

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

5/2020

Labor-
Shutdown

Das kann dauern

ORGANOID-SPECIAL
Mitnichten
leblos

SARS-COV-2
Antikörperjagd
unter Zeitdruck

HOFFNUNGSVOLL
mRNA-
Therapeutika

REDESIGNED WITH ALL OF US IN MIND

Introducing the Stericup® E and Steritop® E sterile filtration devices—**evolved with an eco-conscience.**

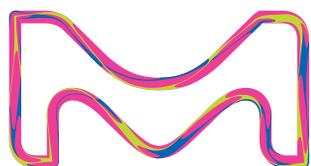
This progressive rethinking of filter design reduces your lab's environmental impact by eliminating the need for a receiver funnel, significantly decreasing packaging and biohazardous waste.

Expect the same faultless filtration you trust from Stericup® devices—and leave a smaller footprint.



Up to
48%
Reduced
Plastics

Up to
69%
Reduced
Packaging



SigmaAldrich.com/Stericup-E

*Up to 48% plastic reduction and 69% packaging reduction (depending on receiver volume), derived from comparison to traditional Stericup® sterile filters.

© 2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany and/or its affiliates. All Rights Reserved. Merck, the vibrant M, Millipore and Stericup are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources.

2019 - 24573 01/2020



Stericup® E family of sterile filters thread directly onto virtually any media bottle

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

Millipore®

Preparation, Separation, Filtration & Monitoring Products



Alles wird gut!

Es liegt wohl in der Natur des Menschen, aus bedrohlichen Situationen stets das Beste zu machen – oder sogar daraus profitieren zu wollen. Und wenn schon materiell nichts herauszuschlagen ist, könnte man dabei immerhin etwas lernen. Eine *Lose-Win*-Situation, sozusagen. Aber es kommt nicht nur darauf an, dass wir lernen, sondern auch darauf, was wir lernen.

„Lernen ist doch immer ein Gewinn“, mag jetzt wohl der eine oder andere einwenden. „Genau“, stimmt der junge Bombenbauer zu, der auf der Webseite ich_hau_euch_weg.de gerade lernt, wie man Sprengstoff herstellt und welches Zündkabel wohin gehört.

Können wir also Wertvolles aus dem Corona-Schlamassel lernen? Ja! Mit unter unserem Atemschutz vor Staunen halb geöffnetem Mund registrieren wir, was viele Bürger gerade alles so gelernt haben.

Zum Beispiel Zahlen und Statistik: *Exponentielles Wachstum, Basisreproduktionszahl, Fehlerbalken* – diese Begriffe können den Bürger jetzt nicht mehr schrecken. „Komm mir nicht mit so ‘nem Scheiß!“, hätten sie noch letztes Jahr geschimpft. Heute dagegen diskutieren sie eifrig mit. Es geht um absolute und relative Infektionszahlen. Kontrovers wird diskutiert, ob die Zahlen aus Italien und China überhaupt mit den deutschen Zahlen vergleichbar sind – und ob epidemiologische Studien mit Fallzahlen unter Zweihundert überhaupt aussagekräftig sind. Allein das Wort „Epidemiologie“ wäre noch letztes Jahr auf semantische und artikulatorische Hürden gestoßen.

Logarithmische Auftragung? Kein Problem! Demnächst steigen wir wahrscheinlich in die Kurvendiskussion (Analysis II) ein – von Balkon zu Balkon. Wo liegt der Wendepunkt? Wo das Maximum? Wo wird das Mi-

nimum sein. „Haste schon eine Ableitung rausgekriegt?“

Haben sich Generationen von Mathematikschülern gefragt, wozu um Himmels Willen sie sowas jemals brauchen könnten – jetzt wissen sie’s!

Oder Dreisatz. Textaufgabe: 80 Millionen Deutsche brauchen jeden Tag einen Nasen-Mundschutz. Auf einem afrikanischen Flughafen hat ein egoistischer Weltmachtführer sechs Millionen solcher Masken, die für Deutschland bestimmt waren, verschwinden lassen. Wie lange hätten diese Masken in Deutschland gereicht?

Wir bekommen ein Gefühl dafür, wie viele wir sind.

Doch es gibt offensichtlich nicht nur mathematisch-naturwissenschaftliche Erkenntnisse zu ernten. Auch ganz praktische Dinge werden neu erlernt. Beispielsweise das Kochen und das Backen.

Wie sonst könnten wir erklären, dass so manche Koch- und Backzutat in den Supermärkten leergekauft ist. Vor allem Hefe. Wenn wir davon ausgehen, dass unsere Mitbürger nicht so dusselig sind, zu glauben, dass Hefe so haltbar ist wie Toilettenpapier – also die gehamsterte Hefe nicht zwischen Dosen-tomaten und Pichelsteiner Eintopf vergammelt – dann können wir annehmen, dass etwas Selbstgemachtes daraus entsteht. Und wenn es nur Pizza ist. Das ist dann immer noch besser, als permanent diese industriell ausgestanzte, mit Tomatenschmadder beklebte und mit Käse-Surrogat-Ersatzextrakt getoppten Tiefkühlpizzen nicht nur zu kaufen, sondern tatsächlich auch noch zu essen.

Es wäre doch schön, wenn durch die Krise so etwas wie eine neue Kochkultur entstünde. Wenn sich die Menschen Gedanken machen über das, was sie so Tag ein, Tag aus zu sich nehmen. Und wenn ihnen das auch etwas

wert wäre. Da hätten wir dann auch gleich noch eine Perspektive für die Gastronomie nach Corona: Qualitätsstarkes Essen zu einem Preis, von dem der Wirt auch leben kann.

Noch etwas, dass wir lernen können: Diejenigen, die „den Laden am Laufen halten“, die Helden des Corona-Alltags – sie sind in der Mehrheit Heldinnen. Frauen. Ihre Mehrheit bei den Pflegeberufen und im Einzelhandel ist vom Betrag her etwa hoch wie die Prozentzahl, die sie weniger Lohn als die Männer bekommen.

Und noch mehr können wir lernen. Nämlich, dass es Menschen gibt, die nichts lernen – und dies auch gar nicht wollen. Für die bleibt die Erde flach. Die Flugzeuge bleiben in ihren Augen nur deshalb am Boden, damit sie ihre Chemtrail-Tanks frisch aufladen können. Sie fordern, den Corona-Impfstoff ohne Tierversuche zu entwickeln. Und wenn er denn da ist, werden sie es ablehnen sich und ihre Kinder impfen zu lassen, weil Impfungen Autismus verursachen und nicht vegan sind. Für diese Menschen werden nächstes Jahr die ganzen Beatmungsplätze in Intensivstationen samt dem zugehörigen Personal frei. Wir anderen werden sie nach unserer Impfung hoffentlich nicht mehr brauchen.

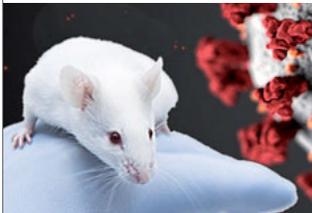
Wir dagegen werden nach unserer Impfung erstmal gut essen gehen – nein: *sehr gut!* Wir werden dafür sorgen, dass im Einzelhandel und in der Pflege anständige Löhne bezahlt werden. Mit schrägen Statistiken wird uns auch niemand mehr daher kommen – wir werden sie zerpfücken und damit den Verfasser der Lächerlichkeit preisgeben. Es wird nicht alles gut, aber manches wird besser!



WEIL DAS „CORONA-ABO“ SO GUT BEI UNSEREN LESERINNEN UND LESERN ANGEKOMMEN IST, VERLÄNGERN WIR DIE AKTION - MEHR INFOS AB SEITE 48!



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Huh, Corona!“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Tierversuche: Corona-Missbrauch
- 10 Frisch gepreist: Karl-Freudenberg-Preis & Otto-Hahn-Medaille / Communicator-Preis / Eppendorf Award for Young European Investigators

HINTERGRUND



- 12 SARS-CoV-2: Antikörperjagd unter Zeitdruck
- 16 Lab-Shutdown: Anfänge einer Pandemie

SERIEN

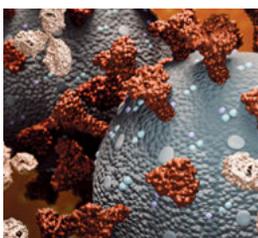


- 21 Erlebnisse einer TA (135): Anti-TA
- 22 Wissenschaftsnarr (29): Wird das Virus die Wissenschaft verändern?
- 51 Wirkstoffe des Monats (7): Osilodrostat (Isturisa)
- 72 Wo gibt's Geld? (14): Alexander-von-Humboldt-Stiftung

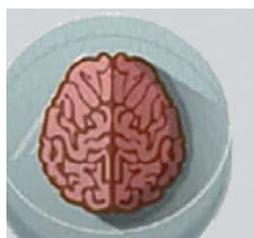
JOURNAL CLUB



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie: Altersverwirrtheiten
- 26 Biochemie in Regensburg: Die Spezialistin unter den Polymerasen
- 28 Schmuggel in Bremen: Sprösslinge mit drei Eltern
- 30 Stichwort des Monats: Asgard-Archaeen



Der Ruf nach SARS-CoV-2-Antikörper-Tests wird immer lauter. Aber zuverlässige Tests brauchen ihre Zeit – und falsch-positive Ergebnisse können fatal sein. Doch wie kann man Coronavirus-Antikörper eigentlich nachweisen und könnten die Antikörper von Genesenen beim Heilen Infizierter helfen? Seite 12



Die 3D-Zellkultur von Organmodellen ist ihren biotechnologischen Kinderschuhen entwachsen. Wie weit ist die Organoid-Werkstatt und welche Rechte haben Gehirn-Organoiden? Auch Biotech-Unternehmen haben Organoiden auf dem Schirm und stellen sich auf die 3D-Zellkultur ein. Ab Seite 32

„ Unser Titelthema: Labor-Shutdown in der Pandemie

Im März 2020 herrscht ein weltweiter Ausnahmezustand. Auch Forschungseinrichtungen im deutschsprachigen Raum sind davon betroffen: Sie arbeiten im Notbetrieb, mobilisieren Ressourcen oder forschen am Auslöser für diese prekäre Situation: SARS-CoV-2.
Mehr ab Seite 22.

