auf der Welt über maximal sechs Stationen in Beziehung steht. Ich fand das Konzept des Krankheitsnetzwerks, das *Diseasome*, sehr überzeugend, habe aber trotzdem lange überlegt, ob ich einsteige. Damals habe ich wie alle Biomediziner mit einem Lieblings-Signalweg und Knockout-Modellen über Bluthochdruck geforscht; diese Hypothesen-gesteuerte Forschung hat mich dann überraschenderweise in weitere Bereiche der Medizin geführt. Nachdem ich Barabási Paper gelesen hatte, fand ich all die entsprechenden Erkrankungen in einem Cluster, zudem assoziiert mit den Risiko-Genen, über die ich arbeitete. Das konnte kein Zufall sein! Durch unsere Arbeiten, die wir bis dato ge-

»Es gibt so viele Arzneimittel auf dem Markt, dass wir für die meisten Signalwege wohl schon ein passendes Mittel haben.«

macht hatten, hatten wir also, ohne es zu wissen, das *Diseasome*, das Netzwerk aller Erkrankungen, bewiesen.

Wenn man die Systemmedizin zu Ende denkt, wird klar, dass wir die Medizin komplett umstrukturieren müssen.

Harald Schmidt » Wenn wir das *Diseasome* noch an einigen anderen Stellen, also als Konzept, klinisch bewiesen haben, ist die Antwort definitiv: Ja! Das käme dann ohne Übertreibung einer Revolution in der Medizin und der biomedizinischen Forschung gleich. Das Organ-Spezialistentum ist unseres Erachtens völlig antiquiert. Hier wird mit Technologien des 21. Jahrhunderts und Krankheitsdefinitionen aus dem 19. und 20. Jahrhundert gearbeitet. Wir machen Genetik und *Multomics* im Rahmen von zweihundert Jahre alten Krankheitsdefinitionen wie zum Beispiel Alzheimer – einer Erkrankung, die nach dem Namen eines Arztes benannt ist.

Aber die Medizin gilt in weiten Kreisen als ziemlich konservative Disziplin.

Harald Schmidt » Schon. Mediziner werden sich – völlig zu Recht – erst dann auf neue Methoden einlassen und umschwenken, wenn wir den klinischen Beweis erbracht haben, dass die Systemmedizin der bessere Ansatz ist. Im Moment ist er von den Hypothesenbildungen, der Bioinformatik und den Datenauswertungen her offensichtlich richtig, aber die klinischen Beweise stehen noch aus. Daran arbeiten wir mit Hochdruck, etwa mit der Schlaganfallstudie. Diese wird hoffentlich 2021 beendet sein. Aber natürlich sind auch andere Gruppen weltweit bemüht, möglichst schnell klinische Validierung zu erhalten.

Können Sie noch ein Beispiel nennen?

Harald Schmidt » Im letzten Jahr erschien in *Cell* eine systemmedizinische Arbeit von Francisco Sanchez-Vega und Kollegen, die aus dem *Cancer Genome Atlas* (TCGA) hervorging. Es wurden Millionen Genome von 33 Krebsarten sequenziert, Daten ausgewertet und Signalwege analysiert. Das Resultat: Alle Krebsarten lassen sich durch lediglich zehn Signalwege erklären. Die Patienten hatten Mutationen überall in den Genomen, aber sie akkumulierten in jeweils nur einem Signalweg. Die Forscher fanden nicht einen Patienten, bei dem zwei Signalwege verändert waren. Außerdem fanden sie Lungentumore, die histologisch und morphologisch völlig identisch aussahen, aber mechanistisch völlig unterschiedlich entstanden. Es ist also anachronistisch, Tumore weiterhin nach der Organlokalisation zu beschreiben und zu therapieren. Aber immerhin ist gerade die Onkologie schon ein bisschen weiter in Richtung Systemmedizin. Es gibt heute an jeder Klinik *Tumor-Boards* mit Spezialisten verschiedener Disziplinen, wo die Fälle besprochen werden.

Woher haben Sie und Ihre Kollegen eigentlich die vielen Patientendaten?

Harald Schmidt » Viele Daten sind anonymisiert frei verfügbar. Das ist ein bisschen verblüffend und letztlich ein unzureichend genutzter Schatz für Forschung. Bisher haben wir nur mit solchen Daten gearbeitet. Erst jetzt rekrutieren wir Patienten für Studien, um die ursächlichen Störungen in Signalnetzwerken nachweisen zu können und anschließend mit Netzwerk-Pharmakologie zu behandeln.

Was ist denn Netzwerk-Pharmakologie?

Harald Schmidt » Dahinter verbirgt sich das Konzept, dass es vermutlich nicht möglich ist, ein gestörtes Signalnetzwerk mit nur einem einzigen Arzneimittel zu korrigieren. Besser ist es, zwei oder drei Substanzen gleichzeitig zu verwenden, die an verschiedenen geeigneten Stellen innerhalb desselben Signalwegs eingreifen. Weil diese dann hochsyner-

gistisch wirken, kann man sie sehr niedrig dosieren, wodurch auch das Risiko möglicher Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen verringert wird. Das ist übrigens nicht zu verwechseln mit den jetzigen Kombinationen von Arzneimitteln, die mechanistisch nichts miteinander zu tun haben, symptomatisch wirken und maximal additiv sind.

Haben Sie diese Idee bereits an einem Beispiel nachweisen können?

Harald Schmidt » Ja, zumindest in der vorläufigen Phase für unsere Schlaganfallstudie. Hier setzen wir ein Mittel ein, welches das Sauerstoffradikal-produzierende Enzym NADPH-Oxidase 4 (NOX4) hemmt, und kombinieren dies mit der Hemmung der neuronalen Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS1). Beide waren bisher für verschiedene Signalwege beschrieben – doch wie wir gefunden haben, war dies falsch. In *In-vitro*- und *In-vivo*-Experimenten haben wir nachgewiesen, dass die gleichzeitige Gabe von Inhibitoren gegen NOX4 und NOS1 hochsynergistisch wirkt und das Gehirn nach einem Schlaganfall nahezu komplett schützt. Es sterben weniger Zellen, die Blut-Hirn-Schranke bricht nicht zusammen und der Infarkt dehnt sich nicht so

weit aus. Die Funktionen bleiben somit erhalten und mehr Tiere überleben.

Nun kennt man ja schon viele verschiedene Netzwerke. Meinen Sie, man findet noch viele neue?

»Wir arbeiten mit den Technologien des 21. Jahrhunderts an Krankheitsdefinitionen aus dem 19. und 20. Jahrhundert.«

Harald Schmidt » Es gibt viele Signalnetzwerke, nur finden wir überraschenderweise, dass diese nichts mit der Realität zu tun haben, was Erkrankungen betrifft. Üblicherweise wird in Darstellungen von Signalnetzwerken, auch in bioinformatischen Datenbanken, alles zusammengetragen, was nur irgendwie mit einem Botenstoff, Rezeptor oder *Second Messenger* zu tun hat. Zumindest für Erkrankungen sind aber nur Teile davon relevant – wahrscheinlich, weil an jeder Stelle in einer Zelle immer nur Teile vorkommen. Nur wenn wir

genau wissen, welche Komponenten tatsächlich zu einem krankheitsrelevanten Signalweg gehören und welche nicht, können wir die Therapie präziser machen. Daher konstruieren wir diese komplett neu in einer Kooperation aus Bioinformatik sowie biochemischer und zellbiologischer Validierung.

Das klingt ja alles super logisch. Aber versprechen Sie nicht zu viel?

Harald Schmidt » Wir wissen um die Risiken, die jede neue Hypothese in sich birgt. Man kann leicht übermütig werden und schnell zu viel versprechen. Und es hat ja tatsächlich viele Hypes in der Medizin gegeben, auf die dann nicht viel folgte. Aber mal ehrlich: Wenn man in Ruhe nachdenkt, ist es total logisch, dass man Krankheiten mechanistisch erklären muss, um sie wirklich erfolgreich behandeln zu können. Darum bin ich nun sehr gespannt auf die ersten Validierungen des Konzepts an Patienten und fokussiere mich auf die klinischen Studien. Wenn man auf der Basis der Systemmedizin therapeutische Erfolge hat, dann ist das Konzept validiert – und man kann sicher sein, keinem Hype erlegen zu sein.

Interview: Karin Hollricher

FastPrep[®] Instruments and Kits

A complete solution for environmental samples

Lyse, homogenize or grind any environmental sample to extract and purify high yields of DNA, RNA and proteins

- Soil
- Water
- Feces
- Bioaerosol
- Rhizosphere
- Sediment
- Sludge
- Compost
- Wood

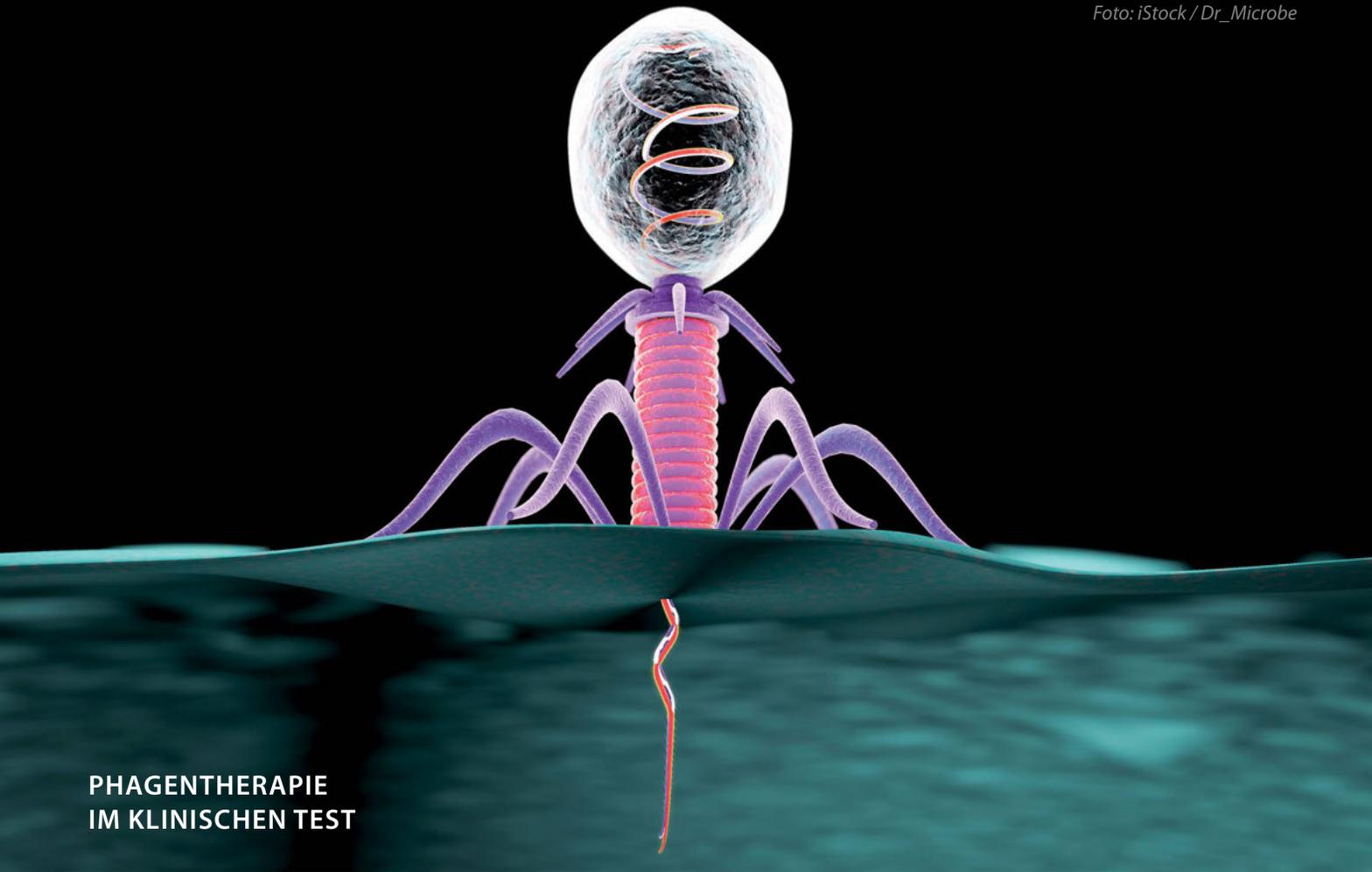
Learn more at mpbio.com/environment

MP Biomedicals

info.europe@mpbio.com

00800.7777.9999





PHAGENTHERAPIE IM KLINISCHEN TEST

Was lange währt, wird endlich... zugelassen?

Angesichts der drohenden Antibiotika-Krise setzt man einige Hoffnungen auf Bakteriophagen als Therapiealternative gegen resistente Krankheitserreger. Klinische Tests mit Phagenpräparaten erweisen sich jedoch als schwierig. Ein Überblick.

Die Zahlen sprechen eine beängstigend deutliche Sprache: Im Jahr 2015 gab es nach Angaben des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) über 670.000 Erkrankungen mit besonders gefährlichen, multiresistenten Keimen in der Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum. In über 33.000 Fällen verliefen diese tödlich [1]. Die seelischen und körperlichen Belastungen für die Patienten und deren Angehörige, aber auch die ökonomische Beanspruchung der öffentlichen Gesundheitssysteme durch multiresistente Erreger sind enorm. Die Suche nach Antibiotika-Alternativen wird daher immer wichtiger.

Seit dem Ausstieg namhafter Pharma-Unternehmen aus der Antibiotika-Forschung liegt die ohnehin schon über Jahrzehnte stagnierende Entwicklung neuer antibakterieller Wirk-

stoffe fast völlig auf Eis. Die Gründe: zu schmale Gewinnmargen, Probleme bei der Rekrutierung von Probanden für klinische Studien sowie die abschreckende Aussicht, dass das neu entwickelte Produkt sofort in den „Giftschrank“ gesperrt und nur in absoluten Notfällen eingesetzt wird.

Unter diesen Voraussetzungen ist es wenig verwunderlich, dass gewinnorientierte Unternehmen wie die Pharmariesen Novartis, AstraZeneca, Sanofi und zuletzt Johnson & Johnson aus der Antibiotika-Entwicklung aussteigen, obwohl sie erst 2016 zusammen mit etwa hundert anderen Unternehmen die „AMR Industry Alliance“ zur Bekämpfung bakterieller Resistenzen gegründet hatten. Heute haben über die Hälfte der dort vertretenen Unternehmen die Antibiotika-Forschung eingestellt [2]. Die Pharmaindustrie ist demnach da-

bei, den Wettlauf zwischen Antibiotika-Entwicklung und Resistenzbildung, der sich seit der massenhaften Verwendung von Penicillin in den 1940er-Jahren immer weiter beschleunigt hat, verloren zu geben.

Dabei gäbe es vielversprechende Alternativen und einen ganzen Pool unterschiedlicher Ansätze. Bereits 2017 wurde beispielsweise ein monoklonaler Antikörper gegen wiederkehrende Infektionen mit dem Darmbakterium *Clostridioides difficile* (bis 2016 *Clostridium difficile* genannt) in Europa zugelassen [3]. Ein probiotisches, auch gegen *C. difficile* gerichtetes Präparat durchläuft derzeit eine klinische Phase-3-Studie in den USA [4]. Zudem werden Impfungen als potenzielle Alternativen untersucht – auch wenn diese Sparte kürzlich einen Rückschlag hinnehmen musste, als eine klinische Studie mit einem eben-

falls gegen *C. difficile* gerichteten Präparat wegen fehlender Wirksamkeit vorzeitig beendet wurde [5]. Und so gewinnt in diesen Tagen ein in den westlichen Industriestaaten lange vernachlässigter Ansatz verstärkt an Bedeutung: die Phagentherapie.

Bakteriophagen, oder kurz Phagen, sind bekanntlich Viren, die Bakterien infizieren und unschädlich machen können. Dabei dockt das Virus auf der bakteriellen Außenhülle an und injiziert sein Genom in den Wirt. Der Wirtsorganismus erkennt Teile des Genoms und beginnt mit der Herstellung viraler Proteine. Je nach Typ des Virus wird das virale Genom entweder in das bakterielle eingebaut (lysogener Lebensstil) – oder das Genom wird abgelesen und neue Viren produziert, bis die Bakterienzelle letztlich platzt (lytischer Lebensstil). Auch bei der lysogenen Variante steht am Ende die Zerstörung des Bakteriums. Diese wird jedoch nur eingeleitet, wenn der Wirt unter lebensbedrohlichen Stress gerät – beispielsweise durch Antibiotika, Nährstoffmangel oder UV-Strahlung.

Bei Bakteriophagen handelt es sich also im Prinzip um umhüllte, letztlich von ihrem Wirt replizierte DNA oder RNA. Sobald der Wirt nicht mehr vorhanden ist, kann sich der Phage nicht mehr vermehren. All dies sind Eigenschaften, die Bakteriophagen als biologisches Antibiotikum äußerst interessant machen.

Wie die Phagentherapie begann

Entdeckt wurden Bakteriophagen bereits 1915 durch den Briten Frederick Twort. Dieser beobachtete „durchsichtige“ Areale auf einem Bakterienrasen – sogenannte Plaques. Diese Plaques sind das Resultat einer örtlich begrenzten Zerstörung von Bakterienzellen (Lyse) [6]. Twort war jedoch nicht in der Lage, seine Beobachtung richtig zu interpretieren; erst der Kanadier Felix d’Hérelle schloss aus einer ähnlichen Beobachtung, die er 1917 höchstwahrscheinlich ohne Kenntnis von Tworts Resultaten machte, dass die Plaques das Ergebnis einer „antagonistischen unsichtbaren Mikrobe“ sein müssen [7].

D’Hérelle stand in Kontakt mit dem Georgier Giorgi Eliava, der sich ebenfalls sehr für die neu entdeckten Bakteriophagen interessierte. Nach diversen Versuchen, darunter auch einige an Menschen, eröffneten d’Hérelle und Eliava 1923 das Eliava-Institut für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie in Tiflis [8]. Das Institut entwickelte sich nachfolgend zu einem Hotspot der Phagenforschung.

Auch in Frankreich begann damals die Kommerzialisierung von Phagenpräparaten. D’Hérelles kommerzielles Labor stellte einige Präparate her, die durch einen Vorläufer der heutigen Firma L’Oréal vermarktet wurden. Auch die nordamerikanischen Pharmaun-

ternehmen Abbott, Eli Lilly, Parker-Davis und Squibb sowie Robert und Carrière in Europa vertrieben Phagenprodukte bis zum Beginn der 1940er Jahre [8]. Allerdings gab es Zweifel hinsichtlich der Wirksamkeit dieser Präparationen, da sie vermutlich wegen zu niedriger Konzentration der Phagen verbunden mit deren engem Wirtsspektrum nicht bei allen Patienten wirkten [9]. Ironischerweise war es schließlich die Massenproduktion des von Sir Alexander Fleming 1928 zufällig entdeckten Penicillins, welche die Bakteriophagen in der „westlichen Welt“ ab Mitte der 1940er Jahre zunächst auf das Abstellgleis schob.

Mangelware klinische Studien

In den Staaten der ehemaligen Sowjetunion hingegen blieben Phagen allgegenwärtig. Heutzutage können diese wie normale Medikamente in Apotheken in Georgien, Russland und anderen osteuropäischen Staaten erworben werden. In Warschau existiert seit 2005 eine eigene Krankenhausabteilung für Phagentherapie. Das Eliava-Institut in Tiflis existiert immer noch und beherbergt neben der Forschungsabteilung mittlerweile auch ein Therapiezentrum.

Diesen wertvollen Erfahrungen in der Anwendung von Phagen steht leider ein eklatanter Mangel an klinischen Studien gegenüber, die nach modernen Standards durchgeführt wurden. Insbesondere aus der Sowjetzeit sind keine randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Studien bekannt. Insofern ist die Zögerlichkeit, mit der die Phagentherapie im „Westen“ an konkretem Interesse gewinnt, womöglich verständlich.

„Die Erfahrung mit der Phagentherapie ist sehr limitiert. Sie wird in einigen Ländern Osteuropas eingesetzt, aber da wurden sehr wenige wissenschaftliche Daten produziert. Die Bedingungen, um ein Phagen-Arzneimittel zu entwickeln, sind erst jetzt da“, sagt Lorenzo Corsini, Ko-Geschäftsführer der PhagoMed Biopharma GmbH. Das Wiener Unternehmen arbeitet derzeit unter anderem an einem Phagencocktail zur Behandlung infizierter Implantate.

Dass Phagen irgendwie anders als „normale“ Medikamente sind, erschließt sich vermutlich auch dem Laien. Die Besonderheit dieser biologischen Wirkstoffe liegt in ihrem Potenzial, sich eigenständig vermehren zu lassen und anzupassen. Denn genauso wie Bakterien resistent gegen Antibiotika werden, können sie auch Resistenzen gegen Bakteriophagen entwickeln. Die Phagen jedoch evolvieren ebenfalls und können somit bakterielle Resistenzen überwinden. Zudem vermehren sich die Phagen in den vorhandenen Wirtsbakterien. Anders als bei passiven Arzneimitteln wie Antibiotika, deren Konzentration nach der Einnahme stetig abnimmt, kann sich auf diese Weise

die eingenommene Phagenmenge im Körper zunächst erhöhen.

Unzureichende Richtlinien

Damit hat man jedoch zugleich ein Problem: Ein solch dynamisches Produkt stellt besondere Anforderungen an die klinische Testung wie auch an eine potenzielle Zulassung. Und diese sind mit den derzeitigen Regularien schlichtweg nicht abgebildet, da diese auf andere Wirkstofftypen ausgerichtet sind.

Die für die Zulassung von Arzneimitteln zuständige deutsche Behörde, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verweist zunächst auf die derzeit geltenden, durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) festgelegten Guidelines für klinische Studien EMA/CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1 und die Standards der *International Conference on Harmonization* (ICH) Q5C, Q5D und Q6B. Diese sind für die Zulassung und *Good-Manufacturing-Practice* (GMP)-konforme Herstellung biologischer beziehungsweise biotechnologischer Produkte maßgebend. Das BfArM gibt allerdings zu, dass diese für Bakteriophagen unzureichend sind. Auf internationaler Ebene konnte man sich trotzdem bereits auf einige *Critical Quality Attributes* (CQA) einigen, die erreicht werden müssen – und somit zumindest die GMP-konforme Herstellung von Phagen ermöglichen sollen.

Lorenzo Corsini: „Es ist technisch nicht möglich, zwei *Batches* von einem Phagencocktail herzustellen, die exakt gleich sind. Durch die Replikation entstehen zwangsläufig kleine Mutationen, die zufällig auf dem Genom verteilt sind.“ Durch die Einigung auf die CQAs lasse sich trotzdem eine GMP-konforme Herstellung von Phagenlösungen realisieren. Wichtig sei, dass es sich nicht um lysogene Phagen handelt, keine Transduktion möglich ist und das Phagen Genom keine mobilen genetischen Elemente enthält, die zu genetischer Instabilität führen können. Zudem müssen die Präparate unterhalb vordefinierter Grenzwerte für Schadstoffe wie bakterielle Endotoxine bleiben.

„Mittlerweile sind einige klinische Studien in einem FDA- oder EMA-regulierten Umfeld mit GMP-konform hergestellten Phagen gelaufen. Die Regulierungsbehörden haben also schon mehrere solcher GMP-Herstellungsprozesse gesehen und für gut genug bewertet, um damit klinische Studien am Menschen durchzuführen. Das hat sich extrem gewandelt“, erklärt Corsini.

Generell ist ein Bestreben der nationalen und internationalen Regulierungsbehörden erkennbar, zusammen mit Forschern und Unternehmen die Zulassungsfähigkeit von Phagen-Arzneien sicherzustellen und die entsprechenden Regularien zu optimieren. Dies zeigt

sich unter anderem an der Teilnahme der Behörden an Konferenzen und Netzwerktreffen, wie unlängst das Auftreten des BfArM beim Arbeitstreffen des deutschen „Nationalen Forums Phagen“. Auch die EMA bemüht sich um den Dialog und hielt zuletzt im Jahr 2015 einen Workshop zum therapeutischen Einsatz von Bakteriophagen ab.

Wie wichtig diese Dialogangebote und eine stetige Optimierung der regulatorischen Vorgaben sind, zeigte die von 2015 bis 2017 durchgeführte „PhagoBurn“-Studie. Die klinische Phase-1/2I-Studie wurde durch die EU mitfinanziert und von der französischen Pharmafirma Pherecydes Pharma durchgeführt. Sie sollte die Wirksamkeit eines Phagencocktails gegen *Escherichia coli*- und *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionen in Brandwunden evaluieren, wurde aber aufgrund mangelnder Wirksamkeit der Präparate vorzeitig beendet [10]. Das Problem: Die Flüssigpräparationen der Phagen waren instabil und die Phagenkonzentration dadurch weit niedriger als erwartet.

Ein ähnliches Phänomen war schon bei der zwischen 2009 und 2013 von Nestlé finanzierten klinischen Studie zur Testung eines Phagenpräparats gegen Durchfall bei Kindern aus Bangladesch aufgetreten [11]. Die Studie wur-

Dies zeigt, dass es bei Phagen-Arzneien nicht primär um die Frage geht, ob die Phagen selbst effektiv sind, sondern vielmehr darum, welche konkreten Bedingungen bei der Herstellung eingehalten werden müssen und gegen welchen Erreger der Wirkstoff tatsächlich eingesetzt werden soll.

Die Studienlage ist eher mau

Generell scheint die Studienlage bei Bakteriophagenpräparationen bisher etwas undurchsichtig und – gelinde gesagt – eher dürrftig. Im Jahr 2005 begann das Institut für Immunologie und Experimentelle Therapie der polnischen Akademie der Wissenschaften in Warschau eine nicht näher definierte Studie zur Behandlung Antibiotika-resistenter Bakterien, zu der keine weiteren Informationen vorliegen. 2008 wurde eine Phase-1-Studie mit dem Phagencocktail WPP-201 am *Southwestern Regional Wound Care Center* in Lubbock, Texas, erfolgreich beendet. Die Studie, die unter Mitwirkung eines Anteilseigners des amerikanischen Unternehmens Intralytix durchgeführt wurde, untersuchte die Sicherheit eines Phagencocktails bei der Behandlung venöser Ulzerationen am Bein [12]. Eine Phase-2-Studie, in der die Effektivität des Cocktails hätte evaluiert werden müssen, blieb anschließend jedoch aus.

Im August 2016 beendete Armat Pharmaceuticals (früher AmphiPhi Biosciences) eine Phase-1-Sicherheits- und Dosiseskala-tions-Studie, deren Resultate nicht veröffentlicht wurden. In dieser Studie testete das Unternehmen ein topisches Phagenprä-

parat zur Behandlung von Infektionen mit *Staphylococcus aureus* an gesunden Probanden mit intakter Haut. Es folgten zwei „Härtefall“-Einsätze des nicht-zugelassenen Präparats an Patienten, die ansonsten „austherapiert“ waren [13, 14]. Nach Angaben der Firma befindet sich derzeit auch ein Präparat gegen respiratorische Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* in präklinischer Testung [15].

Intralytix Inc. aus dem amerikanischen Columbia rekrutiert zurzeit Probanden für eine Phase-1/2a-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit ihres Präparates EcoActive gegen einen bestimmten pathogenen *E.-coli*-Typ in Patienten mit Morbus Crohn zeigen soll. Weiterhin steht die „PhagoPied“-Studie des „PhagoBurn“-Sponsors Pherecydes Pharma in den Startlöchern, die die Wirksamkeit eines Pha-

gencocktails gegen Infektionen und Ulzeration des Fußes bei Diabetikern untersuchen soll.

Dabei fällt auf, dass die durchgeführten oder unmittelbar geplanten Studien sowohl den Erreger als auch die Indikation stark eingrenzen und in der Regel noch in der ersten klinischen Phase stecken. Es ist auch augenfällig, dass sich unter den beteiligten Firmen kein großer Pharmakonzern befindet.

Wer stürzt sich rein?

So scheint es, als sei das Vorantreiben der Phagentherapie derzeit noch die Aufgabe öffentlicher Institute und Krankenhäuser sowie kleiner bis mittlerer Unternehmen. PhagoMed beispielsweise plant ab 2021 eine klinische Studie mit ihrem gegen *Staphylococcus aureus* entwickelten Phagencocktail PM-398. Das Präparat soll bei Implantat-Infektionen eingesetzt werden.

Die Deutsche Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig ist derzeit in zwei Projekte zur Phagentherapie involviert. Zusammen mit dem Bundeswehrkrankenhaus Berlin und dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) in Hannover arbeiten die Braunschweiger an „PhagoFlow“, das durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördert wird. „PhagoFlow“ soll sich vor allem mit der magistralen, also ärztlich verordneten Herstellung von individuell auf den Patienten zugeschnittenen Phagenpräparaten beschäftigen. Für das zweite Projekt „Phage4Cure“ kooperiert das DSMZ ebenfalls mit dem ITEM und der Charité Berlin. Das Projekt hat zum Ziel, ein inhalatives Phagenmittel zur Behandlung von Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* zu entwickeln und wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt.

Es ist also nicht nur auf der regulatorischen Ebene einiges in Bewegung. Zudem muss festgehalten werden, dass bei keiner der bisher durchgeführten Studien Nebenwirkungen beobachtet wurden. Als nächstes gilt es also, vor allem Herstellungsprozesse und Studiendesigns zu optimieren, um eine repräsentative Bewertung von Phagen als neue Wirkstoffklasse zu gewährleisten. Akteure aus Forschung, Unternehmen und Behörden befinden sich in kontinuierlichem Dialog und äußern sich zuversichtlich, dass Bakteriophagen langfristig eine echte Alternative zu Antibiotika darstellen und zumindest deren Verbrauch reduzieren können.

Vielleicht helfen die kleinen „Bakterienpieker“ ja bald tatsächlich, die Schreckensvision eines „post-antibiotischen Zeitalters“ abzuwenden.

Tobias Ludwig



In Georgien gibt's Phagencocktails als Medikament zu kaufen.

de ebenfalls vorzeitig beendet, da das getestete Präparat, bestehend aus dem *Escherichia coli*-Phagen T4, keine besseren Resultate als die Standardtherapie zeigte.

Neben der Instabilität der Phagenlösungen schienen hier aber auch andere Faktoren eine Rolle zu spielen. So ging man davon aus, dass ein bestimmter *E.-coli*-Subtyp, Enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC), in den meisten Fällen ursächlich für die Durchfallerkrankung sei. Es stellte sich aber heraus, dass nur bei sechzig Prozent der Probanden überhaupt ETEC im Stuhl nachgewiesen werden konnte – und dass der Nachweis nicht automatisch hieß, dass der Keim auch ursächlich für die Erkrankung war. Zudem lag der Erreger in derart niedrigen Konzentrationen vor, dass er keine adäquate Vermehrung des Phagen zuließ.

Einzelnachweise

[1] Cassini, A. et al.; *Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis.* *Lancet Infect. Dis.* 19: 56-66 (2019).

[2] Baars, C. & Lambrecht, O.; *Pharmaceutical companies pulling out of antibiotic research.* *NDR Investigativ:* <https://www.tagesschau.de/investigativ/ndr/antibiotika-pharmakonzerne-163.html> (Besucht: 12. Okt. 2019)

[3] *Kurz informiert.* *Dtsch. Ärztebl.* 114: xvi-xvi (2017).

[4] *Seres Therapeutics – Clinical Trials Overview.* <https://www.serestherapeutics.com/clinical-trials/overview> (Besucht: 12. September 2019)

[5] *Study of a Candidate Clostridium Difficile Toxoid Vaccine in Subjects at Risk for C. Difficile Infection.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01887912> (Besucht: 12. Sep. 2019)

[6] Twort, F. W.; *An Investigation on the Nature of Ultra-Microscopic Viruses.* *Lancet* 186, 1241–1243 (1915).

[7] D'Hérelle, F.; *On an invisible microbe antagonistic to dysentery bacilli.* *Comptes Rendus Acad. des Sci.* 165: 373-75 (1917).

[8] Fruciano, E.; *Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West.* *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 18: 19-26 (2007).

[9] Sulakvelidze, A. & Alavidze, Z.; *Bacteriophage Therapy – A Mini Review.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 649-59 (2001).

[10] Jault, P. et al.; *Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial.* *Lancet Infect. Dis.* 19: 35-45 (2019).

[11] Sarker, S. A. et al.; *Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two*

Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBio-Medicine* 4: 124-37 (2016).

[12] Rhoads, D. D. et al.; *Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial.* *J. Wound Care* 18: 237-43 (2009).

[13] *Individual Patient Expanded Access for AB-SA01, an Investigational Anti-Staphylococcus Aureus Bacteriophage Therapeutic.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395769?term=armata&rank=1> (Besucht: 19. Sep. 2019)

[14] *Individual Patient Expanded Access for AB-PA01, an Investigational Anti-Pseudomonas Aeruginosa Bacteriophage Therapeutic.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395743?term=armata&rank=2> (Besucht: 19. Sep. 2019)

[15] *Ascending Dose Study of the Safety of AB-SA01 When Topically Applied to Intact Skin of Healthy Adults.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02757755?term=armata&rank=6> (Besucht: 19. Sep. 2019)



INTEGRA

SIE SIND DOCH KEIN ROBOTER...

**BEFREIEN SIE SICH VOM
ROUTINE-PIPETTIEREN**



ASSIST PLUS automatisiert Mehrkanalpipetten

Automatische Verdünnungsreihen, Reagenzzugaben und Probenumformattierungen sind damit für jedes Labor **erschwinglich**. Kompatibel mit INTEGRAs elektronischen 4- bis 16-Kanalpipetten, liefert konsistente Pipettierergebnisse und entlastet Ihre Hände.



VIAFLO - elektronische Pipetten



VOYAGER - Pipetten mit einstellbarem Spitzenabstand

www.integra-biosciences.com



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (24)

Warum trauen WIR dem Weltklimarat, die Klimaskeptiker aber nicht?

Um der derzeitigen Wissenschaftskepsis entgegenzutreten, müssen die Wissenschaftler vor der eigenen Haustür kehren. Allerdings ganz anders, als viele denken.

Es steht schlecht um die gesellschaftliche Akzeptanz unserer täglichen Arbeit als Wissenschaftler. Die Mehrheit der US-Bevölkerung erklärt Evolution nicht mit Darwin, sondern mit der heiligen Schrift. Die Masern sind weltweit wieder im Kommen, weil Impfgegner eine Verschwörung der Pharmaindustrie wittern, die Kinder zu Autisten macht. Ein substantieller Anteil der Bevölkerung hält den Klimawandel nicht für vom Menschen verursacht – sondern für Hysterie, die interessierte Wissenschaftler aus Wichtigtuerei sowie Konkurrenz um Fördermittel schüren. Homöopathen behandeln Krankheiten mit Zuckerkügelchen, und die Kassen – also wir – müssen dafür zahlen.

Ein populäres Rezept gegen diese zunehmende Ablehnung relevanter Ergebnisse aus der Wissenschaft ist *mehr* und *bessere* Vermittlung von Wissen in Schule und Medien. Angeregt durch einen Vortrag des prominenten amerikanischen Wissenschaftssoziologen und -historikers Steven Shapin erlaube ich mir, hieran zu zweifeln. Denn der Kern des Problems liegt keineswegs am so naheliegenden, aber dennoch falschen Befund einer Krise in der Akzeptanz von Wissenschaft und deren Wahrheiten. In der Kritik steht nämlich nicht die Wissenschaft – sondern vielmehr Institutionen, Autoritäten und Eliten.

Den Kritikern passen konkrete Ergebnisse und Handlungsempfehlungen der Wissenschaft nicht. Die Wissenschaft und ihre Methode bleiben hingegen verschont. Ihre Argumente tragen sie sogar im Namen von gerade durch uns hochgehaltenen Wissenschaftsnormen vor: Skeptizismus und Unabhängigkeit von erkenntnisschädlichen Interessen. Die Kritiker sind skeptisch und reklamieren das wissenschaftliche Prinzip der Falsifikation für sich. Sie bedienen sich dabei Statistiken, Zahlen und Ergebnissen von alternativen „Exper-

ten“. Und zu alledem treten sie häufig wie radikalisierte, „bessere“ Wissenschaftler auf, die dem Mainstream den Verrat der eigenen Ideale vorwerfen.

Neben der „Wissenschaftlichkeit“ in der Argumentation ist auffällig, dass die Liste der angezweifelte Befunde relativ kurz ist. Der in der Schule gelehrt Kanon der Wissenschaften, also die Lehrbuch-Wissenschaft, ist nicht in der Schusslinie. Newton, Maxwell, Einstein – kein Problem. Auch die Fördergeber, wie die DFG, oder die wissenschaftliche Methode kommen nicht schlecht weg – sondern gar nicht vor.

Warum aber dann Ablehnung von Evolutionstheorie? Weil die Wissenschaft hier der Religion ganz grundsätzlich widerspricht! Warum Impfgegnerschaft? Weil sich Eltern ernste Sorgen um ihre Jüngsten machen! Warum Klimawandel? Weil die Leute nicht ihren Lebensstil ändern wollen, sondern lieber weiter SUV fahren und mit dem Flieger nach Mallorca jetten! Warum Homöopathie? Weil die klassische Medizin ihnen oft nicht hilft und manchmal sogar schadet!

»Die Wissenschaft hat ihre Unschuld verloren.«

Es geht den Kritikern nicht um wissenschaftliche „Wahrheit“. Es geht um ganz konkrete Dinge, die ihnen nicht passen – die aber im Namen der Wissenschaft verordnet werden.

Das Problem ist folglich nicht wissenschaftliche Ignoranz, wie häufig behauptet wird. Natürlich herrscht auch Ignoranz bezüglich wissenschaftlicher Ergebnisse und Theorien – von Aberration bis Zellzyklus. Aber hier wird es so richtig interessant: Denn wir, die Wissenschaftler des Mainstream, akzeptieren den anthropogenen Ursprung des Klimawandels und die Evolutionstheorie eben *nicht* deshalb, weil wir die Wissenschaft dahinter verstehen.

Greta Thunberg ist keine Expertin in der Modellierung komplexer Systeme. Ebenso ist unser generelles Verständnis wissenschaftlicher Ergebnisse meist rudimentär bis ober-

flächlich. Oder würden Sie behaupten, die Modelle der Klimatologen zu kennen und deren wissenschaftliche Korrektheit beurteilen zu können? Könnten Sie erklären, wie ein Chip in Ihrem Handy funktioniert? Verstehen Sie die Grundlagen der allgemeinen Relativitätstheorie? Vermutlich nein. Ist auch gar nicht nötig. Weder um sich in Sachen Klimawandel zu positionieren, noch um ein Handy zu benutzen.

Mit welchen Argumenten beharren wir dann aber auf der Rolle des Menschen beim Klimawandel? Oder auf Darwins Theorie? Unsere Argumente gründen sich fast ausschließlich auf wissenschaftliche Autorität. Es ist eine Form von sozialem Wissen: Wir vertrauen den Spezialisten des Weltklimarats IPCC, den CERN-Physikern, den Virologen des Robert-Koch-Instituts *et cetera*. Das sind Leute wie wir, wir sind Teil derselben Wissenschaftskultur. Wir kennen die

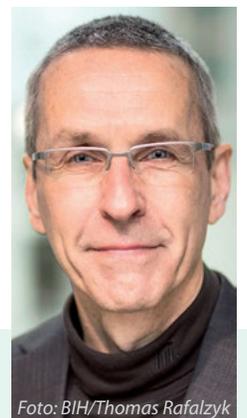


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

Strukturen, in denen sie ihre Ergebnisse erheben, veröffentlichen, diskutieren und letztendlich akzeptieren. Wir wissen, wem wir (ver)trauen können – und wem nicht.

Wir gehen dabei alles andere als demokratisch vor. Diese Art Wissen ist von uns durch Sozialisierung innerhalb des Wissenschaftsbetriebes über längere Zeit erworben – und häufig ist es implizites Wissen, das sich kaum operationalisieren lässt. Es ist vom Wesen her elitär – denn letztlich haben wir gut begründete Vorurteile und berufen uns dabei auf wissenschaftliche Autorität(en).

Die Skeptiker sind deshalb auch nicht Kritiker der Wissenschaft, sondern vielmehr von wissenschaftlicher Autorität und insbesondere von uns als elitärer gesellschaftlicher Gruppe. Sie halten Wissenschaft für korrumpiert, sofern sie Ergebnisse betrifft, die ihnen nicht in den Kram passen. Von der Politik, von der Wirtschaft und/oder von persönlichen Interessen. Insofern unser soziales Wissen also elitär ist, werden wir zur Zielscheibe rechter Elitenkritik. Diese ist im übrigen selbst elitär, denn sie hält uns das „Wissen“ alternativer „Experten“ entgegen.

Wie konnte es soweit kommen?

Die Pioniere der Wissenschaft, wie wir sie heute betreiben – die Galileis, Boyles und Newtons –, waren „Gentleman Scientists“. Sie finanzierten sich selbst, oder forschten unter adliger Patronage. Sie waren dadurch unabhängig und nur der wissenschaftlichen Wahrheit verpflichtet. Ihre Wissenschaft war, abgesehen vom Zweck des Erkenntnisgewinns, komplett „desinteressiert“. Sie hatten keinen gesellschaftlichen Auftrag und beriefen sich nicht auf Politik, Geschäft oder Gesellschaft.

Diese Zeiten sind längst vorbei. Ein Meilenstein war zum Beispiel das *Manhattan Project* zur kriegerischen Nutzung der Kernenergie. Oder der *Bayh-Dole Act*, mit dem den US-Universitäten die Monetisierung der Erfindungen ihrer Wissenschaftler nicht nur ermöglicht, sondern ins Stammbuch geschrieben wurde. Wissenschaft hat komplett ihre Unschuld verloren, weil sie, selbst an den Universitäten, voll integriert ist in die „Institutionen“ – in Geschäft, Politik, Militär,...

In weiten Teilen der Wissenschaft müssen wir, um Fördermittel zu erhalten, vorab den unmittelbaren Nutzen, die Anwendbarkeit und

die Verwertbarkeit unserer Ergebnisse betonen. Wir begründen unsere eigene Wichtigkeit (und damit die Forderung nach Förderung) mit dem Dienst an den Institutionen. Der Preis, den wir hierfür zahlen, ist, dass Kritik an den Institutionen automatisch Kritik an der Wissenschaft mit sich bringt. Frei nach der Logik: Wenn die Politik lügt, und wenn Konzerne lügen – dann lügt auch die Wissenschaft.

Dazu kommt, dass die Wissenschaft selbst ihr Scherflein zu diesem Vertrauensverlust beiträgt. Wissenschaftsskandale, plagiierte Doktorarbeiten, Reproduzierbarkeitskrise, fragwürdige Anreizsysteme und so weiter sind Gegenstand öffentlicher Beobachtung und Missfallens. All dies schürt Zweifel an einer nur dem Erkenntnisgewinn verschriebenen Profession. Denn wenn sie schummeln und falschen Götzen dienen – belegt dies nicht, dass man Wissenschaftlern (nicht der Wissenschaft, wohl gemerkt!) nicht trauen kann?

»Mehr Betonung auf Erkenntnisgewinn.«

All das bedeutet: Wissenschaftsskeptiker werden *nicht* durch mehr „Wissenschaft“ bekehrt.

Auch die Eindämmung von Falschinformation in den sozialen Netzen scheint mir wenig geeignet. Es gibt eine Menge Evidenz dafür, dass die Polarisierung und Radikalisierung in den sozialen Medien eine Folge, und nicht die Ursache des Schlamassels ist. Obskuranter treiben sich auf Seiten für Verschwörungstheoretiker um, weil sie dort die Inhalte finden, nach denen sie suchen. Impfgegner informieren sich auf Anti-Vax-Seiten, weil sich dort die Argumente gegen das Impfen finden.

Es ist einfacher geworden, sich Gehör zu verschaffen – wozu man allerdings erstmal eine Botschaft braucht, die man verbreiten möchte. Es ist auch einfacher geworden, Informationen zu finden, die man vom Mainstream und dessen Publikationsmechanismen bisher „unterdrückt“ wähnte. Im Internet sind doch aber auch alle Inhalte des Mainstreams (das heißt: der Lehrbuch-Wissenschaft) hervorragend vertreten! Wenn also irgendetwas gesichert ist, dann, dass die neuen Medien eine

größere Diversität in der Aneignung von Information ermöglichen. Die Kritiker kennen daher unsere Argumente, sie glauben uns aber nicht. Die sozialen Medien offenbaren das Problem, sie verursachen es nicht.

Was also tun?

Wie so oft ist die Diagnose einfacher als die Therapie. Die für die Wissenschaftsskepsis mitverantwortlichen Phänomene Populismus, Nationalismus und Radikalisierung am rechten Rand haben erstmal gar nichts mit Wissenschaft zu tun. Da helfen keine gestylten Aufklärungskampagnen und Wissenschaftskommunikatoren à la Hirschhausen. Wenn Wissenschaft zur Therapie überhaupt etwas beitragen kann, dann vielleicht ein Zurücknehmen des ständigen Betonens der eigenen unmittelbaren Relevanz für Geschäft und Politik. Und stattdessen mehr Betonung auf Erkenntnisgewinn. Der, sofern er robust ist, letztlich immer relevant sein wird für die Gesellschaft.

Natürlich ist auch die Vermittlung von Wissen wichtig, bei welcher Gelegenheit und in welcher Zielgruppe auch immer. Aber dies weniger in Bezug auf das unmittelbare Verständnis der komplexen Theorien und Resultate der Wissenschaft. Was ohnehin selten funktioniert und meist zu sinnentstellender Trivialisierung im Dienste der Popularisierung führt. Vielmehr sollten wir vermitteln, wie Wissenschaft ganz grundsätzlich funktioniert, welcher Mechanismen der Akzeptanz oder Widerlegung von Resultaten sie sich bedient. Dass ihre Hypothesen logisch konsistent, durch Evidenz (empirisch) belegt und falsifizierbar sein müssen. Dass ihre Ergebnisse reproduzierbar zu sein haben.

Dazu käme das Aufzeigen und Vorleben der Normen von Wissenschaft. Allgemein akzeptiert sind dies (nach Robert Merton): Kommunismus (nicht erschrecken, hier gemeint als gemeinsames geistiges Eigentum und kollektive Zusammenarbeit), Universalismus, Selbstlosigkeit sowie organisierte Skepsis. Neumodisch mit dabei: Transparenz (*Open Science*).

In all dem haben wir Wissenschaftler bei der Umsetzung noch eine Menge Hausaufgaben zu machen. Man könnte auch sagen: Wir müssen da erst noch vor der eigenen Haustüre kehren!

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

See the essential.
High-performance optical filters for
fluorescence spectroscopy

▶ AHF analysentechnik AG · Longtime & interdisciplinary expertise

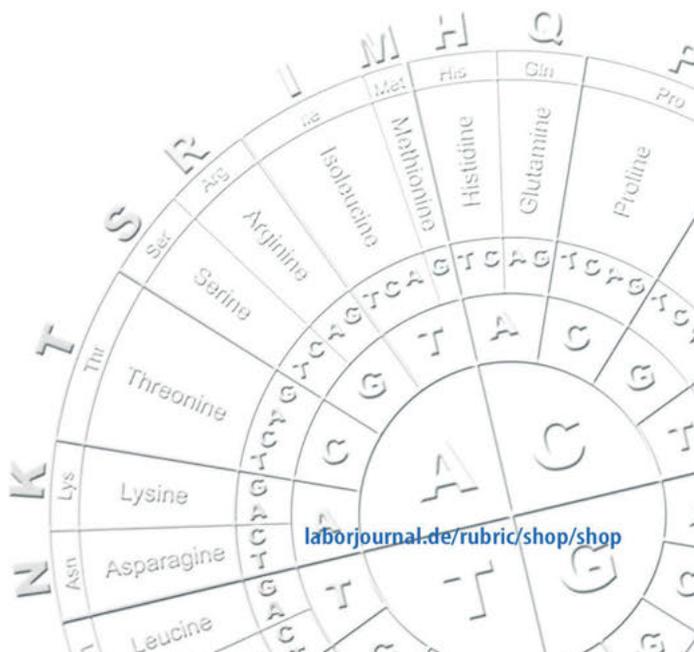
▶ www.ahf.de

Code



Dress

15,-



laborjournal.de/rubric/shop/shop



Erlebnisse einer TA

Wikipedia und ich

Fehlen Ihnen auch manchmal die Worte? Also nicht aus purer Verzweiflung, obwohl dieser Zustand auch im Labor vorkommt. Ich meine eher Wortfindungsstörungen.

Neulich stand ich meiner Kollegin gegenüber, die mich fragte: „Bei wie viel Grad machst du eigentlich die Dings... äh, du weißt, die Synthese... also vor der Aufreinigung?“ Ich hatte das Gefühl, auch bei weiteren Informationen dem Sinn der Frage nicht näher zu kommen, und war insgeheim froh, dass es auch anderen Menschen in meinem Arbeitsumfeld so geht – und nicht nur mir. Man bräuhete glatt ein Nachschlagewerk, mit dem man eben schnell mal seine Wortfindungsstörung in die Ecke treiben könnte...

Gesagt, getan – was Wikipedia kann, kann ich schon lange. Untenstehend finden Sie also eine Liste wichtiger Dinge im Laboralltag. Machen Sie sich keine Sorgen, wenn Sie mal wieder auf der Suche nach Wörtern sind und auf dem Schlauch stehen: Einfach einen Schritt zur Seite gehen und nachlesen...

Eigentlich normalerweise...

Labor: Der Raum, in dem Sie sich gerade befinden. Mit Eingangstüre, Fenstern in den Seitenwänden, Lüftung oben und Fußboden unten.

Sterilbank: Das Dings mit der sterilen Luft, in dem immer zu wenig Platz ist für die vielen Dinge, die Sie darunter stellen möchten.

Zellkulturmedium: Die Flasche im Kühlschrank, die nahezu leer ist, obwohl Sie sicher sind, dass Sie diese gestern erst frisch angesetzt haben.

Lysat: Die Flüssigkeit, in der – warum auch immer – manchmal zu wenig Protein drin ist.

Pipetten: Die langen Dinger, die eigentlich seitlich neben der Sterilbank in der dafür vorgesehenen Halterung lagern sollen. Also eigentlich...

Pipetboy: Liegt normalerweise rechts in der Sterilbank. Normalerweise. Ansonsten wird er gerade aufgeladen. Oder liegt links. Oder in der anderen Sterilbank. Oder neben dem Wasserbad. Oder jemand hat ihn gebraucht und mit ins Labor genommen. Das ist jedenfalls der, auf dem steht: „NUR für Zellkultur, NICHT mit ins Labor nehmen!“

Labordienst: Arbeitszeit, die dafür investiert wird, alle leeren Kisten wieder aufzufüllen. Ja, alle! Auch wenn Sie die gar nicht leer gemacht haben. Und ebenso, um alle fast leeren Pufferflaschen aufzufüllen. (Zur näheren Erklärung für „fast leer“ bitte weiterlesen...)

Fast leere Pufferflasche: In der Theorie eine Pufferflasche, die zumindest noch mit einem Drittel Flüssigkeit gefüllt sein sollte. In der Praxis eine Pufferflasche, in deren Inneren es staubt.

Piepende Zentrifuge: Entweder sind das Ihre Proben da drin, dann sind die fertig zentrifugiert. Oder es sind andere Proben darin, dann müssen Sie Ihre erstmal suchen. Eventuell stehen die in der Sterilbank. Sie wissen schon, das Ding mit zu wenig Platz und so. Dort wo eventuell der Pipetboy liegt. Daneben steht der leere Pipettenhalter...

Schlüsselkasten: Kleiner Kasten an der Wand im Labor, in dem Schlüssel für sämtliche Sicherheitsschränke hängen. Wenn Sie diesen aufmachen, sollten nicht nur leere Haken zu sehen sein...

Kollegen: Sind meistens unauffindbar. Man kann aber einen Post-it hinterlassen, meistens tauchen sie dann doch irgendwann wieder auf.

Sekretärin: Weiß alles.

Chef: Weiß alles, kann alles.

TA: Weiß nicht alles, kann aber (fast) alles.

Leerer Kuchenteller mit Krümeln drauf: Sie haben die Kuchenparty verpasst!

Annette Tietz



Gesucht

Weiterbildung für Labor-
mitarbeiter/-innen



..... aber nicht gefunden?

Dann testen Sie jetzt das neue Kursprogramm von Springer Campus!

Mit über 50 neuen Weiterbildungs-Kursen im Bereich Chemie, Biotechnologie, Pharma, Medizintechnik und Life Sciences.