SPECIAL



Organoide

- 32 Organoide im Überblick
- 38 In der Organoid-Werkstatt
- 42 Im Gespräch: Hans-Georg Dederer (Passau) über die Rechte von Gehirn-Organoiden
- 44 Organoide aus dem Katalog: Biotech-Firmen und Laborzulieferer stellen sich auf die 3D-Zellkultur ein

WIRTSCHAFT

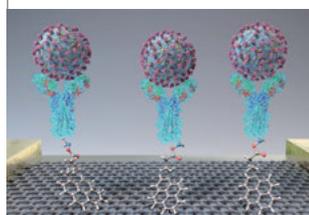


- 50 Wirtschaft-News
- 52 Firmenporträt: Innophore (Graz)
- 54 Neue Produkte
- 59 Produktübersicht: Thermomixer

SONSTIGES

- 21 Impressum
- 31 Preisrätsel: Der Alt-Punk im Heavy-Metal-Land
- 84 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

METHODEN



- 60 Neulich an der Bench: mRNA-Therapeutika

62 Methoden-Special: SARS-CoV-2-Detektion

SERVICE

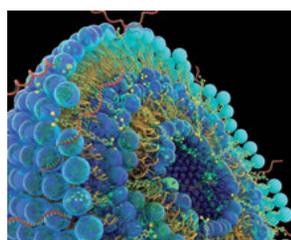
- 76 Kongresse
- 80 Fortbildungen
- 82 Stellenmarkt

BUCH ET AL.



Comics und Graphic Novels

- 68 Mit Darwin um die Welt *Charles Darwin und die Reise auf der HMS Beagle* von Fabien Grolleau und Jérémie Royer
- 69 Farbenfrohe Fehlschläge *Forscherpech* von Jim Jourdane und 25 Wissenschaftler/innen
- 70 Ein Bild (oder zwei) von einem Mann *Die Abenteuer des Alexander von Humboldt* von Andrea Wulf und Lillian Melcher
- 71 Klick, klick – Comic *Kostenlose Web-Comics und -Graphic-Novels*



Mit synthetischer mRNA kann man Zellen dazu bringen, immunstimulierende Virusantigene herzustellen. mRNA ist aber auch so empfindlich wie eine Mimose und ein gefundenes Fressen für Ribonukleasen. Eine gute Verpackung und viele molekularbiologische Tricks sind die Lösung für dieses Problem. Seite 60

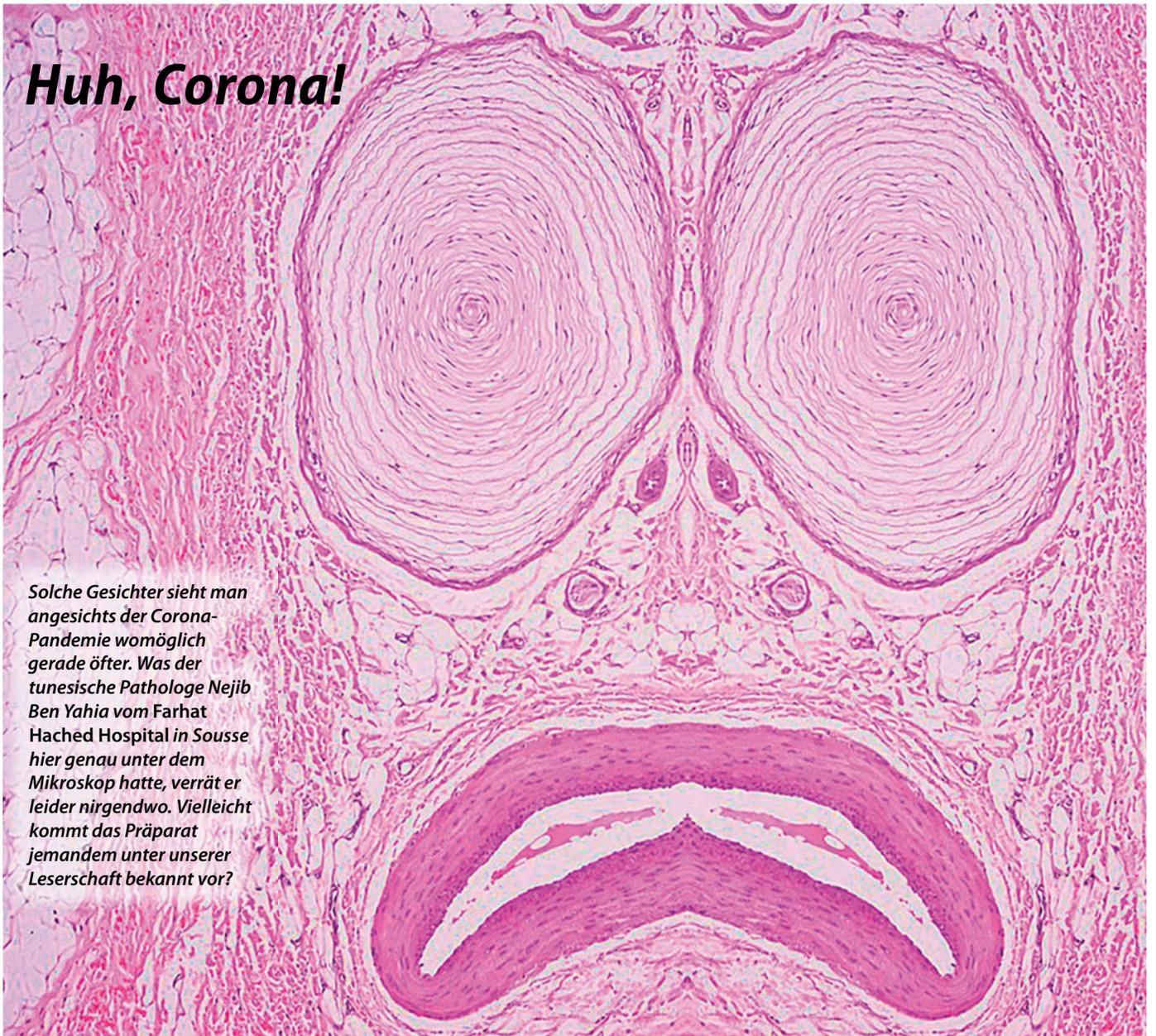
 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Huh, Corona!

Solche Gesichter sieht man angesichts der Corona-Pandemie womöglich gerade öfter. Was der tunesische Pathologe Nejib Ben Yahia vom Farhat Hached Hospital in Sousse hier genau unter dem Mikroskop hatte, verrät er leider nirgendwo. Vielleicht kommt das Präparat jemandem unter unserer Leserschaft bekannt vor?



Forscher Ernst

von Rafael Florés



ANTIKÖRPER VON WISSENSCHAFTLERN FÜR WISSENSCHAFTLER

- Alle der über 13.000 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 65.000 Mal in Publikationen weltweit zitiert

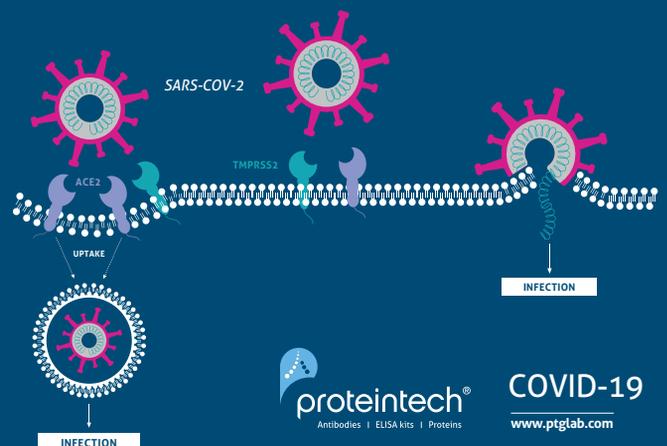
Erhältlich bei ptglab.com

Antikörper, ELISA-Kits und Proteine zur Unterstützung Ihrer Coronavirus- (COVID-19) und Virusinfektionsforschung:

- ACE2-Antikörper - KD / KO-validiert - 4 Veröffentlichungen
- TMPRSS2-Antikörper
- ACE 2 (Bindungsdomänen-Fusionsprotein)
- ACE 2 (C-terminales) Fusionsprotein

Der Kundendienst und technische Support von Proteintech stehen Ihnen weiterhin zur Verfügung, um Sie bei Ihren Recherchen zu unterstützen.

Die gesamte Produktpalette finden Sie unter ptglab.com



Inkubiert

Es ist „Corona-Krise“. Auch in den Labors und Forschungseinrichtungen. Viele haben auf Notprogramm umgestellt und die Mitarbeiter ins Homeoffice geschickt. Nur in begründeten Ausnahmefällen dürfen sie ins Labor kommen – beispielsweise damit ihre Zellen, Tiere und Pflanzen nicht sterben. Der experimentelle Teil der allermeisten Projekte dürfte damit erstmal auf Standby stehen.

Daneben passiert aber auch etwas anderes: Vielerorts leiten Institute gewisse Ressourcen auf Corona-Forschung oder -Entwicklung um. Wo vor einem Monat noch Virus-Infektionen und Krankheitsverläufe in kultivierten Leberzellen untersucht wurden, versucht dieselbe Gruppe jetzt, SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19-Verlauf in Lungenepithelzellen zu studieren. Wo zuvor Darm-Organoiden aus pluripotenten Stammzellen herangezogen wurden, entwickeln dieselben Forscher jetzt geeignete Lungen-Organoiden für die Corona-Forschung. Wo vorher im Hochdurchsatz abertausende Hirnzellen durch die Einzelzell-RNA-Sequenzierung liefen, werden jetzt Transkriptom-Unterschiede von SARS-CoV-2-befallenen Lungenzellen aufgezeichnet. Wo Komplexitätsforscher bisher sozioökonomische Netzwerke modellierten, simulieren sie jetzt die potenziellen Auswirkungen von Social-Distancing-Maßnahmen auf die epidemiologischen Verläufe der Infektionen. Wo technologische Forschungszentren vor Kurzem noch Mikrofluidikgeräte für spezielle Medikamentenstudien entwickelten, lassen sie ihre 3D-Drucker nun Bauteile für selbst entworfene Beatmungsgeräte produzieren. Wo eigentlich botanisch geforscht wird, versucht man nun, SARS-CoV-2-Antigene in Pflanzenzellen zu exprimieren. Und es gibt noch viele Beispiele mehr...

Auch wenn es insgesamt bisweilen etwas unkoordiniert wirkt, ist doch schlichtweg beeindruckend, mit welchem Tempo und auf welchem hohem Niveau all die Labors und Institute ihre „Forschungsschiffe“ gerade zu neuen Ufern umsteuern. So beeindruckend, dass die Politik durchaus auf die Idee kommen könnte, ein solches Umsteuern von den Grundlagenforschern immer wieder mal einzufordern, wenn ihr irgendetwas dringend erscheint.

Sicher, das muss nicht passieren. Aber Wachsamkeit kann ja nicht schaden.

Ralf Neumann

Fokussiert

Tierversuche

Missbrauchtes Virus

Leider war es zu erwarten: Bestimmte Interessengruppen versuchen die Verunsicherung rund um die Corona-Pandemie zu instrumentalisieren, indem sie durch Streuung von Halbwahrheiten Stimmung für die eigene Sache machen. Ein Beispiel hierfür liefert gerade der Verein „Ärzte gegen Tierversuche e.V.“ mit seiner Stellungnahme „Coronavirus: Schneller als der Tierversuch“. Darin schreiben sie etwa:

„Es ist absurd und erschreckend, dass selbst in einer dramatischen Krisensituation wie dieser die ungeeignete Methode Tierversuch eingesetzt wird – obwohl man aus Erfahrung genau weiß, dass die Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen mehr als fragwürdig ist und die Versuche viel zu lange dauern, um in dieser Krisensituation hilfreich zu sein. Selbst jetzt werden massenhaft Fördergelder verschwendet, um diese nicht zielführende Forschung zu finanzieren.“



Illustr.: CDC / iStock

Ähnlich äußerten sich die „Ärzte gegen Tierversuche“ schon in der Ebola-Krise 2014. Ein Jahr später schloss der Ebola-Impfstoff rVSV-ZEBOV einen großen Test im Menschen erfolgreich ab – nachdem er zuvor gleich mehrere Tiermodelle vor Ebola-Infektionen geschützt hatte. Nur ein Beispiel von vielen, dass Impfstoff-Kandidaten doch oftmals im Tiermodell wie auch im Menschen wirken.

Richtig befremdlich wird es aber, wenn die „Ärzte gegen Tierversuche“ ihre Alternativ-Vorschläge machen, wie man ohne Tierversuche zu einem Corona-Impfstoff kommen könnte:

„Viel sinnvoller wäre es, diejenigen Forscher zu unterstützen, die verlässliche humanbasierte *In-vitro*-Methoden entwickeln, um die Mechanismen der Virusinfektion zu erforschen und wirksame Medikamente zu identifizieren. 3-dimensionale menschliche Lungenmodelle [...] sind ideal geeignet, um Infektionsforschung mit diversen grippeartigen Viren einschließlich SARS-CoV zu betreiben. Diese innovativen Systeme haben sich schon lange in diesem Forschungsbereich etabliert und könn-

ten leicht für die Coronavirus-Forschung eingesetzt werden. Auch Multi-Organ-Chips, auf denen humane Zellmodelle der Lunge und anderer Organe z. B. des Immunsystems zusammengeschaltet sind, wären optimal geeignet, um schnell und effektiv zu wertvollen Ergebnissen zu kommen.“

Klar, mit Lungenmodellen wird man womöglich Teile des Infektions-Mechanismus von SARS-CoV-2 studieren können – inklusive der Wirkung von Medikamenten. Und man darf sicher sein: Wo auch immer mit solchen Modellen umfassende und zuverlässige Ergebnisse winken, wird man sich ihnen liebend gerne zuwenden und auf Tierversuche verzichten.

Allerdings wäre damit ja noch lange nicht Schluss. Zwar kann man die Toxizität eines Wirkstoffs am Computer und in Modellkulturen vor-testen. Um aber sicherzugehen, dass das potenzielle Medikament einen tatsächlich nicht vergiftet, braucht es Tests in einem ganzen Organismus. Das Gleiche gilt für andere gefährliche Nebenwirkungen, die viele Wirkstoffe allzu oft weit jenseits der angepeilten Zielzellen entfalten können. Paradebeispiel sind hier sicherlich die Fötus-Missbildungen im Rahmen des Contergan-Skandals vor sechzig Jahren.

Doch zurück zu SARS-CoV-2: Gerade mit potenziellen Impfstoffen kann „*In culture only*“ in letzter Konsequenz nicht funktionieren. Schließlich wirken diese nicht auf den Infektionsmechanismus, sondern schalten das Immunsystem gegen den Erreger scharf, damit es ihn schon vor der Infektion aus dem Weg räumt. Das Problem dabei: Ein *In-vitro*-Modell des hochkomplexen Immunsystems in seiner Gesamtheit und Dynamik ist bisher reine Fantasie.

Die Alternative, die „Ärzte gegen Tierversuche“ vorschlagen, bedeutet daher, mit allenfalls unausgegorenen Teilergebnissen aus *In-vitro*-Modellen gleich in klinische Tests zu gehen. Was prinzipiell nichts anderes ist, als Menschenversuche durchzuführen. Sollte dann irgendwas in deren Immunsystem oder anderswo auf fatale Weise verrückt spielen, was man in Maus und Co. hätte vorher sehen können,...

Dies alles wissen die „Ärzte gegen Tierversuche“ natürlich. Von daher ist es offensichtlich, dass es ihnen nicht wirklich um alternative Forschungsansätze geht, sondern dass sie vielmehr die Corona-Krise mit gezielten Halbwahrheiten für ihre eigene Agenda nutzen wollen. Und schändlich ist es noch dazu.

Ralf Neumann

People behind PLATE READERS

CLARIOstar^{Plus}CLARIOstar^{Plus}

Heavy & the CLARIOstar[®] Plus

Mechanical designer **Heavy** (Michael) from our R&D department has been with the company for 15 years. He was responsible for the development of our revolutionary Linear Variable Filter LVF Monochromator™ and all mechanical components of the CLARIOstar^{Plus} microplate reader.

www.bmglabtech.com

30 YEARS
BMG LABTECH

BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Förderung kompakt

» Das Bundesministerium für Bildung und Forschung stellt 150 Millionen Euro für ein Netzwerk der Universitätsmedizin zur Verfügung, das die deutschen Universitätskliniken und außeruniversitären Forschungseinrichtungen miteinander verbinden soll. Die Koordination möchte die Charité – Universitätsmedizin Berlin übernehmen – allen voran Charité-Vorstandsvorsitzender **Heyo Kroemer** und Virologie-Institutsdirektor **Christian Drosten**, welche die Initiative ins Leben gerufen haben. Auf dem Plan steht außerdem die Gründung einer Nationalen Taskforce, die die Steuerung und Abstimmung zwischen Universitätsmedizin und Politik gewährleisten soll.

» 900.000 Euro gehen in die Erforschung von Zoonosen, also Infektionskrankheiten, die von Tier zu Mensch und andersherum übertragen werden. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert mit der Summe Projekte an den folgenden Standorten: Westfälische Wilhelms-Universität Münster (WWU) sowie das dort ansässige Universitätsklinikum (UKM), Friedrich-Loeffler-Institut in Greifswald/Insel Riems, Berliner Charité und Freie Universität Berlin. Mit einem Teil der Fördersumme möchte zum Beispiel ein interdisziplinäres Forscherteam um **Stephan Ludwig** von der WWU und UKM eine Software weiterentwickeln, mit der konkrete Erreger- und validierte Ausbreitungsszenarien simuliert werden können. Die aktuellen Daten der SARS-CoV-2-Pandemie haben sie dabei im Blick. Die Förderungs-Laufzeit beträgt drei Jahre.

» Wie finden Ameisen eigentlich in ihren Bau zurück, wenn sie von der Futtersuche heimkehren? Die Wüstenameisen-Art *Cataglyphis nodus* zumindest nutzt dafür das Magnetfeld der Erde. Den Beweis lieferte ein Team um **Pauline Fleischmann** von der Julius-Maximilians-Universität Würzburg bei Experimenten in Griechenland. Doch die genaue Funktionsweise des Magnetsinns bleibt ein Rätsel. Die Zoologin vermutet, die Ameisen können mit ihren Antennen die Magnetfelder wahrnehmen. Um der Hypothese auf den Grund zu gehen, unterstützt die Klaus-Tschira-Stiftung Fleischmanns Forschung mit 80.000 Euro über zwei Jahre. -JM-

Frisch gepreist

Karl-Freudenberg-Preis & Otto-Hahn-Medaille

Was die Klimakrise anrichtet

Der gebürtige Spanier **Moises Exposito-Alonso** kann sich vor Auszeichnungen kaum retten. Nun kommen auch noch der Karl-Freudenberg-Preis der Heidelberger Akademie der Wissenschaften sowie die Otto-Hahn-Medaille der Max-Planck-Gesellschaft hinzu. Die Auszeichnungen sind mit 100.000 Euro sowie 7.500 Euro dotiert und gehen aus gutem Grund an Exposito-Alonso: Der Evolutionsgenetiker untersucht mithilfe von *Arabidopsis*, ob und wie gut sich Pflanzen auf die Veränderungen des Weltklimas einstellen können – mit Erfolg. 2019 publizierte er die Ergebnisse aus einem groß angelegten Freilandexperiment im Rahmen seiner Dissertation am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen (*Nature* 573: 126-9).