- ▶ Kurse in deutscher und englischer Sprache
- ▶ Präsenz-, Online- und Blended-Learning-Kurse

Unternehmen können die neuen Kurse für ihre Mitarbeiter/-innen direkt bei Springer Campus buchen. Wenn Sie Mitarbeiter/-in einer Firma sind und einen Kurs belegen möchten, wenden Sie sich bitte an Ihre Personalabteilung, damit diese den Kurs bei Springer Campus für Sie buchen kann.

Ausführliche Infos unter springer-campus.de/firmenkunden

Part of **SPRINGER NATURE**

Frisch erforscht

» Viele verschiedene **Symbionten** in einem Wirt vertragen sich in der Regel nicht. Es sei denn, der Wirt ist eine Tiefseemuschel der Gattung *Bathymodiolus*. **Rebecca Anso** und **Nicole Dubilier** vom Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie in **Bremen** sowie **Jillian Petersen** von der Universität **Wien** fanden in einzelnen Exemplaren bis zu 16 verschiedene Bakterienstämme, die ihren Wirt auf verschiedene Weise bei seinem Leben in heißen Quellen unterstützen: Einige wandeln Stoffe in Nahrung um, andere wehren Viren oder Parasiten ab. Die Muscheln scheinen sich mit dieser Gastfreundschaft eine besondere Flexibilität gegenüber Umweltveränderungen einzukaufen – ohne selber viel zu zahlen: Sie ernähren ihre Gäste nicht aus eigenen Ressourcen, sondern sorgen lediglich dafür, dass sie in den heißen Tiefseequellen nahe ihrer eigenen Futterquellen leben können. Die Bakterien müssen daher nicht um ihren Wirt konkurrieren – und können friedlich in ihm koexistieren. (Nat. Microbiol., doi: 10.1038/s41564-019-0572-9)

» Seit vierzig Jahren kennt man **Ankyrin Repeats** als Strukturelemente unzähliger Proteine – was sie tun, blieb jedoch bislang verborgen. **Britta Qualmann**, **Michael Kessel** und ihre Kollegen von der Universität **Jena** sind einer Antwort näher gekommen: Durch Zusammenlagern zu keilartigen Strukturen zwingt das Ankyrin-Repeat-Protein **Ankycorbin** die gebundene Zellmembran zur Krümmung. Vor allem auswachsende Nervenzellen scheinen diesen Prozess zwingend zu brauchen: Ohne **Ankycorbin** blieben deren Dendriten unterentwickelt. (Nat. Cell Biol. 21: 1191-1205)

» Erstmals beschrieb ein Team um **Jörn Petersen** vom Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in **Braunschweig** samt Kollegen vom **Karlsruhe Institute of Technology (KIT)** den natürlichen **horizontalen Gentransfer** eines Plasmids über Artgrenzen hinweg: Das Plasmid **pLA6_12** kommt identisch in drei marinen *Roseobacter*-Arten vor und erhöht deren Resistenz gegen hochgiftiges Chromat um das Zwanzigfache. Ein echter Selektionsvorteil! (PNAS, doi: 10.1073/pnas.1905878116) -RN-

Mannheim / Hohenheim

Einfluss der Gene falsch berechnet

Was haben Körpergröße und Krankheitsanfälligkeit mit Trockenheitsresistenz von Nutzpflanzen oder der Milchleistung einer Kuh gemeinsam? Wie nahezu alle Merkmale hängen auch diese sowohl von umweltbedingten wie auch von genetischen Faktoren ab; mal schlagen bei deren unterschiedlicher Ausprägung erstere stärker durch, mal letztere.

Quantitative Berechnungen, wie hoch der genetische Anteil an der Ausprägung gewisser Merkmale ist, gehören demnach oft zur Pflicht des guten Forschers. Leider haben sie dabei nach Erkenntnissen der Stochastiker **Nicholas Schreck** und **Martin Schlather** von der Universität Mannheim sowie des Biostatistikers **Hans-Peter Piepho** von der Universität Hohenheim in den meisten Fällen systematische Fehler gemacht. Vor allem hätten sie das sogenannte Kopplungsungleichgewicht (*Linkage Disequilibrium*) von Genen und genomischen Markern sträflich vernachlässigt (Genetics 213(2): 379-94).

Die drei Mathematiker meckern jedoch nicht nur, sondern entwickelten umgehend eine neue Berechnungsmethode, die den Einfluss des Kopplungsungleichgewichts mit be-

rücksichtigt. Und tatsächlich errechneten sie damit zum Teil deutlich andere Werte für den genetischen Anteil an der Ausprägung bestimmter Merkmale als diejenigen, die entsprechend mit bisherigen mathematischen Methoden bestimmt worden waren.

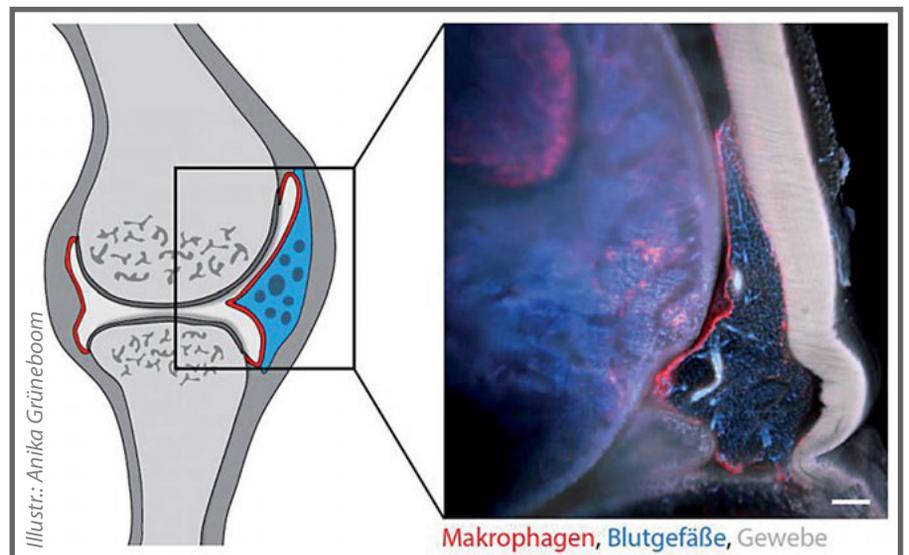
Die bisweilen enormen Abweichungen spiegeln indes keineswegs nur ein rein akademisches Problem. Vielmehr könnten die Erkenntnisse die Behandlung von Krankheiten sowie Selektionsentscheidungen in Pflanzen- und Tierzucht auch ganz praktisch beeinflussen. „Möglicherweise haben Landwirte, die auf die bisherige Methode setzten, Pflanzen nicht optimal gezüchtet oder Tiere nicht bestmöglich behandelt“, erklärt Studienleiter **Nicholas Schreck**. Beispielsweise sei denkbar, dass Landwirte aufgrund der alten Ergebnisse eben nicht die resistentesten Nutzpflanzen-Sorten auswählten – oder eben nicht den bestgeeigneten Bullen zur Zucht milchstarker Kühe ranließen.

Nachrechnen scheint daher angesagt – vor allem dort, wo die Werte eine Rolle für medizinische Behandlungen spielen. Die drei Autoren dieser Studie sind schon dabei.

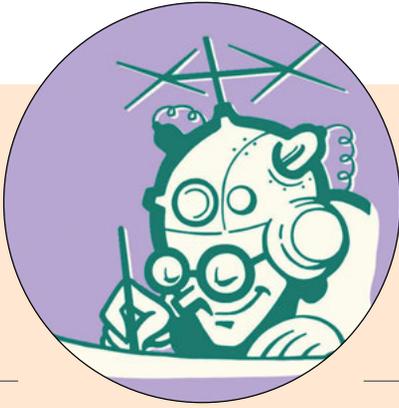
Ralf Neumann

Erlangen-Nürnberg

Membran-bildende Makrophagen



Als Fresszellen des Immunsystems eliminieren Makrophagen Krankheitserreger und andere körperfremde Strukturen. Werden sie jedoch im Rahmen von chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen fehlgesteuert, greifen sie fatalerweise körpereigene Zellen an und verstärken die Entzündungssymptome. So weit, so bekannt. Völlig neu dagegen, was ein Team um **Gerhard Krönke** von der Uniklinik Erlangen jetzt im Knie vorfand: Entlang der Gelenk-Innenhaut, der Synovialmembran, bildet eine bestimmte Makrophagen-Population einen fest geschlossenen Schutzmantel, der das Gelenk vom umliegenden Gewebe isoliert; bei Gelenk-Entzündungen hingegen ist diese Makrophagen-Barriere stark geschädigt (Nature 572: 670-75). Demnach scheinen Fresszellen bei Gelenk-Entzündungen nicht nur „böse“ Buben zu sein. -RN-



Schöne Biologie Theorien und Todesküsse

Wie gehen Bioforscher eigentlich mit ihren Theorien um? Oder besser: *Wie sollten* sie mit ihnen umgehen? Machen wir vor einem konkreten Beispiel einen theoretischen Exkurs:

Theorien entwickeln Forscher aus Beobachtungen. Das beste Beispiel sind Darwins jahrelangen Beobachtungen auf den Galapagos-Inseln, und wie sie schließlich in seine Evolutionstheorie mündeten. Wie jede Theorie bleibt jedoch auch diese auf gewisse Art stets vorläufig. Denn generell gilt: Ganz egal, ob rein spekulativ oder umfassend getestet – rein wissenschaftlich gesehen bleibt eine Theorie immer eine Theorie.

Der Begriff „Theorie“ hat in der Wissenschaft folglich eine fundamental andere Bedeutung als im Alltag, wo eine *Theorie* meist irgendwann zur *Tatsache* wird. In der Wissenschaft nicht. Sogar eine Aussage wie „Alle Zebras haben Streifen“, die sich auf unzählige eindeutige Beobachtungen stützt, beschreibt streng wissenschaftstheoretisch dennoch keine Tatsache, sondern eine Theorie. Wir könnten schließlich doch eines Tages Zebras ohne Streifen entdecken.

Daraus folgt, dass wissenschaftliche Theorien stets testbar bleiben (jedes neu beobachtete Zebra ist ein Test) – und somit auch potenziell falsifizierbar. Tatsächlich kommt es auf diese Weise viel öfter vor, als manchem Forscher lieb ist, dass sich ein wissenschaftliches Bild von einem Teil der Welt am Ende als falsch herausstellt. Aber immerhin gibt uns eine solche Wissenschaft die Chance, herauszufinden, *dass* es falsch ist und zu einem anderen Bild zu wechseln.

Was heißt das nun für den Forscher? Natürlich verbringt kaum einer seine Zeit unablässig damit, darüber nachzudenken, wie er seine eigenen Theorien möglichst falsifizieren könnte. Wichtig ist jedoch die grundsätzliche Haltung, die daraus resultiert: In einer *idealen* Welt sollte ein Wissenschaftler stets dazu bereit sein, bei klar negativen Testergebnissen auch seiner allerliebsten Theorie den Todeskuss zu geben.

Ob Forscher dies in der *realen* Welt allerdings tatsächlich derart vorbehaltlos tun – dazu könnte sich gerade eine interessante „Feldstudie“ anbahnen...

Ort des Geschehens ist die lange etablierte Neurotrophin-Theorie. Diese geht aus von der Beobachtung, dass etwa die Hälfte aller sich entwickelnden Nervenzellen während Embryonalentwicklung und Postnatalphase den Zelltod sterben. Ab den 1950ern wurde dann klar, dass das jeweilige Zielgewebe gewisse neurotrophe Faktoren aussendet, um die jungen Neuronen in der Nähe zum Wachstum anzuregen und somit zu sich zu locken. Jedoch wächst immer nur ein Teil der Nervenzellen weiter – der andere stirbt ab.

Die Neurotrophin-Theorie besagt jetzt, dass die begrenzte Menge an neurotrophen Faktoren den Flaschenhals bildet: Diejenigen Nervenzellen, die genug davon binden können, kommen durch – die anderen eben nicht. So weit, so gut; und so weit auch (noch) nicht falsifiziert.

Die Neurotrophin-Theorie geht jedoch noch weiter – und sagt, dass in diesem Prozess die letztlich überlebenden Nervenzellen rein zufällig ausgewählt werden. Und genau da liegt jetzt das Problem. Erstmals analysierten Forscher weniger die *Umgebung* junger Neuronen im peripheren Nervensystem, sondern untersuchten die Zellen *selbst*. Und siehe da: Diejenigen Neuronen, die sich nachfolgend weiterentwickelten, wiesen ein deutlich anderes Genaktivitäts-Profil auf als diejenigen, die später abstarben (*Nat. Commun.* 10: 4137). Die Jung-Neuronen, so die Autoren, zeigen mit diesem Profil bessere Fitness hinsichtlich Wachstum und Synapsenbildung an – und verschaffen sich so einen klaren Vorteil im Wettbewerb um die wegweisenden Neurotrophine. Eine rein zufällige Auswahl sieht anders aus.

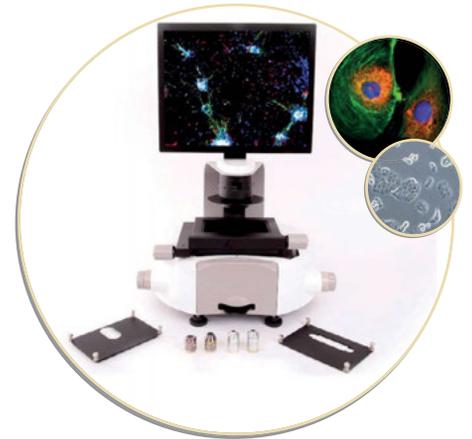
Ob die Neuro-Kollegen diesem Teil der Neurotrophin-Theorie daher jetzt den Todeskuss verpassen? Wie gesagt: Feldstudie...

Ralf Neumann

LOOKING AT CELLS

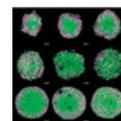
www.looking-at-cells.com

inCellis
Smart Cell Imaging System



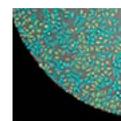
- Extra user friendly interface & touch screen
- Three clicks to publication quality
- Unique low light CMOS colour sensor
- Embedded cell culture applications
- Proliferation, cell counting, transfection efficiency, ...

More Advanced Image based Cell Analytics
manufactured by Technology Leaders
from the US, Japan and Europe:



**CQ1 Confocal Imaging
Cytometer** – 3D imaging
benchmark for your benchtop

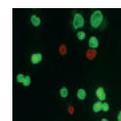
by Yokogawa Electric Corporation



**Celigo Imaging
Cytometer**

Every cell, every well

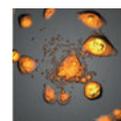
by Nexcelom Biosciences LLC



Cellometer®

The art of cell counting

by Nexcelom Biosciences LLC



HoloMonitor M4
Holographic Label Free
Cytometry

by PHI AB

CENiBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

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

Her mit den Klonen!

BERLIN: In der Natur gibt es eine Vielzahl sich ungeschlechtlich fortpflanzender Wirbeltiere – ins Labor haben sie es allerdings noch nicht so richtig geschafft. Und das, obwohl Forscher mit klonalen Tiermodellen spannende ökologische und evolutionsbiologische Fragen beantworten können.

Das *Danish Twin Registry* ist eines der ältesten Zwillingsregister der Welt. Damals lediglich zur Untersuchung von Krebskrankungen gegründet beziehen heute auch andere Disziplinen der Lebenswissenschaften Informationen aus der dänischen Datenbank. Etwa Genetiker und Entwicklungsbiologen, die durch Zwillingsstudien die Möglichkeit erhalten, grundlegende Mechanismen rund um das menschliche Genom zu verstehen.

Für Ökologen und Evolutionsbiologen sind derweil Klonstudien in Tieren äußerst spannend. Durch die genetische Identität können die Forscher studieren, wie sich Genetik und Umwelt auf den Phänotyp auswirken – sowohl auf molekularer Ebene als auch beim Verhalten der Tiere. Während unter den wirbellosen Tieren wie Insekten oder Nematoden die ungeschlechtliche Vermehrung gängiger ist, setzen die meisten Wirbeltiere auf sexuelle Reproduktion. Dank molekularer Methoden ist es dennoch möglich, isogene Linien, also genetisch nahezu gleiche Individuen, oder Klone von Maus, Ratte oder Frosch künstlich zu erzeugen.

Doch Ökologen und Evolutionsforscher verschmähen die gentechnisch produzierten Doppelgänger eisern. Der Grund: Der Genotyp der erzeugten Tiere ist kein Produkt natürlicher Selektion und ihre ökologische Relevanz und die Generalisierbarkeit der exprimierten Phänotypen sind deshalb fragwürdig.

Jens Krause vom Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei (IGB) und der Humboldt-Universität in Berlin hat Anfang dieses Jahres gemeinsam mit vier weiteren Autoren das Problem in einer Publikation angesprochen und eine recht simple Lösung vorgeschlagen: Warum auf gentechnisch erzeugte Tiermodelle zurückgreifen, wenn die Natur eine Vielzahl klonaler Organismen für die Forschung bereitstellt (*Nat. Ecol. Evol.* 3: 161-9)? „Circa einhundert klonale Arten gibt es unter den wechselwarmen Wirbeltieren, also Fischen, Reptilien

und Amphibien“, gibt Krause einen Überblick. Bei Säugetieren hingegen sind bislang keine Vertreter bekannt, die sich ungeschlechtlich fortpflanzen.

Kuriose Fortpflanzung

Wie sich klonale Organismen vermehren, ist äußerst divers. Der Amazonenkärpfling (*Poecilia formosa*) beispielsweise setzt auf recht kuriose Art Nachkommen in die Welt, wie Krause verrät: „Der Amazonenkärpfling, den wir auch im Labor halten, ist durch die Hybridisierung zweier unterschiedlicher Arten entstanden. Die Hybridart besteht nur aus Weibchen, die Eier mit ihrem eigenen kompletten Genom produzieren. Dennoch brauchen sie das Spermium eines Männchens aus der Elternart. Dieses fügt aber keine genetische Information hinzu, sondern löst lediglich die Zellteilung aus.“ Andere Beispiele für unisexuelle Organismen sind die Schienenechse *Aspidoscelis neomexicana* oder der in Europa vorkommende Teichfrosch (*Pelophylax esculentus*).

Weil es sich bei den erwähnten Tieren um Klone handelt, können Krause und seine Kollegen genetische Variation zwischen den Individuen weitestgehend ausschließen und so den Einfluss der Umwelt besser einschätzen – wenn diese überhaupt einen Einfluss hat. „Wenn ein Fisch unter konstanten Bedingungen aufwächst und er mit den anderen

Fischen genetisch identisch ist, könnte man meinen, sie müssten sich alle gleich verhalten“, so Krause. „In unterschiedlichen Experimenten haben wir allerdings gesehen, dass dies nicht der Fall ist.“ Vielmehr scheinen Zufallsergebnisse einen wichtigen Einfluss auf entwicklungsbiologische Prozesse zu haben, schlussfolgern die Forscher. „Klonstudien wie diese eignen sich hervorragend, um sehr subtile Effekte der Umwelt oder des Zufalls zu studieren, entwicklungsbiologische Prozesse anzuschauen oder epigenetische Effekte zu entdecken“, schwärmt Krause. „Mit sich sexuell fortpflanzenden Tieren hätte man durch die genetischen Unterschiede stets mehr Variation im System.“

Vom Teich in die Klinik

Doch das Team um Krause beschäftigt sich nicht nur mit dem klonalen Amazonenkärpfling, sondern auch mit einer Reihe anderer Fischarten, mit der sie Schwarmverhalten und kollektive Intelligenz untersuchen. Die Ergebnisse der Berliner Gruppe schafften es sogar bis in die Klinik. 2015 veröffentlichte Krause zusammen mit seinem IGB-Kollegen Max Wolf und weiteren Autoren einen Algorithmus zur Verbesserung der Krebsdiagnose (*PLoS One*, doi: 10.1371/journal.pone.0134269).

Angefangen hatte alles mit einer Untersuchung im Östlichen Moskitofisch (*Gambusia*



Jens Krause (3. v. r.) und sein Team im Regenwald von Trinidad bei Forschungsarbeiten zum sozialen Netzwerkverhalten von Guppies. Foto: Lysanne Snijders



Women only: Die Amazonenkärpfling-Hybridart besteht nur aus Weibchen.

Foto: David Bierbach

holbrookii; PNAS 108: 2312-5). Dieser zur Unterfamilie der Lebendgebärenden Zahnkarpfen gehörende Fisch kommt im Osten der USA und vielen subtropischen sowie tropischen Ländern vor. Wie viele andere Fische muss sich auch der Moskitofisch vor Räubern in Acht nehmen. „Stellen Sie sich vor, ein Fisch hat irgendwo Futter gefunden“, beschreibt Krause ein mögliches Szenario. „Plötzlich erscheint ein Schatten. Dieser kann entweder ein Räuber sein, der für ihn gefährlich ist, sodass er schnell verschwinden und das Futter liegen lassen muss. Oder aber es handelt sich dabei nur um ein fallendes Blatt, ihm droht keine Gefahr und er kann da bleiben.“ Diese Entscheidung ist nicht immer einfach zu treffen. Dabei kann der Fisch zwei Arten von Fehlern machen: Entweder er übersieht einen echten Räuber oder er flüchtet grundlos und verliert sein Futter. „Bei einem Arzt ist es ganz genauso“, überträgt Krause das Beispiel ins Behandlungszimmer. „Es sind die gleichen beiden Fehler: Entweder übersieht der Arzt eine Krankheit, die ich habe, oder er denkt, der Patient wäre krank, ist es aber gar nicht.“

Krause und Co. überprüften schließlich, wie die Fische mit der vermeintlichen Räuber-Situation umgingen. Das Ergebnis: Im Schwarm haben Moskitofische Entscheidungsprinzipien, mit denen sie beide Fehlerarten gleichzeitig minimieren – und zwar durch soziales Entscheiden. „Übertragen auf die Krebsdiagnose bedeutet das, Meinungen von mehreren verschiedenen Ärzten zu ein und demselben Brustkrebs-Röntgenbild einzuholen und zu verarbeiten“, erklärt Krause.

In der PLoS-One-Studie wertete die Berliner Gruppe mithilfe ihrer Ergebnisse aus der Fischstudie fast 17.000 Mammographiedaten-sätze aus und kam zu einem erstaunlichen

Schluss. Das Prinzip der kollektiven Intelligenz aus dem Fischmodell übertraf sogar die Entscheidungsgenauigkeit der leistungsstärksten Radiologen. „Wir konnten so nicht nur die Rate für die Erkennung von Krebs steigern, sondern gleichzeitig die Rate senken, mit der man fehlerhaft vermutet, dass Krebs vorliegt“, so der Verhaltensbiologe. Das Prinzip lasse sich möglicherweise auch auf andere Ja-Nein-Fragen des Lebens anwenden, meint Krause und nennt ein paar Beispiele: „Sagt jemand vor Gericht die Wahrheit oder ist in einem Gepäckstück am Flughafen, das durch eine Scanner-Maschine gelaufen ist, tatsächlich etwas Gefährliches drin? Für uns ist es sehr interessant, mehrere Probleme auf das gleiche Prinzip zurückzuführen, um dann einen neuen

Lösungsansatz zu finden.“

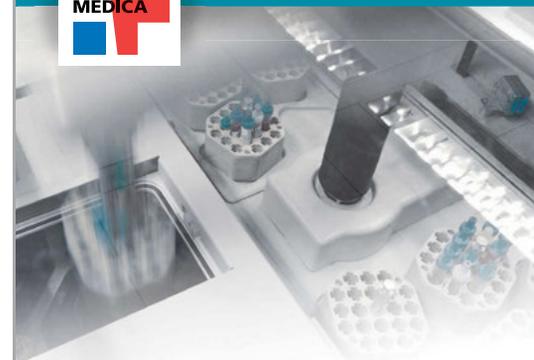
In Zukunft möchte Krause die kollektive Intelligenz weiter untersuchen. Denn es gibt noch viele ungelöste Probleme. Eins interessiert den Berliner Verhaltensbiologen ganz besonders: die Verarbeitung menschlicher Sprache. „Wie entsteht das Neue in Gesprächen zwischen Menschen, die sich austauschen. Also wie wächst man in einer Konversation über sich selbst hinaus?“ Allerdings sei die Erforschung dessen verzwickelt, weil die Informationen, welche Tiermodelle untereinander austauschen, natürlich viel einfacher sind.

Friedliche Feldforschung

Obwohl Krause *et al.* in der *Nature-Ecology-and-Evolution*-Publikation zeigen konnten, dass es noch andere interessante unisexuelle Modellorganismen für die Forschung gibt, ist er mit seinen klonalen Fischarten zufrieden und ausgelastet. „Ein neues Studiensystem einzuführen, ist nicht einfach. Ich hatte eine Zeit lang mit dem unisexuellen Mangroven-Killifisch [Anm. d. Red.: *Kryptolebias marmoratus*] gearbeitet, aber der war sehr schwierig, weil er sehr territorial ist. Wir bleiben wohl erstmal bei den friedlicheren Amazonenkärpflingen“, ist sich Krause sicher. Diese möchte der Verhaltensforscher zukünftig aber gerne stärker im Freiland beobachten. „Bislang machen wir mit den Kärpflingen reine Laborforschung.“ Der klonale Fisch kommt im Süden der Vereinigten Staaten und teilweise in Mittelamerika vor. Heißt also, man muss in der AG Krause ein gewisses Reisefieber mitbringen? „Ja, auf jeden Fall“, lacht der Verhaltensbiologe. „Aber das ist meist der einfache Teil. Das machen alle gerne.“

Juliet Merz

Besuchen Sie uns auf der **MEDICA** in Düsseldorf vom **18.-21.11.19 | Stand B69 | Halle 3** und entdecken Sie unsere Lösungen für...



ROBOTIC

Automatisierte Zentrifugen



INKUBATION

HettCube Inkubatoren und Kühlinkubatoren



Gefährlicher Kupfer-Zelltransport

DÜSSELDORF: Die intrazellulären Rezeptoren für das Pflanzenhormon Ethylen funktionieren nur mit eingebautem Kupfer. Um das in freier Form giftige Element durch das Cytoplasma zu schleusen, haben Pflanzen zwei Transportwege entwickelt.



Kupfer ist für Pflanzen essenziell – und doch höchst gefährlich.

Foto: iStock/abile

Die kleine, gasförmige Kohlenwasserstoffverbindung Ethylen ist eines der fünf klassischen Pflanzenhormone. Im Alltag ist das Hormon besonders dafür bekannt, von Bananen und Äpfeln als „Reifegas“ ausgeströmt zu werden und in der Obstschale unreife Früchte genießbar zu machen. Neben dem Reifeprozess reguliert Ethylen auch ganz grundlegende Prozesse wie pflanzliches Wachstum, Entwicklung und Stressanpassung. Wahrgenommen wird das Hormon über Rezeptoren in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums (ER). Dieser ungewöhnlich erscheinende Aufenthaltsort ergibt sich aus den Eigenschaften seines gasförmigen Liganden, wie Georg Groth vom Institut für Biochemische Pflanzenphysiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erläutert: „Ethylen ist hydrophob und kann sehr gut durch Membranen diffundieren. Es muss also nicht außen auf der Cytoplasmamembran von einem Rezeptor abgefangen werden.“ Eine weitere Besonderheit: Beim Ethylenrezeptor handelt es sich um einen negativen Regulator, der nur aktiv ist, solange kein Ligand gebunden ist. In diesem Zustand aktiviert er eine Kinase, die das ebenfalls in der ER-Membran befindliche EIN2-Protein phosphoryliert und dadurch stabilisiert.

Bindet Ethylen, bleibt die Phosphorylierung aus und der außerhalb der Membran liegende Teil des EIN2-Proteins wird enzymatisch

abgespalten. „Ganz verstanden ist dieser Prozess noch nicht“, gibt Groth zu. „Aber das prozessierte EIN2-Fragment wandert in den Zellkern und stabilisiert dort Transkriptionsfaktoren, die dann das Genexpressionsmuster verändern.“ Für die Bindung des Ethylens benötigt der Rezeptor monovalentes, also einwertiges Kupfer (Cu^+). Offenbar ein Trick der Natur, um die Spezifität der Bindung eines so kleinen Moleküls zu gewährleisten, wie Groth vermutet. „Von der Kupferbindestelle gibt es bisher nur ein Modell, aber wir arbeiten daran, die Struktur aufzuklären.“

Kontakt in der Membran

Die Kupferabhängigkeit ihres Ethylenrezeptors stellt die Zelle jedoch vor ein Problem. Denn Cu^+ -Ionen fördern die Bildung von gefährlichen Sauerstoffradikalen und dürfen deshalb auf keinen Fall frei im Cytoplasma vorkommen. Wie aber können sie dann nach ihrer Aufnahme an der Cytoplasmamembran zum Vorläufer des Ethylenrezeptors in der ER-Membran gelangen? Eine Lösung hierfür hat die Natur in Form von Transportproteinen gefunden, die das Kupfer direkt auf den Rezeptor übertragen, ohne dass Ionen freigesetzt werden. Den genauen Weg des Metalls durch die Pflanzenzelle haben Groth und sein Team nun zusammen mit Kollegen vom *Center for Advanced Ima-*

ging der Heinrich-Heine-Universität sowie aus Wien und Bonn aufgeklärt (*Sci. Rep.* 9: 10715).

Kupfertransporter gibt es in verschiedenen Formen. Für den Ethylenrezeptor gab es bereits Hinweise auf eine Interaktion mit der membranständigen P-Typ-ATPase RAN1. Diese gehört zu einer Gruppe von ATPasen, die Schwermetalle transportieren und unter anderem auch aus Hefen und Säugetieren bekannt sind. Die Passage durch das Cytoplasma könnten lösliche Kupferchaperone ermöglichen. „Sie heißen so, weil sie das Kupfer ummanteln und so den Transport ungefährlich machen“, erklärt der Pflanzenphysiologe den ungewöhnlichen Namen. „Die Kupferbindung erfolgt dabei koordinativ, wahrscheinlich über Thiole.“

Doch zuerst einmal untersuchten die Forscher, wo genau in der Pflanzenzelle sich RAN1 überhaupt befindet. In Zellen des Wildtabaks *Nicotiana benthamiana* konnten sie ein fluoreszierendes Fusionsprotein von RAN1 in der ER-Membran nachweisen. Die ATPase könnte dort also tatsächlich mit den Ethylenrezeptoren wechselwirken. Die beiden untersuchten Kupferchaperone der ATX1-Familie ATX1 und CCH lagen wie erwartet diffus im Cytosol verteilt vor.

Schwermetall transportierende ATPasen wie RAN1 sind in der Regel mit sechs bis acht Transmembrandomänen in der Membran ver-

Dem pflanzlichen zellulären Kupfer-Transport auf der Spur ist Georg Groth zusammen mit den Autorinnen der Scientific-Reports-Studie Lena Müller, Claudia Hoppen und Buket Uzun.

Foto: Steffen Köhler (HHU)

ankert. Entweder am C-Terminus oder seltener am N-Terminus besitzen sie eine ATX1-ähnliche Kupferbindedomäne. Wie genau RAN1 in der Membran sitzt, untersuchte Groths Team mithilfe einer Redox-sensitiven Sonde, die Mitautor Andreas Meyer vom Institut für Nutzpflanzenwissenschaften und Ressourcenschutz der Universität Bonn entwickelte. Dabei machten sich die Forscher zunutze, dass die Bedingungen im Inneren des ER oxidierend sind, im Cytoplasma dagegen vergleichsweise reduzierend.

Die Sonde basiert auf dem grün fluoreszierenden Protein (GFP) und wird jeweils einmal an den C- und einmal an den N-Terminus des Zielproteins angehängt. „Je nachdem, ob sie sich im oxidierenden oder reduzierenden Milieu befindet, fluoresziert die Sonde dann bei einer anderen Wellenlänge“, erklärt Groth das Prinzip.

RAN1 ist den Ergebnissen zufolge mit einer geraden Anzahl an Transmembrandomänen so in der Membran verankert, dass beide Enden – und damit auch die N-terminale ATX-ähnliche Kupferbindedomäne – im Cytoplasma liegen. Den Nachweis für die direkte Interaktion zwischen RAN1 und dem Ethylenrezeptor erbrachte das Forscherteam in lebenden Zellen mithilfe der Bimolekularen Fluoreszenzkomplementation, bei der die potenziellen Interaktionspartner jeweils einen Teil des gelb fluoreszierenden Proteins (YFP) tragen. Nur wenn sie sich sehr nahe kommen, werden die Teile so zusammengefügt, dass das Protein fluoreszieren kann. Da für RAN1 und ATX1 bereits aus den Hefeinteraktionsstudien eine direkte Wechselwirkung bekannt war, diente dieses Proteinpaar als Positivkontrolle. Für das zweite untersuchte lösliche Kupferchaperon CCH und zwei verschiedene Ethylenrezeptoren konnte auf diese Weise ebenfalls eine Bindung an RAN1 nachgewiesen werden. „In erster Linie interagieren dabei die cytosolische Kupferbindedomäne von RAN1 und der Transmembranteil der Ethylenrezeptoren miteinander“, so Groth.



Im Grunde hatte das Forscherteam damit die Route des Kupfers aufgeklärt: Im ersten Schritt durchquert es gebunden an die Kupferchaperone ATX1 und/oder CCH das Cytoplasma, wird an der ER-Membran auf die ATPase RAN1 übertragen und von dieser an die Ethylenrezeptoren übergeben.

Es gab jedoch aus Hefen Hinweise darauf, dass Kupfer auch an RAN1 vorbei zu den Ethylenrezeptoren gelangen könnte. Tatsächlich wechselwirkten die löslichen Kupferchaperone in der Bimolekularen Fluoreszenzkomplementation auch direkt mit den Ethylenrezeptoren, und auch hier über die Membranregion des Rezeptors. Offensichtlich gab es also wirklich eine alternative Route für den Kupfertransport.

Zwei Wege zum Ziel

Nur welcher Weg ist in der Zelle der häufigere? Dies konnten die Wissenschaftler zumindest indirekt aufklären, indem sie *in vitro* die Dissoziationskonstanten (K_D -Wert) der einzelnen Interaktionspaare und somit die Stärke ihrer Bindung ermittelten. Je stärker die Bindung, desto wichtiger sollte die entsprechende Interaktion auch *in vivo* sein. Verwendet wurden für die Versuche heterolog exprimierte und gereinigte Proteine der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana*. Dabei zeigte sich, dass die Kombinationen des „klassischen“ Wegs – also die Kupferchaperone und RAN1 sowie RAN1 und die Rezeptoren – zehnmal höhere Affinitäten zueinander hatten, als die Kupferchaperone zum Ethylenrezeptor.

Dies könnte daran liegen, dass ATX1 und CCH ausschließlich mit dem Transmembranteil des Rezeptors wechselwirkten, während RAN1 zusätzlich über seinen C-Terminus mit dem ins Cytosol ragenden Rezeptorteil interagiert, wie Groth vermutet: „Die zusätzliche Bindung der außerhalb der Membran liegenden Rezeptorbereiche macht die Bindung an RAN1 wohl stärker als die an die löslichen Kupferchaperone.“ Trotz der schwächeren Bindung konnten ATX1 und CCH aber tatsächlich Cu^+ -Ionen direkt auf den Ethylenrezeptor übertragen. Ob und unter welchen Bedingungen dieser Kurzschlussweg physiologisch bedeutsam ist, möchten Groth und sein Team bald herausfinden: „In Frage kommen Stressbedingungen, erhöhte Kupferkonzentrationen oder auch Kupfermangel.“

Da die entsprechenden Proteine stark konserviert sind, laufen die beschriebenen Kupfertransportprozesse vermutlich bei allen Pflanzen mehr oder weniger in gleicher Weise ab. Als Nächstes möchten die Pflanzenforscher nun die Struktur der Kupferbindestelle des Ethylenrezeptors und die seiner Interaktionsstellen mit den Kupfertransportproteinen aufklären. „Spannend ist auch, ob die Kupfer-Ionen direkt übergeben wird oder beispielsweise durch einen Kanal diffundiert“, blickt Groth in die Zukunft. „Und natürlich, wie der Kupfereinbau die Konformation des Rezeptors beeinflusst.“ Noch gibt es also viel zu forschen am Rezeptor eines der fundamentalsten Hormonsysteme in Pflanzen.

Larissa Tetsch



GenTegra

GenTegra® DNA and GenTegra® RNA – Active Chemical Protection

Dunn



- Protect, ship, archive DNA/RNA at ambient temperature
- In liquid form stabilized for ~100 hours at room temperature
- Dried samples can be stored at room temperature for years (DNA: up to 20 years; RNA: up to 3.5 years)
- Different precoated packages (tubes or 96- and 384-well plates)

Dunn Labortechnik GmbH · Thelenberg 6 · D-53567 Asbach · info@dunnlab.de · www.dunnlab.de

Labortechnik



Stichwort des Monats

Pathobiom

Über 100 Jahre ist es her, dass Henle und Koch ihre Postulate zum Nachweis eines Krankheitserregers aufgestellt haben. Hier und da modernisiert blieb jedoch bis heute die Vorstellung erhalten, *eine* Erkrankung werde durch *einen* Erreger hervorgerufen. Doch wie man auch in der Genetik zunehmend feststellte, dass genetisch bedingte Krankheiten selten von einem einzelnen Gendefekt verursacht werden, so hat sich auch der Horizont der Infektionskrankheiten erweitert.

Immer häufiger zeigt sich, dass nicht ein einzelner Erreger für eine Erkrankung verantwortlich ist, sondern dass die Ursache vielmehr in einem Zusammenspiel verschiedener Pathogene liegt. Diese Gemeinschaft an Wirts-assoziierten Organismen – seien es nun Bakterien, Viren, Protisten oder andere – wird von einem sogenannten „Symbiom“ zum „Pathobiom“, wenn ihre Interaktion miteinander und mit dem Wirt nachteilig für dessen Gesundheitsstatus ist. Dabei besteht durchaus die Möglichkeit, dass ein Erreger als Hauptverursacher festgemacht werden kann. Oft aber begünstigt auch hier das Zusammenspiel mit anderen Symbionten seine Infektiosität.

Fließende Übergänge

Das Mikrobiom des Menschen gerät bei vielen Erkrankungen ins Ungleichgewicht – man spricht dann von einer Dysbiose. Die Ursachen für den Übergang des Mikrobioms in ein Pathobiom sind vielfältig: Temperaturänderungen, Toxine, andere Mikroben, Resistenzen, aber auch der Ernährungs- und Fortpflanzungsstatus des Wirts oder Stressoren aus der Umwelt können eine Rolle spielen. Zeichen für eine Dysbiose ist häufig eine im Vergleich zum physiologischen Mikrobiom verringerte Diversität der besiedelnden Bakteriengemeinschaft, was die Invasion pathogener Keime begünstigen kann.

Dabei ist das Pathobiom alles andere als statisch. Seine Zusammensetzung hängt von der anatomischen Lokalisation ab und kann auch von Umweltfaktoren, beispielsweise dem Lebensraum des Wirtsorganismus, beeinflusst

sein. Auch nach dem Übergang zum Pathobiom verändert sich dieses weiter über den Erkrankungszeitraum hinweg. In diesem Szenario können durchaus auch physiologisch besiedelnde Organismen Teil des Pathobioms werden. Durch bestimmte Signale aus der Umgebung, Gentransfer mit anderen Organismen oder auch durch eine Veränderung des Zahlenverhältnisses bestimmter Spezies werden aus physiologischen plötzlich opportunistische Keime.

Ein schönes Beispiel, wie eine Erkrankung sowohl auf dem klassischen „ein-Pathogen-eine-Krankheit“-Weg als auch durch das Zusammenwirken in einem Pathobiom entstehen kann, findet sich bei der nekrotisierenden Weichteilinfektion (NSTI). Gänzlich unschön ist dabei die Krankheit an sich: Die bakterielle Infektion verläuft – bei zu später Diagnose und Therapie – immer noch in dreißig bis siebzig Prozent der Fälle tödlich. Entweder wird sie durch einen einzelnen Hauptkeim verursacht (häufig *Streptococcus pyogenes*) oder durch eine Gemeinschaft aus verschiedenen aeroben und anaeroben Bakterien. Da die Erforschung eines einzeln agierenden Krankheitserregers in der Regel einfacher ist, als das Zusammen-

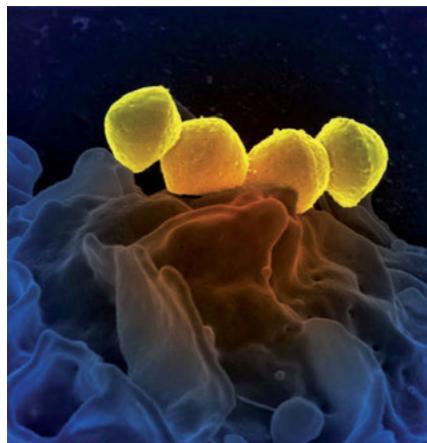
spiel mehrerer Beteiligten aufzudröseln, ist *S. pyogenes* als Krankheitsursache recht gut erforscht. Zu den polymikrobiellen Erregern gibt es hingegen wenige Daten.

Um schnellstmöglich eine zielgerichtete Therapie einzuleiten, sollte der Erreger bekannt sein. Zur besseren Charakterisierung der verschiedenen Pathomechanismen haben Mikrobiologen um Dietmar Pieper vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung die mikrobielle Gemeinschaft mittels 16S-rRNA-*Sequencing* untersucht und die Daten mit einer Transkriptionsanalyse von Wirt und Pathogenen integriert (*Nat. Commun.* 10: 3846).

Gefährliches Zusammenspiel

Während *S. pyogenes* bereits bekannte Virulenzfaktoren zeigte, stellten die Forscher fest, dass die polymikrobiellen Erreger in Abhängigkeit vom Infektionsort (zum Beispiel Extremitäten, Kopf-Hals-Region oder anogenitaler Bereich) sehr heterogen in ihrer Zusammensetzung waren. Im Vergleich mit den Streptokokken wiesen sie folglich auch eine größere Diversität an funktioneller Spezialisierung und Virulenzfaktoren auf. Interessanterweise konnten die Wissenschaftler feststellen, dass sich die Virulenzfaktoren der einzelnen Erreger funktionell ergänzten – deren Zusammenspiel könnte die Infektion vermutlich erst ermöglichen.

Doch nicht nur die Erreger an sich unterschieden sich in der Transkriptionsanalyse. Trotz ähnlicher Symptomatik reagierte das Immunsystem der Patienten anders auf die Infektion mit *S. pyogenes* als auf die mit anderen Pathogenen. Bei den Streptokokken-Infektionen erfolgte eine verstärkte Ausschüttung Interferon-abhängiger Mediatoren (CXCL9, CXCL10 und CXCL11). Dies wollen sich die Forscher nun für eine schnellere diagnostische Abklärung zunutze machen. Insgesamt zeigte sich: Trotz ähnlicher klinischer Symptome unterscheidet sich die Pathophysiologie von mono- und polymikrobieller NSTI stark und sollte deshalb möglichst gezielt diagnostiziert und therapiert werden.



Streptococcus pyogenes ist dafür bekannt, nekrotisierende Weichteilinfektionen auszulösen – doch das Bakterium muss nicht der alleinige Übeltäter sein.

Foto: NIH

Melanie Erzler



Kennen Sie ihn?

Der Code-knackende Komparse

Wie heißt es zum Brain Drain? Post-doc in den USA okay – aber bitte wieder zurückkommen. Unser Gesuchter blieb ganz drüben, auch wenn er dort bisweilen „Qualität“ vermisste.

In den Siebzigerjahren des letzten Jahrhunderts ging die noch junge Molekularbiologie auf wie ein Hefekuchen. Vor allem in den USA experimentierten sich deren Vertreter in einen regelrechten Rausch. Es war also kein Wunder, dass in dieser Goldgräber-Stimmung damals auch so manches junge Forschertalent aus deutschen Landen mit frischem Dokortitel in der Tasche den Sprung über den großen Teich machte. Und tatsächlich sollte der eine oder andere von ihnen in der Folgezeit besonders große Nuggets schürfen – und sich damit den Weg zu einer durchaus bemerkenswerten Karriere ebneten.

Zwei der bekannteren Beispiele sind die beiden späteren Max-Planck-Direktoren Peter Seeburg und Axel Ullrich. Beide gingen 1974 beziehungsweise 1975 nach Kalifornien, arbeiteten zwischendrin einige Jahre beim molekularbiologischen Pionierunternehmen Genentech und kehrten in den späteren Achtzigern auf akademische Leitungspositionen in Deutschland zurück.

Unser Gesuchter folgte den beiden 1978 nach Kalifornien und erregte dort mit seinen Resultaten bald ebenfalls einiges Aufsehen in der damals so quirligen Westcoast-Molbio-Szene. Im Gegensatz zu Seeburg und Ullrich sollte er jedoch bis zu seinem Lebensende nicht mehr in sein Heimatland zurückkehren – ein *Brain Drain* ohne *Regain*, also. Seine Karriere verlief indes ähnlich erfolgreich.

Natürlich hatte das noch keiner geahnt, als der älteste Sohn eines Bauingenieurs, statt den Familienbetrieb zu übernehmen, sich ein paar Kilometer weiter in der Nachbarstadt an der Universität einschrieb. Gerne hätte er Medizin studiert, doch scheute er damals davor

zurück, da er beim Anblick von Blut leicht in Ohnmacht fiel. So wurde es schließlich das Studium der Pharmazie, welches er durch Jobs in einer Drogerie sowie am Theater seiner Heimatstadt als nicht-singender Komparse in hunderten von Opern-Aufführungen mitfinanzierte. Dieses langjährige Mitlaufen in einem Kunstbetrieb weckte letztlich seine generelle Leidenschaft für die Künste, die zeit seines Lebens nicht mehr nachlassen sollte.



Nach einem Abstecher nach Berlin folgte die biochemische Doktorarbeit bei einem deutschen „Fettstoffwechsel“-Nobelpreisträger. Kurz zuvor hatte der Goethe-, Schiller- und Karl-May-Liebhaber noch eine Begegnung der besonderen Art: Bei einem exklusiven Meeting in Deutschlands Süden traf der Doktorand just denjenigen „Antibiotikum“-Nobelpreisträger, nach dessen Namen später ein Institut an der US-Ostküste benannt wurde, welches unser Auswanderer schließlich von 1985 bis zu seiner Emeritierung leiten sollte.

Nach seinem wissenschaftlichen Credo gefragt, antwortete er einmal: „Der Schlüssel zum Erfolg ist gar nicht mal so sehr Talent, sondern vielmehr die Qualität des Trainings und die Anleitung durch andere.“ Zumindest dies scheint in Deutschland gestimmt zu haben, denn schon vor seiner Übersiedlung in die USA konnte er als Doktorand auf zwei *Nature*-Papers zurückblicken – das eine zur Lokalisierung der Zielsequenz für die Integration von Lambda-Phagen, das andere über die Generierung von Restriktionsschnittstellen in *E. coli*.

Seinen größten Coup landete er schließlich in seinem dritten US-Jahr – und es war nicht weniger als ein methodischer Paukenschlag: Mit einem völlig neuen Prinzip des „In-Stückeschneidens-und-wieder-Zusammenpfriemeln“ revolutionierte er das Entziffern des sogenannten „Codes des Lebens“.

Als *Proof of Principle* legte er damals den kompletten Code eines Kreuzblütler-Schädlings vor – und nahm sich mit der Methode in den folgenden Jahren noch ein gutes Dutzend weiterer, vor allem pflanzlicher Organismen vor.

1991 registrierte das *Institute for Scientific Information* unseren „Code-Knacker“ schließlich als meistzitierten Wissenschaftler der 1980er Jahre. Und es ist sicher keine Übertreibung, zu behaupten, dass das gesamte Zeitalter der Genomik ohne ihn zumindest ein bisschen länger auf sich hätte warten lassen. Dies nicht zuletzt auch deshalb, weil er kein Patent auf die Methode beantragte – damit, wie er selber sagte, „es zukünftiger Forschung nicht im Wege steht“.

Erst vor wenigen Wochen starb unser „Entschlüsseler“. Er hinterlässt seine Frau Rita samt einem Sohn und drei Enkelkindern. Immer wieder war er mit ihnen ins nicht gerade nahe gelegene Quebec gefahren, um dort Kleider zu kaufen. Material und Verarbeitung seien dort einfach besser als in den USA – so wie in Deutschland, erklärte er einmal dazu.

Sein Qualitätsbewusstsein hatte er offenbar nicht nur in wissenschaftlichen Dingen von dort mitgebracht. -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 9/2019 suchten wir **Carl und Gerty Cori**. Gewonnen haben **Sophia Körner** (Leipzig) und **Martina Klutz** (Essen).

Auflösung aus LJ 10/2019:

Der „Parasito-Verhaltens-Evolutionsbiologe“ ist **Jaroslav Flegr** von der Uni Prag. Dessen Resultate, wonach eine latente *Toxoplasma-Infektion* das Verhalten des befallenen Menschen deutlich beeinflusst, werden nach wie vor kontrovers diskutiert.

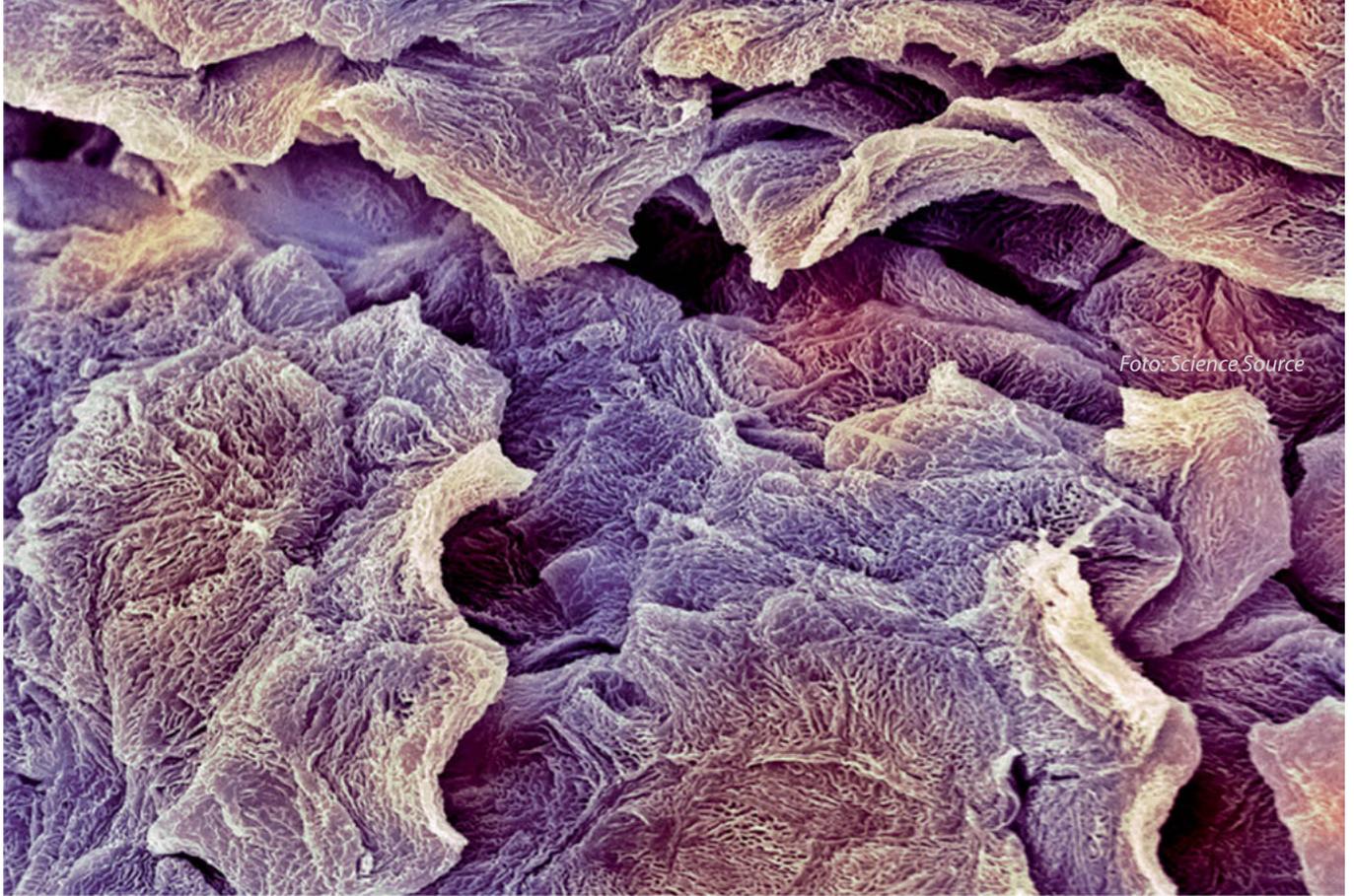


Foto: Science Source

PUBLIKATIONSANALYSE 2008-2017: HAUTFORSCHUNG

Menschliche Epidermis

Schuppenflechte, Allergien und ganz viel Melanom

Unter den Hautforschern sammeln Tumorspezialisten die meisten Zitate. So drehen sich auch die zehn meistzitierten Artikel sämtlich um Melanome. Im regionalen Hotspot Berlin stehen allerdings Allergien und Schuppenflechte im Vordergrund.