Das Forscherteam um Erstautor Exposito-Alonso und Seniorautor Detlef Weigel maß, wie sich die Niederschlagsmenge bei unterschiedlichen Temperaturbedingungen auf die Fitness von 517 *Arabidopsis*-Linien auswirkte, die in Spanien und Deutschland gepflanzt wurden. Die Ergebnisse erlaubten den Forschern folgende Vorhersage: Mit häufigeren Dürren und steigenden Temperaturen nimmt in Europa die gerichtete natürliche Selektion zu, die sich vom südlichen Ende Europas nach Nor-



Moises Exposito-Alonso hat allen Grund zur Freude: Gleich zwei Preise flattern in sein Labor. Foto: Moilab

den bewegt und viele einheimische *A.thaliana*-Populationen einem evolutionären Risiko aussetzt.

Exposito-Alonsos Umweltforschung geht mittlerweile an der *Carnegie Institution of Science* der Stanford-Universität in Kalifornien weiter, wo er seine eigene Arbeitsgruppe leitet.

Communicator-Preis

Angeln und Pandemie

Wissenschaftskommunikation bekommt einen immer höheren Stellenwert. Deshalb verleihen die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft jährlich den *Communicator*-Preis. Dieses Mal geht die mit 50.000 Euro dotierte Auszeichnung an **Robert Arlinghaus**, Professor für Integratives Fischereimanagement an



Der Communicator-Sonderpreis wird wohl nicht die letzte Auszeichnung für Christian Drosten sein. Foto: Peitz/Charité

der Humboldt-Universität zu Berlin und Arbeitsgruppenleiter am Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei. Dabei überzeugte Arlinghaus die Preisjury vor allem mit seiner Fülle an Kommunikationsformaten, darunter Comics, Podcasts und vieles mehr, in denen er die Angelfischerei thematisiert. Damit erreichte er nicht nur die allgemeine Öffentlichkeit, sondern auch Naturschützer, Gewässernutzer und politische Entscheider und leistete damit einen wichtigen Teil zum Umweltschutz sowie zur Nachhaltigkeit.

Aufgrund der aktuellen Krise hat die DFG einen einmaligen „Sonderpreis für herausragende Kommunikation der Wissenschaft in der COVID-19-Pandemie“ eingerichtet. Preisträger ist der Virologe **Christian Drosten** von der Berliner Charité. Auch er bekommt das volle Preisgeld. Juliet Merz

Frisch gepreist

Eppendorf Award for Young European Investigators

Zelluläres Aufnahmegerät

Das Life-Science-Unternehmen Eppendorf vergibt zum 25. Mal den *Eppendorf Award for Young European Investigators*. Diesjähriger Preisträger ist **Randall Platt**, der seit 2016 als *Assistant Professor of Biological Engineering* am Baseler Standort der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich arbeitet. Platt erhält die mit 20.000 Euro dotierte Auszeichnung für „die Entwicklung einer Methode, mit der Verläufe von Genexpressionen mithilfe eines CRISPR-Cas-Systems aufgezeichnet werden“, heißt es in der Pressemitteilung. Die Rede ist von Record-seq (*Nat. Protoc.* 15: 51339). Mit der Technologie möchte das Schweizer Team eine Hürde überwinden, die Transkriptom-Forscher schon seit Jahren bremst: Denn RNA-Transkripte einer Zelle können zwar analysiert werden, die Ergebnisse zeigen jedoch nur eine Momentaufnahme.

Record-seq fußt auf einem Cas1-Cas2-Komplex, der sich von einem CRISPR-System des kommensalen Darm-Bakteriums *Fuscatenibacter saccharivorans* ableitet. Der Vorteil des Komplexes: Er ist natürlicherweise mit einer Reversen Transkriptase verknüpft. Bei Record-seq schnappt sich der Komplex intrazelluläre Einzelstrang-RNA, baut sie in ein CRISPR-Array ein und schreibt das eingebaute Stück mithilfe der Reversen Transkriptase um – vermutlich, denn was im Detail passiert, wissen die Forscher noch nicht genau.

Hauptsache die Methode funktioniert – und das tut sie. Das Ergebnis ist nämlich eine dauerhafte Speicherung von Transkriptionsereignissen in Form von Plasmid-DNA. Besonders praktisch: Der Einbau der RNA-Stücke in die CRISPR-Arrays läuft nicht willkürlich ab, sondern chronologisch. Die Plasmide müssen anschließend „nur noch“ extrahiert und die CRISPR-Arrays amplifiziert werden. Das dafür entwickelte Protokoll nennen die Autoren SENECA, von *Selective Amplifica-*

tion of Expanded CRISPR Arrays. Ein *Deep Sequencing* ermöglicht zum Schluss die Rekonstruktion der Transkriptionsgeschichte.

Bisher konnten Platt und seinen Kollegen die Technologie erfolgreich in mehrere *E.-coli*-Stämme einbauen. Die Autoren gehen

davon aus, dass Record-seq auch in anderen Bakterien funktioniert. Allerdings räumen sie ein, dass der Cas1-Cas2-Komplex nur unter sehr speziellen Bedingungen zu funktionieren scheint. Bleibt abzuwarten, in welchen Zelltyp Record-seq als nächstes Einzug hält. JM

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

DYNEO™
Dynamisch. Intuitiv.
-50 °C ... +200 °C

www.julabo.com

SARS-CoV-2: Antikörperjagd unter Zeitdruck

Corona-Antikörper: Wie kann man sie nachweisen? Wie kommen wir möglichst schnell zu zuverlässigen Antikörpertests? Und könnten die Antikörper von Genesenen beim Heilen Infizierter helfen?

Wir brauchen mehr Tests! Täglich lesen und hören wir im Zusammenhang mit der aktuellen Corona-Pandemie diese Forderung. So erhofft man sich beispielsweise, über den Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischem Immunglobulin G (IgG) jene Dunkelziffer in der Bevölkerung besser abschätzen zu können, die bereits mit dem Virus infiziert war. Wer mit solch einem Test gar als immun überführt ist, muss sich wohl vorerst nicht vor einer Neuinfektion fürchten – und kann somit auch keine anderen Menschen anstecken. Außerdem könnte man durch flächendeckende Screenings besser entscheiden, welche Beschränkungen des öffentlichen Lebens sich in welchen Regionen wieder lockern lassen.

Die voreilige Einführung neuer Tests hat aber auch ihre Tücken, gerade wenn man noch nicht viel über einen neuen Erreger weiß. So warnt etwa Hartmut Hengel, Leiter des Instituts für Virologie der Uniklinik Freiburg, vor den vielen Antikörpertests, die jetzt „wie Pilze aus dem Boden schießen“ und wohl in den

meisten Fällen nicht validiert seien. „Ich will nicht von konkreten Produkten oder Herstellern sprechen, denn das kann ich gar nicht beurteilen“, betont er. „Ich stelle nur fest, dass es in Deutschland eine völlig unzureichende Validierungspflicht für solche Assays gibt.“

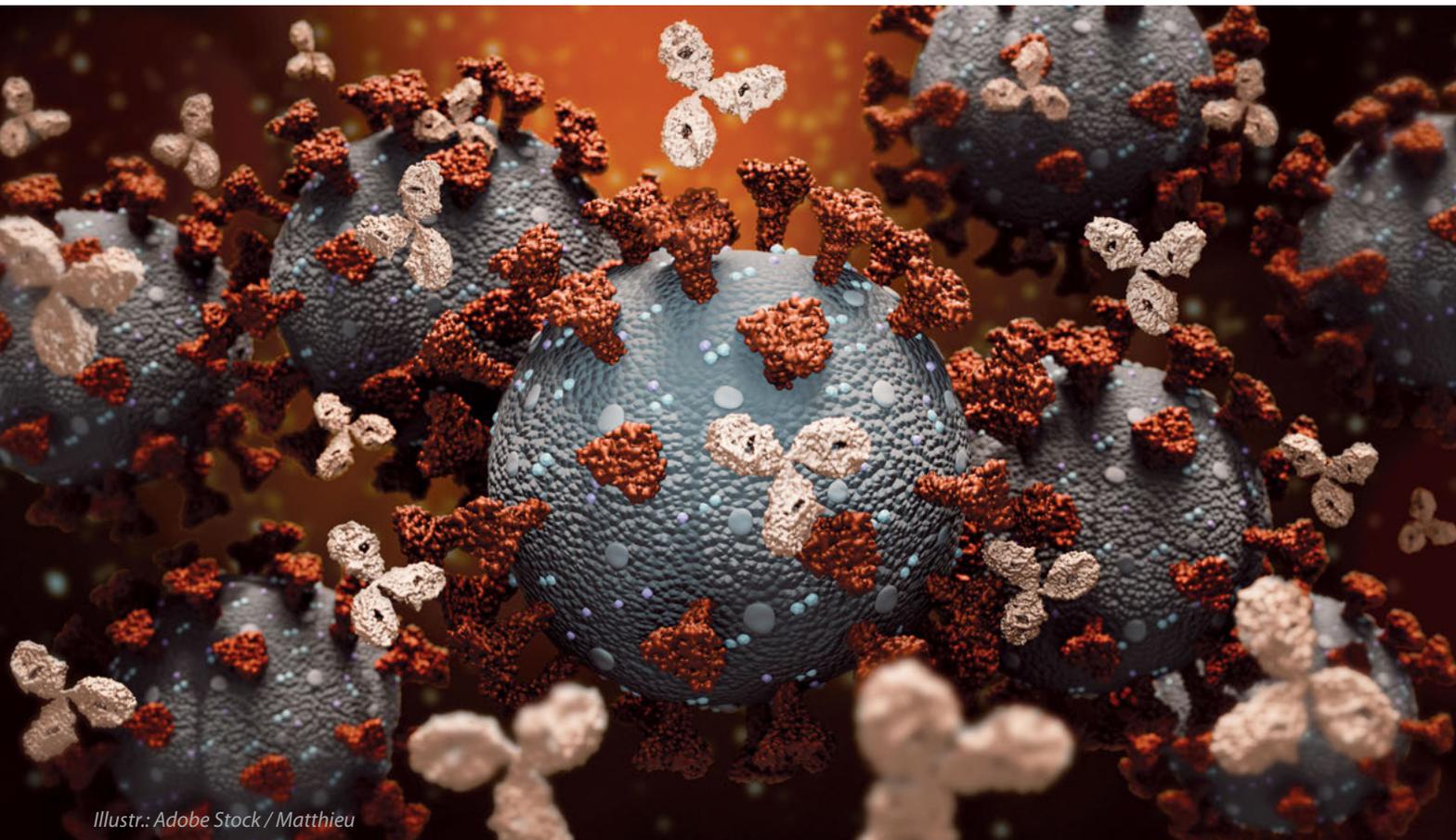
Hengel sieht hier eine regulatorische Lücke, die es Herstellern ermögliche, auch unzureichende Produkte auf den Markt zu bringen. „Ursprünglich hat das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland solche Tests zugelassen“, blickt Hengel zurück. „Das wurde aber abgeschafft, so dass jetzt nur noch die eigentlich völlig unzureichende CE-Zertifizierung notwendig ist.“

Insbesondere relativ günstige und für jedermann verfügbare „Schnelltests“ könnten eine Zuverlässigkeit suggerieren, die überhaupt nicht gegeben ist. So mag ein Teststreifen oder auch ein aufwendiges Laborverfahren wie der ELISA durchaus sicher nachweisen, dass im Serum ein Antikörper vorhanden ist, der an ein SARS-CoV-2-Antigen bindet. Idealerweise

wird man mit solch einem Test auch zeigen, dass es sich um IgGs handelt, wie sie für die adaptive Immunantwort und das Immungedächtnis typisch sind. Doch heißt das, dass die getestete Person wirklich schon COVID-19 durchgemacht hat? Und dass sie immun ist gegen eine erneute Infektion mit dem Virus?

„Falsch-positive Ergebnisse können fatal sein“

Bei den Schlussfolgerungen sei nämlich Vorsicht geboten, weiß Hengel. „Das beginnt damit, dass natürlich auch andere, harmlosere Coronaviren in der menschlichen Population zirkulieren.“ Vier endemische humane Coronaviren sind bekannt, die für rund fünf bis fünfzehn Prozent der Erkältungskrankheiten verantwortlich sind. Auch hier sind seltene schwerere Verläufe denkbar, doch in der Bevölkerung gibt es eine Grundimmunität, die eine schlagartige Ausbreitung wie bei einer Pandemie verhindert. „Allerdings kann es na-



Illustr.: Adobe Stock / Matthieu

türlich Kreuzreaktivitäten zwischen diesen Coronaviren und SARS-CoV-2 geben“, so Hengel. Je nach dem, welches virale Protein der Test als Antigen verwendet oder welcher Abschnitt eines Virusproteins den Antikörpern präsentiert wird, könnten auch IgGs eingefangen werden, die gegen eines der endemischen Coronaviren gebildet wurden.

„Solche falsch-positiven Ergebnisse können fatal sein, daher finde ich die klinische Anwendung und die Werbung für solche Tests ethisch und ärztlich nicht vertretbar“, ärgert sich Hengel. „Stellen Sie sich vor, eine getestete Person arbeitet in einer Klinik oder einem Altenheim und geht nach einem falsch-positiven Testergebnis davon aus, gegen SARS-CoV-2 immun zu sein!“ Demnach gehören zu einer Validierung idealerweise auch Kontrollen mit Seren, die positiv auf Antigene anderer Coronaviren reagieren. Beim SARS-CoV-2-Test müssen diese Kontrollseren zu einem Negativresultat führen, falls der Test wirklich spezifisch ist.

Doch selbst das Aufspüren von spezifischen IgGs gegen SARS-CoV-2 ist genau genommen noch kein Nachweis für eine Immunität. „Der solide Labormediziner wird Ihnen dann lediglich bestätigen, dass er reaktive Antikörper gemessen hat“, so Hengel zur korrekten Interpretation des Testergebnisses. Zeigen müsse man nämlich erst noch, dass diese IgGs auch als neutralisierende Antikörper wirken und Neuinfektionen verhindern. „Die einzige wirklich verlässliche Kontrolle hierzu ist der Plaque-Neutralisationstest.“

Bei einem Plaque-Neutralisationstest lässt man menschliche Zellen auf einem Medium wachsen und infiziert sie mit dem Virus. Dort, wo die Infektion erfolgreich ist, repliziert das Virus, steckt benachbarte Zellen an und erzeugt auf diese Weise Plaques. Neutralisierende Antikörper sollten aber Virusinfektionen verhindern und damit die Anzahl der Plaques verringern. Man müsste also sicherstellen, dass Antikörper, die ein Nachweistest „einfängt“, auch in diesem Neutralisationstest eine Wirkung erzielen – erst dann weiß man um die Immunität des getesteten Probanden.

Bitte validieren!

„Das wäre der Goldstandard, allerdings brauchen Sie dafür ein Hochsicherheitslabor der Stufe 3“, ergänzt Hengel – und spricht von einem großen Aufwand, weil man auch ausreichend viele Seren testen müsse. Zum Beispiel auch „Problem-Seren“ – etwa von Schwangeren oder von Menschen mit Autoimmunerkrankungen –, die laut Hengel häufig falsch-positive Reaktionen zeigen. „Ich frage mich, wie all die Testhersteller das in der kurzen Zeit gemacht haben wollen!“

Tatsächlich lesen sich einige Produktbeschreibungen so, als seien sorgfältige Validierungen nicht durchgeführt worden. So bewirbt zum Beispiel ein Anbieter seinen Test mit dem Hinweis, dass keine Kreuzreaktivität bestehe mit Antikörpern gegen Influenza A und B, Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Adenovirus, Syphilis, *Helicobacter pylori*, ein Hepatitis-B-Oberflächenantigen, HIV oder Hepatitis-C-Viren – was zunächst eine hohe Spezifität suggeriert. Doch von den anderen Coronaviren fällt im Werbetext kein Wort. Genau die sind aber besonders kritisch als Verursacher falsch-positiver Ergebnisse.

Eigentlich müssten an solche Antikörpertests dieselben Anforderungen gestellt werden wie an alle Medizinprodukte, wie zum Beispiel an ein Medikament oder einen Impfstoff, findet Hengel. „Natürlich werden sich die fehlerhaften Tests mit der Zeit disqualifizieren, aber die Reihenfolge ist verkehrt: Man sollte erst validieren und die Tests erst anschließend zulassen.“

Auch Daniela Gründken kennt diese Kritik an Antikörpertests. Sie ist Produktmanagerin für *In-vitro*-Diagnostik beim Medizintechnischen Großhandel Servoprax in Wesel und dort auch für den Vertrieb eines Schnelltests auf Antikörper gegen das neue Coronavirus zuständig. Innerhalb von zehn Minuten soll der entsprechende Teststreifen, der nach dem *Lateral-Flow*-Prinzip funktioniert, anzeigen, ob man Immunglobulin M (IgM) oder IgG gegen SARS-CoV-2 im Blut hat. Hierzu gibt man einen Blutropfen und anschließend etwas Pufferlösung auf eine Testkassette. Produziert wird der unter dem Namen „Cleartest Corona 2019-nCoV IgG/IgM“ angebotene Schnelltest von der Weimarer Diagnostikfirma Senova.

Dass ein neu entwickelter Test im Allgemeinen oft noch verbesserungsfähig ist, streitet Gründken nicht ab. Doch sie ärgert sich darüber, dass zum Teil der Glaube bestehe, jeder könne einen Antikörpertest ohne jede Prüfung auf den Markt bringen. „Um einen Test zuzulassen und überhaupt in den Vertrieb nehmen zu können, muss man natürlich eine Validierung machen“, sagt sie. Dazu gehören auch Tests gegen etablierte Referenzmethoden.

Problematisch findet Gründken, dass die Schnelltests gern mit einem „Schwangerschaftstest“ verglichen werden, denn solche Tests gebe es ja schließlich schon viele Jahrzehnte. „Aber wenn wir es wie jetzt mit einem neuen Keim zu tun haben, können wir natürlich nicht auf dreißig Jahre Erfahrung zurückblicken“, fährt Gründken fort. „Deswegen finde ich diese Aussage schwach.“

Den eigenen aktuellen Antikörpertest habe man gegen den PCR-Nachweis auf SARS-CoV-2 validiert, denn der sei bis vor kurzem die einzig geeignete verfügbare Methode ge-

wesen. Außerdem seien Kreuzreaktionen gegen andere Antigene ausgeschlossen worden. Verwechslungsgefahr zu anderen Coronaviren bestehe derzeit nicht. „Das ist ein Reagenz speziell für COVID-19“, versichert Gründken.

Man müsse solch einen Antikörpertest aber dennoch auch weiterhin Qualitätskontrollen unterziehen. „Wir gehen davon aus, dass sich das Virus im Laufe der Zeit verändert“, meint Gründken hierzu. „Deshalb lassen wir die Chargen auch immer wieder gegen aktuelles Probenmaterial testen.“ Dazu arbeitet Servoprax mit dem Leibniz-Institut für Photonische Technologien in Jena zusammen. „Die Arbeitsgruppe von Ralf Ehrlich kontrolliert dort regelmäßig die Chargen, die wir hinschicken.“

Wissen, was man testet

Gründken weist darauf hin, dass grundsätzlich jeder Test seine Schwächen habe und potenziell falsche Ergebnisse liefern könne. Auch der eigentlich sensible PCR-Nachweis von Virus-RNA, von dem Fälle bekannt sind, dass er bei demselben Patienten abwechselnd positive und negative Resultate geliefert hat. Hier ist unter anderem die Art der Probenentnahme ein kritischer Schritt, und außerdem variiert auch der Ort der höchsten Virenlast im zeitlichen Verlauf der Infektion: Anfangs repliziert SARS-CoV-2 im Rachen, später vor allem in der Lunge.

Ebenso braucht es beim Nachweis von Antikörpern ein Hintergrundwissen, um Ergebnisse sinnvoll interpretieren zu können. So werden IgMs normalerweise während der Infektion früher gebildet als IgGs. „Aber auch da sehen wir Schwankungen“, berichtet Gründken. So gebe es einzelne Patienten, die bereits nach zwei Wochen IgGs gegen Corona zeigen – bei anderen hingegen sind diese erst nach vier Wochen oder gar nicht messbar, obwohl der PCR-Test positiv war.