Jedes Lebewesen grenzt sich von seiner Umwelt ab. Beim Einzeller übernimmt eine Zellmembran oder eine Zellwand diese Aufgabe, wir Wirbeltiere sind da aufwendiger konstruiert: Von innen nach außen schichten sich Unterhaut, Lederhaut und schließlich die Oberhaut oder Epidermis übereinander. Die Epidermis besteht wiederum aus mehreren Lagen: Auf einer Basallamina liegen Zellen, die zeitlebens teilungsfähig bleiben. Ganz außen tragen wir eine Hornschicht aus abgestorbenen Zellen.

Schuppen der Reptilien, Federn der Vögel oder unsere Fingernägel entstehen aus der Epidermis. In der Haut sitzen zudem die Haarfollikel, und selbst unsere Zähne gehen evolutionsgeschichtlich auf Hautstrukturen zurück. Haie und Rochen tragen noch heute solche „Hautzähnchen“ oder Placoidschuppen, weshalb sich diese Tiere anfühlen wie Schmirgelpapier.

Thermoregulation durch Fell oder Federn und, bei Säugetieren, durch Schweißdrüsen, dazu Barriere gegen Wasserverlust von innen wie auch gegen unbefugte Eindringlinge von außen und natürlich mechanischer Schutz vor

Verletzungen – das sind wohl die offensichtlichsten Aufgaben der Haut. Bei unserer Publikationsanalyse steht aber weniger die Funktion der gesunden Haut im Fokus als vielmehr das, was in und auf der Haut schief laufen kann. Denn die Hautforschung ist eine stark klinisch geprägte Disziplin – jedenfalls dort, wo sie viele Zitierungen einbringt.

Immunologie inklusive

Natürlich kann gerade die Haut von Krankheitserregern befallen sein. Ganz oft aber spiegeln sich in der Haut auch Reaktionen des Immunsystems wider, deren Ursachen im wörtlichen Sinne „tiefer liegen“. Man denke an allergische Reaktionen, die sich in juckenden Hautpusteln äußern – auch wenn das Allergen gar nicht mit der Haut in Kontakt kam, sondern über Mund oder Atemwege in den Organismus gelangt ist. Bei der Schuppenflechte wiederum kommt es zu einer Autoimmunreaktion. Hier werden weitere Trigger diskutiert, von Chemikalien über Infektionen bis hin zu hormoneller Veränderung und psychischem Stress.

Klar ist also: Wenn wir nach den meistzitierten Hautforschern suchen, dann werden wir auf Allergologen und Immunologen stoßen. Allerdings rangiert in Sachen Zitierzahlen erfahrungsgemäß die Krebsforschung immer dann ganz vorne, sobald wir auf Publikationen zu einzelnen Organen und Organsystemen schauen. Die Haut bildet hier keine Ausnahme. Hinzu kommen dann noch die „Omics“-Experten und Bioinformatiker, die nach assoziierten Gen-Loci zu einzelnen Krankheitsbildern fahnden.

Nun haben Immunologen, Krebsforscher und Humangenetiker jeweils ihr eigenes Ranking. Andererseits könnte man auch die meisten Hautforscher mindestens einer dieser drei Kategorien zuordnen. Wir haben uns daher recht konsequent an unsere beiden Schlüsselkriterien gehalten: Entweder sollte ein Forscher im Analysezeitraum signifikant in Fachblättern rund um die Dermatologie publiziert haben oder aber an einer Einrichtung arbeiten, deren Bezeichnung einen klaren Bezug zur Hautforschung nahelegt. Den wenigen Grenzfällen, die uns dabei ins Netz gegangen sind, haben wir dann nochmal durch einen Blick

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

auf die relevanten Stichworte ihrer Publikationen auf den Zahn gefühlt. Auch Biografie und Selbstbeschreibung auf den Webseiten der jeweiligen Arbeitsgruppe halfen uns beim Einordnen.

So waren Andre Franke (2.) und Michael Detmar (20.) nicht auf den ersten Blick als Hautforscher zu identifizieren. Franks Interesse gilt laut seiner Instituts-Webseite am Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) der Uni Kiel der Entwicklung und Etablierung neuer Hochdurchsatzmethoden. Er analysiert Daten zur Genetik und Epigenetik verschiedener entzündlicher Erkrankungen. Aufgefallen ist uns Franke durch sein Mitwirken an zahlreichen Artikeln zur Schuppenflechte und zum atopischen Ekzem, besser bekannt als Neurodermitis. Dieses Interesse bekundet er darüber hinaus im Forscherprofil seiner Instituts-Webseite. Für uns gehört Franke daher mit ins aktuelle Ranking hinein.

Detmar wiederum forscht am Institut für Pharmazeutische Wissenschaft der ETH Zürich und ist Professor für Pharmakogenomik. Auf den ersten Blick also kein Hautforscher – zumal Detmar nur neun seiner 101 Artikel in dermatologischen Journals veröffentlicht hat und er seinen Themen nach den Krebsforschern zuzuordnen ist. Allerdings haben mehr als die Hälfte seiner Publikationen einen thematischen Bezug zur Haut und insbesondere zu Melanomen. Des Weiteren erwähnt sein Lebenslauf diverse Berufsstationen an dermatologischen Einrichtungen.

Zehnmals Melanom

Wie erwartet dominieren die Krebsforscher insbesondere die vorderen Plätze. Fünf der sechs meistzitierten Köpfe haben vorwiegend an Papern zu Melanomen mitgeschrieben, allen voran Dirk Schadendorf auf Platz 1 der Tabelle. Mehr als 44.000 Zitierungen hat der Direktor der Klinik für Dermatologie an der Uniklinik Essen in den zehn Jahren unseres Analysezeitraums eingefahren. Insgesamt liegt bei rund der Hälfte der dreißig meistzitierten Köpfe der Fokus beim Hautkrebs, und die tummeln sich fast alle auf den vorderen zwanzig Plätzen.

Noch deutlicher wird der Hautkrebs-Schwerpunkt beim Blick auf die zehn meistzitierten Artikel: Alle widmen sich Melanomen, und neun der Paper präsentieren Ergebnisse klinischer Studien zur Wirksamkeit unterschiedlicher Hautkrebstherapien. Auch hier finden wir Schadendorf auf der *Pole Position*. Schadendorf hat darüber hinaus an fünf weiteren dieser Artikel als Autor mitgewirkt.

Wer unsere Kriterien für das Etikett „Hautforscher“ erfüllt und auf der Autorenliste des meistzitierten Artikels steht, hat damit übrigens die Eintrittskarte zu unserer aktuellen Köpfe-Liste in der Tasche. Das verdeutlicht Julia Vaubel, heute niedergelassene Ärztin in Mülheim an der Ruhr, bis 2014 am Uniklinikum Essen. Vaubel hat im Analysezeitraum zwar nur acht Artikel mitverfasst, doch 7.443 ihrer Zitierungen verdankt sie der Beteiligung am erwähnten Paper. Damit schafft sie es auf Platz 12 der Köpfe-Liste.

Im Ranking der meistzitierten dermatologischen Artikel käme erst auf Platz 13 ein Paper ohne Bezug zu Hautkrebs: Eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ustekinumab bei Schuppenflechte; Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen zwei Interleukine (*Lancet* 371: 1675-84). Senior-Autor dieser Studie ist Kristian Reich, der am Dermatologikum Berlin Patienten behandelt und an der Uniklinik Hamburg forscht. Mit Platz 7 unter den meistzitierten Köpfen ist Reich nach Franke der am höchsten platzierte Hautforscher, dessen Schwerpunkt nicht auf Krebs liegt.

Als meistzitierten Immunologen unter den Hautforschern haben wir Marcus Maurer ermittelt, Forschungsdirektor an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Berliner Charité. Mit knapp 9.000 Zitierungen belegt er Platz 8 der meistzitierten Köpfe. Publiziert hat Maurer zu Mastzellen, Nesselsucht und Juckreiz.

Ins Auge fiel uns noch Antje Sucker (18.), die in 62 Artikeln vor allem zur genomischen Klassifikation von Melanomen publiziert hat. Sucker ist leitende Technische Assistentin in der Arbeitsgruppe von Annette Paschen an der Klinik für Dermatologie der Uniklinik Essen. Damit kommt Sucker ganz ohne Dokortitel auf mehr Zitierungen als ihre Chefin Paschen, die „nur“ in 36 Artikeln namentlich auftaucht und nicht in unserer Köpfe-Tabelle vertreten ist.

Hier also schließt sich dann wieder der Kreis zur Krebsforschung. Im Städte-Ranking hingegen dominiert das Interesse am Immunsystem: Insgesamt sieben unserer Köpfe forschen nämlich in Berlin, sechs von ihnen nehmen vor allem Allergien und Schuppenflechte

ins Visier. Exot unter den Berlinern ist der Physiker Jürgen Lademann (23.), der an der Charité untersucht, wie Nanopartikel in die Haut gelangen (siehe auch Interview vom 5. März 2018; www.laborjournal.de/editorials/1458.php).

Vier der meistzitierten Köpfe waren im Analysezeitraum an der Uniklinik Essen tätig – die Stadt im Ruhrgebiet ist damit der zweite Hotspot der Hautforschung im Verbreitungsgebiet. Jürgen Becker (14.) ist dabei der einzige unter den vier Essenern, der sein Namensschild nicht an der Klinik für Dermatologie hat, sondern am Tumorzentrum. Becker erforscht insbesondere Melanome und B-Zell-Lymphome. In älteren Publikationen vor 2010 interessierte Becker sich außerdem für Ovarialkrebs, so dass sich manch ein Leser fragen mag, warum er bei den Hautforschern gelistet ist. Hier sei erwähnt, dass Becker immerhin 33 Publikationen in Fachjournals zur Hautforschung vorweisen kann. Doch auch viele weitere seiner 125 Artikel widmen sich dem Hautkrebs, zudem leitet er in Essen die Abteilung „Translationale Onkologie mit Schwerpunkt Hautkrebsforschung“.

Gute Frauenquote

Dreimal steht Kiel auf den Visitenkarten der meistzitierten Köpfe, alle weiteren Standorte tauchen dann maximal zweimal auf. Zum Beispiel Graz, wo auch Jürgen Becker bis 2014 tätig war, und Zürich. Andere Städte aus Österreich und der Schweiz haben es diesmal nicht in die Tabelle geschafft.

Unter den Nachbarn in der Schweiz sei aber *last but not least* noch Reinhard Dummer genannt, der sich mit Melanomen und Lymphomen auskennt und Platz 3 der meistzitierten Köpfe belegt. Dummer hat zudem an vier der meistzitierten Artikel mitgewirkt.

Zum Abschluss der Statistik noch ein Blick auf die Geschlechterverhältnisse: Diesen Monat sind immerhin fünf Frauen unter den meistzitierten Köpfen. Zugegeben, auch diesmal belegen die Y-Chromosomenträger wieder mehr als achtzig Prozent der Tabellenplätze. Andererseits hatten wir schon Rankings, in denen der Frauenanteil weit unter zehn Prozent lag.

Mario Rembold

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

Hautforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Hodi, FS;...; Schadendorf, D; Hassel, JC;...; Vaubel, JM; Peschel, C;...; Urba, WJ
Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma.
N ENGL J MED 363(8): 711-23 (19 AUG 2010) **7.443**
2. Chapman, PB; Hauschild, A;...; Dummer, R; Garbe, C;...; Schadendorf, D;...; McArthur, GA
Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N ENGL J MED* 364(26): 2507-16 (30 JUN 2011) **4.635**
3. Larkin, J;...; Schadendorf, D; Dummer, R;...; Wolchok, JD
Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N ENGL J MED* 373(1): 23-34 (2 JUL 2015) **3.043**
4. Robert, C;...; Garbe, C;...; Hauschild, A;...; Wolchok, JD
Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N ENGL J MED* 364(26): 2517-26 (30 JUN 2011) **2.580**
5. Robert, C;...; Hassel, JC;...; Mauch, C;...; Schadendorf, D;...; Ascierto, PA
Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N ENGL J MED* 372(4): 320-30 (22 JAN 2015) **2.354**
6. Flaherty, KT;...; Garbe, C;...; Hassel, JC;...; Mohr, P; Dummer, R; Trefzer, U;...; Utikal, J;...; Becker, JC;...; Schadendorf, D
Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N ENGL J MED* 367(2): 107-14 (12 JUL 2012) **2.089**
7. Hauschild, A;...; Gutzmer, R;...; Kaempgen, E;...; Mauch, C;...; Chapman, PB
Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *LANCET* 380(9839): 358-65 (28 JUL 2012) **1.714**
8. Hodis, E;...; Wagner, SN;...; Schadendorf, D;...; Chin, L
A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *CELL* 150(2): 251-63 (20 JUL 2012) **1.260**
9. Weber, JS;...; Gutzmer, R;...; Hoeller, C;...; Hassel, JC;...; Mohr, P;...; Krackhardt, AM;...; Larkin, J
Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *LANCET ONCOL* 16(4): 375-84 (APR 2015) **1.184**
10. Robert, C;...; Stroiakovski, D;...; Dummer, R;...; Hauschild, A;...; Schadendorf, D
Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N ENGL J MED* 372(1): 30-9 (1 JAN 2015) **1.057**



Dirk Schadendorf, Essen (li., 1.),



Andre Franke, Kiel (re., 2.)



Jessica Hassel, Ort (li., 6.),



Marcus Maurer, Berlin (re., 8.)



Julia Vaubel, Mülheim (li., 12.),



Peter Mohr, Ort (re., 16.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Bieber, T
Mechanisms of disease: Atopic dermatitis. *N ENGL J MED* 358(14): 1483-94 (3 APR 2008) **1.106**
2. Gabrielli, A;...; Krieg, T
Mechanisms of Disease: Scleroderma. *N ENGL J MED* 360(19): 1989-2003 (7 MAY 2009) **812**
3. Moll, R; Divo, M; Langbein, L
The human keratins: biology and pathology. *HISTOCHEM CELL BIOL* 129(6): 705-33 (JUN 2008) **642**



Cornelia Mauch, Köln (li., 21.),



Matthias Augustin, Hamburg (re., 24.)

Publikationsanalyse 2008 – 2017

Von Mario Rembold



Reinhard Dummer, Zürich (li., 3.),



Claus Garbe, Tübingen (re., 2.)



Jochen Utikal, Heidelberg/Mannheim (li., 9.),

Torsten Zuberbier, Berlin (re., 10.)



Margitta Worm, Berlin (li., 19.),

Michael Detmar, Zürich (re., 20.)



Thomas Bieber, Bonn (li., 27.),

Werner Aberer, Graz (re., 28.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Dirk Schadendorf , Dermatol. Univ.-klin. Essen	44.157	307
2. Andre Franke , Inst. f. Klin. Mol.-biol. (IKMB) Univ. Kiel	31.675	306
3. Reinhard Dummer , Dermatol. Univ.-spital Zürich	27.957	257
4. Claus Garbe , Dermatol. Onkol. Univ.-klin. Tübingen	21.667	205
5. Axel Hauschild , Med. Dermatologikum Kiel	21.611	152
6. Jessica C. Hassel , Hautklinik Univ. Heidelberg	17.263	73
7. Kristian Reich , Dermatologikum Berlin & IVDP UKE Hamburg	9.854	152
8. Marcus Maurer , Klin. f. Dermatol., Venerolog. & Allergol. Charité Berlin	8.929	220
9. Jochen Utikal , Dermato-Onkologie DKFZ Heidelberg & Univ.-med Mannheim	8.682	79
10. Torsten Zuberbier , Klin. f. Dermatol., Venerol. & Allergol. Charité Berlin	8.547	175
11. Ralf Gutzmer , Klin. f. Dermatol., Allergol. & Venerol. MH Hannover	7.888	106
12. Julia M. Vaubel , Niedergelassen Mülheim a.d.R. (bis 2014 Dermatol. Univ.-klin. Essen)	7.769	8
13. Johannes Ring , Haut- & Laserzentr. an der Oper München (bis 2014 TU München)	7.365	200
14. Jürgen C. Becker , Tumorzentr. Univ.-klin. Essen (bis 2014 Med. Univ. Graz)	7.149	125
15. Stephan Weidinger , Klin. f. Dermatol., Venerol. & Allergien Univ. Kiel	7.139	93
16. Peter Mohr , Dermatol. Zentrum Elbe Kliniken Buxtehude	6.845	45
17. Wolfram Sterry , Klin. f. Dermatol., Venerol. & Allergol. Charité Berlin	6.141	195
18. Antje Sucker , Dermatol. Univ.-klin. Essen	6.047	62
19. Margitta Worm , Klin. f. Dermatol., Venerol. & Allergol. Charité Berlin	5.913	187
20. Michael Detmar Inst. f. Pharmazeut. Wiss. ETH Zürich	5.830	101
21. Cornelia Mauch , Klin. f. Dermatol. & Venerol. Univ. Köln	5.708	74
22. Uwe Trefzer , Dermatologikum Berlin	5.620	42
23. Jürgen Lademann , Klin. f. Dermatol., Venerol. u. Allergol. Charité Berlin	5.578	247
24. Matthias Augustin , IVDP UKE Hamburg	5.378	236
25. Thomas Werfel , Klin. f. Dermatol., Allergol. & Venerol. MH Hannover	5.208	169
26. Detlef Zillikens , Klin. f. Dermatol., Venerol. & Allergol. Univ. Lübeck	5.118	169
27. Thomas Bieber , Klin. f. Dermatol. & Allergol. Univ. Bonn	5.091	113
28. Werner Aberer , Klin. f. Dermatol. & Venerol. Med. Univ. Graz	5.030	105
29. Ralf Paus , Dermatol. Hautforsch.-zentr. Univ. Manchester (davor Lübeck & Münster)	4.844	157
30. Thomas Ruzicka , Dermatol. Isarklin. München (bis 2018 Dermatol. & Allergol. LMU)	4.722	189

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2008 bis 2017 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 18. Oktober 2019.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2008 und 2017 bevorzugt in Fachblättern zur Hautforschung 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

Nicht-codierende RNAs

Wertvoller Schrott: Nicht-codierende RNAs im Überblick

Kleine nicht-codierende RNAs regulieren die Proteinsynthese oder wehren Parasiten ab – RNA-Interferenz ist mehr als nur eine Labormethode. Und dann gibt es auch noch längere RNAs, die sogar Chromosomen stilllegen können.

Bis in die 1990er-Jahre hinein war die Genetik im Bio-Lehrbuch schön übersichtlich: Die DNA codiert für Proteine. Handliche Kopien dieser Protein-Baupläne gelangen als mRNA vom Zellkern zu den Ribosomen. Wann und wie die Gene abgelesen werden, entscheiden wiederum Proteine, die als Transkriptionsfaktoren in den Zellkern gelangen. Wäre damit das Modell der Genetik und Genregulation bereits vollständig, wären mehr als neunzig Prozent des menschlichen Genoms Schrott. Warum aber investiert die Zelle Energie, um den größten Teil dieses vermeintlichen DNA-Mülls auch in RNA zu transkribieren?

Dass es auch RNA gibt, die nicht für Proteine codiert und trotzdem wichtig ist, war eigentlich schon damals bekannt: Schließlich bestehen auch Ribosomen zum Großteil aus RNA, die ja auch keine Baupläne für einzelne Proteine enthält – und doch für die Proteinsynthese unerlässlich ist. Ebenso die *transfer* RNA (tRNA), die den Basencode in Aminosäuren übersetzt. Heute kennen wir aber noch jede Menge weiterer „nicht-codierender RNAs“, kurz: ncRNAs. Und viele davon sind mehr als bloß *Junk*.

Klammern wir die rRNAs und tRNAs aus, dann sind die populärsten Vertreter unter den ncRNAs wohl die microRNAs (miRNAs). „Die kennen wir am längsten, und sie sind inzwischen intensiv beforscht“, weiß der Biochemiker Gunter Meister, der an der Uni Regensburg eine Arbeitsgruppe zur RNA-Biologie lei-

tet. „Ich habe auch schon die *Early Days* mitbekommen“, erinnert er sich an die Zeit nach der Jahrtausendwende – miRNAs begleiten ihn bereits seit seiner Doktorarbeit. So war er Postdoc im Labor von Thomas Tuschl an der *Rockefeller University* in New York; und Tuschl wiederum gehörte zu den ncRNA-Pionieren. Sein Team hatte 2001 die RNA-Interferenz (RNAi) als molekularbiologische Methode auf Säugerzellen übertragen (*Nature* 411(6836): 494-8).

Doppelt hält schlechter

Bei der RNAi reagiert die Zelle auf doppelsträngige RNA und baut RNA mit komplementären Basen ab. Forscher nutzen das Prinzip, um gezielt Gene durch ein *Knock-down* ihrer mRNA herunterzuregulieren. Doch die Natur hat dieses Prinzip wohl nicht als Labormethode für experimentierfreudige Wissenschaftler erfunden. Es gibt nämlich viele natürliche kleine RNAs, die über diesen Mechanismus wirken. So auch die miRNAs.

miRNAs sind zwanzig bis fünfundzwanzig Nukleotide lang und kommen in so gut wie allen Eukaryoten vor. „In der Bäckerhefe scheinen die miRNAs verlorengegangen zu sein“, schränkt Meister ein, „doch in verwandten Heffe-Spezies findet man sie wieder.“ Ob *Arabidopsis*, *C. elegans*, Fliege oder Mensch: Überall gibt es miRNAs, und sie sind stark konserviert.

Daher können Bioinformatiker sie auch leicht in Sequenzdatensätzen entdecken.

Codiert sind miRNAs im Genom und werden zunächst zu einem Vorläufer transkribiert, der *primary* (pri-)miRNA. Die faltet sich zu einer *Hairpin*-Struktur mit einem „Stamm“, der durch Paarungen komplementärer Basen entsteht und auf der einen Seite eine einsträngige Schleife wirft. Auf der anderen Seite, sozusagen „unterhalb“ des Stamms, schauen bei dieser Vorläufer-Variante der miRNA beiderseits noch längere einsträngige Enden lose heraus – einmal in Richtung 3' und einmal in Richtung 5'. Doch schon im Zellkern schneidet ein Proteinkomplex, der *Microprocessor*, diese Enden ab und verarbeitet die pri-miRNA so zur prä-miRNA. Ein Protein namens Exportin-5 transportiert die prä-miRNA aus dem Kern heraus, wo die RNase *Dicer* auf ihren Einsatz wartet: *Dicer* schneidet die Schleife der *Hairpin* ab, so dass ein kurzes doppelsträngiges RNA-Molekül übrigbleibt.

Im nächsten Schritt nimmt ein Argonautenprotein die RNA auf, behält anschließend aber nur einen der beiden Stränge als Leitstrang der miRNA. Argonautenprotein und miRNA bilden gemeinsam einen *RNA-induced Silencing Complex* (RISC). Wie der Name schon erahnen lässt, kann RISC die Translation einer mRNA zu einem Protein „stilllegen“. Seine Ziel-mRNA findet er durch Basenpaarungen zwischen miRNA und mRNA. Relevant für



Illustr.: Juliet Merz

die Basenpaarung ist ein kleiner Abschnitt von nur sechs bis acht Basen auf der miRNA. „Dieser *Seed* beginnt mit der zweiten Base und endet etwa bei Nukleotid Nummer acht“, erklärt Meister und ergänzt: „Der *Seed-Match* ist wichtig für die Funktion des RISC.“ Binden RISC und mRNA aneinander, wird der Abbau der mRNA eingeleitet.

Bestimmte miRNAs reifen auch über andere Wege heran. Zum Beispiel enthalten einige Introns miRNA-Sequenzen, die aus einem Transkript herausgespleißt werden und dann nicht mehr vom *Microprocessor* bearbeitet werden müssen. Diese sogenannten „Mirtrons“ können sofort als prä-miRNA ins Cytoplasma exportiert und auf einen *Dicer* geladen werden. Mehr zur miRNA-Synthese und auch zu solchen „nicht-kanonischen“ Spezialfällen der Reifung hat Meister zusammen mit zwei Kollegen seiner Arbeitsgruppe vergangenes Jahr in einem Review zusammengefasst (*Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 20(1): 5-20).

Doch wie zuverlässig findet die einzelne miRNA ihr Ziel, wenn für das *Matching* eine Sequenz von manchmal nur sechs Basen ausreichen muss? Tatsächlich kann eine miRNA viele unterschiedliche mRNAs erkennen und somit deren Abbau initiieren. „Deshalb stößt man in der Bioinformatik auch an Grenzen“, verweist Meister auf Algorithmen, die regulatorische Effekte von miRNAs voraussagen sollen.

Auch experimentelle Daten seien nicht leicht zu interpretieren: „Wenn eine microRNA hunderte von Genen reguliert, dann messen wir vielleicht unterschiedliche mRNA-Mengen, wenn wir diese microRNA überexprimieren oder inhibieren. Aber die Frage ist immer, wann ein Unterschied wirklich biologisch relevant ist.“ Dass nur wenige Nukleotide für das *Matching* dienen, überrascht Meister allerdings nicht. „Wir kennen auch etliche RNA-Binde-

proteine, die ohne miRNA direkt eine mRNA binden und auf ähnliche Weise die Translation regulieren“, verweist er auf andere Prozesse posttranskriptionaler Modifikationen. „Und auch diese RNA-Bindeproteine benutzen oft sechs bis sieben Nukleotide als Bindeplattform.“ Es sei also nichts Außergewöhnliches, dass solch kurze Nukleotidfolgen als Erkennungssequenzen genutzt werden.

Dennoch können miRNAs im gemeinsamen Zusammenspiel doch wieder sehr spezifisch wirken. „Stellen Sie sich eine lange 3'-UTR einer mRNA vor, die vielleicht zehn unterschiedliche *Target Sites* für verschiedene miRNAs trägt“, nennt Meister ein Beispiel. Für jede einzelne miRNA mag die Wahrscheinlichkeit vergleichsweise gering sein, dass sie auf diese mRNA trifft. „Sind in einer Zelle aber alle zehn passenden miRNAs gleichstark aktiv, dann ist auch die Wahrscheinlichkeit um das Zehnfache erhöht, dass mindestens eine davon bindet“, schildert Meister eine Möglichkeit zur Regulation.

Das Schweigen der mRNA

Wie viele miRNAs es in einem Organismus wie dem Menschen gibt, ist noch nicht abschließend geklärt. „In den Datenbanken sind zwar sechs- bis siebentausend annotiert, doch viele Experten sind sich sicher, dass es maximal achthundert miRNAs gibt, die wirklich relevant sind“, fasst Meister den aktuellen Stand der Forschung zusammen.

miRNAs sind aber nur einer von vielen Wegen, mRNA mithilfe kurzer RNA-Stränge „zum Schweigen zu bringen“. „Gerade in Pflanzen hat man solche Effekte schon in den 1990er Jahren gesehen“, blickt Meister zurück. Als erster Hinweis auf die RNA-Interferenz wird gern eine Publikation aus dem Jah-

re 1990 genannt: Carolyn Napoli *et al.* wollten die Blütenfärbung von Petunien verstärken und schleusten zusätzliche Kopien des Gens in die Pflanzen. Doch die Färbung wurde schwächer oder ging ganz verloren (*Plant Cell* 2(4): 279-89). Ähnliche Beobachtungen wurden später auch von anderen Forschergruppen aus ganz anderen Organismen wie etwa *C. elegans* berichtet. Man erkannte, dass die Dämpfung der Proteinsynthese vor allem dann auftritt, wenn doppelsträngige RNA in die Zelle gelangt oder in der Zelle entsteht, und wenn deren Basenfolge auf die protein-codierende mRNA passt.

Gibt man doppelsträngige RNA von außen in eine eukaryotische Zelle hinein, so wird diese zunächst in kleinere Fragmente zerschnitten. Zumindest bei Pflanzen, Würmern und Fliegen. Hieran sind Proteine wie der oben bereits erwähnte *Dicer* beteiligt. Die so entstandene *small interfering RNA* (siRNA) findet dann ebenfalls mithilfe eines Argonautenproteins ein komplementäres Ziel auf der mRNA und markiert diese für den Abbau. In den neunziger Jahren war diese Erkenntnis revolutionär, denn auf einmal konnten Forscher die Translation von Genen in einem bestimmten Entwicklungsstadium gezielt herunterregulieren, ohne das Genom selbst verändern zu müssen. Sogar ein Nobelpreis sprang dabei heraus (2006 für Andrew Fire und Craig Mello).

Ausgerechnet in Säugerzellen klappte die Sache mit der experimentellen RNAi aber nicht. „Lange doppelsträngige RNA wird dort nicht toleriert, sondern sofort als fremd erkannt“, so Meister, „und dann wird die Zelle abgetötet“. Meisters früherer Chef, Thomas Tuschl, hatte dann die Lösung für das Problem: Die doppelsträngige RNA muss einfach kurz genug sein. „Dann können wir das System austricksen“, resümiert Meister.

Vermutlich geht die RNAi auf einen evolutionär alten Mechanismus zur Virenabwehr zurück – lange vor dem adaptiven Immunsystem. Indem eine einzelne virale RNA nicht bloß abgebaut, sondern in kleine Stücke zerteilt auf verschiedene Argonauten geladen wird, können viele weitere virale Sequenzen gefunden und unschädlich gemacht werden. Mithilfe der RNAi erweisen sich sogar Pflanzen als äußerst wehrhaft, und das nicht nur gegen Viren.

So verteidigt sich *Arabidopsis* gegen den Pilz *Botrytis cinerea*, indem sie Vesikel mit siRNA belädt und ausscheidet. Die Vesikel „infizieren“ dann gewissermaßen den Pilz mit der pflanzlichen siRNA, die gezielt mRNA des Parasiten herunterreguliert (*Science* 360 (6393): 1126-9). Natürlich funktioniert solch eine Interferenz über die Artgrenzen hinweg auch in umgekehrter Richtung, zum Beispiel bei Seidenpflanzen (*Custcuta*). Diese geben miRNAs an ihre Wirtspflanzen weiter, auf denen sie wachsen. Offenbar manipuliert die Seide so die Translation im Wirt zu ihren eigenen Gunsten (*Nature* 553(7686): 82-5). Auf RNA-Ebene sorgt die Evolution also für ein ständiges Wettrennen zwischen den Arten.

Transposons voll im Griff

Auch David Rosenkranz war viele Jahre lang kleinen nicht-codierenden RNAs auf der Spur. Der Molekularbiologe und Bioinformatiker arbeitet inzwischen beim Senckenberg-Zentrum für Humangenetik in Frankfurt am Main. Doch bis August 2019 leitete er die *Small RNA Group* am Institut für Organismische und Molekulare

Evolutionenbiologie der Uni Mainz. Insbesondere die piRNAs haben es ihm angetan. Die Abkürzung steht für *PIWI-interacting RNAs*. piRNAs sind mit bis zu 35 Basenpaaren meistens länger als miRNAs. Sie binden an PIWI-Proteine und leiten diese zu einer Ziel-RNA. Auch hier erfolgt die Erkennung des Ziels wieder über Paarungen zwischen komplementären Basen. Anschließend zerschneidet PIWI die über die piRNA gefundenen RNA-Stränge. Im Gegensatz zu miRNAs bringen piRNAs keine mRNAs zum Verstummen, sondern gehen auf die Jagd nach Transposon-Transkripten.

Nun besteht das menschliche Genom zu rund fünfzig Prozent aus Transposon-Sequenzen. „Einige Publikationen gehen sogar von einem noch höheren Anteil aus“, erklärt Rosenkranz, betont aber auch, dass der größte Teil dieser springenden Gene inaktiv ist. „Doch der kleine Anteil, der noch aktiv ist, ist gefährlich und muss stillgelegt werden“, fährt er fort. In somatischen Zellen sorgen Methylgruppen dafür, dass gefährliche Transposons gar nicht erst von der DNA abgelesen werden können. „Für die Keimzellentwicklung werden epigenetische Markierungen zwischenzeitlich aber fast vollständig entfernt, und das ist das Zeitfenster, in dem Transposons wieder aktiv werden.“ Genau in dieser Phase stellt die Zelle auch piRNAs und PIWI-Proteine her.

Bei einigen Tieren kommen piRNAs auch in somatischen Stammzellen vor. „In Säugetieren kannte man piRNAs bislang aber nur aus der Keimbahn, deshalb wollten wir noch mal genauer hinschauen“, so Rosenkranz. Sein Team hatte insbesondere den Hippocampus im Au-

ge. Denn dort sollen sich auch im erwachsenen Säuger noch neue Neuronen aus Stammzellen bilden. Rosenkranz räumt ein, dass diese Neurogenese beim Menschen umstritten ist. „Für Nagetiere ist aber nachgewiesen, dass sich neue Neurone bilden.“

Was die Forscher in ihren Experimenten sahen, war zunächst ernüchternd. „Der Hippocampus ist leergefegt von piRNAs“, stellt Rosenkranz fest. Stattdessen fanden sich in den Proben aber unerwartet viele tRNA-Fragmente. Das brandneue Paper hierzu ist bereits vorab als Manuskript auf *bioRxiv* veröffentlicht (doi: 10.1101/774380).

Nun kommt tRNA in jeder Zelle vor, die Proteine synthetisiert. Dass man auch kürzere Stücke dieser Moleküle in Proben findet, hatte noch vor einem Jahrzehnt kaum jemanden vom Hocker gehauen. Schließlich war es naheliegend, dass es sich einfach um Abbauprodukte oder unfertige Varianten von tRNA handelt. „Wenn man irgendwas in der Zelle sieht und nicht weiß, wofür es gut ist, und das nur ein kleineres Stück von etwas Größerem ist, dann sieht man das erst einmal als Schrott an“, bringt es Rosenkranz auf den Punkt. „Allerdings weiß man von den tRNAs ja sehr genau, dass sie eine extrem konservierte und ganz basale Rolle spielen, und da ist es dann schon überraschend, dass deren Fragmente auch genregulatorische Wirkungen haben“, gibt Rosenkranz zu.

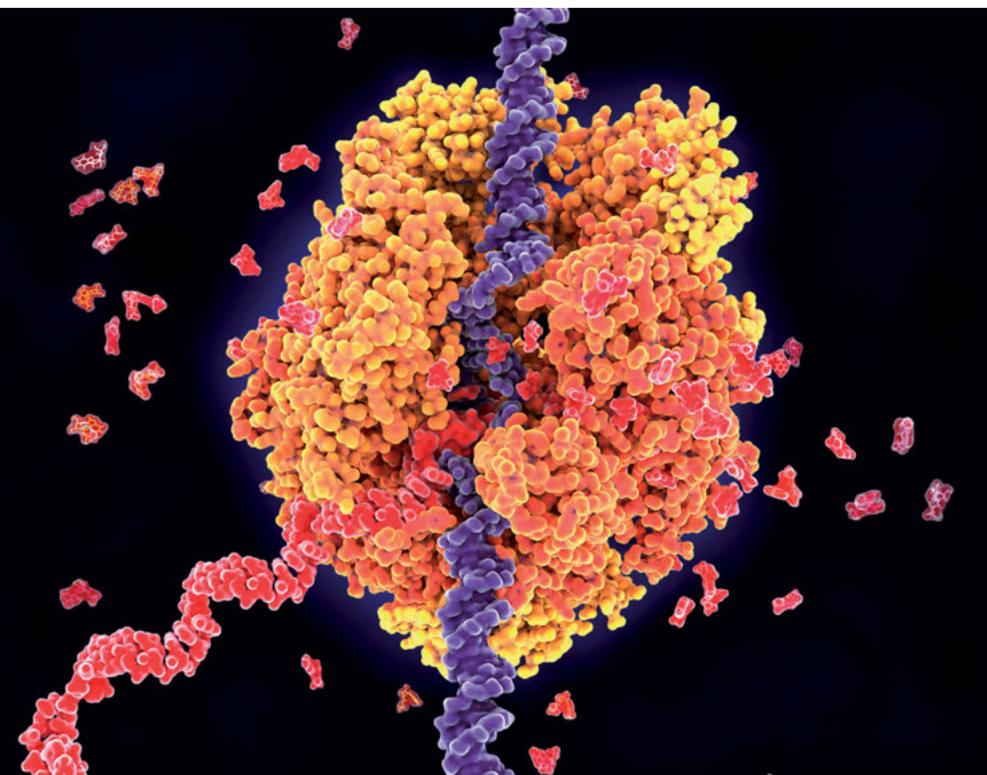
Goldrausch durch tRNAs

Denn ähnlich wie für miRNAs und siRNAs ist inzwischen auch für tRNA-Fragmente (tRFs) nachgewiesen, dass sie vielfältige Funktionen ausüben. Schon 2009 hatten Forscher der Uni Virginia berichtet, dass tRFs definierte Längen und spezifische Expressionsmuster aufweisen. Für tRF-1001 konnten sie zeigen, dass es in Krebszelllinien stärker exprimiert ist als in normalem Gewebe, und dass die Menge der RNA mit der Zellproliferation korreliert (*Genes Dev.* 23(22): 2639-49). Krebs, Translation oder Pathogenabwehr – verschiedene Autoren berichten über alle möglichen Aufgaben der tRFs. „Das ist jetzt wie so ein Goldrausch“, meint Rosenkranz, „da entstehen gerade ganz viele neue Paper, die erstmal deskriptiv zusammentragen, was Arbeitsgruppen in Tieren oder Zellkulturen und speziellen Kontexten so an tRNA-Fragmenten gefunden haben.“

Doch was genau hat es nun mit der tRF im Hippocampus auf sich? Schaut man sich deren

Nachdem die RNA-Polymerase II die mRNA produziert hat, warten schon unzählige nicht-codierende RNAs darauf, mit dem Transkript zu interagieren.

Illustr.: iStock / selvanegra





Anteil an der Gesamtmenge kleiner nicht-codierender RNA-Moleküle an, so liegt der bei den Primaten am höchsten. Im Menschen macht die tRNA dreißig Prozent aller kleinen RNAs aus, im Schimpansen vierzig Prozent und im Makaken sogar die Hälfte. Beim Schwein hingegen lag der Anteil im Hippocampus nur bei zehn Prozent, in Ratte und Maus bei drei.

Die großen Mengen an tRF waren dabei auf den Hippocampus beschränkt. In anderen Hirnarealen und Organen lagen die nachgewiesenen Mengen auch in absoluten Zahlen sehr viel niedriger. Insbesondere eine bestimmte tRF stach im Hippocampus der Primaten heraus: Die 5'-Hälfte der tRNA, die als vollständige Variante das CTC-Codon mit Glutaminsäure verknüpfen würde.

„Wir haben dann Experimente durchgeführt, in denen wir tRNA-Hälften künstlich hergestellt haben“, schildert Rosenkranz die weitere Arbeit an Zellkulturen. Zusätzlich machte das Team Versuche mit *Antisense*-RNA, um die Funktion der tRNA-Hälften zu dämpfen. Überexpression oder Inhibition können jedoch auch zu unspezifischen *Off-Target*-Effekten führen. „Nimmt man aber die Schnittmengen aus beiden Versuchen zusammen, dann bleiben weniger Gene übrig, die als *Targets* in Frage kommen“, so Rosenkranz.

Ohne Argonauten

Zur Überraschung der Forscher brauchen die untersuchten tRNA-Hälften keinen *Seed Match* – also die Paarung beginnend ab der zweiten Base, die über Argonautenproteine vermittelt wird. Stattdessen erkennen diese tRFs ihre Ziel-mRNA über fünf bis zehn Nukleotide, die weiter zur Mitte hin liegen. Darüber hinaus sind sie in der Lage, die Translation einzelner Zielgene auch heraufzuregulieren. „Vielleicht wird durch die Bindung das Transkript vor einem Abbau geschützt“, mutmaßt Rosenkranz. Das alles passt jedoch nicht zur gängigen Vermutung, dass tRFs ebenso wie miRNAs und siRNAs an Argonautenproteine binden. Wäre das der Fall, müsste es ja zunächst einen *Seed Match* geben und darauf das *Silencing* der Zielgene folgen.

„Unsere nächste Arbeitshypothese wäre nun, dass diese tRNA-Hälften im Hippocampus von Primaten dafür zuständig sind, nicht benötigte Gene herunter- und benötigte Gene heraufzuregulieren.“ Dabei kann sich Rosenkranz gut vorstellen, dass hierdurch speziell die Neuroneogenese gesteuert wird.

Neben den vielen kleinen nicht-codierenden RNAs gibt es auch die *long non-coding* RNAs oder lncRNAs. Auf DNA-Ebene überschneiden sie sich manchmal auch mit proteincodierenden Abschnitten und werden in *Sense*- oder *Antisense*-Richtung transkribiert. Liegen sie außerhalb proteincodierender Ge-

ne, spricht man auch von lincRNA – für *long intergenic non-coding* RNA. Ganz offensichtlich handelt es sich bei der lncRNA also um eine ziemlich heterogene Gruppe von Nucleinsäuren. Oder, wie es Rosenkranz formuliert: „Alles, was man an nicht-codierender RNA findet und was länger ist als zweihundert Nucleotide, das nennt man halt lncRNA.“ Nicht immer bleibt eine lncRNA an einem Stück. „Viele dieser langen RNAs sind auch Vorläufer-Transkripte für viel kleinere piRNAs“, so Rosenkranz.

Gefangen im Schwamm

Andere lange RNAs modifizieren das Chromatin. So ist Xist daran beteiligt, in weiblichen Säugerzellen jeweils ein X-Chromosom zu inaktivieren. Andere lncRNAs regulieren miRNAs, indem sie diese in sich aufnehmen und festhalten. Man spricht von *Sponges*, oder dem *Sponge Effect*, weil der Mechanismus an einen Schwamm erinnert, der etwas in sich aufsaugt. miRNAs können so entweder aus dem Weg geräumt und von mRNAs ferngehalten werden; oder der „Schwamm“ speichert miRNAs so lange, bis sie auf ein anderes Signal hin alle auf einmal freigesetzt werden. Wer hier tiefer einsteigen möchte: Ein aktuelles Review zu regulatorischen Netzwerken nicht-codierender RNAs haben Simona Panni von der Universität in Kalabrien (Italien) und Kollegen diesen Sommer veröffentlicht (*Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.*: 194417).

Zu guter Letzt: Ein Forscherteam um Carolyn Bertozzi von Stanford berichtet aktuell, womöglich eine glycosylierte nicht-codierende RNA entdeckt zu haben. Wie plausibel die Ergebnisse und die Existenz solcher glycoRNAs sind, diskutiert die Community derzeit. Noch steht dem Paper ein Review-Verfahren bevor, denn bislang sind die Ergebnisse lediglich über *bioRxiv* veröffentlicht (doi: 10.1101/787614). Andererseits gab es im Zusammenhang mit RNA schon viele Überraschungen – bis hin zu „Ribozymen“, die katalytisch aktiv sind und sich selber zerschneiden können.

Gut möglich also, dass im Reich der Ribonucleinsäuren noch viele Überraschungen auf die Biochemiker und Molekularbiologen warten. Aber auch neue Herausforderungen für die Bioinformatiker. Dabei sollte man die Frage nach der biologischen Relevanz nicht aus den Augen verlieren. Nicht jede miRNA, welche die Proliferationsrate von HeLa-Zellen verändert, muss im vielzelligen Organismus ein wichtiger Weichensteller sein. Und erst recht sollten Wissenschaftler vorsichtig sein, bevor sie vorschnell den nächsten potenziellen Angriffspunkt für die ultimative Krebstherapie verkünden. Dass man in den letzten zwanzig Jahren aber viele Erkenntnisse auch jenseits der Schulbuch-Genetik der Neunziger gewonnen hat, das ist eine gute Nachricht. *Mario Rembold*

Sie forschen

Wir sequenzieren

Research & Pharma Solutions

NextGen Sequencing Service

Exom · Genom · Transkriptom

Mikrobiom-Analysen

Maßgeschneiderte Projekte



CLIA CERTIFIED ID: 99D2130225



Accredited by DAKKS according to DIN EN ISO 15189:2014

CeGaT GmbH

Research & Pharma Solutions

Paul-Ehrlich-Str. 23

72076 Tübingen

Germany

+49 7071 56544-333

ngs@cegat.de



RNAs in der Pipeline

Ob als Biomarker, Zielstruktur oder Therapeutika – nicht-codierende RNAs bergen großes Potenzial in der Diagnose oder Behandlung von Krankheiten. Denn die Nukleotide sind ein starkes zelluläres Kontrollmodul; das Verständnis rund um ihre Biologie steckt aber noch in den Kinderschuhen. So hat auch die weltweit erste nicht-codierende-RNA-Therapie ihren Entwicklern mächtig Kopfzerbrechen beschert.

Das Team rund um das *Human Genome Project* muss wohl ziemlich überrascht gewesen sein, als sich 2003 herausstellte, dass das Genom des Menschen nur zu etwa 1,5 Prozent aus Protein-codierenden Genen besteht. Und der Rest? Zumindest ein Großteil davon wird tatsächlich transkribiert und produziert ein breites Spektrum nicht-codierender RNAs, wie die beiden Forschungs-Konsortien *Encyclopedia of DNA Elements* (ENCODE) und *Functional Annotation of the Mammalian Genome* (FANTOM) herausfanden.

Diese scheinbar nutzlosen RNAs sind entgegen der damaligen Meinung alles andere als Genschrott: 2007 konnten australische Genomforscher um John Mattick von der *University of Queensland* in Brisbane zeigen, dass die relative Menge nicht-proteincodierender Sequenzen mit der Komplexität der Organismen stetig zunimmt (*BioEssays* 29: 288-99). Nicht-codierende RNAs scheinen also ganz

im Gegenteil eine besonders wichtige Rolle in der Zelle einzunehmen.

Das erkennen Forscher und Ärzte immer mehr und wollen die RNA-Moleküle deshalb auch therapeutisch einsetzen. Doch das galt lange Zeit als hoffnungsloses Vorhaben, wie die beiden amerikanischen Chirurgen Bruce Sullenger und Smita Nair von der *Duke University School of Medicine* in einem Review-Artikel berichten (*Science* 352: 1417-20). Die relativ kurze Halbwertszeit *in vivo* sorgt dafür, dass RNAs sich kaum als therapeutisches Werkzeug eignen. Zwar konnte die immer besser werdende Stabilisierungs-Chemie die Skepsis schmälern, dennoch begegnen den Entwicklern von RNA-Therapien eine Reihe Stolpersteine. Aber dazu später mehr.

Doch was sind nicht-codierende RNAs überhaupt? Grob können nicht-codierende RNAs anhand ihrer Größe in zwei Kategorien unterteilt werden: kurze RNA-Stücke un-

ter 200 Nukleotiden wie die *small interfering* (si)RNAs und microRNAs (miRNAs) sowie lange nicht-codierende (lnc)RNAs zwischen 200 und tausenden Nukleotiden. Eine ausführliche Beschreibung lesen Sie ab Seite 36.

In der Literatur tauchen miRNAs das erste Mal im Jahr 1993 auf. Zwei Labors hatten unabhängig voneinander im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* ein winziges RNA-Transkript (*lin-4*) entdeckt, welches das für die Wurmentwicklung wichtige Protein Lin-14 reguliert (*Cell* 75: 843-53 und 855-62).

Heute sind nicht-codierende RNAs trotz der anfänglichen Skepsis Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte. Denn immer mehr wird klar: Die RNA-Moleküle können nicht nur Auslöser für zahlreiche Krankheiten sein, sondern diese auch positiv beeinflussen. Durch ihre Regulierung transkriptioneller und posttranskriptioneller Genexpression bilden sie ein mächtiges Kontrollmodul, das die Zellfunktio-



Illustr.: Juliet Merz

on weitreichend beeinflusst. Dabei hemmen sie die Translation gezielter mRNAs nicht nur, sondern induzieren diese auch.

Eine einzige miRNA ist in der Lage, die Expression von über hundert mRNAs zu regulieren, während gleichzeitig jede mRNA von verschiedenen miRNAs beeinflusst werden kann – ein gefundenes Fressen für *Off-Target*-Effekte. lncRNAs hingegen können sich in unterschiedliche Sekundärstrukturen falten, um so mit DNA, RNA und Proteinen zu interagieren.

Welche physiologische und pathophysiologische Rolle nicht-codierende RNAs bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen spielen, untersucht Stefanie Dimmeler zusammen mit ihrem Team an der Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Besonders im Fokus liegen miRNAs, lncRNAs sowie zirkuläre RNAs. Zirkuläre RNAs (circRNAs) sind eine weitere Klasse nicht-codierender RNAs, bei der lange nicht klar war, ob sie in Tieren überhaupt eine biologische Funktion erfüllen. 2013 brachte ein Berliner Forscherteam um Nikolaus Rajewsky vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Licht ins Dunkle: In einer *Nature*-Publikation konnte die Gruppe zeigen, dass circRNAs an miRNAs binden (495: 333-8). Sie regulieren quasi den Regulator. Dennoch: „Die Biologie und Prozessierung von circRNAs ist bislang noch schlecht verstanden“, klärt Dimmeler auf und ergänzt: „Es gibt bislang keine Beispiele, bei denen man mit Sicherheit sagen kann, dass circRNAs etwa bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen wichtig wären.“ Das müssten genetische Modelle erst noch beweisen. „Mit den lncRNAs und circRNAs befinden wir uns noch in der Grundlagenforschung“, kommentiert Dimmeler den aktuellen Stand und ergänzt: „Bei den miRNAs sind wir schon weiter.“

Gene stillgelegt

In der Klinik setzt man nicht-codierende RNAs ein, um mit ihnen therapeutisch relevante mRNAs durch posttranskriptionelles *Gene Silencing* zu inhibieren – auch RNA-Interferenz (RNAi) genannt. Die Möglichkeiten, dies zu tun, sind vielseitig. Als Hauptwerkzeuge dienen häufig entweder synthetisch hergestellte siRNAs, die den mRNA-zerschneidenden RISC-Komplex zur Ziel-mRNA führen, oder synthetische miRNAs, welche als *Antisense*-Stränge die Translation hemmen und ebenfalls zum Abbau der mRNA führen können.

Ein anderer Ansatzpunkt ist die Inhibition pathogener nicht-codierender RNAs durch Sequenz-spezifische *Antisense*-Oligonukleotiden. Dimmeler gibt einen Einblick: 2009 konnte die Frankfurter Gruppe zeigen, dass die miRNA-92a in Mäusen das Wachstum neuer Blutgefäße (Angiogenese) kont-

rolliert (*Science* 324: 1710-3). Eine Überexpression der nicht-codierenden RNA in Endothelzellen führte *in vitro* und *in vivo* zu einer gehemmten Angiogenese. In verschiedenen Tiermodellen, darunter Maus und Schwein, konnten Dimmeler und ihr Team schließlich bestätigen, dass das zur miRNA-92a komplementäre Oligonukleotid anti-miR-92a (von *Antisense*-miRNA) sowohl die Heilung nach dem Herzinfarkt verbesserte, als auch die Durchblutung im Bein bei einer Ischämie-Erkrankung und die Wundheilung förderte.

Nachdem die anschließenden toxikologischen Studien vielversprechend ausfielen, wurde das Projekt von dem amerikanischen Biotech-Konzern miRagen Therapeutics und dem französischen Pharmazieunternehmen Servier übernommen. Aktuell befindet sich der anti-miR-92a-Wirkstoff-Kandidat in zwei Phase-1-Studien mit insgesamt über 80 gesunden, freiwilligen Probanden. „Die eine Studie untersucht die Toxizität nach intravenöser Infusion [Anm. d. Red.: Studiennummer NCT03494712]. In der zweiten Studie werden den Probanden kleine Wunden zugefügt und beobachtet, wie schnell diese mit und ohne anti-miR-92a wieder heilen [Anm. d. Red.: NCT03603431].“ Die Auswertung sei in vollem Gange. „Wenn alles gut läuft, und so sieht es aktuell aus, möchten wir die Therapie in Patienten testen. Allerdings benötigen große klinische Studien viel Geld, was erst mal bereitgestellt werden müsste.“

Alternativ kann sich Dimmeler eine kleine klinische Studie vorstellen, in der etwa die Dosierung noch einmal überprüft werden könnte. „Entweder zielen wir dann auf eine Ischämie im Herz ab oder konzentrieren uns auf Wundheilung. Letzteres ist gerade bei Diabetes-Patienten kurz vor einer Operation sehr interessant und spannend, weil diese häufig an Wundheilungsstörungen leiden“, weiß Dimmeler. Doch bis anti-miR-92a als Therapie Patienten zur Verfügung steht, kann es noch ein bisschen dauern. Laut der Frankfurter Biologin mindestens noch fünf Jahre.