Gründken stellt deshalb klar, dass der Test ausschließlich für professionelle Anwender wie Ärzte oder Apotheker gedacht ist. „Endverbraucher dürfen den Test gar nicht kaufen, weil er dafür nicht zugelassen ist.“

Was ein *In-vitro*-Diagnostikum wirklich leisten kann und wie zuverlässig ein Test ist, könne man zudem den Leistungsdaten entnehmen. Beim „Cleartest Corona 2019-nCoV IgG/IgM“ besteht demnach gegen IgG eine relative Sensitivität von 100 Prozent und eine relative Spezifität von 98 Prozent. Falsch-positive Resultate sind laut diesen Daten also möglich. Kreuzreaktionen gegen diverse Viren wie Influenza oder Hepatitis sowie einige Bakterien seien nicht festgestellt worden, Kontrollen zur Kreuzreaktivität gegenüber anderen Coronaviren sind aber auch in dieser Produktbeschreibung nicht explizit erwähnt.

Über das Corona-Antigen, das in diesem Test zum Einsatz kommt, erfährt der Anwender leider nichts. „Das sind Interna, über die ich Ihnen nichts sagen kann“, bedauert Gründken.

Insofern sind alle Tests derzeit mit ihren Stärken und Schwächen zu sehen: ELISA-Verfahren eignen sich zum Quantifizieren, sind aber aufwändig, während die Schnelltests im Streifenformat eine qualitative Antwort geben. Im Einzelfall ist eine Immunität, wie erwähnt, ohnehin nur über einen individuellen Neutralisationstest sicher beweisbar. Bei groß angelegten Screenings ist das nicht realisierbar.

Nach derzeitigem Kenntnisstand sollte man Schutzmaßnahmen also nicht leichtfer-



(doi: 10.1101/2020.03.30.20047365). Die Titer der neutralisierenden Antikörper waren höher bei Patienten im mittleren und im hohen Alter, bei zehn der Probanden hingegen blieben die IgG-Titer unterhalb der Nachweisgrenze. Bedeutet das, dass ihnen eine Immunität fehlt? Oder konnte deren Immunsystem das Virus anders abwehren? Die Autoren regen an, das Wechselspiel zwischen Virus und Immunantwort genau unter die Lupe zu nehmen, um auch etwas für die Entwicklung effektiver Coronavirus-Impfstoffe zu lernen.

Allgemein geht man derzeit jedoch davon aus, dass die meisten Patienten nach einer überstandenen COVID-19-Erkrankung im-

„Ich will nicht von konkreten Produkten oder Herstellern sprechen, denn das kann ich gar nicht beurteilen. Ich stelle nur fest, dass es in Deutschland eine völlig unzureichende Validierungspflicht für solche Assays gibt.“

Hartmut Hengel, Leiter des Instituts für Virologie der Uniklinik Freiburg, über die vielen Antikörpertests, die jetzt „wie Pilze aus dem Boden schießen“.

Foto: Uniklinik Freiburg

g vernachlässigen, gerade wenn man mit Risikogruppen zu tun hat. Helfen können solche Schnelltests aber möglicherweise, um einen Überblick über den Anteil derjenigen in bestimmten Bevölkerungsgruppen zu bekommen, die bereits eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht haben – vor allem jetzt in Zeiten knapper Ressourcen, wo aufwändige Tests wie PCR oder ELISA nicht flächendeckend zum Einsatz kommen können.

Kompliziertes Immunsystem

Wann COVID-19-Patienten welche Antikörper bilden und wie das Immunsystem mit dem Virus umgeht, wird derzeit noch erforscht und in der Fachwelt diskutiert. In der Regel kommt es aber wohl schon nach rund zwei Wochen zu einer Serokonversion, bei der infizierte spezifische IgGs gegen SARS-CoV-2 bilden. Es gibt aber auch Ausnahmen. In einem im April auf *medRxiv* hochgeladenen *Preprint* berichten etwa Fan Wu und seine chinesischen Kollegen über 175 COVID-19-Patienten, die milde Verläufe der Erkrankung gezeigt hatten

mun sind gegen eine Neuinfektion mit SARS-CoV-2 – zumindest für einige Monate oder Jahre. Damit tragen diese Menschen möglicherweise ein wertvolles Therapeutikum in ihrem Blutplasma: Die neutralisierenden Antikörper gegen die neuen Coronaviren.

Aus diesem Grund laufen gerade zahlreiche Projekte zum Einsatz solcher Rekonvaleszenten-Plasmen an. Einzelfallberichte aus China lassen hoffen, dass sich der Krankheitsverlauf durch Gabe dieser Plasma-Präparate positiv beeinflussen lässt. So gab eine Forschergruppe im März bekannt, dass sich der Zustand fünf schwer erkrankter Patienten verbesserte, nachdem Spender-Antikörper von Genesenen verabreicht worden waren (*JAMA*, doi: 10.1001/jama.2020.4783).

Ein anderes chinesisches Team hat in einer Pilotstudie Ähnliches vorab bekanntgegeben: Zehn COVID-19-Patienten, ebenfalls mit schweren Verläufen, hatten sich nach der Behandlung mit Rekonvaleszenten-Plasmen erholt. Wie die Autoren angeben, haben sie als Kontrolle rückblickend zufällig zehn COVID-19-Patienten ausgewählt, die

in denselben Kliniken lagen, jedoch kein Plasma erhielten. Aus dieser „Kontrollgruppe“ waren drei verstorben (*medRxiv*, doi: 10.1101/2020.03.16.20036145).

Wertvolles Plasma

Für sich genommen sind solche Ergebnisse natürlich noch nicht aussagekräftig – und Placebo-kontrollierte Studien mit Menschen in einem lebensgefährlichen Zustand verbieten sich ohnehin. Trotzdem scheint es zumindest plausibel, dass eine Gabe neutralisierender Antikörper die weitere Virusausbreitung im Organismus verhindern kann.

Auch in Europa werden deshalb Untersuchungen hierzu ins Leben gerufen. In Deutschland zum Beispiel hat das Paul-Ehrlich-Institut im April eine entsprechende klinische Phase-2-Studie genehmigt und hierzu Richtlinien und Empfehlungen bekanntgegeben. Welche Institute und Kliniken am Projekt mitwirken, darüber will das Paul-Ehrlich-Institut aktuell keine Angaben machen. Es gehe aber darum, festzustellen, ob die Therapie Auswirkungen auf die betreffende Erkrankung habe, teilt uns die Pressestelle per E-Mail mit. „Darüber hinaus sollen erste Erkenntnisse gesammelt werden, um den optimalen Dosisbereich zu bestimmen“, heißt es weiter. In die Studie einbezogen werden nur „schwersterkrankte COVID-19 Patienten“.

Auch die Nachbarn in Österreich nehmen das Plasma genesener COVID-19-Patienten unter die Lupe. Zum Beispiel Thomas Kreil, Leiter der globalen Pathogensicherheit beim Pharmakonzern Takeda in Wien. „Wir produzieren schon seit 15 Jahren Antikörperkonzentrate“, erklärt Kreil. Bislang werden diese für Patienten mit Immunschwächen oder mit Autoimmunbeschwerden hergestellt. Jetzt soll Spenderplasma auch gegen das neue Coronavirus zum Einsatz kommen, wofür Kreil aktuell möglichst viele Spender sucht, die die Infektion nachweislich durchgemacht haben. „Die können sich bei einem Plasmaspende-Zentrum melden – davon betreiben wir mittlerweile zwölf in Österreich.“

Kreil zeigt sich optimistisch, mit Hilfe von Rekonvaleszenten-Plasma COVID-19-Erkrankten helfen zu können – und erklärt, dass so bereits gegen das verwandte MERS-Virus Erfolge erzielt worden seien. Dazu gebe es zuverlässige Daten aus Asien. „Den Hauptvorteil haben diejenigen, bei denen das Virus noch in der Zirkulation ist und die noch keine eigenen Antikörper gebildet haben.“ Weniger von der Gabe neutralisierender Antikörper profitieren würden wohl jene schwer erkrankten COVID-19-Patienten, die bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung stecken. Das Virus hat dann ja bereits Zellen in-

fiziert und sich in der Lunge ausgebreitet. Die Stärke der Antikörper läge aber gerade darin, eine Infektion und Verbreitung im Körper zu verhindern.

Plattform besteht schon

„Das ist auch der Grund, warum wir primär auf Patienten schauen wollen, die gerade intensivstationspflichtig werden und nicht bereits ein langes Leiden auf der Intensivstation hinter sich haben“, erklärt Kreil – und geht davon aus, dass in dieser Gruppe der größte klinische Nutzen erzielt werde.

Vorstellen kann er sich darüber hinaus die präventive Gabe solcher Antikörper. „Denken Sie an Hochrisiko-Berufsgruppen wie ärztliches Personal in Quarantänestationen“, nennt Kreil ein Beispiel für solch eine Passivimpfung. „Wir wissen nämlich, dass diese Antikörper eine Halbwertszeit von drei Wochen haben, sodass man bei der entsprechenden Dosierung vermutlich einen Schutz von bis zu sechs Wochen erreichen könnte“, schätzt Kreil. „Das ist derzeit aber nicht unsere erste Priorität.“

Zu beweisen gelte allein die klinische Wirksamkeit, nicht die Sicherheit der Plasma-Präparate – denn Takeda verwendet die gleiche Plattform wie für die anderen, bereits zugelassenen Immunglobulin-Konzentrate. „Das ist der Vorteil, warum wir auch so schnell in der klinischen Evaluierung sein können: Weil die Sicherheit dieser Präparate allen Behördenvertretern rund um die Welt schon seit über 15 Jahren bekannt ist.“ Sicherstellen möchte Kreil aber, dass aus dem Spenderplasma wirklich Immunglobuline isoliert werden, die das Virus an einer Infektion hindern können. Deswegen kommt auch in Wien vorab ein Neutralisationstest an Zellen zum Einsatz, erklärt Kreil. „Das ist ein funktioneller Test, mit dem jede Spende auf neutralisierende Antikörper getestet wird.“

Kreil hofft, dass Takeda Rekonvaleszenten-Plasma gegen SARS-CoV-2 noch in diesem Jahr weitflächig auf dem Markt verfügbar machen kann. „Wir haben mittlerweile genug Plasma gesammelt, um den ersten Lauf in einem kleinen Maßstab durchführen zu können“, gibt Kreil einen Ausblick. Dann stünde

ein erstes Antikörper-Konzentrat für eine klinische Erprobung zur Verfügung.