Neben anti-miR-92a haben es auch noch andere *Antisense*-Oligonukleotide zur Blockierung pathogener miRNAs in klinische Studien geschafft. Anti-miR-21 beispielsweise ist ein potenzieller Wirkstoff gegen das Alport-Syndrom, einer genetisch bedingten Nierenerkrankung. Entwickelt von den beiden amerikanischen Unternehmen Regulus Therapeutics und Genzyme (Sanofi) befindet sich anti-miR-21 derzeit in der klinischen Phase 2.

Ein anderes Beispiel ist anti-miR-155. Das Oligonukleotid hat ebenfalls die klinische Phase 2 erreicht und soll beim kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL) das Tumorstadium bremsen. Wie anti-miR-92a steht auch anti-miR-155 unter der Obhut von miRagen Therapeutics.

Dennoch ist die Entwicklung der miRNA-Therapien knifflig, wie Dimmeler weiß: „Die Schwierigkeit der miRNAs ist, dass ihre normale, spezifische Funktion in der Zelle sehr kompliziert ist. Dazu kommt, dass sie nicht die gleiche Funktion in Zelle A und Zelle B haben. Der Nachteil der miRNAs ist also, dass sie viele *Targets* anspielen – was allerdings auch ein Vorteil sein kann. Denn man kann meiner Meinung nach chronische Erkrankungen nur durch Netzwerk-Beeinflussung beheben. Es ist meist nämlich nicht nur ein Weg, der falsch läuft.“

Falsche Hoffnung

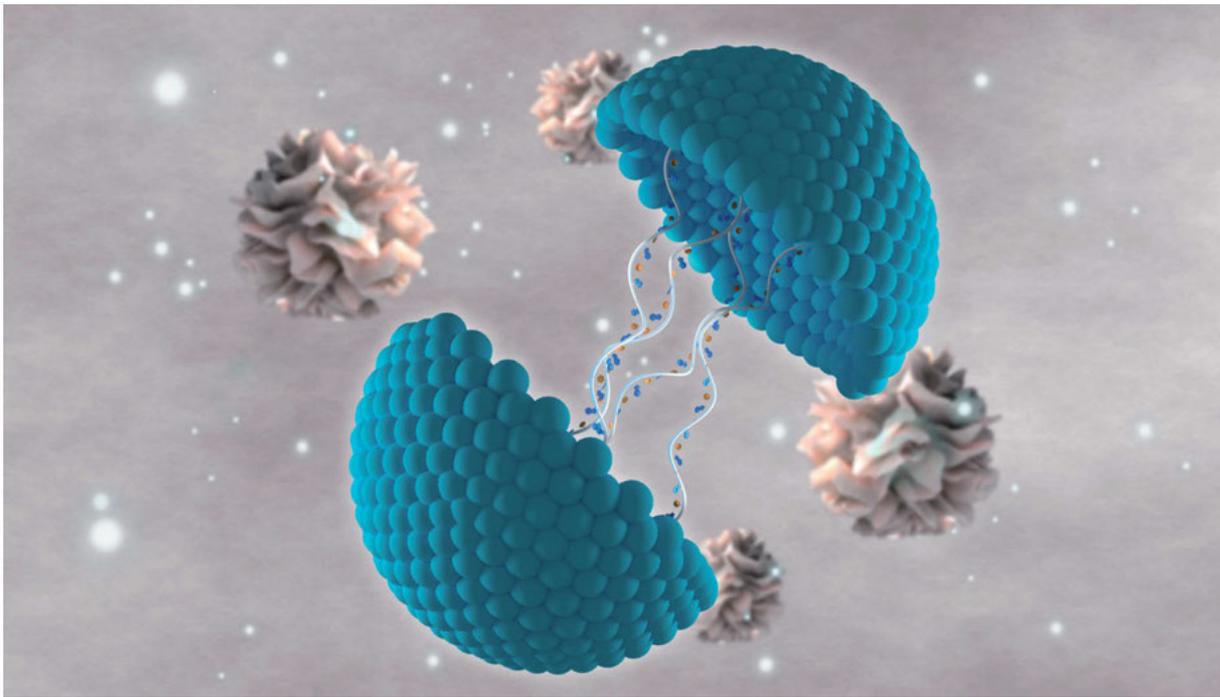
Ein weiteres potenzielles Anwendungsgebiet nicht-codierender RNAs in der Klinik ist ihr Einsatz als diagnostische Biomarker.

Anfang dieses Jahres hatte ein Brustkrebs-Screening des Universitätsklinikums Heidelberg und dessen ausgegründetes Unternehmen HeiScreen für mächtig Aufsehen gesorgt. Ein Bluttest zur Brustkrebs-Früherkennung, bei dem unter anderem miRNAs gemessen werden, sei „ein Meilenstein in der Brustkrebsdiagnostik“, hieß es in der mittlerweile zurückgezogenen Pressemitteilung (*LJ* berichtete: „Schnellstart für Krebstest“ vom 21.03.19). Die PR-Abteilung ruderte schließlich kräftig zurück und entschuldigte sich, denn: Der Test ist nicht sensitiver als die Mammographie, und mit 30 Prozent unterliegt die Falsch-Alarm-Rate des Brustkrebs-Tests sogar der Mammographie (5 bis 10 Prozent).

Die Zeit der nicht-codierenden RNAs als Biomarker scheint noch nicht gekommen. Zumindest für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zieht Dimmeler eine Bilanz: „Als Biomarker für Herzinfarkt sind miRNAs *aktuell* lediglich genauso aussagekräftig, wie bereits etablierte Methoden.“ Dennoch seien besonders miRNAs als Biomarker gut geeignet. Weniger erfolgversprechend seien hingegen lncRNAs. „Die Menge, die man im Blut findet, ist sehr gering“, spricht die Frankfurter Biologin einen Minuspunkt der RNA-Moleküle an. „Wir bekommen in unseren Studien zumindest keine guten, verlässlichen Daten hin.“

Sven Diederichs vom Universitätsklinikum Freiburg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg untersucht die lncRNAs im Zusammenhang mit Lungenkrebs und Metastasierung. Er kennt eine Ausnahme bei lncRNAs, die zuhauf im Blut vorkommt: MALAT1.

Die lncRNA hatte Diederichs während seiner Doktorarbeit 2003 entdeckt und gezeigt, dass sie als Marker für metastasierenden Lungenkrebs gilt. „Je mehr MALAT1 die Tumorzellen bilden, desto wahrscheinlicher ist es, dass Metastasen auftreten und die Krankheit



Lipid-Nanopartikel eignen sich zum Verpacken unterschiedlichster RNA-Moleküle.

Illustr.: TRON Mainz

sehr ungünstig verläuft“, erklärt der Biochemiker und geht dann auf die Rolle von MALAT1 als möglichen diagnostischen Biomarker ein: „MALAT1 finden Sie in sehr vielen unterschiedlichen Geweben, das dazugehörige Gen liegt in sehr hoher Kopienzahl in der Zelle vor, es scheint relativ stabil zu sein und kommt sogar im Blutplasma vor, was für viele andere lncRNAs nicht notwendigerweise gilt.“ Und dennoch: MALAT1 ist kein guter Kandidat für einen diagnostischen Biomarker. „Die Tatsache, dass das Molekül in vielen Organen vorkommt, macht es zu einem wenig spezifischen Marker“, meint Diederichs und erklärt weiter: „Einerseits könnte im Körper ein metastasierender Tumor eine größere Menge MALAT1 ins Blut abgeben, andererseits könnte ein erhöhter Wert aber auch auf anderem Wege passiert sein. Etwa, weil in einem benachbarten Gewebe Zellen durch eine Verletzung zerstört wurden und so viele der lncRNAs ins Blutplasma gelangen konnten.“

Deshalb hat Diederichs für MALAT1 ein anderes Ziel vor Augen. In einer 2013 erschienenen Studie konnte Diederichs' Team zusammen mit dem amerikanischen Pharmaunternehmen Ionis Pharmaceuticals (damals Isis Pharmaceuticals) mithilfe eines Antisense-Oligonukleotids MALAT1 blockieren, was die Metastasierung von in Mäusen implantierten Tumoren verhinderte (*Cancer Res.* 73: 1180-9). Auf Nachfrage teilte Ionis mit, weiter an der Entwicklung zu arbeiten.

Neben den Antisense-Oligonukleotiden hatte es 2013 erstmals eine miRNA in die klinische Phase 1 geschafft, ihr Name: MRX34. Das synthetische miRNA-Imitat sollte in Leber-Tumorzellen die verloren gegangene Suppres-

sorfunktion von endogener miRNA-34 wiederherstellen. Das therapeutische MRX34 reguliert direkt mindestens 24 Onkogene, die am Zellzyklus, der Zellproliferation, der Anti-Apoptose, Metastasierung, Chemoresistenz, Selbsterneuerung von Krebszellen und der onkogenen Transkription beteiligt sind. Auftraggeber der Studie war das texanische Unternehmen Mirna Therapeutics. „But others in the field have raised concerns about Mirna's 'replacement' strategy“, berichtete der Journalist Aaron Bouchie in den *Nature-Biotechnology-News* (13: 577).

Studie gestoppt

Drei Jahre später sollten sich die Zweifel bestätigen. Im September 2016 stoppte das Unternehmen freiwillig die laufenden Phase-1-Studien mit MRX34. Der Grund: Nachdem Patienten der Produktkandidat verabreicht wurde, waren mehrere immunbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs von *Serious Adverse Events*) aufgetreten. Drei Personen starben.

Laut Christoph Roderburg und Kollegen vom Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Hochschule Aachen schränken gerade *Off-Target*-Effekte die therapeutische Anwendbarkeit der nicht-codierenden RNAs ein, wie sie in einem Übersichtsartikel in Bezug auf Lebererkrankungen schreiben (*Front. Pharmacol.* 9: 805). „Therapeutisch verabreichte miRNA-Mimetika werden von *Toll-like*-Rezeptoren des angeborenen Immunsystems detektiert, was zur Sekretion von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktoren führt.“ Darüber hinaus könnten verschiedene miRNA-Formulierungen durch Makrophagen und Monozyten beein-

flusst werden, zitieren die Autoren eine Studie des Schweizer Krebsforschers Mario Leonardo Squadrito *et al.* (*Trends Immunol.*, doi: 10.1016/j.it.2013.02.003). Ein weiterer beobachteter Nebeneffekt ist die Hemmung der Gerinnung, Lebertoxizität und Aktivierung der Komplementkaskade, einer Form der Immunantwort.

„Auch bei Protein-Therapien können Effekte auftreten, die in einer Behandlung nicht erwünscht wären“, ordnet Dimmeler ein. „Allerdings haben wir die Biologie der nicht-codierenden RNAs und daher auch ihre unterschiedlichen *Targets* eben noch nicht so gut verstanden.“

Die bislang größte Hürde, mit der RNA-Therapeutika-Entwickler zu kämpfen haben, besteht im *Delivery* der Wirkstoffe. Roderburg *et al.* erklären, dass etwa synthetische, nicht modifizierte „nackte“ Oligonukleotide von Serum und Zellnukleasen abgebaut oder durch ihre Größe und negative Ladung schlecht aufgenommen würden, was ihre Beförderung zum Ziel erschwere. Als Lösung schlugen die Autoren chemische Modifikationen mit einer geeigneten Sequenz und eine optimale Oligonukleotid-Konzentration vor.

Als besonders heikel gilt auch, die RNA-Therapeutika zuerst in das richtige Organ zu verfrachten. „Wenn ich eine Substanz in den Blutkreislauf gebe, gelangt sie natürlich auch in die Leber und bleibt dort gegebenenfalls hängen“, kommentiert Diederichs. „Als Zielorgan ist die Leber deshalb sehr attraktiv.“ Roderburg und Co. nennen in diesem Zusammenhang auch die Niere und Milz.

Als alternative Transportmethode schlägt Diederichs etwa das Koppeln von siRNAs an Antikörper vor. Roderburg *et al.* fassen schließ-

lich in ihrem Übersichtsartikel zusammen, dass neben chemischer Modifikation der nicht-codierenden RNAs auch ihre Verpackung in Liposomen, der Transport durch Viren und ihre Beladung auf Nanopartikel das *Delivery* zum Zielort verbessern könne.

Auch die in Cambridge (USA) sitzende Firma Alnylam Pharmaceuticals kämpft mit dem Transport der RNA-Wirkstoffe. Ihre Aufgabe: eine siRNA zur Behandlung von vererbbarer Transthyretin-Amyloidose (einer rheumatischen Erkrankung) unbeschädigt durch den Blutkreislauf in die menschliche Leber zu bugisieren. Vor einigen Jahren versuchten Alnylam-Forscher schließlich die siRNA mit N-Acetylgalactosamin (GalNAc) zu koppeln, einem Zucker, der von einem in der Leber reichlich exprimierten Rezeptor gebunden wird. Das Vorhaben gelang, doch die anschließenden Experimente mit dem Wirkstoff namens Revusiran endeten 2016 abrupt, als in einer Phase-3-Studie im Menschen mit Amyloidose-assoziiertes Herzkrankheit bei behandelten Probanden mehr Todesfälle auftraten als in der Placebo-Gruppe. Die Todesursache ist weiterhin unklar, die Formulierung von Revusiran scheine dazu beigetragen zu haben, wie

Alnylam-Geschäftsführer John Maraganore im Interview äußert: „*The data seem to suggest that metabolites of that drug given at those doses might have been poorly tolerated in that very frail population*“ (Nature 574: S4-6).

Riskante RNA-Therapie

Schließlich setzte das Unternehmen auf einen anderen Lösungsvorschlag – mit Erfolg. Forscher um den französischen Neuropathologen David Adams vom *Centre Hospitalier Universitaire* (CHU) Bicêtre in Paris modifizierten in Zusammenarbeit mit Alnylam-Kollegen die siRNA leicht und packten sie in ein Lipid-Nanopartikel (*N. Engl. J. Med.* 379(1): 11-21). Das Resultat: Nach 20 Jahren Forschung brachte Alnylam 2018 die erste siRNA-Therapie auf den Markt mit dem Namen Parisiran, vermarktet unter dem Namen Onpattro.

Trotz der anfänglichen Schwierigkeiten arbeitet das amerikanische Unternehmen bereits an einer neuen Therapie-Version, die wieder einmal auf GalNAc-Kopplung setzt. Warum geht das Unternehmen dieses Risiko nach dem massiven Fehlschlag 2016 ein? Die Gründe dafür nennt Douglas Fambrough,

Geschäftsführer eines weiteren auf RNAi-setzenden Unternehmens namens Dicerna Pharmaceuticals, im *Nature-Outlook*-Artikel: „[Bei GalNAc-Kopplung gibt es] weniger toxikologische Belastung, es ist einfacher herzustellen, es hält länger und es ist einfacher zu verabreichen.“ Sprich: GalNAc ermöglicht die subkutane Injektion von RNAi-Therapien, anstatt der intravenösen Verabreichung wie es bei Parisiran der Fall ist. Außerdem muss bei Parisiran alle drei Wochen injiziert werden, bei einer subkutanen Verabreichung dank der Stabilisierungsschemie der RNA reichen drei Monate. Alnylam ist das Risiko bereits eingegangen, und hat die RNAi-Therapie auf Basis einer GalNAc-Kopplung unter dem Namen Vutrisiran in eine Phase-3-Studie geschickt.

Das Potenzial nicht-codierender RNAs als Tools oder *Targets* in der Klinik ist groß, obgleich die noch verschleierte Biologie der RNA-Moleküle und ihr kniffliger gezielter Transport große Hürden darstellen. Dennoch ist sich Diederichs sicher: „Einzelne nicht-codierende RNAs können in Zukunft den gleichen klinischen Erfolg haben wie Proteine – sowohl als Biomarker, als Therapeutika wie auch als Zielstrukturen.“ *Juliet Merz*



Schützt, was wichtig ist.

Präzise Temperatur zur Lagerung sensibler Produkte.
Zuverlässiges Alarm- und Dokumentationssystem.

Qualität, Design und Innovation



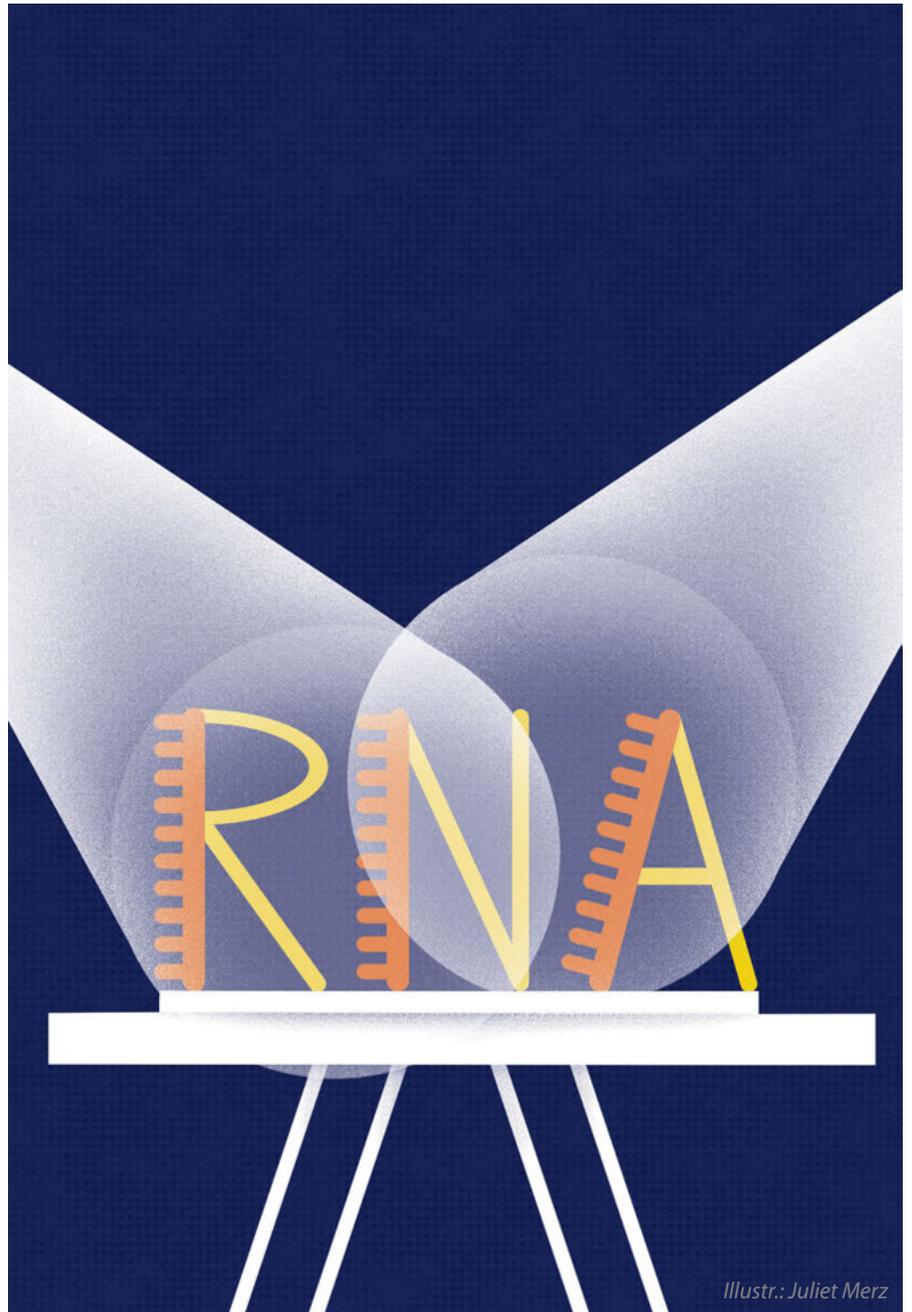
Ribonukleinsäuren im Scheinwerferlicht

Um den Zellmetabolismus zu verstehen, müssen wir unsere Protein-zentrierte Betrachtungsweise erweitern. Hochdurchsatz-RNA-Sequenzierung, Einzelzellanalysen und RNA-Strukturvorhersage zeigen, wie.

Nur ein Prozent menschlicher DNA wird in Proteine übersetzt. Der größte Teil unseres Genoms dient dagegen als Matrize für nicht-codierende (nc)RNAs. Die Protein-regulierenden Funktionen von ncRNAs sind keine neue Erfindung. Selbst-replizierende RNAs gelten als Schlüsselfiguren in der Entstehung zellulären Lebens. Kurzum, RNA ist viel mehr als ein primitives Botenmolekül und Wegbereiter der Proteinmaschinerie – und zwar im gesamten phylogenetischen Baum des Lebens. Spiegelt die Diskrepanz von 145.341 Proteinstrukturen zu 1.493 RNA-Strukturen in der Proteindatenbank (www.rcsb.org) also eine Lücke in unserem Verständnis des Zellmetabolismus wider?

Inzwischen ist die Extraktion von RNA Routine. Viele Hersteller bieten standardisierte Extraktions-Kits an für die Isolation von Transkriptom-RNA, mRNA und unterschiedlichen Arten von ncRNA. Auch ohne kommerzielle Kits ist die RNA-Reinigung kein Hexenwerk mehr. Mit dem gebräuchlichen TRIzol-Protokoll extrahiert man RNA mit Guanidinium-Thiocyanat, Phenol und Chloroform. Noch einfacher funktioniert das RNAswift-Protokoll des Biochemikers Mark Dickman von der *University of Sheffield*, UK. Anstelle giftiger und schwierig zu entfernender Chemikalien setzt es auf Zell-Lyse durch Natriumchlorid und Natriumdodecylsulfat (SDS), gefolgt von RNA-Präzipitation mit Isopropanol. Nach nur zwanzig Minuten hält der Bioforscher eine im Vergleich zum Resultat eines TRIzol-Protokolls wenig degradierte und saubere Mischung zellulärer RNA in Händen (*Anal. Biochem.* 512: 36-46).

Größtenteils besteht diese jedoch aus ribosomaler (r)RNA. Schlägt das Forscherherz nicht für Ribosomen, ist ein weiterer Selektionsschritt notwendig. Das bedeutet entweder, die rRNA mit RNase H abzubauen, oder eine traditionelle Harnstoff-Polyacrylamid-gel-Elektrophorese (PAGE) zu starten. Letztere ist zwar unkompliziert, aber schlecht im größeren Maßstab durchzuführen und folglich ineffizient, was die Ausbeuten angeht. Weniger mühsam sind denaturierende und native Flüssigchromatographie. Beispielsweise lässt sich die Ziel-RNA durch Interaktion mit dem Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 in einer Affinitätschromatographie separieren, wenn die Haarnadelstruktur 3'-markiert ist. Das alternative ARIBo-System setzt auf die Interaktion zwischen der boxB-RNA und dem N-Peptid aus dem Bakteriophagen λ . Zur Isolierung 5'-markierter ncRNA eignet sich der CRISPR-Tag, der



Illustr.: Juliet Merz

wie die 3'-Tags nachträglich mit einer Ribonuklease entfernt wird. 5'- und 3'-Markierungen können natürlich auch kombiniert werden.

Wer eine Reihe ähnlicher ncRNAs isolieren will, kann sein Glück auch mit Größenausschluss-, Umkehrphasen- oder Ionenaustausch-Chromatographie versuchen. Erstere basiert wie die Harnstoff-PAGE auf der Abhängigkeit des Laufverhaltens von der Sequenzlänge. Zweitere nutzt Hydrophobizitäts-Unterschiede und Letztere trennt Oligonukleotide

schließlich anhand ihrer elektrostatischen Affinität – bis zu einer Sequenzlänge von etwa fünfzig Nukleotiden sogar mit Einzelnukleotid-Auflösung. Häufig muss dabei jedoch ein Aggregieren der Oligonukleotide mit hohen pH-Werten und Temperaturen unterbunden werden, was Kieselgel-basierte Chromatographie-Säulen erodieren lässt. Mit höheren Ausbeuten und fast hundert Prozent reinen Produkten sind diese dennoch meist die beste Alternative zur Isolierung der Lieblings-ncRNA.

Hinweise zur Aufreinigung gibt ein Review der Donghua Universität, Shanghai (*J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 1120:71-79). Wie all das alternativ mit Magnetkügelchen funktioniert und die Ziel-RNA auch noch längenselektiert wird, erklärt ein Artikel des Stuttgarter Biochemikers Tomasz Jurkowski und seiner Gruppe (*PLoS Biol.* 17(1): e3000107).

Was Chromatographie für die Aufreinigung, ist RNA-Sequenzierung (RNA-seq) für die Analyse von Transkriptom, Translatom und RNA-Struktur. Sequenzierungs-Goldstandard ist die *Short-read*-Methode, bei der 3'-blockierte und Fluoreszenz-markierte Nukleotide in einer Flusszelle immobilisierte cDNA-Moleküle verlängern. Der Knackpunkt ist die Adapter-Ligation zur Herstellung einer Bibliothek sequenzierbarer Nukleinsäuren. Denn PCR-Primer können nicht für unbekannte RNA-Sequenzen designt werden. Poly(T)-Primer erkennen zwar den Poly(A)-Schwanz eukaryotischer mRNAs – prokaryotische und prä-mRNA sowie ncRNA übersehen sie jedoch. Den Ausweg ermöglicht zum Beispiel die T4-RNA-Ligase-1, die unbekannte RNA oder cDNA an synthetische Adapter-Oligonukleotide knüpft.

Im vergangenen Jahrzehnt löste die *Short-read*-RNA-seq Gel-basierte-Systeme und Kapillarsequenzierung komplett ab, wodurch sich der Durchsatz an Kilobasen pro Gerät und Tag exponentiell erhöhte. Die Effizienz der Methodik spiegelt sich in beinahe einhundert RNA-seq-Methoden wider. Der Marktführer Illumina bietet eigens ein Software-Tool an, um die passende Sequenzierungsmethode auszuwählen (<https://emea.illumina.com/science/sequencing-method-explorer.html>).

Spannung steigt

In die Zukunft weisen indes zwei andere Methoden: Die *Long-read*-cDNA-seq, entwickelt von der US-Firma Pacific Biosciences, die noch in diesem Jahr von Illumina für etwa 1,2 Milliarden US-Dollar aufgekauft wird, wenn alles glatt läuft; sowie die von der britischen Firma Oxford Nanopores auf den Markt gebrachte *Long-read*-RNA-seq. Die *Long-read* cDNA-seq detektiert Fluoreszenz-markierte Nukleotide, sobald sie von immobilisierten Polymerasen am Boden von Nanowell-Chips an individuelle cDNA-Moleküle geknüpft werden. Bei der *Long-read*-RNA-seq detektieren dagegen elektrische Sensoren Nukleotid-spezifische Änderungen im Ionenstrom, wenn individuelle RNA-Moleküle durch die Nanoporen einer unter elektrischer Spannung stehenden Polymer-Membran wandern. PCR-Amplifikation und cDNA-Synthese sind hier nicht mehr nötig. Im Gegensatz zu den 200 Basenpaaren kurzen cDNA-Fragmenten des *Short-read*-Verfahrens sind die langen *Reads* ein bis fünfzig Ki-

lobasenpaare lang. Die Sequenzierungsfragmente müssen nicht mehr mühsam zusammengepfriemelt werden, ncRNA-Moleküle können daher komplett sequenziert werden. Das vereinfacht Transkriptom-Analyse und Detektion von RNA-Isoformen erheblich. Gleichzeitig verringert es die hohe Rate falsch detektierter Spleiß-Stellen, die in neunzig Prozent aller humanen Transkripte vorkommen. Die *Long-read*-RNA-seq detektiert außerdem Ribonukleotid-Modifikationen wie etwa N⁶-Methyl-Adenosin.

Dem geringeren bioinformatischen Aufwand stehen allerdings noch bis zu zwei Größenordnungen höhere Sequenzier-Fehlerraten gegenüber. Während *Short-read*-Methoden 10⁹ bis 10¹⁰ Einzelmoleküle pro Probe sequenzieren, sind es bei *Long-read*-Verfahren überdies nur 10⁶ bis 10⁷. Eine Einführung in die sich schnell entwickelnde Welt der RNA-seq liefert ein Review von Rory Stark und James Hadfield vom *Cancer Research UK Centre Cambridge* (*Nat. Rev. Genet.*, doi: 10.1038/s41576-019-0150-2).

Das Geheimnis des Lebens

Micro (mi)RNA, *small interfering* (si)RNA und *piwi-interacting* (pi)RNA bringen zusätzliche Herausforderungen mit sich. Sie sind nur zwanzig bis dreißig Nukleotide lang und oft 3'-terminal modifiziert, etwa mit 2'-O-Methyl. Dies reduziert die Effizienz der 3'-Adapter-Ligation nachhaltig. Auch unterschlagen Ligationprotokolle häufig bestimmte RNA-Sequenzen, wodurch die dazugehörenden Expressionsstärken nicht korrekt repräsentiert werden. Die Bioingenieure um Erwin van Dijk am Pariser *Institut de Biologie Intégrative de la Cellule* verglichen deshalb kommerzielle *Low-bias*-Kits (*BMC Genomics*, doi: 10.1186/s12864-018-4491-6). Einen Goldstandard konnten sie jedoch nicht finden. Die Herstellung von Sequenzbibliotheken muss weiterhin auf die gewünschte Art ncRNA-optimiert werden.

Eine methodische Erweiterung stellte die Arbeitsgruppe von Nikolaus Rajewsky vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin dieses Jahr vor (*Nat. Methods*, doi: 10.1038/s41592-019-0503-y): „Mit FLAM-seq sequenzieren wir zum ersten Mal nicht-codierende poly(A)-Schwänze komplett. Interessanterweise enthalten sie mehr Cytosine als angenommen. Und ihre Längen korrelieren mit alternativen Promotoren. Wir sind gespannt, was das für die Genregulation bedeutet.“

Mit Blick auf das große Ganze zeichnet Rajewsky, Professor für Systembiologie, einen weiteren Trend nach: „Das Geheimnis des Lebens liegt darin, dass einzelne Zellen früh programmiert werden und später spezifische

Funktionen ausüben. Homogenisate vieler Zellen zu sequenzieren, bringt unser Verständnis somit nicht weiter. Deshalb fingen wir 2015 mit der Einzelzell-Sequenzierung an, um zu sehen, wie die zelluläre Entwicklungsdynamik auf RNA-Expressionslevel in Raum und Zeit organisiert ist.“ Schlüsselkonzept der *Single-cell* (sc)RNA-seq ist eine Vereinzelung von Zellen durch Mikropipettierung, Durchflusszytometrie, Mikrofluidik-Chips oder eine Markierung mit *In-situ*-Barcodes. Bis zu 10⁵ Zellen können so gleichzeitig auf ihre RNA-Expressionsmuster untersucht und in diskrete Zellpopulationen unterteilt werden. Projekte wie der *Human Cell Atlas* (<https://www.humancellatlas.org/>) und die *NIH Brain Initiative* (<https://braininitiative.nih.gov/>) streben an, alle humanen Zelltypen anhand ihrer Sequenzierungsmuster zu identifizieren.

Kommerzielle Kartenschreiber

Doch Rajewsky geht weiter: „Alles ist ein Gewebe, also eine räumliche Organisation von Zellen. Um die interzelluläre Signalübermittlung via RNA zu verstehen, brauchen wir molekulare 3D-Karten, die das Gewebe reflektieren.“ *Spatial-Omics*-Technologien helfen dabei, diese räumlich codierten Transkriptomte zu erstellen. Zunächst hybridisiert man Ziel-RNAs aus Gewebeschnitten mit cDNA-Primer-beschichteten Mikroarrays. Sequenzierungs-Daten werden dann auf die Mikroarray-Koordinaten zurückprojiziert, was in den letzten drei Jahren ein 2D-Transkriptom-Profiling von Mäusehirn-, Brustkrebs- und Herzmuskelgewebe ermöglichte. Ansonsten kann auch ein Infrarot- oder Ultraviolett-Laser den gewünschten Gewebeausschnitt selektiv mit einer thermoplastischen Membran verschmelzen, die dann als räumlich codierte Sequenzierungs-Oberfläche dient.

Eine bioinformatische Alternative namens novoSpaRc beschreibt ein Artikel von Rajewsky *et al.* (*Nature, in press*): Die Gruppe rekonstruierte räumliche Zellpositionen anhand ähnlicher Transkriptom-Profile benachbarter Zellen. Kommerziell bietet bisher nur die Firma 10XGenomics (<https://www.10xgenomics.com/>) *Spatial*-RNA-Transkript-Omics an.

RNA-seq kann außerdem intra- und intermolekulare RNA-Wechselwirkungen charakterisieren. Der Düsseldorfer RNA-Biophysiker Gerhard Steger, gleichsam einer der letzten deutschen Viroidforscher, erklärt: „Beim SHAPE-seq blockieren chemische Markierungsreagenzien, wie zum Beispiel Acylimidazol, die reverse Transkription zugänglicher RNA-Abschnitte. Beim enzymatischen *Mapping* dagegen setzen Einzelstrang-Nukleasen wie die S1-Nuklease oder Doppelstrang-Nukleasen wie RNAse-V1 spezifische Schnitte. Nach der RNA-Sequenzie-

rung liefert beides komplementäre Aussagen, mit welcher Wahrscheinlichkeit Nukleotid-Basen gepaart sind oder nicht. Vorhersageprogramme können mit dieser Information auf die Strukturiertheit und Interaktion von RNA-Abschnitten schlussfolgern.“ Während Nukleasen die Zellmembran aber nicht durchdringen können, sind chemische Markierungsmethoden auch *in vivo* anwendbar.

Verfahren zur Identifikation RNA-binder Proteine beruhen dagegen häufig auf einer Methode namens PAR-CLIP. Diese kombiniert eine photochemische *In-vivo*-Vernetzung von RNA und Protein mit Protein-Immunopräzipitation und einer anschließenden RT-PCR der gebundenen RNA. Markus Landthaler, Professor für RNA-Biologie am MDC Berlin und einer der drei PAR-CLIP-Erfinder, erläutert: „PAR-CLIP basiert auf Nukleosid-Analoga wie 4-Thio-Uridin und 6-Thio-Guanosin. Deren *Crosslinking* induziert T-zu-C- beziehungsweise G-zu-A-Mutationen während der reversen Transkription zu cDNA. Die Positionen der Mutationen wiederum verraten die Bindungsstelle von RNA und Protein.“

Unbekannte Bindungen

Einmal mehr erlaubt Illuminas *Sequencing Method Explorer* den vielleicht besten Überblick über gängige Verfahren (<https://emea.illumina.com/science/sequencing-method-explorer.html>). Die Details neuer Varianten wie *Individual-Nucleotide Resolution* (i)CLIP und *Enhanced* (e)CLIP erörtert ein Review von Flora Lee und Jernej Ule vom *Francis Crick Institute*, London (*Mol. Cell.*, doi: 10.1016/j.molcel.2018.01.005). Landthaler sieht voraus, wo deren Entwicklung hingeht: „CLIP-Methoden auf Einzelzellen anzuwenden. Und Varianten zu entwickeln, die Protein-RNA-Interaktionen subzellulär auflösen.“



Teilweise mehrmals im Jahr veröffentlicht der Gemeinschaftswettbewerb RNA-Puzzles eine RNA-Sequenz, anhand der Kristallographen und Co. die 3D-Struktur vorhersagen sollen. Die Kristallstruktur des zweiten Puzzles zeigt ein Quadrat.

Illustr.: RNA Puzzles /Thomas Hermann



Auch in der Zelle herrscht ein schier undurchschaubares Durcheinander: Welcher RNA-„Schnipsel“ bindet wo?

Foto: Pixabay / stux

Das fundamentale Problem bei all dem erläutert Rajewsky: „Unheimlich viele RNAs binden Proteine unspezifisch oder wenig spezifisch. Wie filtert man diese heraus? Indem man über Jahre die besten internen Qualitätskontrollen identifiziert.“ So geschehen in einem Artikel von Rajewskys Arbeitsgruppe (*Nat. Commun.*, doi: 10.1038/s41467-019-12050-7.): Sie verglich Vernetzungsstrategien basierend auf Paraformaldehyd, auf 254 nm UV-Licht und auf 4-Thio-Uridin plus 365 nm UV-Licht in *Caenorhabditis elegans*, kombinierte das Ganze mit sRNA-Sequenzierung und identifizierte so native mRNA-spezifische Protein- und miRNA-Interaktionen.

Finden sich im Nasslabor keine Interaktionspartner für die Lieblings-ncRNA, lässt sich die Aufklärungsarbeit auch *in silico* fortführen. So schätzen die Programme BLAST, BLAT und GMAP das Codierungspotenzial einer Sequenz als Ähnlichkeit zur Sequenz bekannter Transkripte ein. Das ist überraschend komplex, weil repetitive Abschnitte, multiple Isoformen und ein Wechselspiel codierender und nicht-codierender Abschnitte das Sequenz-Alignment verwirren. Einen großen Fortschritt bei der Dateninterpretation ermöglichen Methoden, die auf maschinellem Lernen basieren. Werkzeuge wie CPAT,

FEELnc, IncRScan-SVM und NRC setzen nicht auf Homologie, sondern gewichten Charakteristika wie Transkriptlänge, Nukleotid-Komposition, Codon-Verwendung und Länge des offenen Leserahmens.

Besonders schwierig zu klassifizieren sind lange ncRNAs infolge ihrer Ähnlichkeit zu mRNA. Potenzielle Kandidaten müssen deshalb zusätzlich auf Sekundärstruktur, konservierte Promotoren und Spleißstellen sowie Chromatin-spezifische Signaturen abgeklopft werden. IT-Standardwerkzeuge, die all das berücksichtigen, existieren noch nicht. Weshalb Datenbanken wie GENCODE und NONCODE 17.910 bis 96.308 humane, lange ncRNAs verzeichnen.

Familiärer Zuwachs

Insgesamt existieren laut der Datenbank Rfam (<https://rfam.xfam.org/>) mindestens 3.016 ncRNA-Familien. Und ihre Anzahl wächst. Denn durch vergleichende Genomik detektiert zum Beispiel MiRDeep tierische miRNA, während PIPmiR das Gleiche für pflanzliche miRNA tut. DARIO prognostiziert darüber hinaus *Small Nucleolar* (sno) und tRNA. Für miRNA-Interaktionspartner ist PicTar die erste Wahl. CRISPRmap findet Erkennungssequenzen für Endoribonukleasen. CoFold dagegen berechnet die Sekundärstruktur einzelsträngiger RNA. RNA-RNA-Wechselwirkungen berechnet auch RNAup für Sequenzlängen von bis zu 5.000 Nukleotiden. IntaRNA ist dahingehend auf miRNA spezialisiert. Und RNApredator geht das Ganze gleich Genom-weit an. Eine Übersicht über RNA-Analyse-Werkzeuge bietet der Freiburg-Galaxy-Server (<https://github.com/bgruening/galaxy-rna-workbench>).



Ebenso umfangreich ist die Liste spezialisierter RNA-Datenbanken: Allein 115 für miRNA, 25 für lange ncRNA, sieben für virale ncRNA und drei für zirkuläre RNA. Ihre Vielzahl erklärt Peter Stadler, Professor für Bioinformatik an der Universität Leipzig: „ncRNAs sind halt keine homogene Klasse. Für jede Art ncRNA müssen wir andere Daten speichern.“ RNA-Biophysiker Steger ergänzt: „In vielen Datenbanken steckt ein ordentlicher Faktor Nicht-Relevantes. Denn oft mangelt es am experimentellen Nachweis einer Funktion. Viele *Knockouts* sind entweder direkt letal oder es passiert nichts, weil die Versuchsbedingungen für eine phänotypische Ausprägung unbekannt sind.“ Glücklicherweise existiert mit *The Non-coding RNA Database Resource* (<https://ncrnadatabases.org/>) ein Webportal, dessen Suchoberfläche RNA-Datenbanken nach den eigenen Ansprüchen filtert.

Molekularer Modellbau

RNA-Primär- und Sekundärstruktur sowie deren intermolekulare Wechselwirkungen sind also *in vitro* und *in silico* oftmals greifbar. Anders sieht es für die Tertiärstruktur aus. Deren Aufklärung erläutert Stadler: „Wir beginnen mit nahen Verwandten bekannter RNA per Sequenzvergleich und bauen Sequenz-Struktur-Modelle, die wir dann mit einem Genom-weiten Vergleich validieren. Die Flaschenhalse sind das anfängliche Modell und die Kuration der Treffer. Beides geht nur per Hand.“

Doch so geradlinig das klingt: Für Faltungsvorhersagen müssen neben der Primärsequenz auch Nukleotid-Komposition, Sequenzlänge und Leseraster gewichtet und thermodynamische Stabilitätsparameter abgeleitet werden. Da die Sekundärstruktur von ncRNAs oft konservierter ist als ihre Primärsequenz, etablieren Methoden wie ERPIN, Infernal und RNAz Ähnlichkeit über ein Struktur-Alignment. Deren Defizite sind klar: Da sie auf einem Vergleich mit Bekanntem beruhen, können sie weder neue ncRNA noch solche mit flexibler Struktur vorhersagen. Einen Überblick über Vorhersagemethoden gibt ein Review von Yi Zhang *et al.* der *Hebei University of Science and Technology, China (Biomed. Res. Int., doi: 10.1155/2017/9139504)*.

Über den aktuellen Engpass sind sich Bioinformatiker Stadler und Biophysiker Steger einig. Stadler dazu: „RNA-Strukturvorhersage funktioniert schlecht, weil experimentelle Vergleichsdaten von wenigen kleinen Modellmolekülen stammen, meist rRNA. Wir brauchen möglichst viele, unterschiedliche, experimentell vermessene RNA-Strukturen, um Vorhersagemethoden zu eichen.“ Steger begründet den methodischen Flaschenhals folgender-

maßen: „RNA ist als Polyelektrolyt notorisch schlecht darin, für die Röntgenkristallographie notwendige Kristalle zu bilden. Lieber macht es verrückte Basenpaare, die nicht der *In-vivo*-Einzelstruktur entsprechen. Aus gleichem Grund sehe ich Kryo-EM-Grids skeptisch. Per NMR die wenigen Basenpaare zu identifizieren, die eine RNA-Tertiärstruktur ausmachen, ist ebenfalls schwer. Mal ganz abgesehen von dem Problem der NMR, dass bei einer Größe von hundert Nukleotiden Schluss ist.“

Hürden bei der Berechnung

Seit 2011 ermutigt deshalb ein jährlicher Gemeinschaftswettbewerb namens RNA-Puzzles (<http://www.rnapuzzles.org/>) Kristallographen, Kryo-EMler und NMRler, RNA-3D-Strukturen zur Verfügung zu stellen und Bioinformatiker, deren Struktur vorherzusagen. Die besten Vorhersagen haben mittlere quadratische Abweichungen (RMSD) von 2,3 bis 10 Å, zumindest für Sequenzen mit weniger als hundert Nukleotiden. Etwa neunzig Prozent aller Watson-Crick-Basenpaare können korrekt vorhergesagt werden. Über die Sekundärstruktur hinausgehende Nicht-Watson-Crick-Basenpaare dagegen sind schwierig und die Haupthürde derzeitiger 3D-RNA-Strukturberechnungen. Denn Sekundärstruktur beschreibt reale RNA-Konformationen nur mangelhaft.

Peter Stadler relativiert: „Die Dynamik von RNAs können wir auf Sekundärstruktur-Ebene schon gut modellieren, ihre thermodynamische Stabilität und den energetischen Aufwand zur Bindung eines Proteins quantifizieren.“ Inwieweit 2D-Modelle helfen, konformationelle Dynamiken etwa von Riboswitches und Ribozymen aufzuklären, wird sich noch zeigen.

Für die Zukunft molekularer Analyse prophezeit Nikolaus Rajewsky: „Die nächsten großen Einsichten kommen durch das Verständnis der Kompartimentalisierung. Das Wechselwirkungs-Netzwerk kleiner RNA-Protein-Kondensate ohne klassische Membranen ist fundamental für die Zelle, denn die Funktion von ncRNA ist abhängig von ihrem subzellulären Ort.“

Diese und weitere *Hot Topics* wie etwa zirkuläre ncRNA, chemische Modifikationen von ncRNA und *Antisense*-Oligonukleotide werden mit Sicherheit auf dem nächsten Mosbacher Kolloquium der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie vom 2. bis 4. April 2020 diskutiert werden. Denn dieses Jahr steht es unter dem Motto: „*The World of RNAs*“. Noch weiter in die Zukunft blickt die von Rajewsky koordinierte pan-europäische Initiative *LifeTime* aus bisher neunzig Forschungsinstituten und siebzig Firmen, die RNA-Biologie und Einzelzell-Analysen auf menschliche Krankheiten anwenden will. Doch das ist Teil eines anderen Artikels.

Henrik Müller

Automatisierte Nukleinsäure- aufreinigung mit Maxwell®

Geräte jetzt
kostenlos testen!

[www.promega.com/
maxwell-demo](http://www.promega.com/maxwell-demo)



FIRMENPORTRAIT SITOOLS (MARTINSRIED)

Tools for RNAi

Manchmal beflügeln Widerstände, so hat es den Eindruck. Die noch junge Biotechfirma siTools in Münchens Westen überwand Zweifel, Gründungsstolpersteine und nicht zuletzt technische Schwierigkeiten. Heute stellt sie Forschern Werkzeuge für die RNA-Interferenz zur Verfügung, mit denen man Off-Target-Effekte vernachlässigen kann.



Zwei Tage vor dessen fünfzigsten Geburtstag erwischt *Laborjournal* Michael Hannus in seiner Wahlheimat Dresden. Nach wie vor steht dort ein Schreibtisch des Firmengründers und Geschäftsführers, obwohl die Firma doch in Martinsried bei München lokalisiert ist. Wieso das? Der Reihe nach...

Der gebürtige Münchner Hannus studierte in Regensburg Biologie, bevor er am *European Molecular Biology Laboratory* (EMBL) in Heidelberg promovierte. Nach seiner Doktorarbeit im Jahr 2001 heuerte er bei Cenix Bioscience an. Das damalige Start-up gründete sich 1999 am EMBL aus und galt mit seiner siRNA-Technologie als Vorreiter der RNA-Interferenz (RNAi). Mittels künstlich hergestellter *small interfering RNA*, siRNA, lassen sich gezielt mRNA-Moleküle abfangen und somit deren Translation verhindern. So können Forscher Gene zeitweise ausschalten, mehr oder weniger zielgerichtet.

Für die Entdeckung des RNAi-Mechanismus erhielten die US-Amerikaner Andrew Fire und Craig Mello 2006 den Nobelpreis für Medizin oder Physiologie. Zu diesem Zeitpunkt war Cenix bereits von Heidelberg nach Dresden umgezogen, wo sie auch heute noch firmiert. Mit ihr zog auch Hannus nach Dresden, forschte, entwickelte und interferierte.

„Damals dachte man wirklich, mit RNAi lässt sich alles kurieren. Forscher und Industrie waren ganz wild darauf“, sagt Hannus. Aber natürlich blieb auch Cenix nicht von den inzwischen wohlbekannten und gut untersuchten *Off-Target*-Effekten verschont, an denen schon viele RNAi-Projekte kläglich scheiterten. Denn so einfach lassen sich Gene nun auch nicht

herunterregeln. „Inzwischen weiß jeder, dass siRNAs recht unspezifisch sind, denn durch microRNA-Effekte trifft jedes interferierende RNA-Molekül eben nicht nur das Ziel-Gen, sondern auch viele andere Gen-Transkripte.“ Die Folge: Nicht vorhersehbare Nebenwirkungen; und Zusammenhänge, wo keine sind.

Im Jahr 2007 kam Hannus eine Idee, wie sich das ändern ließe. Seine Chefs bei Cenix wollten davon allerdings nichts wissen. Also einfach weitermachen wie bisher? Das wollte Michael Hannus nicht. Er entschied, seine Idee weiterzuverfolgen – zur Not auch allein.

Allein war er dann doch nicht, denn Hannus bekam Schützenhilfe von seinem Bruder Stefan. Dieser – ebenfalls Wissenschaftler – hatte sich just 2008 mit einer eigenen Biotechfirma ins Gründergetümmel gestürzt: Dessen Münchner Intana Bioscience unterstützt mit ihrer proprietären FCCS-Technologie (*Fluorescence Cross Correlation Spectroscopy*) Unternehmen bei der Wirkstoffentwicklung. Kurzerhand stellte Intana Michael Hannus Labor und Pipette zur Verfügung, sodass er seine Theorie überprüfen – und verifizieren – konnte (*Nucleic Acids Res.* 42(12): 8049-61). Gemeinsam mit dem Regensburger RNA-Biochemiker Gunter Meister sowie mit einem Exist-Gründungsstipendium in der Tasche gründete Hannus im Jahr 2013 seine Firma siTools.

Lösung für Unentschlossene

Was war aber diese spektakuläre Idee, mit denen Hannus *Off-Target*-Effekten begegnen wollte? Dazu muss man zunächst den Grund für diese unerwünschten RNAi-Nebenwir-

kungen verstehen. Jedes siRNA-Molekül bindet spezifisch an die mRNA seines Ziel-Gens. Gleichzeitig haben sie aber auch die dumme Angewohnheit, mal hier, mal dort mRNAs des gesamten Genoms zu binden.

Schuld daran ist insbesondere die sogenannte *Seed*-Sequenz, eine Sechser-Basenfolge im spezifischen Abschnitt der siRNA. „Jede einzelne siRNA hat ihren eigenen Satz an unspezifischen Effekten, aber der ist für jede siRNA anders“, fasst Hannus zusammen. Und genau dort liegt die Chance der Wissenschaftler: Wenn man nun viele siRNAs gegen ein und dasselbe Zielgen miteinander vermischt, dann konzentriert sich in der Mischung der gewünschte *On-Target*-Effekt auf, denn jedes dieser Moleküle bindet zuverlässig die gewünschte mRNA. Die unspezifischen Nebenwirkungen jedoch schlagen zwar weiterhin mal hier, mal dort zu – in der Mischung verliert diese Unspezifität jeder einzelnen siRNA aber an Bedeutung, der *Off-Target*-Effekt verdünnt sich gewissermaßen heraus. Die Lösung ist also eigentlich recht simpel: Man verwendet nicht nur eine einzelne siRNA-Sequenz, sondern eine Mischung aus mehreren unterschiedlichen – einen sogenannten siRNA-Pool, kurz *siPool*.

Die Idee der siRNA-Mischung, so betont Hannus, sei aber nicht seine gewesen. Der damalige Marktführer Dharmacon bot bereits *Pools* an. Allerdings enthielten die nur vier oder fünf siRNAs, zu wenig für einen ordentlichen Verdünnungseffekt. Eine Mischung aus dreißig siRNAs, wie siTools sie anbietet, sei damals jedoch mit der bisherigen siRNA-Herstellungsmethode, der chemischen RNA-Synthese, unbezahlbar gewesen. Der eigentliche Coup ist deshalb der Herstellungsprozess der *siPools*.

Zunächst einmal muss ein Rechnergehirn ran, denn der Bauplan für geeignete siRNA-Sequenzen entsteht *in silico*. „Die dreißig siRNAs müssen nach Möglichkeit alle Transkripte des Zielgens treffen“, fasst Hannus die erste und wichtigste Herausforderung an das bioinformatische Design der Oligos zusammen. Zudem muss der *Seed*-Bereich optimalerweise für alle siRNAs unterschiedlich sein, denn – wir erinnern uns – diese kurze Basensequenz des *Antisense*-Stranges ist verantwortlich für die *Off-Target*-Effekte. Wenngleich der Algorithmus zuverlässig arbeitet, schauen Hannus und seine Kollegen zum Schluss oft noch einmal über die vorgeschlagenen Sequenzen, korri-

gieren hier und da ein wenig: „Für einige Entscheidungen braucht es eben einen erfahrenen Bioinformatiker.“

Die auserkorenen siRNA-Sequenzen werden nun zu einer langen Sequenz verquickt, nur getrennt durch kurze *Linker*. Diese künstlichen Gene sind etwa 750 Basen lang und werden nun extern als DNA-Strang synthetisiert, je eine *Sense*- und eine *Antisense*-Sequenz.

Das ist auch heute noch der kostenintensivste Schritt in der siRNA-Herstellung, und daran wäre die siTools-Idee in ihren Anfängen auch beinahe gescheitert. Hannus erinnert sich: „Als wir 2007 angefangen haben, hat die Synthese einer einzigen Base künstlicher DNA-Sequenz fünfzig Cent gekostet. Da kann man sich den Preis für 1.500 Basen ausrechnen, das hätte so niemals funktioniert.“ Aber der technologischen Entwicklung sei Dank, fielen die Basenpreise stetig und liegen laut Hannus inzwischen bei unter zehn Cent. Glück oder richtiger Riecher? Vermutlich eine Mischung aus beidem.

Um aus DNA RNA zu machen, werden die eingekauften DNA-Stränge mittels T7-Polymerase transkribiert. Die enzymatische *In-vitro*-Transkription erzeugt eine große Menge an RNA und ist um Größenordnungen günstiger als eine direkte chemische Herstellung. Die RNA-Einzelstränge werden zu einem langen RNA-Doppelstrang hybridisiert, auf dem die siRNAs aufgereiht wie auf einer Perlenkette liegen.

Aufgrund abweichender *Linker*-Sequenzen zwischen den eigentlichen siRNA-Sequenzen passen die gegenläufigen Stränge nicht exakt aufeinander, es bleiben nicht-hybridisierte Lücken. Diese sind Einfallstore für einen enzymatischen Verdau der langen RNA-Moleküle. Das Resultat ist eine äquimolare Mischung perfekter kleiner siRNAs, die nur noch aufge-

reinigt werden müssen. Dies geschieht über – man höre und staune – PAGE, also Polyacrylamid-Gelelektrophorese.

„Alle haben gesagt: Das könnt ihr nicht machen, das funktioniert bei hohem Durchsatz nicht“, so Hannus über die im Vorfeld geäußerten Bedenken. „Wir haben superdicke Gele entwickelt und gezeigt: Doch, es funktioniert! Man braucht keine teuren Geräte – nur ein paar Glasplatten, eine Stromquelle und ein Skalpell, um die RNA auszuschneiden. So erreichen wir eine hervorragende Aufreinigung bei gleichzeitig ausreichendem Durchsatz.“ Hannus macht es ganz offensichtlich Spaß, die ewigen Zweifler immer wieder vom Gegenteil zu überzeugen. Trotzdem stellt siTools nach und nach auf HPLC-Reinigung um, da die Auftragslage entsprechend gut ist.

Flaute bei RNAi?

„Aufgrund der mangelnden Spezifität ist RNAi ein bisschen in Verruf geraten, die RNAi-Welle ist merkbar abgeebbt“, sagt Hannus. Und dann ist da noch CRISPR. Viele, die früher siRNA nutzten, seien jetzt auf CRISPR/Cas umgestiegen, so Hannus, obwohl das ja zwei völlig unterschiedliche Methoden seien. Die Nuklease schneidet DNA irreversibel, es setzen Kompensationseffekte ein, während RNA-Interferenz eine transiente, partielle Expressionsreduktion eines Gens ist.

Bei siTools steigen die siRNA-Verkäufe zumindest weiterhin stetig, berichtet der Firmenchef zufrieden. Es sind kleinere und mittelgroße Biotechfirmen, aber auch große Pharmaunternehmen, die ihre siRNAs bei dem kleinen Münchner Unternehmen mit seinen sechs Mitarbeitern kaufen.

Mittlerweile hat siTools weitere Werkzeuge auf den Markt gebracht. Zum Beispiel

raPool, eine komplexe Mischung biotinylierter DNA-Oligos, mit denen der Kunde *long non-coding RNA* (lncRNA) affinitätsaufreinigen kann, um zu schauen, was so an Protein, DNA oder RNA daran hängt. Genau das Gegenteil macht riboPool, denn es entfernt störende ribosomale RNA aus einem RNA-Gemisch. Derart depletiert kann dieses mittels RNA-seq, also *Next-Generation-RNA-Sequencing*, charakterisiert werden.

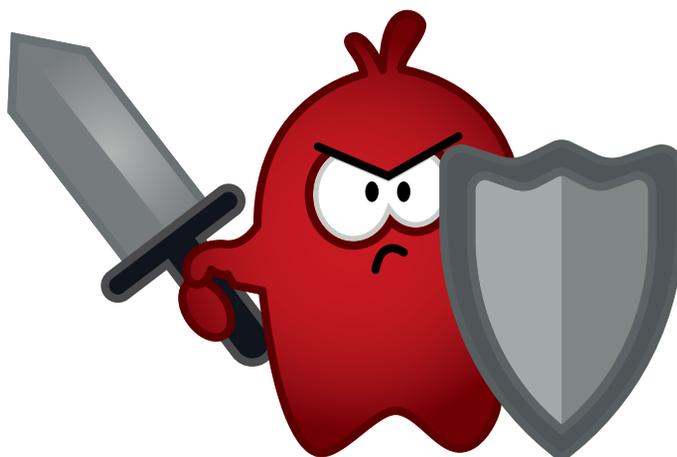
Die Produkte kommen gut an, sodass siTools von Anbeginn schnell ohne Investoren ausgekommen ist. Über den Verkauf ihrer Pools und Dienstleistungen finanziert sich die Firma selbst. Hin und wieder fließen zusätzlich Forschungsfördergelder, etwa der Bayrischen Forschungsstiftung, die wissenschaftliche Projekte und Kooperationen fördert.

Der Kampfgeist hat sich also gelohnt und ist im Hause Hannus offenbar Programm. Nicht nur Michael hat seine Firma gegen Widerstände und Zweifler bis heute zu einem erfolgreichen kleinen Unternehmen aufgebaut. Sein Bruder Stefan ist Anfang des Jahres über die verschneiten Alpen Richtung Peking aufgebrochen – per Rad. Ende September hatte er sein Ziel erreicht und ist bereits wieder auf dem Rückweg.

Michael Hannus dazu: „Stefan hat einfach mal eine Pause gebraucht. Wir haben 1984 für ein Jahr in Peking gewohnt. Es war so ein Kindheitstraum, wir wollten immer mal durch China radeln. Und Stefan hat es jetzt kurz entschlossen einfach durchgezogen.“ So sind sie eben, die Hannus-Brüder.

Sigrid März

Warum die Gründungsgeschichte von siTools fernab von politischem Wunschenken stattfand und was gründungswillige Wissenschaftler außer ihrer Knallertechnologie sonst noch mitbringen sollten, erklärt siTools-Geschäftsführer Michael Hannus auf Laborjournal online (14.11.19).

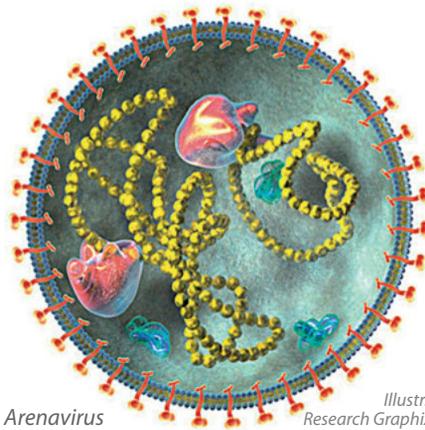


DALEX
BIOTECH

Abalos Therapeutics, Essen

„Inside the Arena ...

... Virus vs. Cancer“. Selbstbewusst verkündet das Essener Start-up Abalos seine Mission auf der Website. Die Viren, von denen hier die Rede ist, sind Arenaviren. Bekanntester Vertreter dieser Riboviren ist das Lassa-Virus (Lassa mammarenavirus, LSAV), Erreger des hämorrhagischen Lassafiebers. Die Immunologen Karl Lang (Universität Duisburg-Essen) und Phillip Lang (Universität Düsseldorf) hatten spezifische Arenaviren identifiziert, die vorzugsweise Krebszellen infizieren. Die Idee zu deren therapeutischer Anwendung: Die Viren greifen sich nach der Applikation in den Patienten solide und auch metastasierende Tumorzellen sowie Antigen-präsentierende Zellen, vermehren sich dort – nicht-lytisch, wohl gemerkt! – und induzieren via Aktivierung von *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) eine Interferon-I-Antwort und eine Zytokinausschüt-



Arenavirus

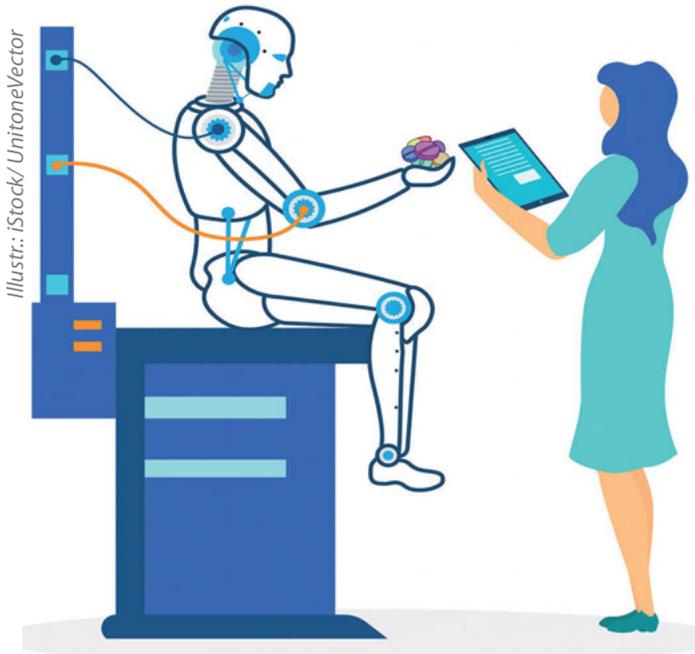
Illustr.:
Research Graphix

zung. Dies wiederum ruft Monozyten und CD8-positive T-Zellen auf den Plan, die hernach für das Ableben der Tumorzellen sorgen.

Jetzt ist es offenbar so weit, diese Strategie sowie geeignete Kandidaten in klinischen

Studien zu testen. Dafür krepelte Abalos zunächst einmal so einiges um: Anfang Oktober bekam die Essener Biotechfirma mit Marcus Kostka (CEO) und Jörg Vollmer (CSO) nicht nur zwei neue Chefs, sondern auch eine neue Adresse und einen neuen Namen. Denn gegründet wurde Abalos Therapeutics laut Handelsregister im Februar dieses Jahres in München unter dem Namen Virolutions Biotech mit Renate Mössbauer als Geschäftsführerin. Mitte Oktober verkündete das Jungunternehmen dann eine erfolgreiche Finanzierungsrunde und freut sich über 12 Millionen Euro Startkapital. Und wer war da so spendabel? Boehringer Ingelheim über seinen Venture Fund, gemeinsam mit NRW.Bank, Gründerfonds Ruhr und High-Tech-Gründerfonds.

Dann können die klinischen Studien wohl beginnen. -SM-



Illustr.: iStock/UnitoneVector

Novartis, Basel / Bayer, Leverkusen

Pharma bläst Künstliche Intelligenz auf

Medizinische Smartphone-Apps, diagnostische Geräte, Labor-Applikationen – Künstliche Intelligenz (KI) hat längst Einzug gehalten in die Lebenswissenschaften. Die großen Pharmaunternehmen in Europa schwimmen natürlich mit auf der KI-Welle, denn *Deep Learning* und Algorithmen leisten gute Dienste bei der Wirkstoffentwicklung. Der Baseler Pharmariese Novartis hat sich nun mit Microsoft zusammengetan und für die Entwicklung neuer Medikamente ein KI-basiertes Innovationslabor gegründet. Kernpunkt sind hier Steigerung der Rechnerpower sowie die Auswertung von *Big Data*.

Bayer (Leverkusen) dagegen eröffnet seinen siebten LifeHub – einer arbeitet bereits in Berlin – in Reading bei London (UK). Auch hier soll es um die Verbesserung von diagnostischer Software sowie Arzneimittelentwicklung gehen. Einer der ersten Kooperationspartner im Großbritannien-Hub ist Sensyne Health (Oxford), die sich um verbesserte Bildgebungsverfahren kümmern sollen. -SM-

Börsengänge

To IPO or not to IPO

Der eine traut sich, der andere macht einen Rückzieher: Während die Mainzer von Biontech ihren angemeldeten Börsengang an der US-Technologiebörse Nasdaq durchziehen, überdenken die Schweizer Biotechnologen von ADC Therapeutics (Lausanne) ihren Anfang September angekündigten Schritt aufs New Yorker Parkett (NYSE) noch einmal. Als Grund nennen sie widrige Marktbedingungen. Dabei wollten die Hersteller für therapeutische Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) eigentlich ihre just im Juni abgeschlossene Finanzierungsrunde von 272 Millionen mit weiteren 190 Millionen Euro krönen, die sie durch einen Börsengang einzusammeln hofften. Jetzt müssen sie ihre *Lead*-Kandidaten ADCT-402 und ADCT-301 gegen diverse Lymphome erst einmal so durch die klinische Phase 2 bringen.

Von unruhigen wirtschaftlichen Zeiten berichten zwar auch die Unternehmer vom Rhein, korrigierten allerdings lediglich den erwarteten Angebotspreis ihrer Aktien von etwa 18 auf knapp 15 Euro. Der Plan ging auf und bescherte Biontech schon am ersten Handelstag eine Bewertung von 3,2 Milliarden Euro und zusätzliche 135 Millionen Euro in der Kasse. Das ist zwar weniger als angepeilt, macht diesen Börsengang aber dennoch zum spektakulärsten der deutschen Biotech-Branche. Voller Stolz dürfen sich die Mainzer Anbieter von therapeutischen Antikörpern, T-Zell- und mRNA-basierten Immuntherapien jetzt also ihr Börsen-Kürzel BNTX hinter ihren Namen schreiben.

Geht doch. -SM-

m4 Award, München

Gründerlaune im Freistaat

Fünf potenzielle Biotech-Start-ups haben sich beim diesjährigen BioEntrepreneurship Summit m4 Award durchgesetzt und gehen mit bis zu 500.000 Euro Startkapital in ihre Gründungsphase:

- » Fusix Biotech (Onkolytische Viren),
- » Logibody (Antikörper-Nanoschalter für Immuntherapien),
- » Carmouflage (CAR-T-Zelltherapie für solide Tumoren),
- » Frabiotics und aBacter (beide mit neuartigen Antikörpern gegen multiresistente Keime).

Der Vorgründungs-Wettbewerb wurde 2011 vom Bayrischen Biotech-Netzwerk BioM initiiert und erhält Unterstützung vom Bayrischen Staatsministerium für Wirtschaft, Landesentwicklung und Energie. Alle zwei Jahre können sich gründungswillige Forscher mit ihren biomedizinischen Projekten um die finanzielle Förderung bewerben und erhalten im Gewinnfall nicht nur das Geld, sondern auch Tipps von Technologietransfer-Organisationen und Branchenkennern.

Aus zwanzig bisher geförderten Forschungsprojekten entstanden fünf Ausgründungen, unter ihnen Trianta Immunotherapien, die später vom Biotech-Urgestein Medigene übernommen wurden – sowie Metaheps, Preomics und Tubulis, die alle bereits in *Laborjournal* vorgestellt wurden.

-SM-

BASF, Ludwigshafen

Voll dufte!

BASF öffnet sich weiter der Biotechnologie. Ende September akquirierte der Chemieriese vom Rhein Isobionics, einen Hersteller natürlicher Duft- und Geschmacksinhaltsstoffe aus den Niederlanden. Isobionics produziert seine Aromastoffchen, etwa Valencen (Orange) oder Nootkaton (Grapefruit), biotechnologisch und damit qualitativ gleichbleibend und unabhängig von etwaigen Verfügbarkeits-Engpässen der Rohstoffe. Gleichzeitig hat BASF eine Kooperationsvereinbarung mit Conagen (Bedford, USA) abgeschlossen. Neben Süßungsmitteln, Vitaminen und Lebensmittelbestandteilen bietet die Biotech-Firma auch Aromen an, beispielsweise Minze und Vanillin.

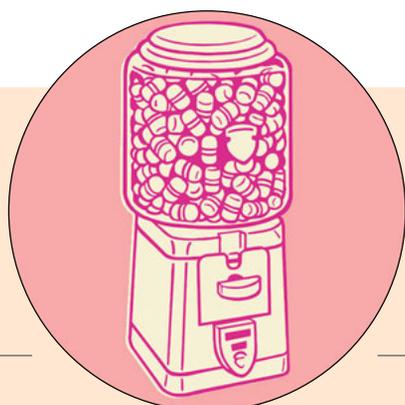
Statt Chemie nun also Biotech? BASF erweitert mit diesen Neuerungen seine *Nutrition & Health*-Sparte, die bisher allerdings nur wenig Anteil am 60-Milliarden-Euro-Umsatz hat. Aber das kann sich ja nun ändern.

-SM-

Foto: Isobionics



Aufs Valencen kommt's an



Wirkstoff des Monats

Velmanase alfa

Ende September hat die Europäische Kommission die Gewinner des ersten *Horizon Impact Awards* bekannt gegeben. Dieser Preis ehrt EU-geförderte Forschungsprojekte, die „gesellschaftliche Auswirkungen in ganz Europa und darüber hinaus haben“. Einer von vier Premieren-Siegern: Das deutsche Projekt MANNO-CURE. Dieses habe die erste Langzeitmedikation der seltenen lysosomalen Speicherkrankheit alpha-Mannosidose entwickelt, so die Begründung.

Koordinator von MANNO-CURE war der Biochemiker Paul Saftig, der seit mehr als zwanzig Jahren an der Universität Kiel Enzyme erforscht, die den Abbau und das Recycling komplexer Moleküle in den Lysosomen bewerkstelligen. Sind solche Enzyme defekt, resultiert meist eine krankhafte Speicherung dieser großen Moleküle.

Eine dieser Speicherkrankheiten ist die alpha-Mannosidose. Ursache hierfür ist eine Mutation im *MAN2B1*-Gen, weshalb keine oder nur defekte alpha-Mannosidase gebildet wird. Dadurch sammeln sich Mannose-reiche Zuckerkonjugate in den Lysosomen an, was zu deren Ausfall und letztlich zum Zelltod führt.

Weltweit leiden nur etwa 500 Menschen an alpha-Mannosidose. Zu den vielfältigen Symptomen, die ab der frühen Kindheit auftreten, gehören Taubheit, Skelettdeformationen, geistige Behinderung, Organ-Anomalien und chronische Infektionen.

Zwischen 2001 und 2018 förderte die EU Paul Saftig und seine europäischen Partner in mehreren aufeinanderfolgenden Verbundprojekten von der grundlegenden Analyse der alpha-Mannosidase

über die Therapieentwicklung bis hin zu klinischen Tests. In dieser Zeit etablierten die Projektpartner die Herstellung einer rekombinanten Form der humanen alpha-Mannosidase namens Velmanase alfa. Dieses testeten Saftig und Co. erfolgreich in einem Mausmodell der alpha-Mannosidose – und schließlich ebenso als Ezyersatztherapie in klinischen Tests an 25 menschlichen Patienten mit leichten bis mittleren Symptomen. Innerhalb des Testjahres ging deren Gehalt an Serum-Oligosacchariden auf Normalwert zurück, zudem verbesserten sich Organfunktionen und körperliche Leistungsfähigkeit. Keine Veränderung gab es allerdings bei den neurologischen Symptomen, da Velmanase alfa die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann.

Dennoch wurde die Velmanase-alfa-Behandlung im letzten Jahr von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der EU-Kommission zur Behandlung zugelassen – trotz des kurzen Zeitraums und der geringen Fallzahl des klinischen Tests. Mehr Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit lassen sich bei einer derart seltenen Krankheit einfach nicht erheben, hielten die Prüfer fest.

Seitdem vertreibt die italienische Firma Chiesi das entsprechende Medikament unter dem Namen Lamzedo. Und fast hätte dieses einen weiteren Preis bekommen: Im Oktober wurde Lamzedo für die Endrunde um den Galenus-Preis für innovative Arzneimittel 2019 nominiert. Zum finalen Sieg reichte es aber nicht ganz.

Ralf Neumann

STEUERLICHE FORSCHUNGSFÖRDERUNG FÜR UNTERNEHMEN

Im Zweifel für die Großen

Chance oder Farce? Diese Frage stellt sich beim Blick auf den neuesten Fördercoup der Bundesregierung: Industrielle Forschung und Entwicklung in Deutschland – auch die biotechnologische – sollen mithilfe einer steuerlichen Zulage gestärkt werden. Eigentlich eine gute Idee, aber ...



Illustr.: NIH

Deutschland ist das Land der Dichter und Denker. Okay, und der Autos. In der Automobilbranche ist das Stichwort „Innovation“ deshalb auch kein fremder Begriff. Ob es nun mit der Umsetzung klappt, sei mit dem Blick auf diverse Skandalchen und die SUV-Schwemme der letzten Jahre dahingestellt.

Deutschland hat aber auch eine – mal mehr, mal weniger – blühende Biotechlandwirtschaft. Biotech, Lebenswissenschaften, Technologie – das schreit förmlich nach Innovation, nach Forschung und Entwicklung (F&E). Tatsächlich wird viel geforscht in Deutschlands Lebenswissenschaften, allerdings nach wie vor primär an Universitäten und anderen Forschungsinstitutionen. Die Industrie tut sich ein wenig schwer, und das nicht nur in Deutschland, sondern in ganz Europa.

Deshalb haben sich im Jahr 2010 die Mitgliedsstaaten der EU darauf geeinigt, in einem *Strategie Europa 2020* getauften Programm bis zu ebendiesem Jahr mindestens drei Prozent ihres Bruttoinlandsprodukts (BIP) in Forschung und Entwicklung zu investieren. Das gelingt Deutschland ganz gut. Der „Bundesbericht Forschung Innovation 2018“ (herausgegeben vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) verzeichnet F&E-Ausgaben von etwa 92 Milliarden Euro (2016) und

damit 2,93 Prozent des BIP. Im internationalen Vergleich liegt Deutschland deutlich über dem OECD-Schnitt (2,35 Prozent; OECD = Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung). In den 28 europäischen Ländern liegt der Schnitt bei 2,03 Prozent. In der EU investieren nur Schweden und Österreich anteilmäßig mehr in Forschung und Entwicklung als Deutschland.

Andere fördern schon lange

Diese Drei-Prozent-Marke ist allerdings nur zu etwa einem Drittel Verdienst des Bundes. Zwei Drittel finanziert die Industrie mit ihren Ausgaben für Forschung und Entwicklung. Damit das so bleibt oder sich gar weiter steigern lässt, liegt es im Interesse des Bundes, die Innovationskraft der Industrie zu stärken. Das wurde so auch als Ziel im Koalitionsvertrag der aktuell aktiven Regierung formuliert. Die Idee: eine steuerliche Forschungsförderung.

Im 2018er-Bericht (*Life Science Companies in Europe*) der Wirtschaftsprüfungsgesellschaft KPMG wird dieses Werkzeug aufgeführt, um die Attraktivität eines Standorts zu bemessen. Wenn sich eine Firma entscheidet, wo sie sich niederlässt oder einen neuen Standort eröffnet, schaut sie auf Infrastruktur, Lebensquali-

tät, Innovationsintensität, aber auch auf Korruption, politische Instabilität oder Gewalt. Wohl denen, die da noch „Steuerliche Förderung“ in die gute Waagschale werfen können.

Die meisten der 36 OECD-Staaten bieten mehr oder minder umfangreiche steuerliche Förderungen für Forschung und Entwicklung an, ebenso China oder Russland. Die Höhe der Förderung variiert teils beträchtlich, von beispielsweise 0,002 Prozent des BIP in Lettland bis zu mehr als 0,3 Prozent in Belgien. Dem gegenüber stehen Länder, die sich bisher vornehm zurückhalten und kein solches Förderinstrument anbieten, etwa Mexiko, Schweiz, Estland – und Deutschland.

Also hat sich das Bundesfinanzministerium Gedanken gemacht und will diesen unsäglich unterförderten Zustand ab Januar 2020 ändern. Mitte April erklärte Olaf Scholz, ab kommendem Jahr vier Jahre lang Steuererleichterungen von insgesamt fünf Milliarden Euro zu spendieren – also 1,25 Milliarden pro Jahr. Bei einem BIP von 3.344 Milliarden Euro im Jahr 2018 wären das zwar nur müde 0,04 Prozent, aber immerhin.

Ende Mai frohlockte dann die Ministerin für Bildung und Forschung Anja Karliczek: „Für den Innovationsstandort Deutschland und alle Unternehmen, die in unserem Land forschen,

ist heute ein sehr guter Tag.“ Was war geschehen? Das Bundeskabinett mit Chefministerin Angela Merkel und ihren Ministern hatte einen Entwurf zum Forschungszulagengesetz (FzulG) beschlossen. „Im Koalitionsvertrag ist die steuerliche Forschungsförderung vereinbart. Jetzt setzen wir sie um“, so Karliczek weiter. Richtig, der Koalitionsvertrag! Dazu später noch mehr.

Was steht im FzulG? Der von der Bundesregierung Mitte 2019 vorgelegte Gesetzentwurf (Drucksache 19/10940 vom 17.06.2019) sieht unter anderem vor, alle forschenden Unternehmen Deutschlands mit steuerlichen Vergünstigungen zu unterstützen. 25 Prozent der F&E-Personalkosten können geltend gemacht werden, wobei die maximale Fördersumme auf 500.000 Euro pro Unternehmen und Jahr gedeckelt ist. Vorgesehen ist die Förderung für Firmen, die in Grundlagenforschung, angewandte Forschung und experimentelle Entwicklung (Verfahrens- oder Produktentwicklung) investieren.

Ein wichtiger Punkt dabei: Da gerade die biotechnologische Forschung in den Anfangsjahren eher ein Verlustgeschäft ist, stimmt es positiv, dass die Förderung auch im Verlustfall ausbezahlt wird. Das heißt: Ein Unternehmen forscht und entwickelt, bezahlt dafür seine Angestellten und macht keinerlei Gewinn, bekommt aber trotzdem die Förderung für die investierten Personalkosten – steuerfrei. Außerdem gut: Die Forschungszulage wird zusätzlich zu anderen Förderinstrumenten gewährt, also beispielsweise zu Fördergeldern der EU.

Keine gut gezielte Maßnahme?

Sie warten auf das „Aber“? Hier kommt es. Der größte Kritikpunkt bezieht sich auf die potenziellen Fördermittelpfänger. Im Entwurf heißt es: „Hierzu gehört auch, in Deutschland eine steuerliche Förderung von Forschung und Entwicklung zu etablieren, die insbesondere kleine und mittelgroße Unternehmen im Fokus hat.“ *Insbesondere* steht da, nicht *ausschließlich*. Das bedeutet, dass alle Firmen, ob groß, sehr groß oder eben klein, die Forschungszulage beantragen können.

Wenngleich – und nun kommen wir wieder zum Koalitionsvertrag – CDU, CSU und SPD nie von *ausschließlich* sprachen, so betonte der Vertrag mehrfach, dass es gilt, kleine und mittelständische Unternehmen (KMU) zu stärken. Also solche Firmen, die weniger als 250 Mitarbeiter beschäftigen und weniger als 50 Millionen Euro im Jahr umsetzen. Im Vorfeld war deshalb erwartet worden, dass eine Steuererleichterung ausschließlich KMU zugute kommt.

Der Indikatorenbericht zur Innovationserhebung 2018 des ZEW (Leibniz-Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung, Mannheim) zeigt, dass Großunternehmen in den letzten

zehn Jahren stetig mehr in F&E investierten, während der Anteil bei den KMU leicht fiel. Dort öffnet sich also eine Schere – und ein Ziel eines neuen Förderinstruments war es, diese erneut zu schließen. KMU sind die zarten Pflänzchen, die es zu pöppeln gilt, sie benötigen Förderung; Großunternehmen kommen gut ohne aus, zumal die Deckelung auf 500.000 Euro bei den meisten vermutlich gerade einmal die Portokasse füllt. Dennoch ist es nicht unwahrscheinlich, dass sie die Zulage mitnehmen, einfach, weil sie's können. Das klingt nach Steuergeschenk für die Großen.

Bundesrat kritisiert,...

Wir erinnern uns: Die Fördersumme liegt bei etwa 0,04 Prozent des BIP, ist also sowieso schon recht mager kalkuliert. Dann sollte es doch wenigstens denen zugute kommen, die es am nötigsten haben. Nachhaltig gedacht sollten nämlich gerade die KMU wachsen, um irgendwann selbstständig mehr in Forschung und Entwicklung zu investieren und so die F&E-Ausgaben der Industrie zu erhöhen. Nur dann kommt Deutschland seinem selbst gesteckten 3,5-Prozent-Ziel näher.

Ein weiteres Manko: Die Förderung soll nach Vorstellung des Bundeskabinetts nur an Betriebe ausgezahlt werden, die selbst forschen. Klingt erst einmal naheliegend. Aber insbesondere Start-ups und kleine Firmen haben in den seltensten Fällen eigene Forschungsabteilungen, sondern vergeben Forschungsaufträge an externe Kooperationspartner.

Besonders dramatisch ist dies in der Biotech-Branche, die quasi gelebte KMU-Mentalität ist. Fast jede zweite Firma hat weniger als zehn Mitarbeiter, weitere 40 Prozent zwischen zehn und fünfzig Mitarbeitern. Nur neun der knapp 580 deutschen Biotech-Unternehmen – also sagenhafte 1,6 Prozent – beschäftigen mehr als 250 Mitarbeiter. Dazu gehören beispielsweise Qiagen, Miltenyi oder Morphosys. Und selbst die Großen vergeben Aufträge an Dritte. Da stellt sich doch die Frage, ob ein solches Förderinstrument wie die steuerliche Forschungszulage für Biotech in Deutschland überhaupt interessant ist.

Laborjournal hat etliche Firmen genau das gefragt. Antworten haben wir bis zum Redaktionsschluss dieser Ausgabe leider nicht erhalten.

Ganz offensichtlich besteht also Diskussionsbedarf. Und so ließ es sich der Bundesrat in seiner Stellungnahme zum Gesetzentwurf nicht nehmen, den einen oder anderen Kritikpunkt anzusprechen und um Nachbesserung zu bitten (Drucksache 19/11728 vom 17.07.2019): „Nach Auffassung des Bundesrates genügt der vorgelegte Gesetzentwurf den

Kriterien einer wirksamen steuerlichen Förderung jedoch nur in Teilen.“

Zum Beispiel merkte die Ländervertretung an, dass doch gerade kleine und mittelständische Unternehmen auf Kooperationen angewiesen seien, dann aber nicht von der Förderung profitieren könnten: „Begünstigter bei der Auftragsforschung sollte nicht der Auftragnehmer, sondern der Auftraggeber sein, da dieser auch das wirtschaftliche Risiko trägt. Gerade für KMU ist die Auftragsforschung von entscheidender Bedeutung, da sie häufig kein eigenes Forschungspersonal einsetzen können, sondern externe Forschungsaufträge vergeben.“ Dies möge doch bitte anders gelöst werden.

Antwort der Bundesregierung: Nö.

Weiterer Kritikpunkt war das abenteuerlich anmutende Antragsverfahren. Nach Ablauf des Kalenderjahres stellen die Unternehmen beim zuständigen Finanzamt einen Antrag, der dann durch eine zweite, separate Zertifizierungsstelle begutachtet wird. Letztere muss natürlich zunächst geschaffen werden. Der Bundesrat schimpfte dann auch über dieses zweistufige Prüfverfahren und warnte vor zu viel Bürokratisierung, die eine Antragstellung vor allem für die Unternehmen unnötig verkompliziert. Während große Unternehmen solche Anträge quasi im Vorbeilaufen ausfüllen, da sie für derlei Papierkram eine funktionierende Infrastruktur beschäftigen, wird das eine oder andere Biotech-Start-up vermutlich bereits an der Antragstellung scheitern.

... Bundesregierung sagt: „Nö“

Ein beinahe revolutionärer Gedanke des Bundesrates: „Anstatt hier neue Verwaltungsstrukturen zu schaffen, sollte auf die Kenntnisse der Behörden zurückgegriffen werden, die bereits heute für die direkte Forschungsförderung zuständig sind.“

Antwort der Bundesregierung erneut: Nö.

Auch der Branchenverband deutscher Biotechnologieunternehmen, BIO Deutschland, veröffentlichte bereits im Mai eine Stellungnahme zum Fördervorhaben und mahnte diverse Punkte an (siehe Interview mit BIO Deutschland-Geschäftsführerin Viola Bronsema). Bisher schaltet die Bundesregierung allerdings auf stur. Mit einem Blick auf den Kalender wird klar, dass nur noch wenig Zeit für eine Einigung bleibt. Und von einer solchen scheinen alle Beteiligten derzeit meilenweit entfernt.

Sollte der Entwurf jedoch so umgesetzt werden, wie er sich momentan präsentiert, darf der tatsächliche Nutzen der eigentlich hoffnungsvoll erwarteten Forschungszulage ernsthaft bezweifelt werden.

Sigrid März

„Keine Ermutigung“

Wird die kürzlich beschlossene Steuerförderung Unternehmen zu mehr Forschungsinvestitionen motivieren? An den meisten Biotech-Firmen könnte die Maßnahme vorbeigehen – meint **Viola Bronsema**, Geschäftsführerin des Branchenverbands Bio Deutschland, im Gespräch.

Laborjournal: Im Mai 2019 beschloss das Bundeskabinett einen Gesetzentwurf zur steuerlichen Forschungsförderung, genauer das Forschungszulagengesetz. Wofür benötigt konkret die Biotech-Branche eine steuerliche Förderung?

Viola Bronsema » Deutschland investiert knapp drei Prozent des Bruttoinlandsprodukts in Forschung und Entwicklung, Ziel sind 3,5 Prozent. Diese Quote setzt sich zusammen aus einem Drittel staatlicher und zwei Dritteln privatwirtschaftlicher Investitionen. Wenn wir die Ausgaben steigern wollen, muss einerseits der Forschungsetat im Ministerium erhöht werden. Andererseits aber müssen Anreize für die Industrie geschaffen werden, mehr in Forschung und Entwicklung zu investieren, denn die machen das Gros aus. Die Biotechnologie ist insofern besonders betroffen, da die Firmen sich oftmals direkt aus der Forschung ausgründen. Start-ups beginnen immer erst mit Forschung und Entwicklung (F&E), bevor sie Geld für Marketing oder klinische Studien ausgeben.

»Wir haben das Problem, dass immer weniger Unternehmen kontinuierlich forschen.«

Also könnten Biotech-Unternehmen die Steuerspritze gut brauchen?

Bronsema » Die steuerliche Forschungsförderung ist nur ein Baustein – und für uns eigentlich Priorität drei. In erster Linie finanziert sich die Branche aus *Venture Capital*. Daran krankt es aber gleichzeitig, denn es gibt in Deutschland zu wenig Privatkapital, welches in die innovative, risikobehaftete Biotechnologie investiert wird. Wir müssten mehr Privatvermögen mobilisieren, egal ob das über Innovationsfonds läuft oder über andere Quellen. Eine Idee wäre auch, dass nach US-Beispiel bis zu einem gewissen Prozentsatz Krankenkassen oder Pensionsfonds investieren können. *Corporate Venture Capital* ist ebenso eine Möglichkeit. Insgesamt benötigen wir aber alle Optionen. Deshalb können wir es uns gar nicht leisten zu sagen, wir brauchen keine Forschungszulage.

In den meisten EU- und OECD-Ländern gibt es eine steuerliche Forschungsförderung schon länger. Warum nicht hierzulande?

Bronsema » In Deutschland besteht eine Angst, Fehlanreize zu schaffen oder Missbrauch zu begünstigen. Entsprechend will es gut überlegt sein, dass das Gesetz tatsächlich seinen Zweck erfüllt. Das heißt, es soll Anreize für Forschung und Entwicklung in Deutschland schaffen, ohne Mitnahmeeffekte zu forcieren oder Gelder nach außerhalb von Deutschland zu lenken. An diesem Gesetzentwurf sieht man, dass das gar nicht so einfach ist, sicherzustellen, dass die Förderung denen zugute kommt, die es am nötigsten brauchen.

Was genau meinen Sie? Wo sehen Sie die Schwachstellen des Entwurfs?

Bronsema » Wir sehen eine Investitionsschere in Deutschland – das heißt, große Unternehmen investieren immer mehr in Forschung und Entwicklung, kleine und mittlere dagegen tendenziell weniger. Das ist für uns ein Zeichen, dass in der Biotechnologie die kleinen und mittleren Unternehmen bisher nicht die Rahmenbedingungen vorfinden, die sie ermutigen, in Forschung und Entwicklung zu investieren. Darum haben wir dafür plädiert, dass die steuerliche Förderung in erster Linie kleinen und mittleren Unternehmen zugute kommt.

Der Entwurf sieht eine Förderung aller Unternehmen vor.

Bronsema » Ja, der Kompromiss sieht vor, dass die ganze Bandbreite der Unternehmen bedacht wird. Grundsätzlich benötigen wir ein funktionierendes Ökosystem für Forschung und Entwicklung, damit die Innovationskraft wieder steigt. Und darin ist natürlich jede Position wichtig. Wir hoffen trotzdem, dass die Forschungszulage dazu führt, dass kleine Unternehmen sichtbar mehr investieren. Wir haben generell ein Problem in Deutschland, dass die Innovatorenquote zurückgeht, dass also immer weniger Unternehmen kontinuierlich forschen. Die Zulage soll die Unternehmen dazu bringen, die Forschung aufzunehmen und das finanzielle Risiko abzumildern. Wir werden sehen, ob das gelingen kann.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass an Dritte vergebene Forschungsaufträge nicht gefördert werden.

Bronsema » Ja. Wenn es bereits steuerlich begünstigte oder staatlich geförderte For-



Viola Bronsema

Foto: Bio Deutschland

schungseinrichtungen sind, dann sollen die Auftraggebenden die Forschungszulage nicht bekommen.

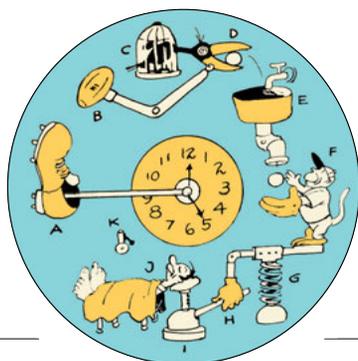
Aber gerade kleine Unternehmen kooperieren viel mit Forschungseinrichtungen, da sie die Forschung finanziell nicht stemmen können und meist auch das Personal dafür gar nicht haben. Schießt die Förderung dann nicht am eigentlichen Ziel der Förderung kleiner Unternehmen vorbei?

Bronsema » Das sehen Sie ganz richtig, und genau das haben wir auch moniert. Die Vorstellung ist: Unsere KMU forschen alle und profitieren deshalb auch alle von der Zulage. Aber gerade die, an die sich dieser Gesetzentwurf im Grunde richtet, nämlich diejenigen, die nicht kontinuierlich forschen, haben anfangs kein eigenes Labor. Sie vergeben Forschungsaufträge erst einmal an ein Fraunhofer-Institut oder eine Universität. Unser Vorschlag war deshalb, dass sich auch diese Unternehmen für die Zulage qualifizieren, um mit diesem Geld die Forschungseinrichtungen bezahlen zu können, die diese Forschung machen.

Dieser Vorschlag ist jedoch im Juli von der Bundesregierung abgelehnt worden. Wie geht es nun weiter?

Bronsema » Ja, das ist ärgerlich. Die Bedenken des Finanzministeriums sind, dass ausländische Auftraggeber ein deutsches Forschungsinstitut beauftragen und dafür die Forschungszulage bekämen. Ob das wirklich als Risiko zu sehen ist, weiß ich nicht. Ein weiterer Punkt sind durch sogenannte *Family Offices* verbundene Unternehmen. Die Familien Strüngmann oder Hopp zum Beispiel haben ein ganzes Portfolio an Unternehmen, die sie finanziell unterstützen. Nach dem Gesetzentwurf gelten diese Unternehmen trotzdem als verbunden, weshalb sie sich nicht als KMU qualifizieren. Das halten wir nicht für zielführend, weil es ja keine Quersubventionen gibt, sondern lediglich Eigenkapitaleinlagen. Es gibt also noch immer Bewegung in der Diskussion.

Die Fragen stellte Sigrid März



Neue Produkte

PROBENLAGERUNG

Ultratiefkühl-Gefrierschrank

Name und Hersteller:
CryoCube F101h von Eppendorf

Technik: Der 101 Liter fassende Innenraum des Gefrierschranks kann bei -80°C mit bis zu sechzig Tiefkühlboxen gefüllt werden. Im Vergleich zu seinem Vorgänger spart der Gefrierschrank bis zu 17 Prozent Energie.



Vorteile: Durch die Kombination aus Langlebigkeit, Qualität und Nachhaltigkeit ist der CryoCube F101h der persönliche Ultratief-Gefrierschrank am Arbeitsplatz.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 418-0
www.eppendorf.com/freezers

NGS-BIBLIOTHEKEN

rRNA-Entfernung

Name und Hersteller:
QIAseq FastSelect-Kits von Qiagen

Technik: Die QIAseq FastSelect-Technologie entfernt konsequent hohe Mengen an ribosomaler RNA aus Säugerproben durch 14 Minuten Interaktion mit dem FastSelect-RNA-Entfernungsreagenz. Die Lösung reduziert effektiv rRNA, die mehr als 85 Prozent der RNA in einer Probe ausmachen kann, auf ein Prozent oder weniger.

Vorteile: Die Kits sind kompatibel mit vielen RNAseq-Kits und arbeiten inline, sodass keine zusätzlichen Reinigungsschritte oder Änderungen des NGS-Bibliotheksprotokolls erforderlich sind.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2103-29-12000
www.qiagen.com



ANTIKÖRPER

Protein A-Sorbent

Name und Hersteller:
ChroSorb - Protein A von DALEX Biotech

Technik: Extrem stabiles und autoklavierbares Sorbent zur Isolation von Antikörpern. Benutzte Säulen können einmalig autoklaviert werden, um eventuell in der Säule verbliebene Reste der ersten Probe zu inaktivieren. Anschließend ist die Säule für die Isolation eines anderen Antikörpers einsetzbar.



Vorteile: Mit dem angebotenen speziellen Autoklavierpuffer ist das Sorbent problemlos mit einem laborüblichen Autoklaven sterilisierbar (121°C , 2 bar, 20 Minuten).

Mehr Informationen:
Tel. +49 2226-8839 958
www.dalex-biotech.com

BLUTBANKEN

Zentrifugations-Dokumentation

Name und Hersteller:
HettInfo II von Hettich

Technik: Das Touchdisplay leitet den Anwender schrittweise durch den Vorgang, vom Scannen der Blutbeutel bis hin zur Zentrifugation. Die Eingabe der Blutbeutel-ID, des Operators und des Programms erfolgt mittels Barcode-Scanner. Die Laufparameter werden im Hintergrund während der Zentrifugation aufgezeichnet und können später als CSV-Datei auf einen USB-Stick oder alternativ direkt auf das Netzwerk exportiert werden. Der Export kann zyklisch nach jedem Lauf oder zeitgesteuert erfolgen.

Vorteile: Mit dem neuen Dokumentations-System lassen sich alle wichtigen Arbeitsschritte vor und während der Zentrifugation dokumentieren.

Mehr Informationen:
Tel. +49 7461 705-0
www.hettichlab.com





PRODUKTÜBERSICHT: PROTEINEXPRESSIONS-KITS

Unkonventionelle Proteinfabriken

Noch dominieren *E.-coli*- und CHO-Zellen in vielen Protein-expressions-Systemen. Manchmal lohnt sich jedoch auch ein Blick auf alternative Systeme.

Wenn Biowissenschaftler ihr Lieblingsprotein in größeren Mengen herstellen wollen, versuchen sie es zumeist in *E.-coli*-Zellen zu exprimieren – dem nach wie vor einfachsten und kostengünstigsten Organismus zur Produktion rekombinanter Proteine.

Die entsprechenden Protein-Expressions-Kits basieren zumeist auf der Transkription des gewünschten Proteins durch eine T7-RNA-Polymerase (T7-RNAP), deren codierende Sequenz in das Bakterien-Chromosom integriert ist. Gesteuert wird die T7-RNAP-Expression durch ein LacUV5-Operon aus LacUV5-Promotor und Lac-Operator. Der Lac-Repressor LacI klammert sich an den Lac-Operator und blockiert so die T7-RNAP-Expression durch die *E.-coli*-eigene Polymerase. Lösen lässt sich die Blockade mit dem Induktor Isopropyl- β -D-1-Thiogalactopyranosid (IPTG), der LacI verdrängt und so den Weg frei macht für die T7-RNAP-Transkription.

Um mit diesen Komponenten ein induzierbares Expressions-System zu basteln, muss man die codierende Sequenz des gewünschten Proteins lediglich hinter einen T7-Promotor klonieren und das Konstrukt in einen Expressionsvektor integrieren, der die LacI-Sequenz beherbergt. Schleust man den Vektor in *E.-coli*-Zellen ein und versetzt diese mit dem Anheizer IPTG, produzieren die Bakterien T7-RNA-Polymerase, die schließlich das gewünschte, von dem T7-Promotor kontrollierte Protein transkribiert. Damit das Expressions-System tatsächlich dicht hält und erst nach Zugabe von IPTG anspringt, platziert man in der Regel auch auf dem Expressionsvektor einen Lac-Operator hinter dem T7-Promotor.

Dieses bereits Ende der achtziger Jahre von William Studier im Brookhaven National Laboratory von Upton im Bundesstaat New York entwickelte T7lac-Expressions-System



Zu den neuen nicht-konventionellen eukaryotischen Expressions-Systemen zählt *Leishmania tarentolae*. Der Parasit ist nur für Geckos gefährlich und lässt sich gefahrlos im S1-Labor kultivieren.

Foto: AG Depontei

dürfte das mit Abstand beliebteste *E.-coli*-Expressions-System sein und ist Grundlage zahlreicher Kits. Es existieren aber auch andere kommerzielle Systeme, die zum Beispiel die *E.-coli*-Promotoren *tac*, *trc* sowie *ara* nutzen oder auf Promotoren des Phagen T5 basieren, die von der *E.-coli*-RNA-Polymerase erkannt werden.

Überraschende Autoinduktion

Gänzlich ohne IPTG oder einen anderen Induktor kommt das selbstinduzierbare Expressions-System SILEX aus, das sich Fabrice Neiers und seine Kollegen vom *Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation* in Dijon ausgedacht haben. Alles, was man für SILEX braucht, ist ein spezieller von Neiers Gruppe kreierter BL21- (DE3)-*E.-coli*-Stamm, ein pET-Expressionsvektor mit T7lac-Promotor, in den man die codierende Sequenz des humanen Hitzeschockproteins hHSP70 kloniert, sowie ein weiteres pET-Plasmid, das die Sequenz für das gewünschte Protein enthält (*Sci. Rep.* 6:33037).

Auf das SILEX-System sind die Franzosen durch Zufall gestoßen, als sie ein gängiges

pET-Plasmid (pET28a), das ein *hHSP70*-Gen beherbergt, in BL21(DE3)-Zellen einschleusen. Zum Erstaunen der Gruppe produzierten die transformierten Bakterien ohne Induktion durch IPTG auf Teufel komm raus hHSP70. Neiers Team vermutete, dass hHSP70 mit einem unbekanntem *E.-coli*-Protein interagiert und hierdurch die Autoinduktion in Gang setzte. Tatsächlich stellte sich nach weiteren Experimenten die Glycerinaldehyd-3-phosphat-deshydrogenase (GAPDH) als Interaktionspartner von hHSP70 heraus. Offensichtlich führt das Wechselspiel von hHSP70 und GAPDH zur Produktion eines unbekanntem Induktors, der letztlich die massive hHSP70-Expression auslöst.

Noch kurioser wird die Sache, wenn man neben dem hHSP70-Plasmid (SILEX-Plasmid) ein zweites pET-Plasmid mit beliebiger Protein-codierender Sequenz in *E.-coli*-Zellen verfrachtet. Jetzt exprimieren die Zellen nicht mehr hHSP70 in rauen Mengen, sondern das auf dem zusätzlichen pET-Plasmid codierte Protein.

Um ein gewünschtes Protein mit dem SILEX-System herzustellen, muss man also le-

diglich das SILEX-Plasmid und ein Protein-co-dierendes pET-Plasmid in Nieters friierten BL21 (DE3)-Stamm einschleusen.

E.-coli-Expressions-Systeme sind zwar die erste Wahl für die Expression vieler rekombinanter Proteine, weil sie so einfach und unschlagbar günstig sind. Mit der Expression eukaryotischer Proteine sind sie aber in den meisten Fällen überfordert. Dass die überexprimierten Proteine nicht korrekt gefaltet und häufig als inaktive, unlösliche Klumpen in einen Einschlusskörper eingelagert werden, ist da noch das kleinste Problem. Viel schwerwiegender sind die fehlenden posttranslationalen Modifikationen der exprimierten Proteine, wie zum Beispiel N- und O-Glykosylierungen, Hydroxylierungen, Palmitoylierungen oder Amidierungen, die für die Funktion der Proteine oft unerlässlich sind.

Für die Expression eukaryotischer Proteine steigt man deshalb in der Regel auf Säuger-Systeme um, wie zum Beispiel CHO- und HEK293-Zellen, oder exprimiert sie in Insekten- oder Hefezellen. Typische Beispiele hierfür sind die verschiedenen Baculovirus-Insekten-Systeme, die in vielen Expressions-Kits zu finden sind, oder auch Systeme, die auf der methylothrophen Hefe *Pichia pastoris* basieren.

Interessante Newcomer

Neben diesen etablierten Verfahren tauchten in den letzten Jahren einige nicht-konventionelle Expressions-Systeme auf, die zum Teil auch als Kits erhältlich sind. Hierzu zählt das *Leishmania tarentolae*-System das Kirill Alexandrov's Gruppe, damals noch am Max Planck Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund, kurz nach der Jahrtausend-



Auch in Tabakpflanzen lassen sich rekombinante Proteine exprimieren. Wer keinen Platz für eine Tabakplantage in seinem Labor hat, kann sein Lieblingsprotein auch in einem Zelllysate aus Tabak-BY-2-Zellen herstellen.

Foto: Fraunhofer IME

wende aus der Taufe hob (*Protein Expr. Purif.* 25: 209-18). Wenn die Rede von Leishmanien ist, zuckt mancher vielleicht etwas zusammen, weil viele *Leishmania*-Spezies auch Menschen befallen und ziemlich schaurige Krankheiten auslösen können, wie zum Beispiel die Orientbeule. Der Parasit *L. tarentolae* hat sich jedoch auf die Eidechse *Tarentola annularis* spezialisiert und ist, nach allem was man bisher weiß, für Menschen harmlos.

Die Kultivierung von *L. tarentolae* ist etwas aufwendiger als die von *E. coli*, und verglichen mit CHO-Zellen sind die erzielten Ausbeuten der exprimierten Proteine noch ziemlich mäßig. Dafür wartet das *L.-tarentolae*-System mit einer äußerst nützlichen Eigenschaft auf: Es erzeugt in den exprimierten Proteinen sehr ho-

mogene N-Glykosylierungs-Muster, die sich kaum vom menschlichen Original unterscheiden und N-Glykosylierungen durch CHO-Expressions-Systemen in nichts nachstehen – optimale Voraussetzungen für die Expression humaner Glykoproteine, zu denen auch monoklonale Antikörper gehören. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass mit dem System bereits verschiedene Antikörper-Fragmente exprimiert wurden. Einige Forscher könnten sich sogar vorstellen, mit *L. tarentolae* in nicht allzu ferner Zukunft therapeutische Antikörper herzustellen.

Von Stefan Schillbergs Gruppe am Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie (IME) in Aachen stammt ein weiteres, nicht ganz alltägliches Expres-

ONE AFFINITY
TAG FOR
ALL PROTEIN
APPLICATIONS



Protein Production &
Assays

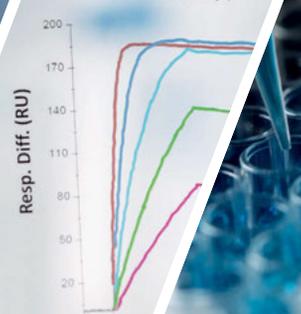
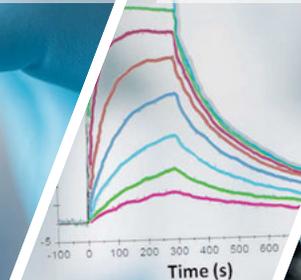
Cloning

Expression

Purification

Detection

Immobilization



iba
Solutions
For Life Sciences

LABORJOURNAL

Einfach mal testen!

BWOOF!