Auf den *Preprint*-Servern erscheinen täglich neue Ergebnisse zu SARS-CoV-2 – auch zum Infektionsmechanismus, den Immunantworten sowie dem diagnostischen und therapeutischen Einsatz von Antikörpern oder Virusproteinen. Weil all diese Ergebnisse noch keinem *Peer-Review*-Prozess unterzogen sind, dürfte sich erst in den nächsten Monaten herauskristalisieren, welche Daten sich als valide und replizierbar erweisen. Und ebenso müs-

sen wir bei den Antikörpertests mit Unsicherheiten leben. Nicht nur, weil die Tests gegebenenfalls noch optimiert werden müssen, sondern auch, weil wir noch nicht genau wissen, welche Immunglobuline bei welchen Patientengruppen zu welchem Zeitpunkt gebildet werden – und wie diese Antikörper mit dem Virus interagieren. Beim Wettlauf gegen COVID-19 brauchen wir also eine gewisse Geduld, um nicht voreilig die falschen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen zu ziehen.

Mario Rembold



New SARS-CoV-2
PepTivator®
Peptide Pools!

Researching COVID-19?

Miltenyi Biotec stands committed to help: Find resources for your work on viral infections ranging from technical solutions to cell-specific products and applications at www.miltenyibiotec.com/SARS-CoV-2-research

For COVID-19 researchers working with virus-specific T cells, we developed SARS-CoV-2-specific peptide pools. Find out more!

► miltenyibiotec.com/SARS-CoV-2-PepTivators

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG

Friedrich-Ebert-Straße 68 | 51429 Bergisch Gladbach | Germany
Phone +49 2204 8306-0 | Fax +49 2204 85197 | macs@miltenyibiotec.de
www.miltenyibiotec.com

Miltenyi Biotec provides products and services worldwide.
Visit www.miltenyibiotec.com/local to find your nearest Miltenyi Biotec contact.

Unless otherwise specifically indicated, Miltenyi Biotec products and services are for research use only and not for therapeutic or diagnostic use. MACS, the Miltenyi Biotec logo, and PepTivator are registered trademarks or trademarks of Miltenyi Biotec and/or its affiliates in various countries worldwide.

Copyright © 2020 Miltenyi Biotec and/or its affiliates. All rights reserved.



Miltenyi Biotec

Die ersten Schritte

In Deutschland, Österreich und der Schweiz arbeiten Forschungseinrichtungen im März 2020 im Notfallbetrieb, stellen Ressourcen bereit oder forschen selbst an SARS-CoV-2 und leisten damit ihren individuellen Beitrag zum Kampf gegen das Coronavirus. Eine Momentaufnahme von den Anfängen der Pandemie.



Keiner da? Im März sind die Labore teils komplett leer gefegt – nur ein Notfalldienst schnuppert mal rein.

Foto: iStock/Wavebreakmedia

Es klickt leise, als Ada Cavalcanti den rot leuchtenden Knopf der Mehrfachsteckdose hinter dem Fluoreszenz-Mikroskop drückt und damit die Stromzufuhr abstellt. Es ist das letzte Gerät, welches die Biophysikerin an diesem Tag ausschaltet. Es ist der 17. März 2020. Das Max-Planck-Institut (MPI) für medizinische Forschung in Heidelberg bereitet den kompletten *Shutdown* vor. Zwei Mitarbeiter sind auf SARS-CoV-2 positiv getestet worden.

Cavalcanti ist Arbeitsgruppenleiterin in der Abteilung Zelluläre Biophysik von Joachim Spatz. Als gebürtige Italienerin hat sie die Situation in Deutschland mit böser Vorahnung begleitet. Nun steht sie im Mikroskopieraum und schaltet das Licht aus. „Sei nicht traurig“, versucht eine Kollegin die Stimmung aufzuheitern. „Stell dir einfach vor, es ist kurz vor Weihnachten und wir bereiten das Labor auf die Feiertage vor.“ Aber es ist nicht Weihnachten. Die Welt befindet sich im Ausnahmezustand.

Das MPI für medizinische Forschung in Heidelberg und das MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden gehören zu den ersten Forschungseinrichtungen in Deutschland, die Mitte März ihre Institute komplett schließen. Gearbeitet wird vollständig virtuell, ein Notbetrieb kümmert sich um essenzielle Aufgaben. „Etwa dreimal die Woche schaut ein Mitarbeiter in unserem Labor am MPI in Heidelberg vorbei und sieht nach dem Rechten“, berichtet Cavalcanti über die Arbeit des von der Abteilung organisierten *Emergency Staff*. „Für

die Zellkultur haben wir beispielsweise Kühlgeräte, bei denen geprüft werden muss, ob sie noch ausreichend flüssigen Stickstoff haben.“

Cavalcanti und ihre Kollegen am Heidelberger MPI erhalten am Abend vor dem 17. März von der Institutsleitung eine Ankündigung per E-Mail für den *Shutdown*. „Wir haben so weit wie möglich versucht, Experimente abzuschließen oder die Zellkulturen einzufrieren“, berichtet die Biophysikerin. „Die Zeit war leider zu kurz, sodass wir ein paar Projekte abbrechen und Zellen wegschmeißen mussten. Aber wir haben versucht zu retten, was zu retten war.“

In letzter Minute

Das Dresdener MPI ist im März ebenfalls für zwei Wochen komplett geschlossen. Auch hier organisiert eine zentrale *Task Force* bestehend aus 18 Mitarbeitern den Notfalldienst. Sie rekrutieren gegebenenfalls zusätzlich Mitarbeiter, die sich um die Kernaufgaben am Institut kümmern – aber nur unter strengen Abstandsregelungen und mit limitierter Personenanzahl im Gebäude. „Die Max-Planck-Gesellschaft hatte schon Anfang März den Mitarbeitern an den Instituten nahegelegt, sie sollten ihre Arbeit wenn möglich im Homeoffice erledigen“, berichtet die leitende Pressesprecherin der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) Christina Beck.

Anfang April sind dann in ganz Deutschland, Österreich und der Schweiz die Forschungseinrichtungen in ihrem Forschungs-

betrieb eingeschränkt. Die Helmholtz-Gemeinschaft unterscheidet auf ihrer Homepage zwischen drei Arbeitsmodi: Normal-, Basis- oder Minimal-/Notfallbetrieb. Im Normal-, also üblichen Vollbetrieb befindet sich zu diesem Zeitpunkt niemand. Viele Institute arbeiten noch im Basisbetrieb. Die Mitarbeiter sitzen vermehrt im Homeoffice, der Umfang der Forschungsarbeit ist reduziert, es dürfen sich in den Gebäuden, Labors und Büros nicht zu viele Personen auf einmal aufhalten, teilweise nur ein bis zwei Mitarbeiter pro Raum, und sie müssen einen Mindestabstand von zwei Metern einhalten.

Das Leibniz-Institut Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig ergreift im März und April Maßnahmen, um den Arbeitsbetrieb nahezu uneingeschränkt am Laufen zu halten – sowohl den Forschungsalltag als auch den Versand von Mikroorganismen und Zellkulturen. „Die DSMZ ist für die mikrobielle Forschung weltweit sozusagen systemrelevant“, begründet Kommunikationsleiter Sven-David Müller den bisherigen Verzicht auf einen *Shutdown*.

Schon frühzeitig formiert sich am Braunschweiger Leibniz-Institut ein Krisenstab und folgt einem institutionellen Pandemie-Notfallplan, der für die Coronakrise aktiviert und angepasst wird. „Wir orientieren uns dabei an den Maßgaben des Robert-Koch-Instituts“, so Müller, der im Krisenstab sitzt. Zu den Maßnahmen gehören etwa vermehrte Beschilderungen im ganzen Gebäude mit Hygienevorschriften, aber

auch die Absage sämtlicher Präsenz-Teamsitzungen oder -Seminare. Von den etwa 200 Beschäftigten befindet sich ein Viertel im Homeoffice; dazu zählen alle, die zur Risikogruppe gehören. „Wir informieren unsere Beschäftigten regelmäßig über den Sachstand, sodass jede und jeder weiß, was er oder sie tun muss oder nicht tun darf.“ Ein Beispiel ist die angepasste Hygieneetikette: Alle Beschäftigten müssen beim Betreten des Hauses ihre Hände desinfizieren und sich umgehend zu ihrem Arbeitsplatz begeben. Dort und noch vor Arbeitsantritt sind die Hände noch einmal gründlich mit Seife zu waschen.

Masken und Schutzkleidung sind Anfang April an der DSMZ noch nicht vorgeschrieben. Abstandsregelungen und Personenanzahlbeschränkungen gelten auch hier. „Außerdem haben wir an den Waschbecken etwa in den Küchen die Stoffhandtücher durch Papiertücher ersetzt sowie Desinfektionsmittel für die Flächendesinfektion bereitgestellt“, gibt Müller weitere Einblicke.

Not macht erfinderisch

An anderen Instituten sollen Schichtbetriebe einen *Shutdown* verhindern, die Mitarbeiter untereinander schützen und die Arbeit vor Ort weiter ermöglichen. MPG-Pressesprecherin Beck verrät beispielsweise: „Besonders die Tierhaltung ist in solchen Zeiten eine Herausforderung. Schon Anfang März haben wir an den MPIs auf Schichtbetrieb umgestellt, sodass wir quasi immer ein Back-up-Team parat haben.“ Aber nicht nur die Tierhaltung ist pflegeintensiv: Auch Gewächshäuser können nicht tageweise oder wochenlang brachliegen. Am MPI für molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm beispielsweise wird die Betreuung des Pflanzenanbaus von zwei Teams übernommen, die sich alle 14 Tage abwechseln.