Foto: Alexander Sideman

LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
ePaper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



<https://www.laborjournal.de/rubric/aktuell/index.lasso>

sions-System, das seit kurzem auch als Kit zu haben ist. Im Gegensatz zu den oben angesprochenen *In-vivo*-Expressions-Systemen handelt es sich dabei um ein zellfreies System zur *In-vitro*-Expression von Proteinen. Zellfreie Systeme sind eigentlich nichts Besonderes und werden in Form von Weizenkeim-Extrakten, Kaninchen-Retikulumlysaten oder *E. coli*-Extrakten schon seit Jahrzehnten für die Proteinexpression genutzt.

Das Neue an der zellfreien Expressionstechnik, die Schillbergs Mitarbeiter Matthias Buntru, Simon Vogel und Holger Spiegel entwickelten, sind die als Expressions-Lysat verwendeten Tabak-Zellen – genauer gesagt *Bright-Yellow-2*-Zellen (BY-2), die mit einem speziellen Verfahren aus einer BY-2-Suspensionskultur während der exponentiellen Wachstumsphase isoliert werden.

Evakuierte Protoplasten

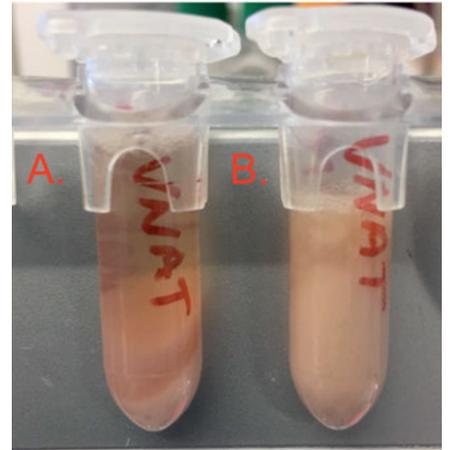
Die Gewinnung des Pflanzen-Lysats verläuft zunächst nach dem üblichen Routine-Protokoll. Im ersten Schritt wird die Zellwand verdaut und man erhält Protoplasten. Danach kommt der entscheidende Trick, der notwendig ist, um ein aktives Expressions-Lysat zu erhalten: Mit einer Percoll-Dichtegradienten-Zentrifugation entfernt man die Vakuolen, die mit störenden Proteasen und Ribonukleasen vollgepackt sind. Die Lyse der evakuierten Protoplasten und die weitere Aufarbeitung des Lysats verläuft dann wieder nach Standard-Prozeduren.

Erstaunlich sind die hohen Protein-Ausbeuten, die nach Angaben des Herstellers mit dem kommerziellen BY2-Lysat-Kit zu erzielen sind. Demnach liefert das System bis zu drei Milligramm Protein je Milliliter – davon kann man mit klassischen eukaryotischen oder prokaryotischen zellfreien Expressions-Systemen nur träumen.

Superschnelle Generationszeit

Vielversprechend, aber noch in den Kinderschuhen steckend ist ein zellfreies Expressions-System aus einem Lysat des Gamma-Proteobakteriums *Vibrio natriegens*. Der Grund, warum insbesondere Biotechnologen und Forscher aus der Synthetischen Biologie große Hoffnungen in *V. natriegens* als Proteinfabrik setzen, ist sehr einfach: *V. natriegens* benötigt keine zehn Minuten, um sich zu verdoppeln und hat damit die kürzeste Generationszeit aller bekannten Organismen. Entsprechend flott muss auch die Transkriptions- und Translations-Maschinerie des Bakteriums arbeiten und sollte deshalb für ein zellfreies Hochleistungs-Expressions-System bestens geeignet sein.

Zu den ersten Teams, die sich an einem zellfreien Expressions-System auf Basis von



In einem aktuellen JOVE-Paper (*J.Vis. Exp.* 145, e59495) beschreibt das Team von George Church die Gewinnung des *Vibrio natriegens*-Lysats Schritt für Schritt. Nach der Zentrifugation der aufgeschlossenen Zellen muss man nur noch den Überstand abheben, ohne den Zellschrott mitzupipettieren.

Foto: AG Church

V. natriegens versuchten, zählte Martin Siemann-Herzbergs Gruppe am *Institute of Biochemical Engineering* der Universität Stuttgart (*Front. Microbiol.* 9:1146). Für die Herstellung des *V. natriegens*-Extrakts orientierte sich die Gruppe an den für *E. coli* üblichen Protokollen, zog die Zellen aber in einem speziellen Medium an.

Trotz verschiedener Optimierungsversuche blieb die Ausbeute eines mit dem Lysat *in-vitro*-transkribierten eGFP-Proteins aber etwas enttäuschend. Aufgrund der sehr hohen Ribosomen-Konzentration in dem Lysat hatte die Gruppe auch auf eine sehr hohe Syntheserate spekuliert. Dies spiegelte sich jedoch nicht in der eGFP-Ausbeute wider. Theoretisch würde man aufgrund der hohen Ribosomenzahl Ausbeuten von mehreren Milligramm pro Milliliter erwarten. In Expressions-Versuchen mit 250 Mikroliter Extrakt erhielten die Stuttgarter aber nur 90 Mikrogramm eGFP je Milliliter.

Konkurrenz aus Boston

Nur wenige Wochen nachdem Siemann-Herzbergs Mannschaft ihre Ergebnisse publiziert hatte, veröffentlichte auch George Churchs Gruppe von der *Harvard Medical School* in Boston ein Paper über ein zellfreies *V. natriegens*-Expressions-System (*ACS Synth. Biol.* 7(10): 2475-79). Das Bostoner Verfahren unterscheidet sich von dem schwäbischen nur in Nuancen. Auch die Ausbeute des von Churchs Team exprimierten sfGFP-Proteins ist mit etwas mehr als 260 Mikrogramm pro Milliliter nicht wirklich umwerfend. Aber immerhin ist der Anfang für ein neues Turbo-Expressions-System schon mal gemacht.

Harald Zähringer

Proteinexpressions-Kits

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	EXPRESSIONS- SYSTEM	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Amsbio Frankfurt/M. www.amsbio.com Kontakt: Tel. +49 69 779099 info@amsbio.com	ALiCE Cell-Free Protein Expression Kit	Zellfreie Proteinsynthese	Verwendung von eukaryotischem Zellysats Hohe Ausbeute bis 3 mg/ml Effiziente Produktion komplexer Proteine 48-Stunden-Reaktion	Ab 395,-
Biozym Scientific Hess.-Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Monika Burbach Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com Hersteller: Biotechrabbit	RTS 100 E. coli HY Kit	<i>E. coli</i>	Lösliche Proteine und Membranproteine Expression im Batch-Verfahren Reaktionszeit: 1 bis 4h, Reaktionsvolumen: 50 µl Ausbeute: 20 µg	174,- (6 Rkt.) 525,- (24) 1.659,- (96)
	RTS 500 Proteo- Master E. coli HY Kit RTS 9000 E. coli HY Kit RTS 100 E. coli RTS 500 E. coli Disulfide Kit	<i>E. coli</i>	Lösliche Proteine und Membranproteine Kontinuierlicher zellfreier Expressions- Modus liefert hohe Ausbeuten Reaktionszeit: 6 bis 24 h Reaktionsvolumen: 1 ml Ausbeute: 6 mg Reaktionsvolumen: 10 ml Ausbeute: 50 mg Reaktionsvolumen: 50 µl Ausbeute: 80 µg Reaktionsvolumen: 1 ml Ausbeute: 2,5 mg	1.995,- (5 Rkt.) 3.927,- (1) 648,- (24) 2.016,- (5)
	RTS 100 Wheat Germ Kit	Weizenkeimling	Für komplexe & große Proteine Batch-Modus Reaktionszeit: 3h, Reaktionsvolumen: 50 µl Ausbeute: 5 µg	581,- (24 Rkt.)
	RTS 100 Wheat Germ CEFC Kit	Weizenkeimling	Für komplexe und große Proteine Kontinuierlicher zellfreier Expressions-Modus liefert hohe Ausbeuten Reaktionszeit: 6 bis 24h, Reaktionsvolumen: 50 µl Ausbeute: 50 µg	728,- (24 Rkt.)
	RTS 500 Wheat Germ CEFC Kit	Weizenkeimling	Für komplexe und große Proteine Kontinuierlicher zellfreier Expressions-Modus liefert hohe Ausbeuten Reaktionszeit: 6 bis 24 h, Reaktionsvolumen: 1 ml Ausbeute: 1 mg	2.016,- (5 Rkt.)
	RTS 100 Insect Membrane Kit	Insektenzellen	Für komplexe & große Proteine Batch-Modus Reaktionszeit: 4 h, Reaktions- volumen: 50 µl Ausbeute: 2 µg	182,- (5 Rkt.) 653,- (20 Rkt.)
	Canvax Biotech Córdoba (Spanien) www.canvaxbio.com Kontakt: Tel. +34 957 348 066 info@canvaxbio.com	pColiExpress LIC Cloning & Expres- sion Kits	Expression basierend auf LIC (Ligation Independent Cloning)	Effizientes, vielseitiges und schnelles Vektor-System für die Proteinexpression in <i>E. coli</i>
pColiExpress Cloning & Expression Kits		Expression basierend auf T4-DNA-Ligase	Effizientes, vielseitiges und schnelles Vektor-System für die Proteinexpression in <i>E. coli</i>	189,- (20 Rkt.)
pOnebyOne Multicistronic Kit (EGFP-2A-2A)		Expression in Säugerzellen	Effizienter, präziser und flexibler Expressionsvektor für Säugetiere, der die gemeinsame Expression von zwei Genen und einem Reporter ermöglicht	389,- (20 Rkt.)
pOnebyOne FREE Bicistronic Mamma- lian Expression Kit		Expression in Säugerzellen	Effizienter, präziser und flexibler Expressions-Vektor	389,- (20 Rkt.)
pOnebyOne I – Neo / Puro / Hygro / Bicistronic Mamma- lian Expression Kits		Expression in Säugerzellen	Effizienter linearer Expressions-Vektor	389,- (20 Rkt.)
pOnebyOne Re- troviral / Lentiviral Bicistronic Mamma- lian Expression Kits		Expression in Säugerzellen	Effizienter linearer Expressions-Vektor	544,- (20 Rkt.)
Jena Bioscience Jena www.jenabioscience.com Kontakt: Tel. +49 36416285000 al@jenabioscience.com	Constitutive LEXSY Expression Kit	<i>Leishmania tarentolae</i>	Einfache Handhabung Eukaryotische posttranslationale Modifikationen Hohe Erfolgsquote bei schwierigen Proteinen S1-klassifizierter Expressionsorganismus	988,80
	Inducible LEXSY Expression Kit	<i>Leishmania tarentolae</i>	s.o. Hohe Proteinausbeute	2.317,50
	LEXSY in vitro Translation Kit	<i>Leishmania tarentolae</i>	Gekoppelter <i>In-vitro</i> -Transkriptions-/Translations-Kit PCR- oder Plasmid-basiert Bis zu 300 µg/ml Protein Ausgezeichnet für eukaryotische Proteine	231,75
MoBiTec Göttingen www.mobitec.com Kontakt: Arne Schulz Tel. +49 551 707220 info@mobitec.com	Bacillus megaterium Classic Expression Systems	<i>Bacillus</i> -Expressions- System	Stabile intra- oder extrazelluläre Proteingewinnung mit hohen Ausbeuten Keine alkalische Protease-Aktivität und keine Endotoxine Einfache Aufreinigung Sicher reguliertes und effizient induzierbares Xylose-Operon Optimierte Protoplasten	Auf Anfrage
	Bacillus megaterium High Performance Expression Systems	<i>Bacillus</i> -Expressions- System	Bis zu 10-fach höhere Proteinausbeuten Stabile und sicher regulierbare Expression Sekretion mit LipA- oder YocH-Signalpeptid bis zu 9-fach erhöht Einfache Aufreinigung Vektor mit zwei Ribosomenbindestellen zur simultanen Produktion von zwei Proteinen erhältlich	Auf Anfrage

Proteinexpressions-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	EXPRESSIONS-SYSTEM	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
MoBiTec Kontakt siehe Seite 59	Bacillus megaterium T7 RNA Polymerase Expression System	Bacillus-Expressions-System	Sicher regulierbares und effizient induzierbares XylA-Operon/T7-RNAP-Promotor-System mit sehr hohen Proteinausbeuten Zwei-Plasmid-System Inkl. vortransformierter Protoplasten GFP-Kontrollvektor im Kit enthalten	Auf Anfrage
	Bacillus megaterium Constitutive Expression System	Bacillus-Expressions-System	<i>E. coli</i> / <i>Bacillus</i> -Shuttle-Vektor-Zielgen-Klonierung in <i>E. coli</i> und Proteinproduktion in <i>Bacillus</i> sp. Für die konstitutive Expression rekombinanter Proteine in <i>Bacillus megaterium</i> Zugabe eines Induktors ist nicht erforderlich	Auf Anfrage
	Bacillus subtilis Pgrac01 Expression Systems	Bacillus-Expressions-System	Proteinexpression in einem GRAS-Organismus (<i>Generally Regarded As Safe</i>) Stämme für die intra- oder extrazelluläre Proteinherstellung erhältlich Einfaches Klonieren mit <i>B. subtilis</i> / <i>E. coli</i> -Shuttle-Vektoren Induktion mit IPTG Aufreinigung mit Tags	Auf Anfrage
	Bacillus subtilis Pgrac100 Expression Systems (High-Yield Protein Production)	Bacillus-Expressions-System	Verbesserter starker Pgrac100-Promotor Effiziente extra- und intrazelluläre Produktion von rekombinanten Proteinen <i>B. subtilis</i> kann Proteine direkt in das Kulturmedium sekretieren Achtfach extrazelluläre Proteasen negativer Stamm <i>B. subtilis</i> zeigt keinen Codon-Bias	Auf Anfrage
	Bacillus subtilis SURE Expression System	Bacillus-Expressions-System	Subtilin-regulierte Genexpression Einfache Transformation Für Klonierung toxischer Produkte und <i>Metabolic Engineering</i> Keine Proteinaggregation Endotoxin-frei	Auf Anfrage
	Bacillus subtilis Food Grade Expression System	Bacillus-Expressions-System	Stabile Expression ohne Zusatz von Antibiotika Endotoxin-frei Es werden keine <i>Inclusion Bodies</i> gebildet Intra- oder extrazelluläre Proteingewinnung Shuttle-Vektoren: Die Klonierung kann in <i>E. coli</i> erfolgen	Auf Anfrage
	Constitutive Gene Expression System	<i>Lactococcus</i> -Expressions-System	Stabile Proteinproduktion, hohe Erträge Einfaches Handling Food-Grade-Produktion möglich Keine Sporenbildung Geeignet auch für andere grampositive Bakterien	Auf Anfrage
	Lactococcus lactis NICE Expression System	<i>Lactococcus</i> -Expressions-System	Stabile Expression ohne Zusatz von Antibiotika Fermentation, <i>Scale-up</i> und <i>Downstream-Processing</i> sind einfach durchzuführen Sicheres System Intrazelluläre Expression oder Sekretion Keine Endotoxine, <i>Inclusion Bodies</i> und extrazellulären Proteasen	Auf Anfrage
	pPICHOLI Shuttle Vector System	Hefe-Expressions-System	Heterologe Proteinexpression in <i>Pichia pastoris</i> und <i>E. coli</i> Induzierbarer Alkoholdehydrogenase (AOX)-Promotor und <i>E. coli</i> -T7-Promotoren Einfache Klonierung mit hoher Transformationseffizienz Expression von Proteinen mit posttranslationalen Modifikationen zur Herstellung von Proteinen, die für <i>E. coli</i> toxisch sind	Auf Anfrage
	BRP Vectors and Competent Cells	Helfer- <i>E. coli</i> -Expressions-System (zur Freisetzung von rekombinanten Proteinen in das Kulturmedium)	Bacteriocin-Release-Protein führt zu Permeabilisierung der äußeren und inneren Membran von <i>E. coli</i> Co-Transformation von Expressionsvektor (ColE1-Gruppe) und BRP-Vektor möglich Freisetzung des rekombinanten Proteins ohne Signalsequenz Effiziente Freisetzung heterologer Proteine ins Kulturmedium verhindert Abbau im Cytoplasma und <i>Inclusion Bodies</i> Kontinuierliche Produktion in großem Maßstab möglich	Auf Anfrage
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de/ proteinexpression Kontakt: Tel. 0800/BIOLABS (246 5227) info.de@neb.com	pMAL Protein Fusion and Purification System	<i>E. coli</i> -Expressions-System, als Fusion mit Maltose-Bindeprotein (MBP-Tag)	Expression und Affinitätsreinigung MBP-Tag verbessert die Löslichkeit des Fusionsproteins Schonende Elution durch Maltose, ohne Detergentien oder Denaturierung Ausbeuten bis 100 mg/l in mehr als 75% der getesteten Fälle Inklusive Vektoren für cyto-/periplasmatische Expression, <i>E. coli</i> ER2523, Amylose-Harz, MBP-Kontrollproteine, Anti-MBP mAb sowie FaktorXa-Protease	626,-
	IMPACT Kit (Intein Mediated Purification with an Affinity Chitin-binding Tag)	<i>E. coli</i> -Expressions-System	Reinigung nativer rekombinanter Proteine ohne Protease-Verdau Elution des Zielproteins durch induzierbares Protein-Splicing der Intein-Domäne (DTT) Vektoren für N- oder C-terminale Fusion Isolation von Proteinen mit oder ohne N-terminalem Methionin-Rest Peptid-/Proteinligation möglich über C-terminalen Thioester	378,-
	K. lactis Protein Expression Kit	Hefe-basiertes System (<i>Kluyveromyces lactis</i>) mit integrativem Expressionsvektor	Hohe Ausbeuten und einfach zu skalieren durch schnelles Zellwachstum zu hohen Dichten Intrazelluläre Expression oder Sekretion des Zielproteins Simultane Multiplex-Expression möglich Keine Hintergrundexpression bei Klonierung in <i>E. coli</i> Leichte Protokolle, auch für Hefe-Einsteiger geeignet	820,-
	PURExpress In Vitro Protein Synthesis Kit	Zellfreies <i>E. coli</i> -Transkriptions-/Translationssystem	Proteinfaktoren rekombinant als His-Tag-Fusion hergestellt, Ribosomen und tRNAs hochrein aus <i>E. coli</i> präpariert Frei von Nukleasen und Proteasen In wenigen Stunden vom Gen zum Protein Produktion zell-toxischer Proteine Delta-Varianten erlauben Verwendung eigener Ribosomen-Präparationen oder modifizierter Aminosäuren/tRNA	261,-
Polyplus-transfection Illkirch, Frankreich www.polyplus-transfection.com Kontakt: Tel. +33 390 406 187 support@polyplus-transfection.com	FectoCHO Expression System	Optimierte transiente Genexpression (TGE) in CHO-Suspensionszellen	Hervorragende und reproduzierbare Produktionsausbeute von Proteinen und Antikörpern Kostengünstige transiente Genexpression mit geringen Plasmid-DNA-Mengen Frei von tierischen Bestandteilen, chemisch definiert	Auf Anfrage
	FectoPRO Transfection Kit	Optimierte transiente Genexpression (TGE) in CHO- und HEK-293-Suspensionszellen	Hervorragende und reproduzierbare Produktionsausbeute von Proteinen und Antikörpern Kostengünstige transiente Genexpression mit geringen Plasmid-DNA-Mengen Kompatibel mit verschiedenen Expressionsmedien und Zellsystemen Gemäß den biopharmazeutischen Herstellungsleitlinien	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	EXPRESSIONS- SYSTEM	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Takara Saint-Germain-en-Laye, Frankreich www.takarabio.com Kontakt: Tel.: +33 1 3904 6880 techEU@takarabio.com	pET Express & Purify Kit-His60	Bakterielle Protein-Expressions- und Aufreinigungssysteme	Höhere induzierbare Expressionsniveaus und bessere Kontrolle über das Zielgen <i>E. coli</i> -BL21(DE3)-basiertes System Verschiedene Vektoren mit N- oder C-terminalem 6xHN-Tag Schnelles, einfaches In-Fusion-PCR-Klonieren oder traditionelles T4-DNA-Ligase-Klonieren His60-Nickel-Harz oder TALON-Cobalt-Harz zur Proteinaufreinigung im Kit enthalten	973,-
	pET Express & Purify Kit-HisTALON			975,-
	pET Express & Purify Kit-His60	<i>In-Fusion Ready</i>		1.050,-
	pET Express & Purify Kit-HisTALON	<i>In-Fusion Ready</i>		1.052,-
	pCold Vector Set	Bakterielles pCold-DNA-Kälteschock-Expressionssystem	Expression schwieriger Proteine, die mit dem T7-System nicht exprimiert werden können Erhöhte Löslichkeit durch Expression bei niedriger Temperatur Erhöhte Reinheit aufgrund der unterdrückten Expression von Wirtsproteinen	1.353,-
	BIC System (HB300) Brevibacillus Expression System II (HB200)	Bakterielle <i>Brevibacillus</i> -Expressionssysteme	Effiziente Produktion von sekretierten oder intrazellulären rekombinanten Proteinen Vernachlässigbare Mengen an extrazellulärer Protease – Produkte bleiben im Kulturmedium intakt Im Gegensatz zu <i>E. coli</i> keine Endotoxine Proteine werden in aktiver Form produziert Einfach zu kultivieren, zu handhaben und zu sterilisieren	1.215,- 1.586,-
B.Subtilis Secretory Protein Expression System	Bakterielles <i>B. subtilis</i> -sekretorisches Protein-Expressionssystem	Optimierung der Protein-Sekretion möglich durch eine Bibliothek von Signalpeptiden Auswahl des Klons mit dem höchsten Grad an Zielproteinexpression zum Hochskalieren	568,-	
BacPAK Baculovirus Expression System	Baculovirales Insektenzellen-Expressionssystem	Ergibt bis zu 1 g Protein pro Liter Kultur Rekombinante Effizienz über 90 % Korrekte Proteinfaltung Expression von biologisch aktiven Proteinen Eukaryotische posttranslationale Modifikation	1.112,-	
Human Cell-Free Protein Expression System (3281) / Maxi System	<i>In-vitro</i> -Transkriptions- und Translationssystem	Benutzerfreundliches System: Zum Protein in 1 Stunde in einer Einzelröhrchenreaktion Höhere Ausbeute und größere Konsistenz des funktionellen Proteins im Vergleich zu <i>In-vitro</i> -Translationssystemen mit Kaninchen-Retikulozyten Für anspruchsvolle Anwendungen Hochdurchsatz-Screening möglich; Bulk-Größen verfügbar	321,- 1.105,-	
tebu-bio Offenbach www.tebu-bio.com Kontakt: Tel. +49 69 8010130 germany@tebu-bio.com	Protein Expression Kit (verschiedene Varianten)	Weizenkeimling	Automatisierte oder manuelle <i>In-vitro</i> -Proteinsynthese Plasmid- oder PCR-DNA-basiert Automatisierte Synthese: 6 Ansätze (je 6 ml) oder 24 Ansätze (je 1–2 ml) Manuelle Synthese: 6-Well-/24-Well-/96-Well-Format Verschiedene Kits, teils für GST- oder His-Fusionsproteine	Ab 860,-
Thermo Fisher Scientific Life Technologies Darmstadt www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/protein-biology/protein-expression.html Kontakt: Tel. 00800 5345 5345 www.thermofisher.com/de/de/home/technical-resources/contact-us.html	Gibco ExpiCHO Expression System	Säuger (Zellen)	Komplettes optimiertes System, skalierbar ExpiCHO-S-Zellen, die an hohe Wachstumsdichte adaptiert sind Serum-freie Suspensionskultur in ExpiCHO-Expressions-Medium Transfektions-Reagenzien und Enhancer Bis zu 100-fache Ausbeute im Vergleich zu etablierten Systemen	2.725,-
	Gibco Expi293 Expression System	Säuger (Zellen)	Hohe Wachstumsdichte-Kultur von Expi293F-Zellen Expi293-Expressions-Medium Expifectamine 293 als Transfektionsreagenz Protein in fünf bis sieben Tagen 2- bis 10-fache Ausbeute im Vergleich zu etablierten transienten Proteinexpressions-Systemen Skalierbar	2.465,-
	Gibco ExpiSf Baculovirus Expression System	Insekten (Zellen)	Das erste chemisch definierte Baculovirus-Insekten-Expressions-System Dreifache Proteinausbeute im Vergleich zu existierenden Insekten-Expressions-Systemen Höchste Reproduzierbarkeit bei geringerem Zeitaufwand Skalierbar	1.428,-
	Invitrogen Magic-Media <i>E. coli</i> Expression Medium	Bakterien (Zellen)	Höhere Ausbeuten aus T7-Expressionsklonen Drei- bis zehnfache Protein-Ausbeute bei geringerem Zeitaufwand Protokoll ohne Dichtemessungen (OD) und Induktionsschritte MagicMedium ist kompatibel mit allen T7-regulierten Vektoren in <i>E. coli</i> - und BL21-Stämmen	100,- (1.000 ml)
	Invitrogen Easy-Select <i>Pichia</i> Expression Kit	Hefe (Zellen) <i>Pichia pastoris</i>	Kultivierung ähnlich leicht wie bei <i>E. coli</i> Höhere Zelldichte und mehr Protein pro Zellen als mit allen anderen mikrobiellen Expressions-Systemen Eukaryotische Protein-Prozessierung, Protein-Faltung und posttranslationale Modifikationen Einfache Skalierbarkeit	2.005,-
	Invitrogen Champion pET SUMO Expression System	Bakteriell (Zellen)	Höchste Effizienz für lösliche Proteine in bakteriellem Expressionssystem (<i>E. coli</i>) Erhöhte Löslichkeit durch Small Ubiquitin-related Modifier (SUMO)-Fusionsproteine Der 11-Kilodalton-Rest von SUMO kann nach der Expression abgespalten werden	856,- (Starter Kit)
	Invitrogen MembranePro Functional Protein Expression Kit	Säuger (Zellen)	Für GPCRs und andere Membran-assoziierte Proteine Proteine werden auf humanen (oder anderen Säuger-) Membranen präsentiert Zelluläre Qualitätskontrolle und säugertypische posttranslationale Prozessierung Proteine werden als Lipopartikel sezerniert Lipopartikel werden mit den exprimierten Rezeptoren angereichert	1.808,-
	Invitrogen Expressway Mini oder Maxi Expression System	Bakterien (Zellfrei)	Proteinproduktion im Milligramm-Maßstab in vier bis sechs Stunden Reaktionen können in 96-Well-Platten durchgeführt werden, sobald Proteinexpression wahrgenommen wird, Wechsel auf größeres Format möglich Optimierte TOPO-TA-Vektoren Geeignet für die Produktion von Proteinen, die toxisch für Zellen sind	524,- 1.954,-



NEULICH AN DER BENCH (192): FARBSTOFFE FÜR DNA-AGAROSE-GELE

Farbstoff-Test

Früher war das Färben von DNA in Agarose-Gelelektrophorese einfach: Es gab nur Ethidiumbromid und damit war die Sache erledigt. Heute hat man die Qual der Wahl und weiß oft nicht so recht, welchen Farbstoff man nehmen soll.

Seit Erfindung der DNA-Agarose-Gelelektrophorese in den späten sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts hat sich einiges getan. Die Apparaturen sind nicht nur deutlich schicker geworden: Sie sind auch einfacher zu bedienen und lassen Läufe unter höherer Spannung zu, ohne den Raum in Rauch zu hüllen. Und der früher regelmäßig in den Laboren zu hörende Ausruf: „Scheiße, mein Gel ist zu weit gelaufen“, gehört dank integrierter Stopuhr und automatischer Abschaltung der Vergangenheit an.

Während die elektrophoretische Auftrennung der DNA in Agarose-Gelelektrophorese weitgehend ausgereizt ist und sich kaum noch weiter optimieren lässt, ist bei der Visualisierung der getrennten DNA mit Farbstoffen noch einiges herauszuholen. Das gilt nicht nur für die eingesetzten Wellenlängen, sondern auch für alternative Farbstoffe, die das althergebrachte Ethidiumbromid (EtBr) ersetzen sollen.

Bunte Farbstoff-Palette

Das als mutagen sowie krebserregend geltende EtBr hält sich beharrlich in einigen Laboren, weil es als DNA-interkalierende Substanz nicht nur verlässlich und sensitiv ist, sondern auch super-billig. In den letzten Jahren kam jedoch eine bunte Palette neuer DNA-Farbstoffe auf den Markt. Und natürlich reklamiert jeder Hersteller für seinen Farbstoff, dass er bessere Banden liefert und ungiftig ist. Aber Vorsicht! Das Foto eines Agarose-Gels mit supersauberen Banden von DNA im Nanogrammbereich mag beeindruckend sein. Nur sollte man auch hinterfragen, ob der Farbstoff wirklich so ungiftig ist wie deklariert, und ob er das Laufverhalten der DNA-Moleküle nicht doch beeinflusst.

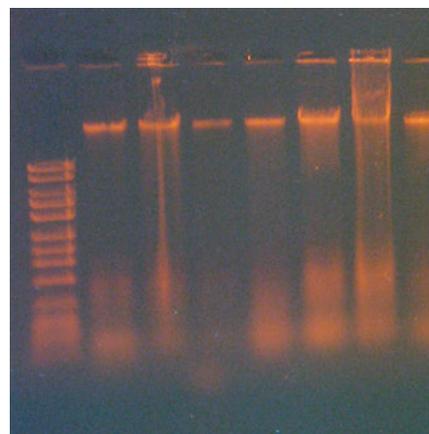
Prinzipiell kann man die DNA in Agarose-Gelelektrophorese mit drei Techniken färben, die sich im Wesentlichen darin unterscheiden, wann der Farbstoff ins Spiel kommt: Man kann ihn direkt

in den Ladepuffer mischen und zusammen mit der Probe in die Gelspur laden (*Pre-Loading*); bereits beim Gießen des Gels zusetzen (*Pre-Casting*); oder als verdünnte Farbstofflösung verwenden, um die DNA-Banden in dem gelaufenen Gel erst nach der Elektrophorese zu färben (*Post-Staining*). Alle drei Methoden sind gängige Praxis.

Aber welche ist die zweckmäßigste? Wie so oft im Labor lautet die Antwort: „Es kommt drauf an“. Zum Beispiel darauf, wie viel Budget oder Geduld man hat, wie sensitiv detektiert werden soll, ob eine Veränderung des Banden-Laufverhaltens stört oder nicht so kritisch ist, und ob es sich um eine präparative Gelelektrophorese handelt.

Generell ist das *Post-Staining*-Verfahren am sensitivsten. Außerdem kann hier die DNA ganz ungezwungen ihrer Größe und Ladung entsprechend im Gel wandern. Ist der Farbstoff dagegen bereits im Probenpuffer oder Gel gegenwärtig, kann dies das Laufverhalten ändern und auch zu einer hässlichen „Vorderfront-Wolke“ führen, in der sich der nichtgebundene Farbstoff anhäuft. Wer Fragmente im Visier hat, die aufgrund ihrer Länge eher hinter dieser Wolke unterwegs sind, ist mit dem *Post-Staining* meist besser beraten. Die halbe Stunde zusätzliche Wartezeit für das Färben und Waschen des Gels lässt sich mit Protokollschreiben oder Lektüre füllen. Beim *Post-Staining* geht aber mehr (teurer) Farbstoff drauf, denn das Gel taucht nun mal nur ab einem gewissen Pegelstand unter. Die Kosten relativieren sich jedoch, wenn man das Färbegedächtnis mehrfach nutzt.

Als direkte Zugabe zur Probe sind DNA-Farbstoffe am effizientesten: Der Verbrauch liegt nur bei einem Hundertstel des *Pre-Casting*-Verbrauchs. Diverse Firmen bieten fix-und-fertige Varianten an, die Ladepuffer und Farbstoff enthalten. Diese Bequemlichkeit lassen sie sich aber ordentlich bezahlen.



Ob die DNA-Banden mit einem der neuen Farbstoffe besser aussehen würden?

Foto: Protocol-Online

Andie Hall, Forschungsassistentin am Naturhistorischen Museum in London, wollte sich nicht mehr nur auf ältere Studien zu DNA-Farbstoffen verlassen, in denen die neuesten Farbstoffe nicht berücksichtigt wurden. Sie verglich deshalb die aktuell gebräuchlichen Gelfarbstoffe GelRed, GelGreen, SafeView, SYBR-Safe und EZ-VisionIn-Gel Solution sowie die *Ready-Load*-Farbstoffe SafeWhite und EZ-VisionOne miteinander (www.biorxiv.org/content/10.1101/568253v1). Die Farbstoffe testete sie in vier Färbemethoden: *Pre-Loading*, hundertfach *Pre-Loading*, *Pre-Casting* und *Post-Staining*. Als Test-DNA verwendete Hall verschiedene DNA-Marker sowie DNA-Fragmente bekannter Größe und Konzentration.

Verschiedene Varianten

Die *Pre-Loading*-Rezepturen enthielten den Farbstoff in einfacher oder hundertfacher Konzentration in klassischem Ladepuffer mit 0,25 Prozent Bromphenolblau, 0,25 Prozent Xylencyanol und dreißig Prozent Glycerol. Für *Pre-Cast*-Färbungen gab Hall den Farbstoff in einer Verdünnung von eins zu zehntausend vor dem Gießen des Gels zu einer einprozentigen Agarose-Lösung. Das *Post-Staining* führte sie gemäß den Herstellerangaben mit Ver-

dünnungen von eins zu dreitausend sowie eins zu viertausend in Wasser, Salz- oder Pufferlösung durch. Für die Fluoreszenz-Aufnahmen der gefärbten Gele verwendete Hall einen Alpha-Imager sowie einen UV-Transilluminator mit UV- oder SYBR-Filter. Für den Vergleichstest berücksichtigte sie nur die besten Fotos.

Hall stellte deutliche Unterschiede bei der Sensitivität der einzelnen Färbemethoden und Farbstoffe fest. Das *Post-Staining*-Verfahren war immer am sensitivsten, die Farbstoffe GelGreen und GelRed detektierten jeweils die kleinsten Mengen. Einige Farbstoffe sind für bestimmte Färbemethoden gänzlich ungeeignet und erkennen quasi nichts, etwa SafeView und SYBR-Safe beim *Pre-Loading*-Verfahren. Dafür brillieren sie aber manchmal bei anderen Färbetechniken, wie zum Beispiel SYBR-Safe beim *Post-staining*-Verfahren.

Hundertmal teurer

Die Kosten für ein fertig gefärbtes Gel variierten je nach Färbemethode um mehr als das Hundertfache. Die Preisunterschiede zwischen verschiedenen Farbstoffen waren bei weitem nicht so groß und lagen etwa bei einem Faktor zwei. *Post-Staining* war jeweils am teuersten, wenn das Färbegrad nicht mehrfach verwendet wurde.

Einige Farbstoffe beeinflussten die Migration der DNA, wobei dies auch von der jeweiligen Färbemethode abhing. So führte zum Beispiel die Färbung mit GelGreen bei den *Pre-Loading*- und *Pre-Casting*-Verfahren zu einem inkonsistenten Laufverhalten der DNA. Nur bei dem Farbstoff EZ-Vision war die Laufstrecke der diversen Banden bei allen Färbemethoden identisch.

Die Farbstoffkonzentration sollte man nicht nur aus Kostengründen niedrig halten: Bei höheren Konzentrationen verschmieren die Banden. Ob hinter diesen noch weitere Fragmente stecken, lässt sich dann unmöglich sagen. Insbesondere SYBR-Fans müssen noch eine zusätzliche Hürde überwinden, egal welche Methode sie verwenden: Einige Mikroorganismen sowie Kleidungsaufheller, die auch für das Waschen von Labormänteln eingesetzt werden, fluoreszieren genau im Wellenlängenbereich von SYBR und können das Gel-Foto versauen. Das Färbegrad wiederzuverwenden ist deshalb beim *Post-Staining*-Verfahren nicht ratsam.

Eigene Mischung ist am besten

Halls Farbstoff-Favorit ist ein selbstgemixter Ladepuffer mit zehnfach konzentriertem GelRed. Wenn sie die Länge der DNA-Fragmente akkurat ermitteln will, setzt sie auf das *Post-Staining*-Verfahren mit einem EZ-

Vision-Färbegrad, das sie möglichst oft wiederverwendet.

Mitarbeiter der kalifornischen Firma Biotium, die sich ganz dem Farbstoffgeschäft verschrieben hat, nahmen ebenfalls diverse EtBr-Alternativen unter die Lupe. Über Absorptionsanalysen, Dünnschicht-Chromatografie, LC-MS sowie HPLC fanden sie heraus, was sich chemisch hinter den wohlklingenden Namen der Farbstoffe verbirgt, die häufig den Zusatz „Safe“ enthalten (biotium.com/wp-content/uploads/2017/02/Gel-Stains-Comparison.pdf).

Das Biotium-Team stieß bei ihren Untersuchungen auf Einzelfarbstoffe und Mischvarianten. Am häufigsten in diesen vertreten war Acridin-Orange, etwa als alleiniger Farbstoff in RedSafe und SafeView beziehungsweise in Kombination mit DAPI in MidoriGreen und GreenSafe. EZ-Vision enthält nur DAPI, SaveView FireRed dagegen Propidiumjodid. Dazu gibt es noch Exoten wie SYBR-Safe und Nancy-520 mit einem jeweils eigenen Farbstoffmolekül.

EZ-Vision verfügt über die geringste Sensitivität. Um ein Vielfaches empfindlicher sind die von Biotium hergestellten Farbstoffe GelRed und GelGreen. Leider bleibt die Zusammensetzung dieser beiden Farbstoffe ein Firmengeheimnis.

Aber ob giftig oder nicht, alles was DNA anfärbt, fasst man besser nur mit Handschuhen an. Acridin-Orange-basierte Farbstoffe können Membranen durchdringen. Das macht sie einerseits gesundheitsgefährdend, andererseits aber interessant als Agens zur Lebendzellaufzucht. Weihnachtsstern-Protoplasten werden zum Beispiel mit MidoriGreen richtig hübsch (*Plant Methods* 8:14).

Zurück zur Ausgangssubstanz

Todd Gruber und seine Kollegen von der *Newport University* in Virginia, USA, fanden einen simplen Ersatz für SYBR-Safe und pfeifen auf kommerzielle Produkte: „*SYBR Safe...has excellent sensitivity... but suffers from prohibitively high costs*“, schreiben sie in ihrem Paper (*Electrophoresis* 39: 1474-77). Da schwingt der Vorwurf von Abzocke mit, also muss es doch billiger gehen? Tut es. Die Lösung heißt Thiazol-Orange (TO) – die Ausgangssubstanz für die Herstellung von SYBR-Safe.

Grubers Gruppe verglich im *Pre-Casting*-Verfahren die DNA-Agarose-Gel-Färbung mit Thiazol-Orange, SYBR-Safe und EtBr. Die Detektionsgrenze lag jeweils bei etwa einem bis zwei Nanogramm DNA pro Spur. Auf den ersten Blick sehen die Formeln für SYBR-Safe und TO identisch aus. Einziger Unterschied: TO enthält eine N-Methyl – SYBR-Safe eine N-Propylgruppe. So ganz neu ist TO als DNA-

Farbstoff nicht, wurde aber angesichts seiner Eigenheit, DNA *nur* reversibel zu binden bisher ignoriert. Offenbar stört das aber gar nicht. Wie SYBR-Safe lässt sich auch TO mit Blaulicht bei 470 nm anregen, wodurch Schäden an der DNA vermieden werden – im Gegensatz zur Anregung mit UV-Licht.

Die Auswirkungen von UV-Licht auf Plasmid-DNA sollte man nicht unterschätzen. Grubers Mitarbeiter waren sehr überrascht von den Ergebnissen, die sie erhielten, wenn sie Plasmid-DNA in den Gelen für eine Sekunde mit UV-Licht bestrahlten, bevor sie diese für die Transformation von *E. coli* einsetzten. Schon diese eine Sekunde genügte, um die Zahl der Kolonien auf den Platten zu verringern. Bestrahlten die US-Amerikaner die Plasmid-DNA dreißig Sekunden mit UV-Licht, sank die Zahl der *E.-coli*-Kolonien um mehr als 99 Prozent.

Ob TO wie SYBR-Safe das Laufverhalten der DNA beeinflusst, testete Grubers Team nicht. Da Hall mit SYBR-Safe bei DNA von mehr als vier Kilobasenpaaren Länge im *Pre-Casting*-Verfahren jedoch Ungereimtheiten fand, ist dies nicht ausgeschlossen.

Filter steigern Sensitivität

Einen etwas anderen Weg, die Detektion von DNA in Agarose-Gelen zu optimieren, beschritt Ken Motohashi von der Universität Kyoto. Er konzentrierte sich auf die Farbstoffe MidoriGreen und SafelookGreen, die mit Blaulicht anregbar sind und somit das Risiko von UV-Schäden umschiffen – bei der Sensitivität aber nicht sonderlich glänzen. Motohashi fand jedoch einen Trick, mit der sich die Empfindlichkeit dieser Farbstoffe auf das Niveau von EtBr anheben lässt. Hierfür entwickelte er ein spezielles Beleuchtungssystem mit zusätzlichen Filtern (*PLoS ONE* 14(9): e0222209).

Der Farbstoff wird mit blauem LED-Licht von 490 bis 495 Nanometern angeregt. Um Störungen durch reflektiertes Licht auszuschalten, baute Motohashi einen Kurzpass-Filter in den Anregungs-Lichtweg ein, der längere Wellenlängen über 510 Nanometer blockiert. Das gefilterte Anregungslicht trifft auf das gefärbte Gel und regt den Farbstoff zur Fluoreszenz an. Um auch hier störendes Hintergrundrauschen zu eliminieren, integrierte der Japaner einen zusätzlichen Langpass-Filter (540 nm) in den Lichtweg des emittierten Lichts. Wer mit präparativen Gelen hantiert, kann sich diesen Geräteteil sparen und stattdessen einfach eine Brille mit orangen Gläsern aufsetzen. Motohashis selbstgebasteltes Detektions-System für DNA-Agarose-Gele kostet keine 300 Euro und ist damit um einiges günstiger als ein UV-Transilluminator.

Andrea Pitzschke



Ich kenne da einen Trick...

3D-Biodrucker für 150 Euro

In nicht einmal einem Tag zum wahrscheinlich kostengünstigsten 3D-Biodrucker der Welt. Ein preiswerter Desktop-3D-Drucker und Standard-Bauteile machen es möglich.

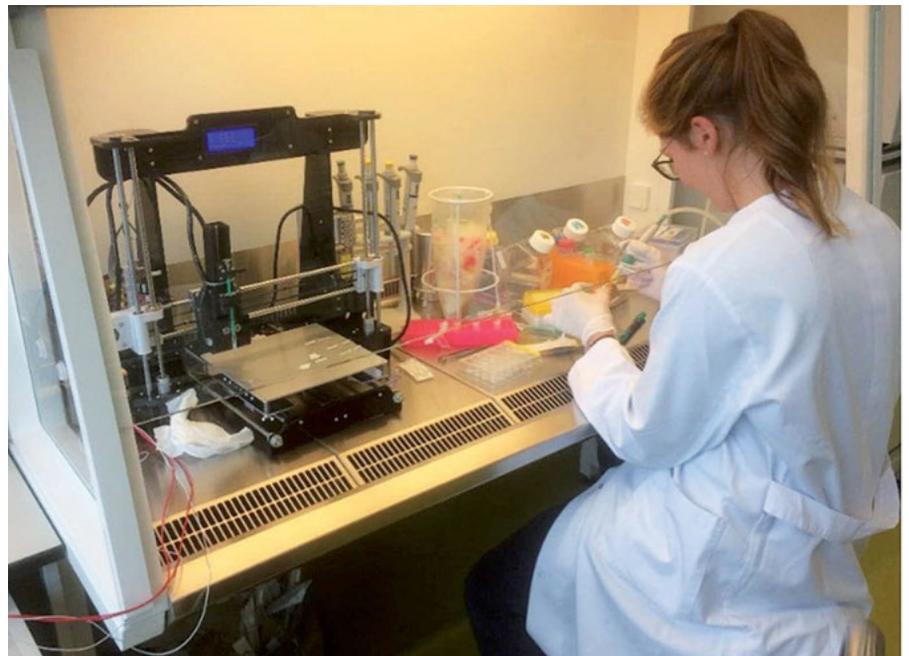
3D-Biodrucker werden immer häufiger für *Tissue Engineering* und regenerative Medizin eingesetzt, um beispielsweise Trägergerüste für Zellen oder Organoide zu drucken. *Bioprinting* hat aber auch in der *In-vitro*-Wirkstoffforschung oder der Lebensmittelindustrie ein enormes Potenzial mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten.

Leider kosten kommerziell erhältliche 3D-Biodrucker aber mehrere zehntausend Euro, was ihren Einsatz in finanziell nicht so üppig ausgestatteten Forschungslaboren sowie in der schulischen und akademischen Lehre erschwert. Zudem sind die gängigen Systeme kompliziert zu bedienen und erfordern spezielle Software sowie geschultes Fachpersonal. Hinzu kommt, dass Veränderungen an Hard- und/oder Software, mit dem Ziel diese an einen speziellen Einsatzzweck anzupassen, nicht ohne den Verlust des Gewährleistungsanspruchs möglich sind.

Kurzum, trotz ihres großen Einsatzspektrums und riesigen Potenzials, ist die Nutzung von 3D-Biodruckern bisher wenigen, sehr gut ausgestatteten Laboren vorbehalten.

Einen Ausweg aus dieser Situation eröffnen kostengünstige Desktop-3D-Drucker, die sich mit wenig Aufwand in einen 3D-Biodrucker umbauen lassen. Ein Beispiel hierfür ist der 3D-Biodrucker, den wir in der Arbeitsgruppe *High-throughput Biology & Systems Engineering* von Daniel F. Gilbert am Lehrstuhl für Medizinische Biotechnologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg auf Basis eines 3D-Drucker-Kits konstruierten.

Der kleine und portable *Bioprinter* mit einer Stellfläche von 510 × 400 × 415 Millimetern und einem Gewicht von 8,5 Kilogramm kann innerhalb eines Tages aus dem konventionellen 3D-Drucker aufgebaut werden und kostet nur rund 150 Euro. Wahrscheinlich ist unser System derzeit einer der kostengünstigsten 3D-*Bioprinter* der Welt. Zudem lässt sich der Biodrucker für spezifische Anwendungen



Der Erlanger 3D-Biodrucker passt problemlos unter die Sterilbank.

Foto: Kahl et al.

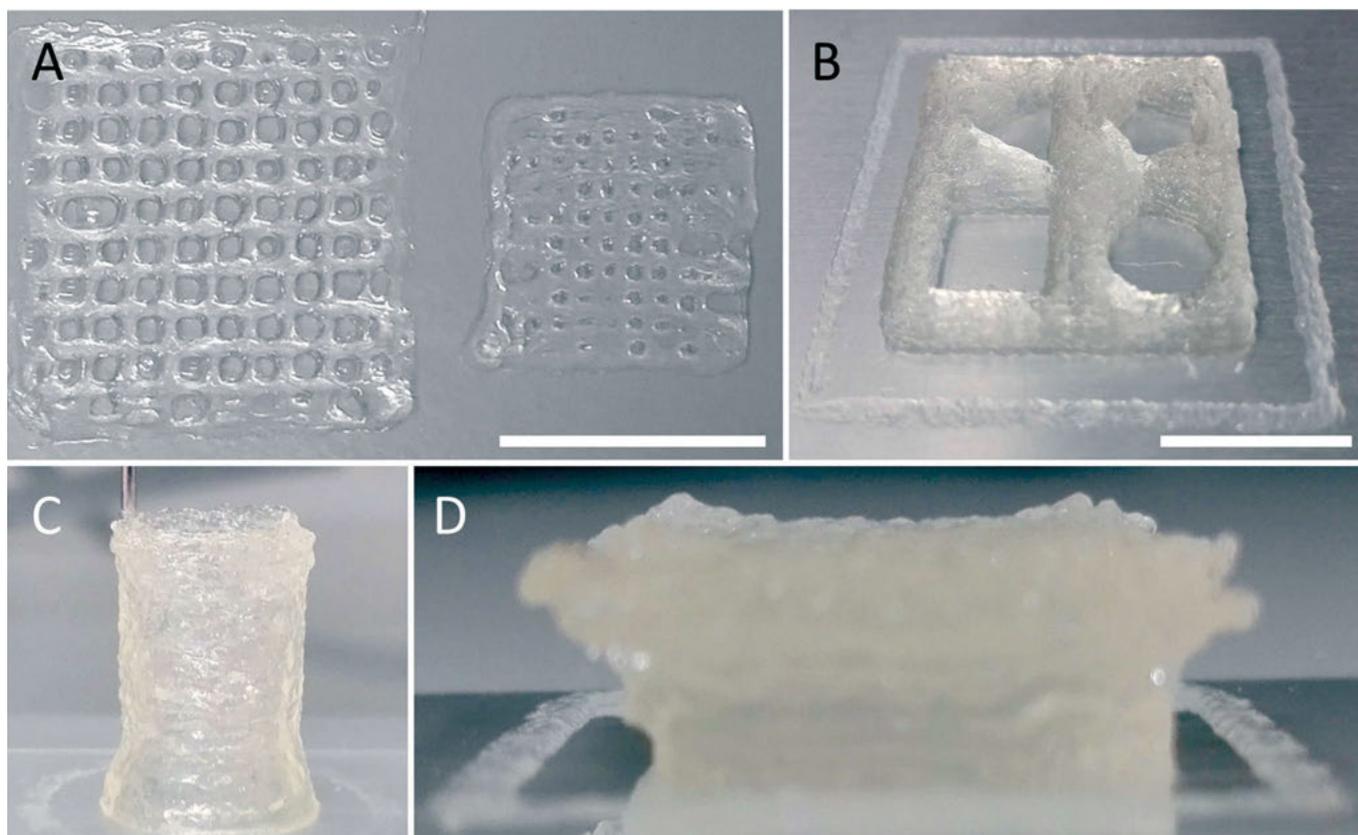
in kurzer Zeit anpassen, da alle Einzelteile für den Aufbau nach Bedarf umgestaltet und neu fabriziert werden können (*Front. Bioeng. Biotechnol.* doi: 10.3389/fbioe.2019.00184).

Konfiguriert für Hydrogele

In der aktuellen Konfiguration ist der 3D-Biodrucker für den Druck von Hydrogelen, wie zum Beispiel Alginat oder Alginat/Gelatine-Mischungen geeignet. In folgendem Video kann man den 3D-Biodrucker in Betrieb sehen <https://vimeo.com/274482794>. Fluoreszenzmikroskopische Zeitrafferaufnahmen von gedruckten zwei- und dreidimensionalen Objekten sind unter <https://vimeo.com/user30731859>; <https://vimeo.com/275028500> sowie <https://vimeo.com/361751451> zu finden. Unser 3D-Biodrucker basiert auf einem konventionellen so-

genannten *Fused-Deposition-Modeling*-(FDM)-Desktop-3D-Drucker. Anstelle eines Kunststoff-Extruders wird eine 1-ml-Einwegspritze eingesetzt, um Hydrogele steril und exakt zu positionieren. Als Ausgangsbasis haben wir uns für einen Anet-A8-Desktop-3D-Printer-Prusa-i3-DIY-Kit entschieden, da dieser zum Zeitpunkt unseres Projekts das beste Preis-Leistungsverhältnis in Bezug auf Präzision und Ressourceneffizienz bot. Zudem sind für dieses System eine Vielzahl von Bauanleitungen und Tutorials im Internet zu finden, die einen Zusammenbau in nur wenigen Stunden unterstützen.

Nach erfolgreichem Zusammenbau des 3D-Druckers fertigten wir mit ihm dreidimensionale Kunststoff-Bauteile aus Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), die wir für die Konstruktion einer Spritzenhalterung für ei-



Verschiedene geometrische Hydrogel-Strukturen, die mit dem Biodrucker hergestellt wurden. Unter einer Linienbreite von etwa 500 Mikrometern wird es kritisch. Wie in Abbildung A rechts zu sehen ist, beginnen die Linien des Hydrogels zu zerfließen, die Gitterstruktur wird unregelmäßig und verliert ihre Ordnung.

Foto: Kahl et al.

ne 1-ml-Einwegspritze einsetzen. Im nächsten Schritt tauschten wir den Kunststoff-Extruder gegen die Spritzenhalterung aus. Hierbei verwendeten wir ausschließlich Bauteile, die man kostengünstig im Baumarkt oder im Robotik-beziehungsweise Medizin-Fachhandel erhält.

Um die Umwandlung vom 3D-Drucker in einen *Bioprinter* so einfach und schnell wie möglich zu gestalten, verwendeten wir viele Teile des 3D-Drucker-Kits weiter. Die Spritzen-einheit besteht aus insgesamt 48 Bauteilen, inklusive Schrauben und Muttern, wovon 15 Teile mit ABS (Acrylnitril-Butadien-Styrol) innerhalb von acht Stunden gedruckt wurden. Abgesehen von den 3D-gedruckten Bauteilen besteht die Spritzeneinheit noch aus einer Gewindestange (Durchmesser vier Millimeter, M4), die an den ursprünglichen Schrittmotor des 3D-Druckers über eine Federkupplung angebracht wurde. Der Zusammenbau ist in etwa dreißig Minuten erledigt. Eine animierte Zeichnung mit den einzelnen Bauteilen finden Sie unter <https://vimeo.com/274482812>, eine detaillierte Liste mit Bauteilen sowie 3D-Design-Dateien für den Nachbau unter www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2019.00184/full.

Die verwendeten Spritzen sind steril verpackt und somit für den *In-vitro*-Einsatz mit kultivierten Zellen geeignet. Außerdem ist der Kolben so geformt, dass das Totvolumen auf ein Mindestmaß reduziert ist und hier-

durch Materialien und Zeit im Betrieb eingespart werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Spritze mit Kanülen unterschiedlicher Längen und Durchmesser bestückt werden kann, wodurch eine flexible Zelltyp- und Hydrogel-abhängige Wahl der Kanüle möglich ist.

Auf der Fläche oder in die Höhe

Das Volumen der Spritze ist ausreichend, um ausgedehnte 2D-*Monolayer* oder dreidimensionale Objekte mit einer Seitenlänge von bis zu zehn Millimetern zu drucken. Aufgrund der Modifikation des 3D-Druckers beträgt der bedruckbare Bereich 100 x 100 x 240 Millimeter (x-, y-, z-Achse) und ist damit kleiner als der des Originaldruckers (220 x 220 x 240 Millimeter). Für Biodruck-Anwendungen ist dies jedoch ausreichend.

Nach den Informationen des Herstellers beträgt die Positioniergenauigkeit in den drei Raumrichtungen zwölf Mikrometer (X, Y) beziehungsweise vier Mikrometer (Z) und ist damit deutlich geringer als bei teuren kommerziellen 3D-Biodruckern. Die Druckgenauigkeit hängt aber neben der Positioniergenauigkeit auch vom Durchmesser der Druck-Kanüle, der Extrusions-Rate sowie der Druckgeschwindigkeit ab: Je größer der Durchmesser der Kanüle, desto schlechter ist das Druckergebnis. Und je größer die Extrusions-Rate bei gege-

benem Kanüledurchmesser, desto größer ist der mechanische Stress für die Zellen. Um den Stress zu minimieren und gleichzeitig eine hohe Druckgenauigkeit zu gewährleisten, haben wir uns für einen relativ großen Kanüledurchmesser entschieden (400 Mikrometer für Alginate und 800 Mikrometer für Alginate/Gelatine-Mischungen).

Da die Kanülen hinsichtlich ihrer Länge variieren, sollte vor der Verwendung einer neuen Kanüle eine Achsen-Kalibrierung nach Beschreibung des Herstellers durchgeführt werden.

Der 3D-Druck von zellbeladenem Hydrogel sollte auf einem Standard-Deckglas für die Mikroskopie erfolgen. Dieses kann nach der additiven Fertigung in eine Zellkulturschale mit Medium überführt und darin kultiviert werden. Hierzu das Deckglas einfach mit einem Klebeband auf dem Druckbett fixieren.

Melanie Kahl, Christian Lesko, Oliver Friedrich & Daniel F. Gilbert

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!)

Wo gibt's Geld? (11):

Eile mit Weile – Forschen in Österreich



Was Wissenschaft und Forschung betrifft, gibt es in Österreich noch Luft nach oben. Welches sind hier die Stärken und Schwächen? Was macht der wissenschaftliche Nachwuchs? Folgt dieser immer noch den Spuren Arnie Schwarzeneggers, oder gibt es echte Karrierealternativen in der Heimat? Laborjournal zeigt österreichische Lösungen auf.

In Rankings wie dem *Global Innovation Index* reiht sich Österreich um die Position 20 ein. Im *European Innovation Scoreboard* belegt es immerhin Platz 9. Die Evaluierung der Forschungs-, Technologie- und Innovations-(FTI)-Strategie der Bundesregierung offenbart jetzt, dass sich der Abstand zu den innovationsführenden Ländern seit 2009 nicht wesentlich verändert hat. Mit gewissem Neid schaut man hier seit jeher auf den Nachbarn Schweiz, der bei vergleichbarer Einwohnerzahl in einer anderen Liga spielt. Punkten können die Österreicher immerhin mit einer EU-Spitzenrate von 3,1 Prozent des Bruttoinlandsprodukts an Ausgaben für Forschung und Entwicklung (F&E) – also wenn keine absoluten, sondern relative Indikatoren angelegt werden.

Die Ursachen hierfür sind vielfältig: So wird immer noch der Großteil öffentlicher Forschungsmittel – je nach Quelle bis zu 85 Prozent – nicht wettbewerblich vergeben. Der Anteil der Mittel für die Grundlagenforschung ist im Vergleich zur Schweiz mit etwa zwanzig Prozent relativ gering. Viel Geld fließt hingegen in die anwendungsorientierte beziehungsweise wirtschaftsnahe Forschung – zum Beispiel über die Forschungsförderungsgesellschaft FFG (über 500 Millionen Euro pro Jahr). Mittels Forschungsprämie können sich Unternehmen 14 Prozent ihrer Forschungsausgaben zurückholen (über 600 Millionen Euro pro Jahr). Aber Geld allein schießt bekanntlich keine Tore.

Nur sieben der 22 staatlichen Universitäten Österreichs tauchen in den großen, weltweiten Rankings unter den Top 500 auf. Eine Top-100-Uni über alle Fachbereiche gibt

es nicht. Einige Unis bestechen in Teildisziplinen – wie etwa im *QS World University Ranking 2020* die Universität Wien mit Platz 30 in *Arts & Humanities* sowie Platz 95 bei den *Life Sciences* oder die TU Wien auf Position 76 in *Computerwissenschaften*. Im *Leiden-Ranking* sind in der Kategorie *Top-10%-Publikationen* immerhin 9, im *SCImago-Institutions-Ranking* sogar 33 österreichische Institutionen unter den Top 500 repräsentiert.

Bessere Platzierungen werden verhindert, da in kleineren Einheiten trotz Leuchttürmen oft keine kritische Masse zu einem Thema existiert.

und nach außen sichtbar wird man dann aber unter der eigenen Institution – wie etwa dem Gregor-Mendel-Institut oder den Max-Perutz-Labs.

Problem Brain Drain

Weitere Einblicke in die Forschungslandschaft ermöglichen der dreihundertseitige österreichische Forschungs- und Technologiebericht, der Bericht zur wissenschaftlich-technologischen Leistungsfähigkeit Österreichs des Rates für Forschung und Technologieentwicklung sowie der *OECD-Review 2018* zur Innovationspolitik Österreichs. Weltweit top sind der Eifer und Ideenreichtum, mit dem die Forschung hier dokumentiert wird.

Anlässlich der Sechshundertjahrfeier der Uni Wien im Jahr 1965 merkte Nobelpreisträger Max F. Perutz an: „Talentierte junge österreichische Wissenschaftler trifft man oft in Amerika. Sie verlassen ihre Heimat, weil sich dort zu wenig Gelegenheit für unabhängige Forschung bietet. Der wichtigste Schritt scheint mir daher eine Modernisierung des Universitätssystems, um jungen Forschern größere Unabhängigkeit zu sichern.“

Der Exodus der besten Köpfe begann kurz nach der Jahrhundertwende. Der erste österreichische Medizinnobelpreisträger Robert Bárány wie auch der Blutgruppen-Entdecker Karl Landsteiner reihen sich in eine lange Liste von Wissenschaftlern ein, denen in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts aufgrund jüdischer Herkunft oder politischer Gesinnung eine akademische Karriere verwehrt blieb. Unter

den bisher 21 Österreich-stämmigen Nobelpreisträgern befinden sich zahlreiche Wissenschaftler, die bereits in jungem Alter vor dem Nationalsozialismus flohen oder den größten Teil ihrer Karriere im Ausland verbrachten.

Foto: eugendorf.com



Kreative Spitzenleistungen sind in Österreich keineswegs neu.

tiert. So ist das *Vienna BioCenter* mit 1.500 Wissenschaftlern ein *Life-Science*-Hotspot in Europa. Hier arbeiten 24 *EMBO-Members*, und es wurden bereits fünfzig Grants vom *European Research Council* (ERC) eingeworben. Pu-

ten – wie auch der bereits erwähnte Chemiker Max Perutz oder der Neurowissenschaftler Eric Kandel.

Trotz der Einführung eines *Tenure Track* an den Universitäten 2011 sind auch heute immer noch durchgängige Karriereperspektiven für den Nachwuchs Mangelware. Ob und wie der 1,2 Milliarden Euro Mittelaufwuchs für die Jahre 2019 bis 2021 grundlegende Reformen im Universitätssystem katalysiert, bleibt abzuwarten.

Gerade auch bei der Rekrutierung und Bindung renommierter Forscher aus dem Ausland können die Unis von den außeruniversitären Institutionen wie dem *Institute of Science and Technology – Austria* (IST Austria) oder dem Institut für Molekulare Pathologie (IMP) noch etwas lernen.

Der österreichische Genetiker Josef Penninger, der seit 2003 das Institut für Molekulare Biotechnologie IMBA leitete, ist einer der prominentesten Forscher, die Österreich jüngst den Rücken kehrten. Seit Ende 2018 ist er Direktor am *Life Sciences Institute* der *University of British Columbia*. Laut Zeitungsberichten war er erschöpft „vom ständigen Lobbyieren und Feilschen für mehr Mittel“ und beklagte neben dem zu großen wissenschaftspolitischen Fleckerlteppich insbesondere die Lippenbekennnisse der heimischen Politik.

Die Studie „*OECD Indicators of Talent Attractiveness*“ mit Beteiligung der deutschen Bertelsmann-Stiftung nahm 35 Länder unter die Lupe und kam zu dem Schluss, dass Österreich für internationale Studierende (Platz 20) als auch für Arbeitsmigranten mit Masterabschluss (Platz 14) nur mäßig attraktiv ist. Für Deutsche ist dies laut der DAAD-Publikation „Wissenschaft weltoffen 2019“ offenbar ein geringeres Problem: Sie stellen unter den Ausländern in Österreich rund 20 Prozent der Studierenden, 44 Prozent der promovierten Wissenschaftler und sogar 72 Prozent der Professoren.

Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF)

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) fördert themenoffene Grundlagenforschung, analog der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Eine vergleichende Studie fand kürzlich heraus, dass die Förderung beim FWF einen hohen Prozentsatz an Einzelprojekten, kein Infrastrukturprogramm sowie einen eigenen Fördertopf für *Open-Access*-Publikationen aufweist (*International differences in basic research grant funding – a systematic comparison*, Janger et al. 2019). In bestimmten Maßnahmen gibt es Beschränkungen bei der Anzahl von Beantragungen unter Federführung ein und desselben Wissenschaftlers. *Overhead*-Pauschalen, wie zum Beispiel bei der DFG als 22-prozen-

tiges *Add-on* auf die direkten Projektkosten üblich, werden nicht gezahlt.

Nach Selbstaussage ist der FWF im Ranking vergleichbarer Förderorganisation hinter der niederländischen NWO und dem Schweizer SNF auf Platz 3, wenn Zitationen von Publikationen aus geförderten Projekten der letzten zwanzig Jahre ausgewertet werden.

Spielgeld für Spitzenforscher

Das FWF-Förderportfolio umfasst rund zwanzig Maßnahmen. Im letzten Jahr wurden hier 684 Projekte mit einer Summe von 231 Millionen Euro bewilligt. Davon waren die Hälfte Einzelprojekte und ein Fünftel Verbundprojekte wie Spezialforschungsbereiche und Doktoratskollegs. Sechs Prozent gingen an Projekte von Wissenschaftlerinnen, knapp sechzig Prozent der Mittel endeten in Wien.

Durch laufende FWF-Projekte werden mehr als 4.100 Personen finanziert, darunter rund 2.000 Promovierende und 1.500 Postdocs. Das Budget von circa 250 Millionen Euro speist sich primär aus jährlichen Zuwendungen des Bundesministeriums für Bildung,

ten können den Preis international anerkannte Wissenschaftler, die seit mindestens einem Jahr in Österreich permanent tätig sind und die 60 Lenze bei Nominierung noch nicht überschritten haben. Eigenbewerbungen sind ausgeschlossen. Die Begutachtung erfolgt durch eine international besetzte Jury. Das Preisgeld kann für beliebige Forschungsaktivitäten über fünf Jahre verwendet werden.

Unter den *Wittgenstein*-Preisträgern waren bisher zahlreiche Forscher vom Institut für Molekulare Pathologie (IMP), darunter Erwin Wagner (1996), Kim Nasmyth (1999) oder Jan-Michael Peters (2011), sowie vom Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA), darunter Jürgen Knoblich (2009) oder Josef Penninger (2014). Die Erfolgchancen nach Nominierung liegen bei rund fünf Prozent. Unter den 38 bisherigen Preisträgern sind auch fünf Wissenschaftlerinnen wie die Pflanzengenetikerin Marjori Matzke (1997) oder die Biochemikerin Renée Schroeder (2003).

Der Aufbau einer eigenen Gruppe zur Qualifizierung auf akademische Führungspositionen wird seit 1996 durch das *START*-Programm unterstützt. Bei Antragstellung soll das Dokto-



Foto: Johannes Zinner

Wenn's um mehr Geld für die Forschung geht, ist man sich in der Allianz österreichischer Wissenschaftsorganisationen mal einig (v.li.n.re.): Thomas Henzinger (Institute of Science and Technology – Austria), Antonio Loprieno (Österreichischer Wissenschaftsrat), Sabine Seidler (Österreichische Universitätenkonferenz), Klement Tockner (Wissenschaftsfonds FWF).

Wissenschaft und Forschung (BMBWF) sowie zunächst befristet bis 2020 aus der Nationalstiftung NFTE mit Österreich-Fonds.

Der *Wittgenstein*-Preis und das *START*-Programm sind FWF-Aushängeschilder, durch welche die Sichtbarkeit und Akzeptanz der Forschung in der Alpenrepublik verbessert werden sollen.

Der *Wittgenstein*-Preis ist angelehnt an den *Gottfried-Wilhelm-Leibniz*-Preis der DFG und mit 1,5 Millionen Euro der höchstdotierte Forschungspreis Österreichs. Er wird jährlich durch den FWF ausgeschrieben und durch das Wissenschaftsministerium vergeben. Erhal-

rat maximal acht Jahre zurückliegen. Voraussetzung sind ein exzellentes Projekt, ein *Track Record* nach internationalen Maßstäben, Auslandserfahrungen sowie erfolgreiche Drittmiteleinwerbung. Keine Antragstellung ist möglich, wenn bereits eine Förderung in mit *START* vergleichbaren Programmen erfolgt ist. Gleichzeitig verpflichtet sich jedoch jeder Antragstellende, ein inhaltsgleiches Projekt in der nächsten Ausschreibungsrunde des ERC einzureichen, was in vielen Ländern aufgrund „Doppelförderung“ untersagt ist.

Die *START*-Förderung erfolgt auf zunächst drei Jahre und kann um weitere drei Jahre ver-

längert werden. Insgesamt können so zwischen 0,8 und 1,2 Millionen Euro abgegriffen werden. Die Finanzierung der eigenen Stelle durch Selbstantrag ist mit einer Vergütung als Senior-Postdoc zu einem Satz von 74.380 Euro pro Jahr möglich. Die Antragsfrist für die diesjährige Ausschreibung endete am 20. September. Bei einer Bewilligungsquote von sieben Prozent sind die Erfolgsaussichten relativ gering, sodass hier jährlich nur plusminus sechs Förderungen ausgesprochen werden.

Kofferpacken für Postdocs

Das 1985 eingeführte *Erwin-Schrödinger-Programm* fördert Auslandsaufenthalte und eine sich anschließende Rückkehrphase. Voraussetzung sind ein abgeschlossenes Doktorat, mindestens zwei „international sichtbare“ Publikationen mit eigenständigem Beitrag sowie die Einladung der aufnehmenden Institu-

tion. Unterstützt werden die Auserwählten zunächst mit einem bis 24-monatigen Stipendium von bis zu 46.400 Euro pro Jahr je nach Aufenthaltsort. Die Rückkehrphase von bis zu zwölf Monaten wird unter anderem mit Personalmitteln von maximal 72.630 Euro und Sachmitteln bis zu 12.000 Euro pro Jahr verbüßt. Anträge sind fortlaufend möglich. Förderentscheidungen werden durchschnittlich in vier Monaten getroffen. Im letzten Jahr waren vierzig Prozent der 132 Antragsteller erfolgreich. Bevorzugte Zielländer waren dabei die USA und Deutschland.

Das *Lise-Meitner-Programm* richtet sich an Postdocs aus dem Ausland beziehungsweise an Postdocs, die Österreich vor mindestens vier Jahren verlassen haben und nun erneut hier Fuß fassen möchten. Beantragt wird gemeinsam mit dem Mentor an der aufnehmenden Institution. Bis zu 24 Monate werden Personal- und Sachkosten entsprechend der Rück-

kehrphase im *Schrödinger-Programm* gefördert. Zusätzlich können Zuschüsse für Umsiedlung, Reisen und Kinderbetreuung sowie für Publikationen bis zu drei Jahre nach Projektende beantragt werden. 2018 setzten sich siebenzig Anträge mit einer Erfolgsquote von rund dreißig Prozent durch. Hauptherkunftsländer erfolgreicher Antragsteller waren Deutschland und Italien.

Für mehr Chancengleichheit

Mit einem Frauenanteil in der Forschung von 34 Prozent hinkt Österreich laut Eurostat dem EU-Durchschnitt von 41 Prozent hinterher. Der FWF unterstützt seit den 1990er Jahren die Karriereentwicklung von Frauen. Jedoch sollen die Programme in ihrer jetzigen Form eingestellt werden (siehe „Frauenförderung – ein Auslaufmodell?“ in *Der Standard* vom 21.07.2019). Geplant sind neue Maßnahmen wie *Early-Stage-Postdoc*, in welches das *Hertha-Firnberg-* und das *Lise-Meitner-Programm* überführt werden. Das *Elise-Richter-Programm* soll hingegen zusammen mit dem *START-Programm* in ein *Advanced-Stage-Postdoc-Programm* übergehen. Die Umstrukturierung soll mit einem erhöhten Budget sowie einer „Quotenregelung mit Frauenfördergarantie“ einhergehen und erste Ausschreibungen 2020 erfolgen.

Das aktuelle *Hertha-Firnberg-Programm* zielt auf frühe Postdoc-Phase beziehungsweise Wiedereinstieg. Finanziert werden bis zu drei Jahre mit einem Salär von 67.670 Euro und Sachkosten bis 12.000 Euro per anno. Ein Auslandsaufenthalt ist dabei inklusive. Das derzeitige *Elise-Richter-Programm* soll Senior-Postdocs zur Bewerbung auf Professuren befähigen. Gefördert werden Forscherinnen mit mindestens zweijähriger Postdoc-Erfahrung und Projektvorarbeiten. Personalmittel von 74.380 Euro sowie Sachkosten von 15.000 Euro pro Jahr für bis zu 48 Monate gibt es inklusive. Zudem sind die Kosten einer nationalen Kooperation über das Formular „Nationale ForschungspartnerIn“ beantragbar, ebenso ein Zuschuss von 9.600 Euro pro Jahr und Kind unter drei Jahren.

In beiden Programmen gilt das Territorialitätsprinzip, welches besagt, dass der Lebensmittelpunkt bei Antragstellung für mindestens drei der letzten zehn Jahre in Österreich gelegen haben muss. Alternativ ist eine durchgängige wissenschaftliche Tätigkeit in den letzten zwei Jahren im Inland nachzuweisen. Bei zwei Einreichungsfristen pro Jahr ist die Bewilligungsquote rund dreißig Prozent. Die nächste Frist läuft bis zum 13. Dezember.

Mit dem Programm 2019-2021 hat der FWF kürzlich seine zukünftige Strategie vorgestellt. Zu deren Umsetzung bedarf es ne-

IST Austria – Die Vorzeiginstitution

Das Institute of Science and Technology – Austria (IST Austria) wurde 2007 knapp dreißig Autominuten nördlich von Wien in Maria Gugging gegründet und 2009 eröffnet. Geformt nach internationalen Einrichtungen wie dem israelischen Weizmann-Institut oder der Rockefeller-Universität in New York soll hier internationale und interdisziplinäre Spitzenforschung in Physik, Mathematik, Informatik und Biowissenschaften betrieben werden.

Eine Vereinbarung zwischen der Republik Österreich und dem Land Niederösterreich sichert Finanzierung und Ausbau auf bis zu neunzig Forschungsgruppen mit tausend Wissenschaftlern im Jahr 2026. Der Bund steuert etwa 100 Millionen, Niederösterreich knapp 370 Millionen Euro pro Jahr bei. In den ersten zehn Jahren

gingen über 11.000 Bewerbungen auf 54 Professuren ein, die nach fünf Jahren Probezeit entfristet werden können.

Das IST Austria hat Promotionsrecht und betreibt ein PhD-Programm, das ISTScholar-Programm. Promovierende erhalten hier ein monatliches Bruttogehalt zwischen 2.200 und 2.675 Euro, das 14-mal im Jahr gezahlt wird. Nächster Bewerbungstermin hierfür ist der 8. Januar 2020.

Die erste Evaluierung durch ein Komitee unter Beteiligung der Nobelpreisträger David Baltimore und Erwin Neher bestätigte 2011, dass das IST auf dem richtigen Weg sei, neue Maßstäbe in Forschung und Lehre zu setzen. In

einer zweiten Evaluierung 2015 wurde angemahnt, strikte Kriterien für die Entfristung anzulegen und verstärkt auch „Leuchttürme“ der Wissenschaft anzuziehen. Im aktuellen Nature-Index ist das IST Austria in der Kategorie „Top akademische Institutionen normalisiert“ hinter dem Cold Spring Harbor Laboratory und dem Weizmann-Institut auf Platz 3 angelangt. Hierbei wird ein Quotient aus der Anzahl von Publikationen in den 82 im Nature-Index berücksichtigten Journalen zur Anzahl aller Publikationen in den Naturwissenschaften pro Institution gebildet.



ben der generellen Steigerung der Förderbudgets der Einführung eines Projekt-Overheads sowie eines Forschungsfinanzierungsgesetzes, das mit einem jährlichen Zuwachs von sieben Prozent langfristige Planungssicherheit ermöglicht. Zusammen mit der Forderung nach einer österreichischen Exzellenzinitiative, nach mehr wettbewerblicher Forschung und nach einer nachhaltigen Unterstützung durch die Nationalstiftung NFTE, die bisher nur bis 2020 gesichert ist, formulierte die Allianz der österreichischen Wissenschaftsorganisationen im Vorfeld der diesjährigen Nationalratswahlen einen gemeinsamen Appell an die zukünftige Bundesregierung. Falls dieser dort Gehör finden sollte, plant der FWF unter anderem die strukturierte Doktorandenausbildung (Maßnahme DOC.FUNDS) voranzutreiben – ebenso wie die Fördermöglichkeiten für den Nachwuchs (inklusive der Maßnahmen *Early* und *Advanced Postdoc*, Zukunftskollegs und Forschungsgruppen) und die Gewinnung der besten Köpfe (*Austria Research Chairs* an Unis).

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW)

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW) versteht sich als zentrale außeruniversitäre Einrichtung zur Förderung von Wissenschaft auf höchstem internationalen Niveau. Nachwuchs, Wissenschaftskommunikation und Politikberatung sind weitere Aufgaben. Die Akademie wurde 1847 als Gelehrtenengesellschaft gegründet und verfügt heute über 770 gewählte Mitglieder sowie 1.800 Mitarbeiter. 2005 wurde die „Junge Akademie“ als „Sprachrohr des österreichischen wissenschaftlichen Nachwuchses“ etabliert. An der Spitze steht der Quantenphysiker Anton Zeilinger.

Das BMBWF trägt 120 Millionen Euro pro Jahr zur Finanzierung bei. Weitere 60 Millionen stehen über eingeworbene Drittmittel zur Verfügung. Wofür die ÖAW die Mittel ausgibt, ist auf Basis des Jahresberichts nicht nachvollziehbar. Die ÖAW betreibt unter anderem 28 Institute für Grundlagenforschung. In den *Life Sciences* sind dies das IMBA, das Gregor-Mendel-Institut für Molekulare Pflanzenbiologie und das Forschungszentrum für Molekulare Medizin (CeMM). An ÖAW-Instituten arbeiten insgesamt tausend wissenschaftliche Mitarbeiter, darunter 130 Senior- und 64 Juniorgruppenleiter, knapp 300 Postdocs sowie 220 Promovierende.

Neben der Finanzierung langfristiger Akademieprogramme bietet die ÖAW einige kleinere Programme an, wie die Stadt-Wien-Förderung oder den ÖAW-Jubiläumfonds der Stadt Wien. Erwähnenswert sind der Innovations-

fonds zur Förderung von Projekten mit hohem Risiko (Volumen max. 300.000 Euro auf zwei Jahre) sowie die *Incoming Fellowships* für Wissenschaftler, die an ÖAW-Instituten *Marie-Curie-Fellowships* oder durch *ERC Grants* geförderte Projekte durchführen möchten (monatlich bis zu 2.700 Euro für maximal drei Monate plus Reisekosten). In der Vergangenheit wurde die Akademie jedoch wegen mangelnder Exzellenz und Transparenz sowie Klügelerei und unzureichender Aufarbeitung der nationalsozialistischen Vergangenheit kritisiert.

Bunter Stipendienstrauß

Zu Beginn dieses Jahres vergab die ÖAW 99 Stipendien in acht Programmen mit einer Gesamtsumme von 10,7 Millionen Euro (Bewilligungsquote: 27 Prozent). Die Programme sind meist kleinteilig mit geringer Stipendienzahl. Herauszuheben ist das Programm *DOC*, das eine dreijährige Promotion mit 38.000 Euro pro Jahr unterstützt. Voraussetzung ist eine Bewerbung innerhalb von zwei Jahren nach Diplom- oder Masterabschluss, ein Projektplan sowie eine Empfehlung des Promotionsbetreuers.

Bei Kindern unter sieben Jahren ist ein Teilzeitstipendium mit verlängerter Laufzeit möglich. Jährliche Kosten für Reisen zu Konferenzen bis zu 500 Euro sowie für Kinderbetreuung bis 1.900 Euro können geltend gemacht werden. Auch ein maximal einjähriger Auslandsaufenthalt ist finanzierbar. Der Stipendiat darf zudem bis zu zehn Wochenstunden Nebenbeschäftigungen nachgehen, wenn „diese die erfolgreiche Abfassung der Dissertation fördern“. Im Jahr 2018 wurden 74 von 310 Anträgen bewilligt.

Bekannt ist auch das Programm *MAX KADE* aus Mitteln der *Max Kade Foundation New York*, das jährlich bis zu acht Jahresstipendien für die USA mit je 49.000 Euro ermöglicht. Die Nachfrage ist bei einer Bewilligungsquote von 63 Prozent überschaubar.

Deutlich begehrt ist das Programm *L'ORÉAL Österreich*. Hiermit werden junge Wissenschaftlerinnen aus Medizin, Naturwissenschaften oder Mathematik gefördert, die am Beginn ihrer Karriere stehen oder den (Wieder-)Einstieg in eine wissenschaftliche Laufbahn planen. Die Altersgrenze beträgt hierbei 30 für Prädocs und 35 Jahre für Postdocs. Mit bis zu einem Jahr fällt die Förderdauer allerdings relativ kurz aus, ebenso ist der Stipendiansatz mit 25.000 Euro eher unattraktiv. Nichtsdestotrotz bewarben sich im letzten Jahr 36 Wissenschaftlerinnen, von denen fünf gefördert wurden. Die nächste Einreichungsfrist ist der 1. März 2020.

Ralf Schreck

Freie Presse



Fakten
statt
Propaganda

Sprache
statt
PR-Sprech

Leserbriefe
statt
Likes

Wissen, wen man liest.

Kongresse, Tagungen, Symposia

2019

19.11.–20.11. Berlin
International Conference on Genetic Diversity – The Key for Improving Drought Stress Tolerance in Crops | Info: <https://conference.geneticdiversity.julius-kuehn.de/index.php>

20.11.–23.11. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Metabolism Meets Epigenetics | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2019/EES19-11

22.11.–24.11. Göttingen
61st Phylogenetic Symposium: Reticulate Evolution | Info: www.uni-goettingen.de/de/phylogenetic+symposium+2019/605388.html

23.11. Berlin
Life Science Day 2019: Medizinische Forschung mit Spaßfaktor (Science Slam mit Publikumsjury) | Info: www.lifescienceday.de

27.11. Berlin
Cannabis Consumption and Mental Disease: The Hen or Egg Question in a Disastrous Relationship (Leopoldina Symposium) | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2743



Kommt zum Science Slam!

19.11.2019: Münster
 20.11.2019: Hamburg
 21.11.2019: Leipzig
 26.11.2019: Ulm
 05.12.2019: Berlin
 12.12.2019: Karlsruhe
 19.12.2019: Köln
 15.01.2020: Berlin

Mehr Infos unter www.scienceslam.de

28.11.–30.11. Heidelberg
21st EMBL PhD Symposium: Facing the Future – Perspectives and Challenges of Life Sciences in the 21st Century | Info: <http://phdsymposium.embl.org>

29.11.–30.11. Hannover
14. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuromodulation | Info: www.dgnm-online.de

30.11. Bern (CH)
Libellensymposium Bern | Info: www.dgaae.de/de/termine-einzelansicht/libellensymposium-bern.html

2.12.–3.12. Mainz
International Akademie Fresenius Conference: Regulatory Toxicology of Active Substances in Plant Protection Products | Info: www.dgpt-online.de/veranstaltungen/aktuelle-termine.html

2.12.–5.12. Wien (AT)
International Symposium: Microbe-Assisted Crop Production – Opportunities, Challenges and Needs (miCROPe 2019) | Info: www.micrope.org

3.12.–4.12. Hannover
Pre-Xmas Symposium 2019: IPS Based Cell Therapies – From Bench to Bedside | Info: www.mh-hannover.de/technobeat_symposium_2019.html

8.12.–10.12. Heidelberg
EMBL-Wellcome Genome Campus Conference: Target Validation Using Genomics and Informatics | Info: www.embl.de/training/events/2019/TAR19-01

9.12.–10.12. Fulda
Resistenz-Tagung – Fortschritte in der Krankheitsbekämpfung und Resistenzzüchtung bei landwirtschaftlichen Kulturpflanzen | Info: <https://gpz-online.de/resistenztagung>

11.12.–13.12. Braunschweig
4th Thünen Symposium on Soil Metagenomics – Understanding and Managing Soil Microbiomes | Info: www.soil-metagenomics.org

11.12.–13.12. Leipzig
Epigenetics in Metabolic Diseases / 3rd LIMIOR – Leipzig International Meeting for Interdisciplinary Obesity Research | Info: www.ifb-adipositas.de/egmd-epigenetics-metabolic-diseases

12.12.–13.12. Leipzig
MIKAT Symposium on Cyanobacteria: From Gene and Protein Functions to Biotechnology | Info: www.ufz.de/index.php?en=46676

12.12.–14.12. Leipzig
21st Lipid Meeting Leipzig | Info: www.lipidmeeting.de

2020

23.1.–24.1. Berlin
3rd German Mass Cytometry User Forum | Info: www.dr fz.de/aktuelles/veranstaltungen/cytof-forum-2020

5.2.–7.2. Heidelberg
EMBL Conference: Expanding the Druggable Proteome with Chemical Biology | Info: www.embl.de/training/events/2020/CP20-01

11.2.–13.2. Tulln (AT)
Digital Breeding – International Symposium of the Society for Plant Breeding (GPZ) | Info: <https://gpz2020.boku.ac.at>

12.2.–14.2. Saarbrücken
Living Materials 2020 | Info: www.livingmaterials2020.de

12.2.–15.2. Hamburg
21. Jahrestagung der Gesellschaft für Biologische Systematik (GfBS) | Info: www.gfbs-home.de

13.2.–14.2. Zürich (CH)
LS2 Annual Meeting 2019: Cells, Molecules and Organisms | Info: <https://annual-meeting.ls2.ch>

17.2.–19.2. Stuttgart
Amine Biocatalysis 4.0 Conference | Info: <https://aminebiocat4.com>

19.2.–20.2. Tübingen
15th Annual Meeting of the Ethological Society | Info: <https://uni-tuebingen.de/de/116520>

19.2.–22.2. Berlin
34. Deutscher Krebskongress: Information, Innovation, Integration | Info: www.dkk2020.de

23.2.–28.2. Bern (CH)
World Biodiversity Forum | Info: www.worldbiodiversityforum.org

1.3.–4.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Organism and its Environment | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-01

2.3.–3.3. Frankfurt/M.
Dechema-Frühjahrstagung der Biotechnologen | Info: https://dechema.de/Veranstaltungen/FJTBio_2020_+02__03_3_2020-p-20132959.html

2.3.–4.3. Drübeck
International Membrane Biophysics Meeting of the DGfB (Deutsche Gesellschaft für Biophysik) | Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2020.html

2.3.–5.3. Leipzig
5th German Pharm-Tox Summit / 86th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT) | Info: www.gpts-kongress.de

4.3.–6.3. Gießen
63. Deutscher Kongress für Endokrinologie | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/63-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php

4.3.–7.3. Davos (CH)
14th World Immune Regulation Meeting: Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Autoimmunity and Allergy | Info: www.wirm.ch

8.3.–10.3. Bonn
e:Med Kick-off Meeting on Systems Medicine | Info: www.sys-med.de/de/meeting/emed-kick-off-2020

8.3.–11.3. Heidelberg
EMBL Conference: Advances in Stem Cells and Regenerative Medicine | Info: www.embl.de/training/events/2020/STM20-01

8.3.–11.3. Leipzig
72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und Jahrestagung 2020 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) | Info: www.dghm-vaam.de

12.3.–13.3. Marburg
8th Symposium of the Young Physiologists | Info: www.physiologische-gesellschaft.de/junge-physiologen/veranstaltungen/#c381

15.3.–18.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Inter-Organ Communication in Physiology and Disease | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-02

18.3.–21.3. Bonn
29th Annual Meeting of the German Society for Parasitology | Info: www.parasitology-meeting.de

25.3.–28.3. Berlin
30th Annual Meeting of the Society for Virology | Info: www.virology-meeting.de

29.3.–1.4. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Four-Dimensional Genome | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-03

29.3.–2.4. Sölden (AT)
22nd International Neuroscience Winter Conference | Info: www.winterneuroscience.org/2020

31.3.–3.4. München
analytica 2020 – 27. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference | Info: www.analytica.de

2.4.–3.4. Halle (Saale)
Künstliche Intelligenz und Weltverstehen – Frühjahrstagung des Leopoldina-Zentrums für Wissenschaftsforschung | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2734

2.4.–4.4. Mosbach
71st Mosbacher Kolloquium: The World of RNAs – Principles and Applications | Info: <http://mosbacher-kolloquium.org>

22.4.–23.4. Berlin
10th International Conference on Ageing Research and Geriatric Medicine | Info: <https://ageingconference.euroscicon.com>

5.5.–7.5. Mainz
18th Annual Meeting of the Association for Cancer Immunotherapy (CIMT) | Info: www.meeting.cimt.eu

8.5.–9.5. Berlin
Leafly Medical Cannabis Conference 2020 | Info: www.leafly.de/conference

11.5.–14.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Liquid Phase Separation | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-04

12.5.–14.5. Freiburg
3D Cell Culture 2020: Models, Applications & Translation | Info: <https://dechema.de/en/3DCC2020.html>

14.5. Halle (Saale)
Life Science Symposium (Leopoldina Symposium) | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2705

18.5.–20.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XVI – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.de/training/events/2020/BMP20-01

18.5.–20.5. Mainz
Himmelfahrtstagung 2020: New Bioprocesses, New Bioproducts | Info: <https://dechema.de/BioPro20.html>

24.5.–29.5. Les Diablerets (CH)
The Interconnected Microbial Ocean – Gordon Research Conference on Marine Microbes | Info: www.grc.org/marine-microbes-conference/2020

27.5.–29.5. Berlin
3rd International Symposium on Single Photon based Quantum Technologies | Info: www.picoquant.com/events/detail/quantum-symposium

31.5.–5.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference on Salt and Water Stress in Plants | Info: www.grc.org/salt-and-water-stress-in-plants-conference/2020

3.6.–6.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-05

6.6.–09.6. Berlin
The European Human Genetics Conference 2020 | Info: www.eshg.org/94.0.html

8.6.–9.6. Aachen
10th International Meeting of the Stem Cell Network NRW | Info: www.congress.stemcells.nrw.de

21.6.–24.6. Wernigerode
International Symposium on Rye Breeding & Genetics | Info: <https://meetings.ipk-gatersleben.de/eucarpia-rye-2020>

20.6.–26.6. Les Diablerets (CH)
The Functional Role of Disorder in Biological Systems – Gordon Research Seminar and Conference on Intrinsically Disordered Proteins | Info: www.grc.org/intrinsically-disordered-proteins-conference/2020

27.6.–3.7. Les Diablerets (CH)
Probing & Targeting PDEs: From Local Control of Signaling Nanodomains to Functional Impact – Gordon Research Conference and Seminar on Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases | Info: www.grc.org/cyclic-nucleotide-phosphodiesterases-conference/2020

28.6.–1.7. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Innate Immunity in Host-Pathogen Interactions | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/

28.6.–2.7. Ascona (CH)
ISOTT 2020 – Conference of the International Society on Oxygen Transport to Tissue | Info: <https://isott2020.com>

28.6.–3.7. Lindau
70th Lindau Nobel Laureate Meeting | Info: www.lindau-nobel.org

9.7. Halle (Saale)
Medizin-Symposium (Leopoldina) | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/2707

DGP 2020 BONN
 29th ANNUAL MEETING
 OF THE
**GERMAN SOCIETY
 FOR PARASITOLOGY**
 18–21 March 2020
 Organisation:
 Prof. Dr. Achim Hörauf & Team
 UNIVERSITÄT **BONN**
SAVE THE DATE
www.parasitology-meeting.de
 © 98970386 Otto Durst | Fotolia.com • © 28636091 Prikhnenko | vectorstock.com
 conventus

IMPRESSUM

**Laborjournal
26. Jahrgang | Heft 11/2019**

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 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
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, Ralf Neumann
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:

studioshots (Adobe), Lars Neumann
(iStock). Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, 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

12.07.–14.7. Heidelberg
EMBL Conference: Microfluidics
| Info: www.embl.de/training/events/2020/MFC20-01

19.7.–22.07. Heidelberg
**EMBO | EMBL Symposium:
Defining and Defeating
Metastasis** | Info:
www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-07

19.7.–23.07. Ascona (CH)
**Conference on Constraints on
Species' Ranges and Niche Evolution**
| Info: <https://duw.unibas.ch/de/csf-2020/about-support>

19.8.–21.8. Bern (CH)
**12th European Mucosal
Immunology Group Meeting** |
Info: <https://emig2020.ch>

29.8.–1.9. Heidelberg
**EMBL Conference: Transcription
and Chromatin** |
Info: www.embl.de/training/events/2020/TRM20-01

30.8.–3.9. Hamburg
**10th International Congress
on Biocatalysis** |
Info: www.biocat-conference.de

11.9.–13.9. Berlin
**Europhysiology 2020 – A Meeting
of the Physiological Society (TPS),
the Scandinavian Physiological
Society (SPS), the German
Physiological Society (DPG) and
the Federation of European
Physiological Societies (FEPS)** |
Info: <http://europhysiology2020.org/prev>

12.9.–15.09. Wien (AT)
**33rd Congress of the European
College of Neuropsychopharmacology (ECNP)** |
Info: www.ecnp.eu/ecnpcongress/congresses

14.09.–17.9. Heidelberg
**EMBO | EMBL Symposium:
The Neurovascular Interface** |
Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-08

15.9.–18.09. Hannover
**49. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Immunologie
(DGfI)** | Info:
www.immunology-conference.de

16.9.–18.9. Berlin
**53. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Transfusions-
medizin und Immunhämato-
logie (DGTI)** |
Info: www.dgti-kongress.de

20.9.–22.9. Heidelberg
**EMBO | EMBL Symposium: From
Multiomics to Biological Insights –
Opportunities and Challenges
in Data Integration** |
Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-09

20.9.–23.09. Konstanz
**German Biophysical Society
Meeting of the Dgfb (Deutsche
Gesellschaft für Biophysik)** |
Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/german-biophysical-society-2020-konstanz.html

Workshops

2019

25.11.–26.11. Leipzig
**Wissenschaft und Ethik – Welche
Verantwortung tragen Forschende?**
| Info: www.uni-leipzig.de/veranstaltungsdetail/artikel/wissenschaft-und-ethik-welche-verantwortung-tragen-forschende-2019-11-25

25.11.–29.11. Wien (AT)
Plant-Microbe Microscopy Workshop
| Info: www.plant-microbe-microscopy.com/workshop

6.12. Tulln (AT)
**Workshop: 4th International
Workshop on Interactions Between
Crop Plants and Human Pathogens**
| Info: www.julius-kuehn.de/veranstaltungen

2020

4.2.–5.2. Frankfurt/M.
**4th Dechema-Praxisforum „Enzymes
for Industrial Application“** | Info:
<https://dechema.de/Enzymes.html>

13.2.–14.2. Mainz
**Falk Workshop on Primary Liver
Cancer – Emerging Concepts and
Novel Treatments** | Info: www.falk-foundation-symposia.org/symposia-and-workshops/2020

13.3.–14.3. München
**Intensivkurs Neuroanatomie –
Munich Brain Course** | Info: <https://nwg-info.de/de/meetings/kongress/intensivkurs-neuroanatomie>

19.3.–21.3. Potsdam
**9th Translational Immunology
School** | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>

29.3.–3.4. Ettl
16th Spring School on Immunology
| Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

22.4.–24.4. Heidelberg
EMBL Workshop: The Epitranscriptome | Info: www.embl.de/training/events/2020/ETC20-01

6.5.–09.5. Heidelberg
EMBL Workshop: Microglia 2020
| Info: www.embl.de/training/events/2020/GLI20-01

14.5. Frankfurt/M.
**Workshop on Channeling – An
Engineering Tool in Biotechnology?** |
Info: https://dechema.de/Veranstaltungen/Workshop+Channeling_+14_05_2020-p-20129417.html

8.6.–12.6. Dresden
**EMBO Workshop: Physics of Living
Systems – From Molecules to Tissues**
| Info: <http://events.embo.org/coming-soon/index.php?EventID=w20-19>

22.6.–1.7. Dresden
**EMBO Workshop: Methods for
Studying Lipids in Cell Biology** | Info:
<http://events.embo.org/coming-soon/index.php?EventID=pc20-14>

2.9.–5.9. Heidelberg
**EMBL Workshop: Chemical Biology
2020** | Info: www.embl.de/training/events/2020/CHB20-01

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

25.11.–26.11. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Spezielle und angewandte Immunologie |
 Info: www.lab-academy.de

28.11.–29.11. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Western Blot |
 Info: www.promocell-academy.com

4.12.–5.12. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Western Blot | Info: www.lab-academy.de

IMMUNOLOGIE

30.11. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Aufbaukurs) |
 Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

2.12.–3.12. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs |
 Info: www.promocell-academy.com

2.12.–3.12. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie |
 Info: www.lab-academy.de

4.12.–6.12. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Aufbaukurs | Info:
www.promocell-academy.com

LABOR-MANAGEMENT

2.12.–4.12. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs |
 Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

3.12.–5.12. Frankfurt/M.
Klinkner-&-Partner-Seminar: Moderne Laborplanung – nachhaltig und sicher |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

9.12.–12.12. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders |
 Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

MIKROBIOLOGIE

25.11. Berlin
Klinkner-&-Partner-Seminar: Mikrobiologie und Hygiene |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

25.11. Berlin
Klinkner-&-Partner-Seminar: Mikrobiologie & Hygiene – Grundlagen der Mikrobiologie | Info: www.klinkner.de/fortbildung

26.11. Berlin
Klinkner-&-Partner-Seminar: Mikrobiologie und Hygiene – Hygienisches Arbeiten im Mikrobiologie-Labor |
 Info: www.klinkner.de/fortbildung

28.11.–29.11. Heidelberg
Promocell Academy: Mikrobiologische Qualitätskontrolle |
 Info: www.promocell-academy.com

3.12.–28.5. Berlin
CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Mikrobiologie und Biochemie |
 Info: www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences

PCR

20.11.–22.11. Heidelberg
Promocell Academy: Real Time PCR Aufbaukurs Genexpressionsanalyse |
 Info: www.promocell-academy.com

MOLEKULARBIOLOGIE

25.11.–26.11. Heidelberg
Promocell Academy: Klonierungsstrategien | Info:
www.promocell-academy.com

28.11.–29.11. Freiburg
GDCh-Kurs: Aktuelle Trends der molekularbiologischen Lebensmittelanalytik | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

2.12.–5.12. Heidelberg
EMBL Course: Enzymatic Methyl-Seq – Bisulfite-Free Methylation Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2019/DNA19-01

10.12.–13.12. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie | Info:
www.promocell-academy.com

MIKROSKOPIE

25.11.–27.11. Mainz
DIW-MTA-Weiterbildung: Transfusionsmedizin und Blutspendewesen |
 Info: <https://diw-mta.de/transfusionsmedizin-fortbildung-terme>

27.11.–28.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikroskopieren mit Licht- und Fluoreszenzmikroskopie |
 Info: www.lab-academy.de

10.12.–11.12. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Mikroskopische Diagnostik hämatologischer Erkrankungen | Info:
<https://diw-mta.de/morphologische-haematologie-terme>

KARRIERE

25.11. Bonn
DHV-Seminar: Wissenschaftszeitvertragsgesetz und TV-L | Info: www.dhvseminare.de/naechste_terme

26.11. Berlin
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_terme

28.11.–29.11. Berlin
UniWiND-Weiterbildung: Individuelle Karriereberatung für (Post-)DoktorandInnen | Info:
www.uniwind.org/weiterbildung

28.11. Bern (CH)
Workshop: Das Vorstellungsgespräch | Info: www.unibe.ch/studium/beratungsangebote/career_service/veranstaltungen

3.12. Berlin
DHV-Seminar: Forschungsförderung strategisch nutzen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_terme

4.12. Bern (CH)
Bewerbungsseminar: Vorbereitung auf Vorstellungsgespräche | Info:
www.unibe.ch/studium/beratungsangebote/career_service/veranstaltungen

13.12. Bonn
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_terme

IN SILICO

2.12.–4.12. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

ZELLEN UND GEWEBE

27.11.–28.11. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Primärzellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

28.11.–29.11. Hamburg
Eppendorf-Training (in cooperation with Promega): Cell Culture Theory and Practice |
 Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center/trainings/

3.12.–6.12. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur | Info:
www.promocell-academy.com

9.12.–11.12. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Bioassays | Info:
www.promocell-academy.com

19.12.–20.12. Heidelberg
Promocell Academy: Cell Sorting | Info:
www.promocell-academy.com

RANDGEBIETE

22.11. Dresden
DVTA-Seminar: Parasiten im Blut und Stuhl (Kompaktkurs) |
 Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

30.11. Tübingen
AGGE-Kurs: Malaria-Diagnostik Akademie für Globale Gesundheit und Entwicklung | Info: www.agge-akademie.de/die-akademie

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

2.12.–5.12. Essen
DIW-MTA-Weiterbildung: Intoxikationen, laboratoriumsmedizinische Organdiagnostik und Labororganisation | Info: <https://diw-mta.de/klinische-chemie-fortbildung-terme>

Vorträge, Seminare, Kolloquien

AACHEN

Mittwoch, 27. November

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Physiologie, Pauwelsstr. 30, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28 | **E. Leipold, Lübeck** | **Functional alterations of TTX-resistant NaV channels affecting pain perception**

Montag, 2. Dezember

19:30 Uhr | Vortrag | Uniklinik RWTH, Pauwelsstr. 30, HS 1 | **M. Haverkamp, Aachen** | **'Doc, the ants are drinking my pee! Erfahrungen und Einblicke von Arbeiten und Lernen in resource limited settings**

Donnerstag, 5. Dezember

16:00 Uhr | Kolloquium | Uniklinik RWTH, Pauwelsstr. 30, Flur 46, EG, R 04 | **S. Bischoff, Jena** | **Es ist Zeit umzudenken – Lernen Sie aus negativen Ergebnissen: CIRIS-LAS.de, das Fehlermeldesystem der Versuchstierkunde**

Mittwoch, 11. Dezember

16:30 Uhr | Seminar | Uniklinik RWTH, Pauwelsstr. 30, Ct², 1. OG, Raum 1.01 A | **F. Uhle, Heidelberg** | **Nutzung von molekulargenetischen Datenbanken in der Sepsisforschung**

Mittwoch, 11. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Physiologie, Pauwelsstr. 30, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28 | **R. V. Garcia, Barcelona** | **Deciphering the role of zinc transporters in T-lymphocyte physiology**

BASEL

Donnerstag, 21. November

15:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 106 | **M. Hennig, Villigen (CH)** | **Cryo-EM and X-ray-free electron laser-enabled structure based on drug discovery – New insights in molecular interactions**

Freitag, 22. November

12:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 50/70, Raum 103 | **R. Zeller** | **Genetic approaches in biomedical research**

Mittwoch, 27. November

17:00 Uhr | Kolloquium | Pharmazentr., Klingelbergstr. 50, HS 1 | **M. Fussenegger, Zürich** | **Designing cell-based treatment strategies of the future**

Donnerstag, 28. November

15:15 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **T. Kiefhaber, Halle** | **Protein folding and stability**

Dienstag, 3. Dezember

19:00 Uhr | Vortrag | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **C. Handschin, Basel** | **Muskelkraft – Was Muskeln stark oder krank macht**

Mittwoch, 4. Dezember

17:00 Uhr | Seminar | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **P. Luciani, Bern** | **A phospholipid-based perspective for the diagnosis and treatment of liver fibrosis**

Donnerstag, 5. Dezember

15:15 Uhr | Seminar | Biozentrum, Klingelbergstr. 70, Raum 106 | **G. Oberdorfer, Graz** | **Proteins made to order: Computational design of alpha-helical barrels and pore-like assemblies with custom geometries**

Mittwoch, 11. Dezember

12:30 Uhr | Seminar | Unispital Klinikum 2, Petersgraben 4, 2. OG, DIM-Konferenzraum | **E. Osto, Basel** | **Bile acids as cardiovascular signaling molecules**

17:00 Uhr | Kolloquium | Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50, HS 1 | **R. Schüle, Freiburg** | **The novel histone methyltransferase KMT9 regulates prostate cancer**

BERLIN

Donnerstag, 21. November

16:00 Uhr | Kolloquium | MPIIB, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, SR 1+2 | **S. Jonjic, Rijeka** | **Microglia and NK cells – Major players in brain inflammation and pathology following congenital cytomegalovirus infection**

Freitag, 22. November

16:00 Uhr | Vortrag | HU, Philippstr. 13 | **F. Imbastari, Berlin** | **Impact of MACC1 in cargo specific clathrin-mediated endocytosis**

Dienstag, 26. November

9:15 Uhr | Seminar | DRFZ, Charité Campus Mitte, Virchowweg 12, EG, SR 1+2 | **L. Ostendorf, Berlin** | **Targeting CD38 in systemic lupus erythematoses**

Mittwoch, 27. November

9:30 Uhr | Seminar | BIMSB, Hannoverische Str. 28, Gr. Konferenzraum | **S. Wickström, Helsinki** | **Mechanical forces and the nucleus: Regulation of cell fate and beyond**

Mittwoch, 4. Dezember

9:30 Uhr | Seminar | IRI Life Sciences, Philippstr. 13 | **V. Heinrich** | **Analysis strategies for 4C-seq experiments**

17:00 Uhr | Vortrag | Charité CBF, Klinik f. Psychiatrie & Psychotherapie, Hindenburgdamm 30 | **O. Köhler-Forsberg, Aarhus** | **Die Rolle des Immunsystems in der Entwicklung und Behandlung von psychischen Krankheiten: Evidenz aus observationellen und klinischen Studien**

Mittwoch, 11. Dezember

9:30 Uhr | Seminar | BIMSB, Hannoverische Str. 28, Gr. Konferenzraum | **D. Hnisz, Berlin** | **Transcriptional condensates in health and disease**

17:00 Uhr | Seminar | HU Sportmedizin, Philippstr. 13, Haus 11, R 1.04 | **P. Schmidt-Hellinger** | **MicroRNA, long-noncoding RNA & Telomere im Sport**

Mittwoch, 11. Dezember

17:00 Uhr | Kolloquium | Klinik f. Psychiatrie & Psychotherapie, Hindenburgdamm 30, Eingang West, Treppe A, 1. OG, Konferenzraum | **I. D. Neumann, Regensburg** | **From sex to chemogenetics: Involvement of brain OXT in socio-emotional behaviour**

BERN

Mittwoch, 20. November

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni Hauptgeb., Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **E. Vayena, Zürich** | **Governing gene editing: Ethical challenges and future directions**

Samstag, 23. November

10:00 Uhr | Vortrag | Chemie & Biochemie, Freiestr. 3, HS U113 | **J. Furrer** | **Wie werden Schwermetalle aus unserem Körper geleitet?**

Montag, 25. November

16:15 Uhr | Seminar | IPS, Altenbergrain 21, HS | **A. Feurdean, Frankfurt** | **Ecosystem resilience to disturbance by fire determined from fossil records**

Mittwoch, 27. November

12:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie, SR INO-F 703 | **J.-C. Martinou, Genf** | **Mitochondrial metabolism and cancer**

Disputationstermin Charité Berlin

Montag, 2. Dezember 2019

Sternsaal des Instituts für Anatomie am Campus Charité Mitte (Waldeyerhaus), Durchgang Luisenstr. 56:

14:00 Uhr | **S. Wilke** | **Neurophysiologische Veränderungen bei Patienten mit wiederholten Schädelhirntraumata**

14:30 Uhr | **H. W. W. Hasselmann** | **The role of monocyte phenotype and steroid-related gene expression in major depressive disorder**

15:00 Uhr | **E. Lakin** | **Charakterisierung des IgE von Patienten mit Chronischer Spontaner Urtikaria hinsichtlich der Autoreaktivität und Lipophilie**

15:30 Uhr | **P. Pelz** | **Neurobiologische Korrelate der Belohnungs- und Suchtreizverarbeitung im Rahmen der Alkoholabhängigkeit und deren pharmakologische Modifikation mit Baclofen**

16:00 Uhr | **L. I. Sprenger** | **Die Rolle der fluoreszenzoptischen Bildgebung Xiralite im Therapiemonitoring bei Patienten mit früher, aktiver Rheumatoider Arthritis – im Vergleich zu klinischen Parametern und zum Gelenkulterschall**

16:30 Uhr | **A. Stratmann** | **Bedeutung der Magnetresonanztomographie bei Cochlea-Implantat-Patienten unter Berücksichtigung der operativen Methodik**

Mittwoch, 27. November

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni Hauptgeb., Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **M. Zimmermann, Freiburg** | **Sollen wir besseren Nachwuchs zeugen? Genome Editing in ethischer Perspektive**

Montag, 2. Dezember

16:15 Uhr | Seminar | IPS, Altenberggrain 21, HS | **E. Bucher** | **Mobilized transposable elements as a tool for crop improvement**

Mittwoch, 4. Dezember

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni Hauptgeb., Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **M. Salathé, Lausanne** | **Personalisierte Gesundheit im digitalen Zeitalter**

Mittwoch, 11. Dezember

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni Hauptgeb., Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **J. L. Collins, Sydney** | **Eugenics in disguise? Human genome editing and disability**

Montag, 16. Dezember

16:15 Uhr | Seminar | IPS, Altenberggrain 21, HS | **H. Auge** | **Effects of consumers on plant species coexistence, invasion and productivity**

Mittwoch, 18. Dezember

18:15 Uhr | Kolloquium | Uni Hauptgeb., Hochschulstr. 4, Auditorium maximum | **J. Jones, Norwich** | **Plant disease resistance: How to avoid being a good host**

BONN**Freitag, 22. November**

12:15 Uhr | Kolloquium | IZMB, Nussallee 4, HS | **V. Žárský, Prag** | **Evolution and functional diversification of EXO70 subunits of exocyst complex in land plants**

Montag, 25. November

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **W. Knöss, Bonn** | **Drug Regulatory Affairs: Dynamische Entwicklungen – Modelle für die Zukunft**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Zoologie, Poppelsdorfer Schloss, Meckenheimer Allee 169, HS | **L. M. Schulte, Frankfurt** | **Chemical communication in anurans – From behaviour to pheromone decoding and evolution**

Montag, 2. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **E. Kostenis, Bonn** | **G protein-coupled receptors: How mechanisms of activation and signaling impact the development of new medicines**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f.

Zoologie, Poppelsdorfer Schloss, Meckenheimer Allee 169, HS | **M. Schweinfurth, St. Andrews** | **Reciprocal cooperation in Norway rats**



Mit neuen Methoden lassen sich in Gram-negativen Bakterien wie zum Beispiel *Photobacterium*, *Xenorhabdus* und *Pseudomonas* Biosynthese-Gencluster für die Synthese von Naturstoffen aktivieren, deren biologische Aktivität direkt in dem Kulturextrakt bestimmt werden kann, ohne sie zu isolieren. Hierdurch ist ein schneller Einblick in die entsprechende ökologische Funktion der Naturstoffe möglich. Genaueres hierzu und zur Manipulation nicht-ribosomaler Peptidsynthetasen zur Produktion spezieller Peptide, erläutert Helge Bode am 2. Dezember in Braunschweig.

Montag, 9. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Pharmazeutisches Inst., Gerhard-Domagk-Str. 3, HS 2 | **S. Ballet, Brüssel** | **Engineering hybrid peptidomimetics for improved pain treatment**

BRAUNSCHWEIG**Donnerstag, 21. November**

19:30 Uhr | Vortrag | TU, Mendelssohnstr. 1, Raum MS 1.1 | **S. Wicha, Hamburg** | **Neue Ansätze zur Dosisfindung von Antiinfektiva mittels Pharmakometrie**

Montag, 2. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Chemiezentrum, Hagenring 30, HS HR 30.1 | **H. Bode, Frankfurt** | **Natural products from bugs that kill bugs: From chemical ecology to synthetic biology with entomopathogenic bacteria**

DRESDEN**Dienstag, 3. Dezember**

14:30 Uhr | Seminar | MPI-CBG, Pfortenhauerstr. 108, HS | **J. Dickmann** | **Knowing where your head is – How to form a signal gradient?**

Mittwoch, 4. Dezember

11:00 Uhr | Seminar | MPI-CBG, Pfortenhauerstr. 108, Galleria | **J. Green, London** | **Quantifying morphogenesis – Ectodermal organ formation as a case study**

FRANKFURT**Dienstag, 19. November**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Molekulare Biowissenschaften, Biozentrum, Campus Riedberg, R NU 260/3.13 | **K. Parey, Frankfurt** | **The alpha and omega of biological energy conservation**

Donnerstag, 21. November

15:30 Uhr | Seminar | Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, HS | **M. Schmitz, Dresden** | **Phenotype, clinical relevance & therapeutic modulation of tumor-infiltrating dendritic cells**

Mittwoch, 27. November

13:00 Uhr | Kolloquium | SFB 807, Biozentrum/Campus Riedberg, SR 015/N100, Max-v.-Laue-Str. 9 | **N. Pfanner, Freiburg** | **Mitochondrial machineries for import and assembly of proteins**

Montag, 25. November

18:15 Uhr | Vortrag | Uniklinikum, Haus 22, HS 1 | **D. Slattery, Frankfurt** | **Das Neuropeptid Oxytocin – eine Wunderdroge?**

FREIBURG**Dienstag, 19. November**

10:00 Uhr | Vortrag | SFB 992, FRIAS, Albertstr. 19, HS Alte Anatomie | **R. Sawarkar & N. Iovino** | **Polycomb complexes and reprogramming**

Freitag, 22. November

13:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Mol. Medizin & Zellforschung, Stef.-Meier-Str. 17, 1.OG, R 01006 | **M. Lux** | **Tumour-stroma interaction in oesophageal cancer**

Dienstag, 26. November

10:00 Uhr | Vortrag | SFB 992, FRIAS, Albertstr. 19, HS Alte Anatomie | **L. Hein** | **Epigenetics and disease – animal models**

Mittwoch, 27. November

16:15 Uhr | Seminar | SFB 1381, ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, Raum 01006 | **S. Dennerlein, Göttingen** | **Early assembly steps of the human OXPHOS machinery**

Freitag, 29. November

13:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Molekulare Medizin & Zellforschung, Stefan-Meier-Str. 17, 1.OG, Raum 01006 | **R. Klar** | **Mechanisms of invasion and metastasis in pancreas cancer**

DÜSSELDORF**Mittwoch, 20. November**

16:30 Uhr | Vortrag | MNR-Klinik, HS | **S. Wesselborg** | **Die Rolle der Apoptose in Tumorigenese und Therapieresistenz**

ERLANGEN**Dienstag, 19. November**

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisches Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **D. Schendel, Martinsried** | **My journey to join the frontline in TCR-T immunotherapies**

Dienstag, 26. November

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiologisc. Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **O. Pabst, Aachen** | **Modulation of adaptive immunity by the gut microbiota**

Dienstag, 3. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Mikrobiolog. Inst., Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR | **A. Hutloff, Berlin** | **T cell / B cell interactions in chronically inflamed tissues**

FREIBURG (Fortsetzung)

Dienstag, 3. Dezember

10:00 Uhr | Vortrag | SFB 992, FRIAS, Albertstr. 19, HS Alte Anatomie | **D. Schübeler, Basel** | DNA methylation

Dienstag, 10. Dezember

10:00 Uhr | Vortrag | SFB 992, FRIAS, Albertstr. 19, HS Alte Anatomie | **H. Pahl** | Epigenetics and human disease – molecular basis

Mittwoch, 11. Dezember

16:15 Uhr | Seminar | SFB 1381, ZBMZ, Stefan-Meier-Str. 17, 1. OG, R 01006 | **D. Milenkovic, Köln** | *In vivo* role of the mitochondrial DNA nuclease MGME1

Dienstag, 17. Dezember

10:00 Uhr | Vortrag | SFB 992, FRIAS, Albertstr. 19, HS Alte Anatomie | **O. Einsle** | Epigenetics and structural biology

GÖTTINGEN

Dienstag, 3. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **M. Aebi, Zürich** | Protein glycosylation

Donnerstag, 5. Dezember

13:00 Uhr | Seminar | MPIBPC, Am Faßberg, Ludwig Prandtl Hall | **H. Schöler, Münster** | Unleashing the potential of induced Pluripotent Stem (iPS) cells

Dienstag, 10. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06 | **H. Link, Marburg** | Controlling metabolic networks: From *E. coli* amino acid metabolism to global regulation networks

Donnerstag, 12. Dezember

13:00 Uhr | Seminar | MPIBPC, Am Faßberg 11, Administrationsgeb., GSR | **M.-E. Torres-Padilla, München** | Epigenetics and cell fate in early mammalian development

HALLE

Donnerstag, 5. Dezember

17:00 Uhr | Seminar | Char.-Tanford-Proteinzentrum, SR E.04.0, Kurt-Mothes-Str. 3a (Weinberg) | **C. Schmidt, Halle** | Structural mass spectrometry to study protein-lipid complexes in synaptic vesicles and the neuronal synapse

HAMBURG

Freitag, 22. November

13:00 Uhr | Seminar | EMBL, Notkestr. 85, Geb. 25A, SR 48e | **S. Glatt, Krakau** | Charging the code – Structural insights into tRNA modification enzymes

Montag, 25. November

16:15 Uhr | Kolloquium | MIN Fakultät, FB Chemie, Martin-Luther-King-Platz 6, HS D | **H. Zaher, St. Louis** | The ribosome and quality control of damaged mRNAs

Freitag, 29. November

13:00 Uhr | Seminar | EMBL, Notkestr. 85, Geb. 25A, SR 48e | **S. Pazicky, Hamburg** | Advances in the structure determination of the glideosome – A malaria invasion complex

Montag, 2. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | FB Chemie, IAACH, Martin-Luther-King-Platz 6, HS C | **C. Hess, München** | Multi-cofactor complexes for (photo)catalysis

Montag, 16. Dezember

16:15 Uhr | Kolloquium | MIN-Fakultät, FB Chemie, Martin-Luther-King-Platz 6, HS D | **A. Creon, Hamburg** | Incorporation of unnatural amino acids as IR-sensor

HEIDELBERG

Dienstag, 19. November

15:00 Uhr | Seminar | EMBL, Meyerhofstr. 1, Large Operon | **N. Hopwood, Cambridge** | Imaging human embryos: A history

Donnerstag, 21. November

16:00 Uhr | Seminar | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **B. Pfander, Martinsried** | How to maintain a stable genome? Control by cell cycle and chromatin

Mittwoch, 27. November

13:00 Uhr | Seminar | IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2 | **M. Schwab, Göttingen** | Neuregulin 1-mediated signalopathies in the nervous system

16:15 Uhr | Seminar | Innere Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS |

N. Halama, Heidelberg | Kolonkarzinom

Mittwoch, 4. Dezember

13:00 Uhr | Seminar | IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2 | **A. Stojic** | The role of alpha B-crystallin in the pathology of autoimmune optic neuritis

Donnerstag, 5. Dezember

16:00 Uhr | Kolloquium | ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001 | **M. Schwartz, Rehovot** | Harnessing the power of systemic immunity to fight against Alzheimer's disease

Freitag, 6. Dezember

17:00 Uhr | Vortrag | DKFZ, Im Neuenheimer Feld 242, ATV-SR | **S. Schmitt, Heidelberg** | Neuromorphe Systeme – Rechnen wie ein Gehirn

Montag, 9. Dezember

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Pathologie, Im Neuenheimer Feld 224, SR 1.004 | **R. Offringa, Heidelberg** | Countering disease recurrence in primary resectable pancreatic ductal adenocarcinoma with personalized immunotherapy

Freitag, 13. Dezember

17:00 Uhr | Vortrag | DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, H1 | **I. Sinning, Heidelberg** | Struktur und Funktion molekularer Maschinen im Transport und der Biogenese von Membranproteinen

Mittwoch, 18. Dezember

16:15 Uhr | Seminar | Innere Med. V, Im Neuenheimer Feld 410, HS | **L. Apostolidis, Heidelberg** | Sarkome

INNSBRUCK

Freitag, 22. November

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, M.01.490 | **M. Misslinger** | Iron sensing in *Aspergillus fumigatus*

Freitag, 29. November

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, M.01.490 | **E. R. Werner** | Another novel gene in ether lipid metabolism

Freitag, 13. Dezember

16:00 Uhr | Seminar | CCB, Innrain 80-82, M.01.490 | **A. Huber** | Small, cysteine-rich, cationic *Penicillium chrysogenum* proteins of promising biotechnological value

JENA

Donnerstag, 28. November

16:00 Uhr | Kolloquium | Leibniz Inst. f. Altersforschung/Fritz-Lipmann-Inst. | **H. Strick-Marchand, Paris** | Liver and immune system humanized mouse models to study HBV pathophysiology and therapeutics

Mittwoch, 4. Dezember

15:15 Uhr | Vortrag | Leibniz-HKI, Beutenbergstr. 11a, HS Louis Pasteur | **I. Ferling** | Influence of fungal melanins on the cell-autonomous defenses in amoebae

KASSEL

Donnerstag, 21. November

17:15 Uhr | Seminar | Inst. f. Biologie, HS 1409 | **C. Barisch, Osnabrück** | Breaking fat! How mycobacteria manipulate host lipid droplets

Mittwoch, 11. Dezember

9:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Biologie, SR 3139 | **N. Metzendorf** | Immunolocalization of the pigment dispersing factor receptor and its ligands in the onychophoran *Euperipato*

KIEL

Mittwoch, 20. November

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie & Pharmakologie, Arnold-Heller-Str.12, Rechtsmedizin, HS | **J. Witten, Hamburg** | Neues zu Bauprodukten

Mittwoch, 27. November

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie & Pharmakologie, Arnold-Heller-Str.12, Rechtsmedizin, HS | **A. Kulle, Kiel** | Die Bedeutung endokriner wirksamer Substanzen für unsere Gesundheit

Mittwoch, 4. Dezember

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie & Pharmakologie, Arnold-Heller-Str.12, Rechtsmedizin, HS | **L. Hildebrandt, Geesthacht** | Mikro-, Nanoplastik und Metalle – Wie hängt das zusammen?

Mittwoch, 11. Dezember

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie & Pharmakologie, Arnold-Heller-Str.12, Rechtsmedizin, HS | **H. Krause, Hamburg** | Schadstoffe in importierten Bedarfsgegenständen

Mittwoch, 18. Dezember

16:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Toxikologie & Pharmakologie, Arnold-Heller-Str. 12, Rechtsmedizin, HS | **L. T. Anger**, San Francisco | **Computer-gestützte Vordersagesysteme und Datenbanken in der Toxikologie**

KÖLN**Mittwoch, 20. November**

15:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biologie des Alterns, Joseph-Stelzmann-Str. 9 b, Geb. 32, EG, HS | **F. Stavru**, Paris | **Mitochondria and intracellular bacteria: How close can you get?**

Dienstag, 26. November

17:00 Uhr | Vortrag | Chemie, Greinstr. 4-6, HS III | **N. Teusch / A. Griesbeck**, Osnabrück / Köln | **Combating drug resistance in cancer with artemisinin & co? / Malaria, artemisinin, peroxides: hopes and misconceptions**

Mittwoch, 27. November

11:30 Uhr | Seminar | MPIPZ, Carl-von-Linné-Weg 10, HS | **A. Korte** | **Natural variation of gene-regulatory networks in *Arabidopsis thaliana***

Mittwoch, 11. Dezember

11:30 Uhr | Seminar | MPIPZ, Carl-von-Linné-Weg 10, HS | **D. Jackson** | **How to make a maize inflorescence, and impacts on crop yields**

Mittwoch, 18. Dezember

11:30 Uhr | Seminar | MPIPZ, Carl-von-Linné-Weg 10, HS | **J. Müller** | **Control of cell fate decisions through chromatin modification**

LEIPZIG**Dienstag, 26. November**

17:00 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Brüderstr. 34, KHS | **J. Dunlop**, Salzburg | **Anticlastic surfaces for tissue growth, how 3D curvature influences cell and tissue patterning**

MAGDEBURG**Donnerstag, 28. November**

17:00 Uhr | Seminar | SFB 854, Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | **C. Wolz**, Tübingen | ***Staphylococcus aureus* escape from within macrophages: Toxins and regulators**

Donnerstag, 12. Dezember

17:00 Uhr | Seminar | SFB 854, Med. Fakultät, Haus 10, Kinderklinik, HS | **T. Lämmermann**, Freiburg | **Innate immune cell dynamics in the tissue interstitium**

MAINZ**Freitag, 22. November**

17:30 Uhr | Seminar | Pharmakologie, Geb. 905, EG, SR | **A. Mund** | **Clinical cancer proteomics: Mapping tumor heterogeneity to identify novel biomarkers**

Donnerstag, 21. November

16:00 Uhr | Seminar | Inst. of Molecular Biology, Ackermannweg 4 | **A. Nordheim**, Tübingen/Jena | **Murine liver cancer: Insights into metabolic reprogramming and anti-fibrotic microRNA functions**

MARBURG**Montag, 2. Dezember**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Pharmazeutische Chemie, Marbacher Weg 6, KHS | **C. Friedrich**, Marburg | **Theodor Fontane (1819-1898) und die Pharmazie**

Montag, 9. Dezember

13:15 Uhr | Seminar | SFB 987, MPI f. Terrestrial Microbiology, Karl-von-Frisch-Str. 10, HS | **C. M. Arraiano**, Lissabon | **Kicking the "BoIA" in bacterial survival and virulence**

MÜNCHEN**Donnerstag, 21. November**

14:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N01.017 | **D. Paquet**, München | **Human iPSC-derived brain tissue models to investigate neurodegenerative and -vascular disorders**

17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **J. Cox**, München | **Computational proteomics**

Montag, 25. November

17:00 Uhr | Seminar | Biocenter, Martinsried, Großhaderner Str. 2, Raum B01.019 | **A. Fairhall**, Seattle | **Decoding complex representations in dopamine**

Dienstag, 26. November

13:00 Uhr | Seminar | Biocenter, Martinsried, Großhaderner Str. 2, GSN SR D00.003 | **A. Fairhall**, Seattle | **The state of theory in neuroscience**

17:00 Uhr | Seminar | SyNergy, Martinsried, Feodor-Lynen-Str. 17, GSR 8G U1 155 | **L. Burbulla**, Chicago | **Dopamine oxidation mediates convergence of mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease**

Donnerstag, 28. November

17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **I. Dudanova**, München | **Circuit mechanisms of Huntington's disease**

Montag, 2. Dezember

17:15 Uhr | Seminar | TUM Physik, Garching, Lichtenbergstr. 4, Ivar-Ugi-HS, CH22.210 | **S. Raunser**, Dortmund | **The power of cryo-EM to elucidate biological mechanisms**

18:00 Uhr | Seminar | Biozentrum, Großhaderner Str. 2, Raum B00.019 | **N. Clayton & C. Wilkins**, Cambridge | **The seven myths of memory**

Dienstag, 3. Dezember

19:00 Uhr | Vortrag | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, T-Geb., GHS | **E. Meinel**, München | **Multiple Sklerose und verwandte Erkrankungen: Angriff des Immunsystems auf das Gehirn**

Donnerstag, 5. Dezember

14:00 Uhr | Seminar | BMC, Großhaderner Str. 9, Raum N01.017 | **M. Bergami**, Köln | **Mitochondrial network dynamics in reactive astrocytes**

17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, GHS | **J. Plitzko**, München | **Behind the scenes of cryo-electron tomography or how can structural biology be carried out *in situ*?**

Donnerstag, 12. Dezember

17:00 Uhr | Seminar | MPI f. Biochemie, Martinsried, Am Klopferspitz 18, KHS | **K. Duderstadt**, München | **Imaging the dynamics of the molecular machines that reshape and remake chromosomes**

MÜNSTER**Dienstag, 19. November**

17:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Biochemie, Wil.-Klemm-Str. 6, HS 01 | **R. Micura**, Innsbruck | **Synthetic RNA chemistry – on ribozymes and riboswitches**

Donnerstag, 21. November

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Domagkstr. 3, Eb. 05 Ost, Konferenzraum 403 | **C. Schuck** | **Nanophotonic detectors for imaging with ultimate sensitivity**

Donnerstag, 28. November

11:15 Uhr | Vortrag | Inst. f. Anorganische und Analytische Chemie, Corrensstr. 28, SR W 428 | **S. Schindler**, Gießen | **Trapping short-lived copper-“oxygen adduct” complexes**

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Domagkstr. 3, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | **M. A. Cyra** | **CREB is essential in the tumor biology of synovial sarcoma and myxoid liposarcoma**

16:15 Uhr | Kolloq. | Inst. f. Med. Mikrobiol., Domagkstr. 10, HS | **T. E. Andersen**, Odense | ***E. coli* urinary tract and intestinal infection pathogenesis studied using novel *in vivo* and *in vitro* models**

Montag, 2. Dezember

17:15 Uhr | Vortrag | Chemisches Inst., Wilhelm-Klemm-Str. 6, HS C2 | **M. Decker**, Würzburg | **Mit Hybridmolekülen gegen Alzheimer**

Donnerstag, 5. Dezember

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Domagkstr. 3, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | **G. Wang** | **A link between zebrafish development and human pathology in lymphatics**

17:15 Uhr | Vortrag | Chemische Inst., Wilhelm-Klemm-Str. 6, HS C2 | **C. Sparr**, Basel | **Catalytic cascade reactions inspired by polyketide biosynthesis**

Donnerstag, 12. Dezember

12:00 Uhr | Vortrag | Uniklinik, Domagkstr. 3, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403 | **J. Wolbert** | **Redefining the heterogeneity of peripheral nerve cells in health and autoimmunity**

16:15 Uhr | Kolloquium | Inst. f. Med. Mikrobiologie, Domagkstr. 10, HS | **A. Zinkernagel**, Zürich | **A translational perspective on Gram positive bacterial infections**

POTSDAM

Mittwoch, 20. November

14:00 Uhr | Seminar | MPI MP, Golm, Am Mühlenberg 1, Zentralgeb., SR | **A. Maizel, Heidelberg** | **Lateral root morphogenesis in *Arabidopsis thaliana*: from cytoskeleton to metabolism**

Mittwoch, 27. November

13:00 Uhr | Kolloquium | DfE, Rehbrücke, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, Konferenzraum | **A. Zeigerer, München** | **Coupling intracellular trafficking to metabolic regulation**

Mittwoch, 4. Dezember

14:00 Uhr | Seminar | MPI MP, Golm, Am Mühlenberg 1, Zentralgeb., SR | **M. Wrzaczek, Helsinki** | **Cysteine-rich receptor-like kinase 2 coordinates abiotic and biotic stress responses**

STUTTGART

Dienstag, 3. Dezember

17:15 Uhr | Kolloquium | IBBS, Pfaffenwaldring 57, HS 57.06 | **B. Dragnea, Indiana** | **Coherent viruses**

TÜBINGEN

Donnerstag, 21. November

11:15 Uhr | Seminar | Max-Planck-Haus, HS | **M. Ullsperger, Magdeburg** | **Neural mechanisms of performance monitoring and adaptive control**

Donnerstag, 28. November

13:00 Uhr | Kolloquium | SFB 1101, Hörsaalzentrum, Auf der Morgenstelle 16, HS N4 | **J. Schippers, Aachen** | **(Post-) Transcriptional regulation of the proteasome during leaf senescence**

18:15 Uhr | Kolloquium | Klinikum Schnarrenberg, Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, HS | **L. T. Maloney, New York** | **Probability distortion serves to maximize mutual information between objective probabilities and their internal representation**

Donnerstag, 5. Dezember

13:00 Uhr | Kolloquium | SFB 1101, Hörsaalzentrum, Auf der Morgenstelle 16, HS N4 | **T. G. Andersen, Lausanne** | **Passage cells and the outer xylem pole: An overlooked highway for root communication?**

Donnerstag, 5. Dezember

17:30 Uhr | Kolloquium | Klinikum Schnarrenberg, Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, HS | **K. Harris, London** | **Fine subtypes of hippocampal GABAergic cells revealed by single-cell and *in situ* transcriptomics**

Donnerstag, 12. Dezember

13:00 Uhr | Kolloquium | SFB 1101, Hörsaalzentrum, Auf der Morgenstelle 16, HS N4 | **M. Trujillo, Freiburg** | **Protein homeostasis networks – challenges and opportunities for stressed plants**

18:15 Uhr | Kolloquium | Klinikum Schnarrenberg, Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, HS | **S. Waddington, London** | **Gene therapy in neurodevelopmental disorders**



In Pflanzen löst biotischer oder abiotischer Stress die Produktion reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) aus, die als Signalmoleküle fungieren. Gesteuert wird ihre Entstehung durch Rezeptor-Like-Proteinkinasen (RLK), die für die Kommunikation zwischen Zellen und der extrazellulären Umgebung verantwortlich sind. Zu den interessantesten Vertretern der RLKs zählen Cysteine-reiche Rezeptor-Like-Kinasen (CRK), die eine Schlüsselstellung bei der ROS-Signalkette einnehmen. Welche Funktion das Familienmitglied CRK2 bei der Produktion reaktiver Sauerstoff-Spezies hat, erklärt Michael Wrzaczek am 4. Dezember in Potsdam.

Donnerstag, 19. Dezember

18:15 Uhr | Kolloquium | Klinikum Schnarrenberg, Kinderklinik, Hoppe-Seyler-Str. 1, Ebene C3, HS | **W. Freiwald, New York** | **The dual face: Vision's inroad into the social brain**

WIEN

Dienstag, 19. November

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. FA, HS A | **R. Butlin, Sheffield** | **Barriers to gene flow in *Littorina* snails**

Mittwoch, 20. November

14:00 Uhr | Seminar | GMI, Bohrgasse 3, Orange SR | **P. Cejka** | **The function of nucleases in homologous recombination**

Donnerstag, 21. November

11:00 Uhr | Seminar | Max-Perutz-Labs, Bohrgasse 9, SR, 1 6.501 | **L. Pintard, Paris** | **Spatio-temporal control of mitotic entry, polo-like kinase as the key**

Montag, 25. November

16:00 Uhr | Seminar | IMBA/GMI, Bohrgasse 3, HS | **A. Lal** | **To be or not to be long noncoding RNA**

Donnerstag, 28. November

14:00 Uhr | Seminar | VBC5, HS A&B | **K. Lindorff-Larsen, Kopenhagen** | **Biophysical experiments and biomolecular simulations: A perfect match?**

Dienstag, 3. Dezember

14:00 Uhr | Seminar | CeMM Level 8, SR | **T. Alexandrov, Heidelberg** | **Spatial metabolomics in tissues & single cells**

Donnerstag, 28. November

17:15 Uhr | Kolloquium | Julius-von-Sachs-Inst., Julius-von-Sachs-Platz 2, Seminarpavillon | **G. Dow, Zürich** | **Linkages between stomatal development and leaf function: Insights from *Arabidopsis* and non-model systems**

Mittwoch, 4. Dezember

17:00 Uhr | Vortrag | Inst. f. Virologie & Immunbiol., Versbacher Str. 7 | **F. Horling, Krems** | **Development strategies for therapeutic proteins: From early research to market authorization**

Montag, 16. Dezember

16:15 Uhr | Vortrag | Inst. f. Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7 | **S. Smola, Homburg** | **Immunopathogenesis of HPV-driven carcinogenesis and prospects for immunotherapy**

ZÜRICH

Dienstag, 19. November

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **S. Sridhar** | **Extracellular matrix mediated regulation of synaptic plasticity**

12:00 Uhr | Seminar | UZH Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y23 K52 | **L. Ogunshola** | **Thinking beyond neuron-focused strategies: Protecting blood-brain barrier function to combat brain disease**

16:15 Uhr | Seminar | Evolutionsbiologie & Umweltstudien, Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y15-G-20 | **N. Buchmann, Zürich** | **Grassland ecology: Ecosystem services and resilience to climate change**

16:30 Uhr | Seminar | UZH Irchel, Winterthurerstr. 190, RY23 G 04 | **V. Regitz-Zagrosek, Berlin** | **Why should you include sex in basic medical research**

17:15 Uhr | Vortrag | UZH Irchel, Winterthurerstr. 190, GHS, TFA 00.44 | **M. Hautmann** | **Massenaussterben erleben – und die Zeiten dazwischen!**

Mittwoch, 20. November

11:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **C. Franck** | **Deciphering the dynamic network of malectin-like receptor kinases regulating plant innate immunity**

Freitag, 13. Dezember

10:00 Uhr | Seminar | IMP, Campus Biocenter 1, HS | **J. P. Junker** | **Cellular drivers of injury response and regeneration in the zebrafish heart**

Dienstag, 17. Dezember

17:00 Uhr | Seminar | Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. FA, HS A | **B. Deplancke, Lausanne** | **Dissecting the genetic and molecular basis of phenotypic variation in the *Drosophila* genetic reference panel**

WÜRZBURG

Montag, 25. November

16:15 Uhr | Vortrag | Inst. f. Virologie & Immunbiologie, Versbacher Str. 7 | **A. Pichlmair, München** | **Intracellular organization of the innate immune response and its disturbance by viruses**

Mittwoch, 20. November

13:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikol., Irchel, RY-17-H-05 | **J. Bohacek, Zürich** | **Chasing acute stress from locus coeruleus to hippocampus**

17:30 Uhr | Seminar | Klinik f. Neuroradiologie, Frauenklinikstr. 10, SR Nord1 C307 | **M. Muthuraman, Mainz** | **Multimodal effective connectivity in movement disorders and MS**

Donnerstag, 21. November

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Biomed. Technik, Gloriastr. 35, Raum ETZ E6 | **A. Port** | **Wearable MR coil technology**

Freitag, 22. November

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y35 F51 | **J. Kerr, Tübingen** | **Vision stabilization and deep cortical imaging in the freely moving mammal**

16:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **E. Paux, Clermont-Ferrand** | **A brief history of wheat genetic diversity**

Samstag, 23. November

10:00 Uhr | Vortrag | Uni-Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201 | **G. Berger** | **Omega-3-Fettsäuren und Hirnentwicklung – von der Evolution bis zur Depression**

Montag, 25. November

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, Raum Kü.C1 | **M. Feldkötter, Zürich** | **Rationale Labordiagnostik bei (v. a.) Nephrocalcinose und Urolithiasis**

Dienstag, 26. November

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **B. Campbell** | **Beyond synapses: Developmental impacts of gephyrin phosphorylation**

Mittwoch, 27. November

11:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **M. Stirnemann** | **Impaired ABCG5/ABCG8 mediated inositol hexakisphosphate transport and its effects in *Arabidopsis thaliana***

13:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **C. Specht, Paris** | **Ultrastructural characterisation of inhibitory synapses in the spinal cord using super-resolution imaging**

Donnerstag, 28. November

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Biomed. Technik, Gloriastr. 35, R ETZ E6 | **F. Patzig** | **Joint estimation of B0 and the object using single-shot trajectories**

Freitag, 29. November

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y35 F51 | **A. Compte, Barcelona** | **The synaptic basis of history biases in spatial working memory**

16:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **J. Pannell, Lausanne** | **Making sense of floral polymorphisms – their gain, maintenance and loss**

Montag, 2. Dezember

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | **S. B. Wortmann, Salzburg** | **Mitochondrial diseases: The influence of next generation sequencing on diagnosis and individual management**

18:15 Uhr | Vortrag | Uni-Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201 | **S. Bauersachs** | **Functional genomics in animal reproduction – revealing molecular signatures of fertility in mammals**

Dienstag, 3. Dezember

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **L. Villiger** | **Base editing in the mouse liver**

16:15 Uhr | Seminar | Evolutionsbiologie & Umweltstudien, Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y15-G-20 | **K. Csilléry** | **Detecting the genomic signature of selection in the presence of epistasis: Simulations and a case study of European aspen**

17:00 Uhr | Seminar | Chemie, Irchel, Winterthurerstr. 190, HS, Y03 G 95 | **U. Diederichsen, Göttingen** | **Membrane fusion mediated by SNARE protein analogs**

Mittwoch, 4. Dezember

11:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **I. Schumacher** | **Evolutionary aspects of chlorophyll breakdown**

13:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, RY-17-H-05 | **R. Campbell, Alberta** | **Development of new genetically encoded biosensors for neural activity and metabolism**

Donnerstag, 5. Dezember

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Biomed. Technik, Gloriastr. 35, Raum ETZ E6 | **J. Trächtler** | **Quantification of hyperpolarized ¹³C cardiac metabolic imaging**

Freitag, 6. Dezember

12:15 Uhr | Seminar | Tierspital, Winterthurerstr. 270, SR, TBA 00.05 | **A. Spiri, Zürich** | **Feline calicivirus vaccine immunity – an *in vivo* study**

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y35 F51 | **K. Krug, Oxford** | **Circuits, correlations and causality in perceptual decision-making**

Samstag, 7. Dezember

10:00 Uhr | Vortrag | Uni-Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201 | **M. R. Spalinger** | **Good fences make good neighbors: Wie Makrophagen unsere Darmbarriere intakt halten**

Montag, 9. Dezember

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, HS | **J. D. Lünemann, Münster** | **Unconventional ways to excite encephalitogenic T-cells**

Dienstag, 10. Dezember

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie und Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **A. von Faber-Castell** | **The role of cerebral MCT2 for lactate dynamics and behavior**

16:15 Uhr | Seminar | Evolutionsbiologie & Umweltstudien, Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y15-G-20 | **P. Schmidt** | **Genetic architecture and rapid adaptation**

16:30 Uhr | Seminar | UZH Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y23 G 04 | **K. De Bock, Zürich** | **Angiogenesis and metabolism in muscle**

Mittwoch, 11. Dezember

13:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **C. Bellone, Genf** | **Neural basis of social motivation**

Freitag, 13. Dezember

16:00 Uhr | Kolloquium | INI, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y35 F51 | **J. Heinze, Zürich** | **Studying layered processing in humans: Combined generative modeling and high-resolution fMRI**

Montag, 16. Dezember

16:15 Uhr | Kolloquium | Kinderspital, Steinwiesstr. 75, Raum Kü.C1 | **A. Luciani, Zürich** | **Role of autophagy in health and in disease**

17:00 Uhr | Vortrag | Uni-Zentrum, Rämistr. 71, Aula, KOL G 201 | **A. E. Steuer** | **«... zu Deutsch Boerne, es dauert wie immer Ewigkeiten...» – Toxikologie im TV-Tatort**

Dienstag, 17. Dezember

8:30 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **L. Thieren** | **Studying the impact of astrocytic glucose metabolism on brain function *in vivo***

16:15 Uhr | Seminar | Evolutionsbiologie & Umweltstudien, Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y15-G-20 | **R. Kofler, Wien** | **Dynamics of transposable element invasions**

Mittwoch, 18. Dezember

11:15 Uhr | Seminar | IPMB, Zollikerstr. 107, GHS | **M. Thellmann** | **Understanding spatial accommodation during lateral root formation in *Arabidopsis***

13:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Pharmakologie & Toxikologie, Irchel, Raum Y-17-H-05 | **J. Corn, Zürich** | **CRISPR genome editing at work in human cells**

Donnerstag, 19. Dezember

12:00 Uhr | Seminar | Inst. f. Biomed. Technik, Gloriastr. 35, Raum ETZ E6 | **D. Jeanmonod, Solothurn** | **Incisionless MR-guided focused ultrasound in functional neurosurgery**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Veranstaltungen“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Website 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

Stellenanzeigen

modis
Life Sciences

Labormitarbeiter (m/w/d)

im Bereich Materialforschung

Standort: Meitingen bei Augsburg

Ihre Aufgaben umfassen:

- Sie unterstützen das Team bei der Entwicklung und Analyse von neuen Materialien und Komponenten im Bereich Lithium-Ionen-Batterien
- Durchführung von Synthesen, Versuchen und Messungen zur Herstellung, Verarbeitung und Untersuchung neuer Materialien
- Dokumentation und Auswertung der Versuche und Messdaten, sowie die Erstellung von Analyseberichten

Was Sie mitbringen:

- Erfolgreich abgeschlossene Ausbildung als Laborfachkraft, CTA, PTA, BTA, Chemielaborant, Chemikant (m/w/d) o.ä.
- Sorgfältige, gewissenhafte und strukturierte Arbeitsweise im Team
- Praktisches Geschick im täglichen Arbeitsumfeld runden Ihr Profil ab

Senden Sie uns eine E-Mail mit dem Betreff „Laborjournal“ und wir vereinbaren gerne einen Termin für ein telefonisches Kennenlernen.

Wir freuen uns auf Sie!!!

Ihr Kontakt:

Sofche Spasikova – Sofche.Spasikova@modis.com – 0761 3890 815

Sie suchen einen neuen Job?

Stellenangebote auf www.laborjournal.de

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (https://www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.php?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 inklusive!



Be (-come) part of a science company for a safer world!

Axolabs ist ein weltweit führendes Auftragsforschungsunternehmen auf dem Gebiet der Oligonukleotid-Therapeutika und gehört zur global agierenden LGC-Gruppe. Unser profundes Wissen und die langjährige Erfahrung unserer Mitarbeiter schätzen Kunden aus aller Welt. Axolabs ist seit 20 Jahren erfolgreich in der präklinischen Entwicklung neuartiger Medikamente tätig und plant sein Wachstum auch zukünftig weiter fortzusetzen.

Daher suchen wir S I E in **Kulmbach** als

Wissenschaftler / Scientist (m/w/d)

Ihre Aufgaben:

- Sie sind im Rahmen Ihrer Projekte tätig als Principle Investigator (PI) für GLP-Studien und Analytical Project Manager (APM) für GCP-Studien
- Sie stehen im intensiven Kontakt zu CROs (Study Director), Sponsoren (Kunden) und unserer Qualitätsabteilung (QA)
- Sie erstellen Test- und Prüfpläne sowie Projektreports
- Sie bereiten Audits von Kunden und Behörden vor und nehmen aktiv daran teil
- Sie übernehmen eigene Geräteverantwortung im Bereich GxP
- Sie etablieren PK/BD-Analysen von Oligonucleotiden mittels HPLC und führen diese durch

Ihr Profil:

- Abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium (Diplom, Master, Promotion)
- Mindestens 2-jährige Praxiserfahrung im regulierten Umfeld (GLP, GCP, GMP)
- Sehr gute Englischkenntnisse
- Hohe kommunikative Kompetenz
- Gute Organisations- und Koordinationsfähigkeit
- Selbstständiges Arbeiten, Engagement, Zuverlässigkeit
- Bereitschaft zu flexibler Arbeitszeit

Unser Angebot für eine lange Verbindung:

- Attraktives Gehaltspaket mit Bonuszahlungen
- Unbefristetes Arbeitsverhältnis
- Familienfreundliche Arbeitszeiten
- Abwechslungsreicher Arbeitsplatz in einem kerngesunden Unternehmen
- Umzugshilfe für Bewerber von außerhalb der Region

Wenn Sie sich hierin wiederfinden, freuen wir uns auf Ihre Bewerbungsunterlagen:

Axolabs GmbH Personalwesen
 Fritz-Hornschuch-Straße 9
 95326 Kulmbach
 oder hr@axolabs.com

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 12-2019 (erscheint am 10.12.2019)

25.11.2019

Ausgabe 1/2-2020 (erscheint am 7.2.2020)

24.1.2020

Ausgabe 3-2020 (erscheint am 12.3.2020)

24.2.2020

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. Rufen Sie uns einfach an (0761-2925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



The University of Würzburg, Germany, invites applications for

12 PhD student positions within the doctoral program "Understanding Ubiquitylation: From Molecular Mechanisms to Disease"

starting from April 1st, 2020. The doctoral program and the available positions are funded by the German Research Foundation (DFG GRK2243). Payment is based on the German federal public service scale TV-L (65% E13).

The posttranslational modification of proteins by ubiquitin has taken center stage in eukaryotic cell biology. Abnormalities of the ubiquitin system causally contribute to the pathogenesis of multiple human diseases including cancer, neurodegenerative disorders and infectious diseases. However, limited mechanistic insights into the affected components of the ubiquitin system still present an obstacle to the design of efficient therapeutic strategies.

Our doctoral program integrates internationally recognized research groups in a unique collaborative framework to study key mechanisms of the ubiquitin system underlying human diseases. It provides an excellent platform for research and training using state-of-the-art technologies in structural biology, biochemistry, molecular cell biology, tumor biology, microbiology, functional genomics, *in silico* drug design and proteomics. The research program is complemented by scientific seminars and workshops, as well as career development opportunities offered jointly with the Graduate School of Life Sciences at the University of Würzburg.

We offer

- a competitive international research environment
- an interdisciplinary and structured PhD program
- a culture of welcome and support for international students

We are seeking highly qualified, enthusiastic students holding a M.Sc. or equivalent degree with a suitable background in the life sciences. Applicants must be fully proficient in English and should have completed their degree by April 2020. Knowledge of German is not required.

The University of Würzburg is an equal opportunities employer. Applications of women are thus especially encouraged; disabled applicants with equivalent qualifications will be considered preferentially.

The application deadline is **November 30th, 2019**. To apply or to obtain further information about the program, participating laboratories and available research projects, please visit our website.

www.uni-wuerzburg.de/grk2243



Institut für Molekulare Biologie gefördert durch die Boehringer Ingelheim Stiftung

Das **Institut für Molekulare Biologie gGmbH (IMB)** ist auf dem Campus der Johannes Gutenberg Universität Mainz angesiedelt. Wir suchen zum 01.01.2020 oder später:

- **Technische Assistenz/BTA/CTA (m/w/d)**
Bewerbungsschluss: 30. November 2019

Wir suchen eine Person mit einem hohen Maß an Verantwortungsbewusstsein, Eigeninitiative, Flexibilität und Spaß an der Arbeit in einem internationalen und dynamischen Umfeld. Wir bieten eine interessante, abwechslungsreiche und anspruchsvolle Tätigkeit sowie eine attraktive Vergütung.

Informationen zu der obigen Stelle finden Sie auf der Webpage des IMB: <http://www.imb-mainz.de/jobs/>.



Am **Institut für Humangenetik, Zentrum für Klinische Chemie (Prof. Dr. Dagmar Nolte)**, Klinische Immunologie und Humangenetik, Fachbereich Medizin, ist ab dem nächstmöglichen Zeitpunkt befristet eine **Teilzeitstelle** im Umfang von 50 % einer Vollbeschäftigung mit einer/einem

Wissenschaftlichen Mitarbeiter/-in

Vergütung E 13 TV-H

gemäß § 2 WissZeitVG und § 65 HHG mit Gelegenheit zu eigener wissenschaftlicher Weiterbildung zu besetzen.

Referenznummer: 549/11; Bewerbungsende: 31.12.2019.

Mehr über Ihre Karriere an der Justus-Liebig-Universität Gießen erfahren Sie auf: www.uni-giessen.de/karriere

Sie möchten eine Stellenanzeige schalten?

Print

Stellenanzeigen Print

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 440,-	€ 640,-
Millimeterpreise		s/w	farbig
90 mm breit		€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit		€ 13,60	€ 18,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns telefonisch unter +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de Werbeagenturen gewähren wir 15 Prozent Provision.

Online

Stellenanzeigen Online Premium

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit, Teaser auf der Startseite www.laborjournal.de (monatlich ca. 7.000 Page Impression); maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat. PDF-, HTML-Format: € 600,-/Monat

Stellenanzeigen Online Classic

PDF-Format oder HTML-Format: € 430,-/Monat

Stellenanzeigen im PDF-Format

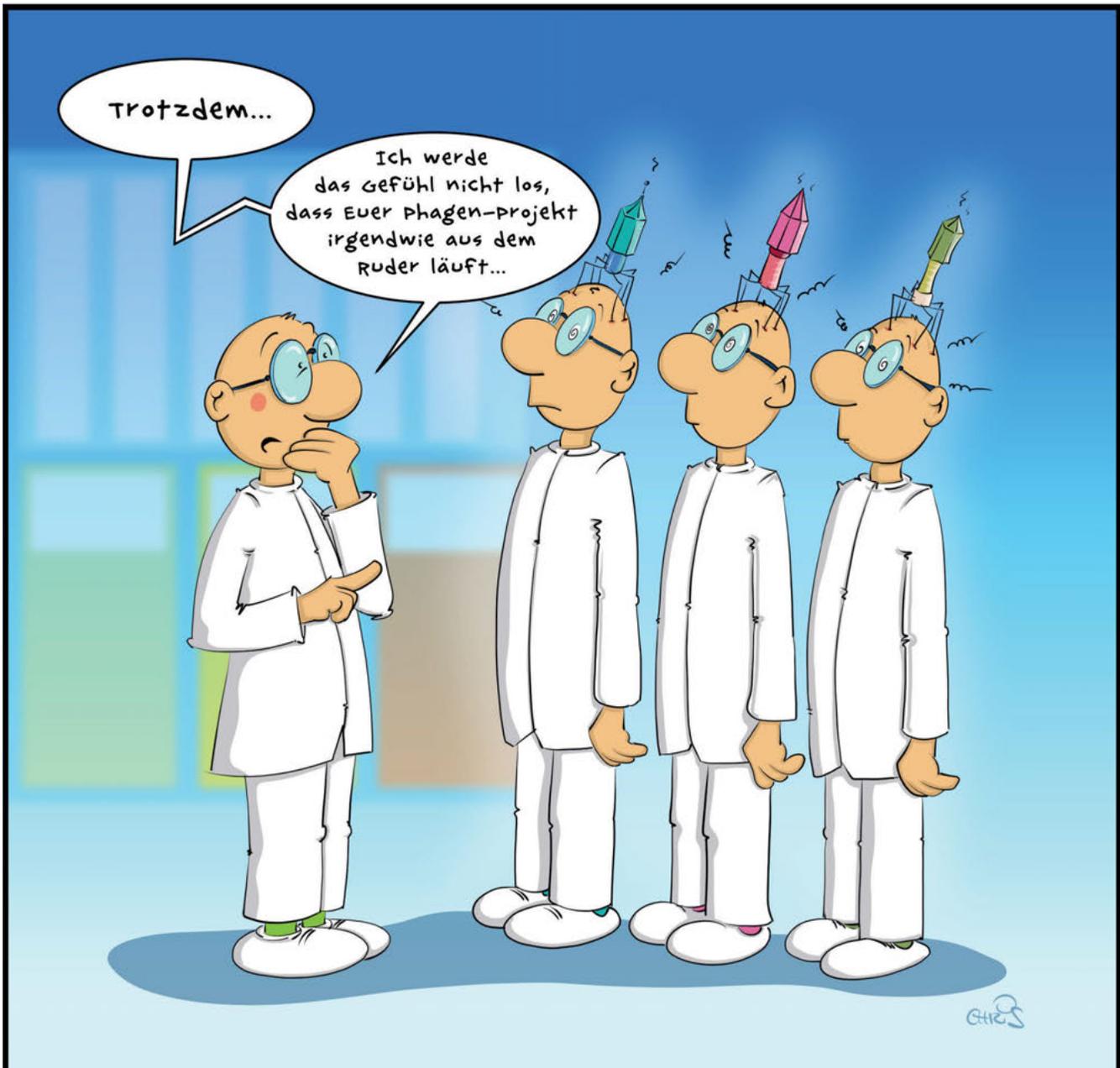
Die Datei sollte nicht größer als 400 kB sein.

Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de oder rufen Sie uns an (+49(0)761/292 5885). Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Zahlungsbedingungen

Zahlung sofort ohne Abzug.

Alle Preise zuzüglich Mehrwertsteuer.



Kleine Berührung, große Gefühle.

Gefühlvoll
echtes
Latexfeeling

Einfaches Anziehen
dank spezieller
Innenbeschichtung

**Hautfreundliche,
reine Rezeptur**
ohne Naturkautschuk-
latex-Proteine

Beschleunigerfrei
ohne Vulkanisations-
beschleuniger

Umweltfreundlich
wasser- und energie-
sparende Herstellung

Sicherer Griff
durch texturierte
Fingerspitzen

Die Revolution im Handschuhmarkt ist zum Greifen nah!

Der **ROTIPROTECT® Nitril green** vereint in sich alles, was ein Handschuh heutzutage braucht. Seine Herstellung schont Ressourcen, sein Material schont die Hände und obendrein besticht er durch echtes Latexfeeling bei höchstem Tragekomfort. So haben Sie Ihr Labor perfekt im Griff.

Mehr erfahren unter
nitrilgreen.de



Seit 140 Jahren
in besten Händen
#140Gründe



Neu in der Molekularbiologie?

**Doktoranden, Master-Studenten und
alle anderen Einsteiger aufgepasst:**

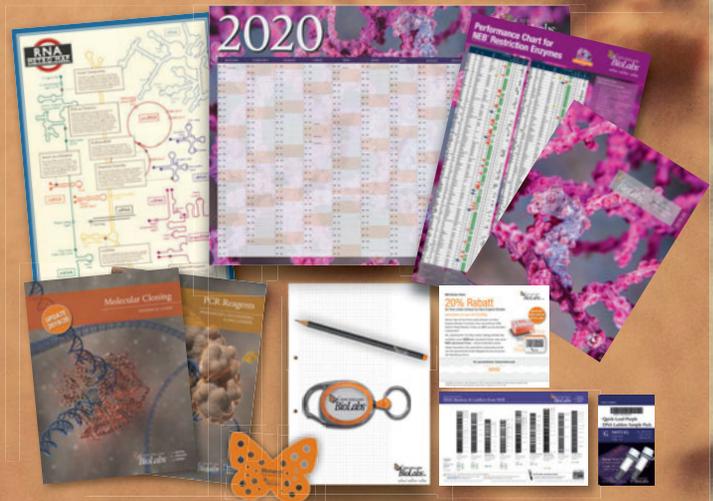
New England Biolabs unterstützt Sie beim Start in die spannende Welt der Molekularbiologie. Bestellen Sie Ihr persönliches und kostenfreies NEB Starter-Paket mit nützlichen Laborutensilien, Testmustern und Tipps & Tricks zu allen wichtigen molekularbiologischen Anwendungen.

So starten Sie gleich von Beginn an richtig durch!
Bestellen Sie Ihr NEB Starter-Paket gratis unter:



www.neb-online.de/starterpaket

Das kostenfreie
NEB Starter-Paket enthält:



Inhalt kann von Abbildung abweichen.
Abgabe des NEB Starter-Pakets bis zum 31.12.2019, bzw. so lange Vorrat reicht.