An den Forschungseinrichtungen ist es derweil still geworden. Konferenzen finden ausschließlich virtuell statt. Über Skype, Zoom oder andere Video-Konferenz-Softwares treffen sich die Mitarbeiter zu *Lab Meetings*, *Journal Clubs* oder Einzelgesprächen. Aber auch ganze Institutskonferenzen finden online statt. Am MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden treffen sich zweimal wöchentlich alle Mitarbeiter in einem Zoom-Meeting – das sind über 300 Teilnehmer, wie Betriebsleiter Ivan Baines Ende März auf Anfrage berichtet.

Auch Alexander Stark vom Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien verbringt jetzt viel Zeit mit virtuellen Meetings. Der *Senior Scientist* „trifft“ sich fast an jedem Morgen mit seinen Kollegen oder Arbeitsgruppenmitgliedern, um gemeinsam virtuell einen Kaffee zu trinken. „So können wir uns in dieser schwierigen Zeit regelmäßig besprechen und Feedback bekommen, dass es den einzelnen

Personen in der Situation gut geht.“ Stark und sein Team müssen im März die Labore räumen. „Glücklicherweise hatten wir eine Übergangsphase, in der wir über mehrere Tage noch Laborarbeiten fertigstellen und alles organisieren konnten“, erinnert sich Stark. „Da war ich sehr stolz und happy über die Gruppe: Als klar war, dass uns nur noch ein paar Tage bis zum *Shutdown* blieben, haben alle zusammengearbeitet, damit alle fertig werden konnten, die noch fertig werden mussten.“

Nun arbeitet nahezu jeder Mitarbeiter von Stark im Homeoffice. Das gleiche Bild zeichnet sich in Heidelberg in der Arbeitsgruppe von Biophysikerin Cavalcanti ab: „Viele trösten sich zu Hause mit Paper schreiben, recherchieren oder werten Daten aus“, gibt sie ein paar Beispiele. „Ich habe mir extra ein paar Ordner aus dem Büro mitgenommen, um daheim mehr Zeit zu finden, in Vergessenheit geratene Ideen oder Forschungsprojekte neu zu beleben – aber das funktioniert kaum. Ich bin momentan zu sehr damit beschäftigt, die Arbeit meiner Gruppe zu organisieren und mich aus der Ferne um meine Mitarbeiter zu kümmern.“ Denn obwohl viele Forscher die Zeit zum Auswerten, Schreiben und Recherchieren gerade gut nutzen können, funktioniert das Homeoffice nicht für alle. Cavalcanti: „Viele Erwachsene in ganz Deutschland müssen sich derzeit daheim um ihre Kinder oder Angehörigen kümmern. Außerdem kommt nicht jeder gleich gut mit der sozialen Isolierung zurecht – gerade ausländische Wissenschaftler, deren Familien nicht in Deutschland leben.“

Viele Institute haben aus diesem Grund schnell die unterschiedlichsten Hilfsprogramme auf die Beine gestellt. Neben den regelmäßigen Mitarbeitergesprächen, von denen auch Cavalcanti und Stark berichten, bietet beispielsweise das Helmholtz-Zentrum München seinen Angestellten psychosoziale Beratung in Zeiten von COVID-19 jetzt auch via Video- oder Telefonkonferenz an. Dafür arbeite das Münchener Zentrum mit zwei externen Psychologen zusammen, bestätigt Pressereferentin Verena Schulz. Daneben gibt es am Helmholtz-Zentrum München Online-Coachings zum Thema „Mobiles Arbeiten im Homeoffice“ und die Mitarbeiter erhalten Unterstützung bei der Pflege Angehöriger. Letzteres stand den Beschäftigten auch schon vor Ausbruch der Pandemie zur Verfügung.

Die Einrichtung eines virtuellen Cafés soll vor Vereinsamung schützen und rund um die Uhr können sich Münchener Helmholtz-Angestellte in einen virtuellen Meetingraum einwählen und dort mit Kollegen quatschen.

Aber auch viele andere Forschungseinrichtungen ermöglichen ihren Mitarbeitern entsprechende Angebote. Die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) hat außerdem mithilfe von FAU-Hochschulsport-Leiter Guido



 Celigo®

The virology imager...

- Viral Titer Determination
- Plaque, Foci and Cell Counting
- Cytopathic Effects
- Antibody/Serum Neutralization
- Protein Binding (Inhibition) Assays

... with Celigo full well imaging precision.



See this publication about Celigo's application in SARS-Corona research.

E-mail us to get the poster: virology@cenibra.de

CENIBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche
Tel: +49 5461 7089089
info@cenibra.de
www.cenibra.de

Köstermeyer und seinen Kollegen die Sportkurse des Hochschulsports für Studierende und Beschäftigte online zugänglich gemacht.

Auf der ganzen Welt versuchen Menschen einen Beitrag zur COVID-19-Eindämmung zu leisten. Auch die Forschungseinrichtungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz helfen tatkräftig mit. Neben der Schließung oder Einschränkung nahezu aller Institute und der damit einhergehenden Verhinderung einer weiteren Ausbreitung des Virus stellen Universitäten und Co. Ressourcen für die COVID-19-Bekämpfung bereit. Sie spenden unter anderem Schutzbrillen, Desinfektionsmittel, Seife, Schutzanzüge, Einmalhandschuhe und Atemmasken an die Kliniken und Unikliniken in ihren oder benachbarten Städten. Die Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich leiht beispielsweise Ende März dem Kanton Thurgau Laborgeräte, um Teststäbchen zu produzieren. Auch ein PCR-Gerät ist dabei. „Im Moment ist es das Wichtigste, dass wir rasch und unkompliziert helfen, wenn Not am Mann [ist], und so unseren Teil zur Eindämmung der Coronapandemie beitragen“, sagt ETH-Vizepräsident Detlef Günther in der dazugehörigen Pressemitteilung. „Dazu gehört auch, dass wir die Forschungsinfrastruktur, die wir selber derzeit herunterfahren mussten, während der Coronakrise jenen zur Verfügung stellen, die sie dringender benötigen.“

Und weil die Labore teils geschlossen sind, helfen Forscher an den Unikliniken und Kliniken an vorderster Front. Ein Beispiel ist das MPI in Dresden. Dort schickt das Institut mehrere Mitarbeiter, die sich mit RNA-Extraktion und PCR auskennen, an das Medizinisch-Theoretische

Zentrum und das Desdener Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, um bei den Tests auf das Virus mit anzupacken. In Göttingen stellen derweil die Universität, Universitätsmedizin sowie die ansässigen MPIs Geräte und Personal zur Verfügung und fahren damit am Institut für Medizinische Mikrobiologie die Diagnostik hoch. Ebenso freut sich die Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim über Helfer vom benachbarten MPI für Herz- und Lungenforschung, wie MPG-Pressesprecherin Beck berichtet.

Ressourcen mobilisieren

Ein weltweit großes Problem in der Coronapandemie ist fehlende Schutzkleidung, besonders Gesichts- beziehungsweise Atemschutzmasken. Das erkennen die hiesigen Forschungseinrichtungen schnell und steigen in die Produktion ein. An der FAU in Erlangen-Nürnberg entwickelt im März Dirk Schubert vom Lehrstuhl für Polymerwerkstoffe ein Verfahren, wie er und sein Team Atemschutzmasken aus sogenanntem Meltblown-Filtervlies herstellen können, die sie dem Universitätsklinikum Erlangen bereitstellen. Zwei weitere Beispiele: An der Universität Duisburg-Essen produzieren Ingenieure um Gerd Witt mithilfe von 3D-Druckern Gesichtsschutzvisiere für die vor Ort ansässige Uniklinik und auch Materialwissenschaftler um Markus Sause von der Universität Augsburg unterstützten „ihre“ Uniklinik mit Vollgesichtsschutz-Masken aus dem 3D-Drucker. Nahezu wöchentlich kommen vergleichbare Projekte hinzu.

Während fast alle Institute im deutschsprachigen Raum im März ihren eigenen For-

schungsbetrieb runterfahren, stellen viele Wissenschaftler ihr „Programm“ auf die Erforschung von SARS-CoV-2 um. Einer von ihnen ist Erich Wanker. Eigentlich widmet sich der Proteinforscher am Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin in Berlin der proteinbasierten Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen. Nun hat er ein Coronavirus-Projekt gestartet, obwohl sich sein Labor genauso wie viele andere im Not- beziehungsweise Minimalbetrieb befindet.

Der erste Schritt eines solchen Coronavirus-Projektes: Literatur wälzen. „Wir sind ja keine Experten in der Erforschung von Viren“, stellt Wanker klar. „Aber wir haben uns natürlich gefragt, ob und wie wir mit unserer Expertise von der Analyse von Protein-Protein-Interaktionen helfen können.“ In ihrem Projekt haben die Forscher ein Protein im Visier, das bei der Replikation und Virus-Assemblierung eine große Rolle spielt. „Wir erhoffen uns, bei der Entwicklung eines Medikaments beteiligt zu sein, das speziell auf die viralen Protein-Protein-Interaktionen geht.“ Außerdem schauen sich die Forscher auch die Interaktionen mit humanen Proteinen an. Trotz des aktuell viel gelobten *Open-Science*-Gedankens möchte Wanker lieber nicht verraten, um welche Proteine beziehungsweise Interaktionen es sich dabei genau handelt.

In Kooperation mit Sebastian Lührs und Florian Janetzko vom *Jülich Supercomputing Centre* verfolgen die MDC-Forscher noch ein weiteres Projekt. „Ziel ist es, mithilfe von *In-silico*-Methoden chemische Substanzen zu finden, die mit hoher Affinität an Coronavirus-Proteine binden“, so Wanker. „Durch die Bindung der Substanzen sollen spezifische Protein-Protein-Interaktionen gestört und der Virus in seiner Replikation verlangsamt werden.“

Wanker gehört damit zu einer Vielzahl von Wissenschaftlern, die nicht nur am MDC, sondern deutschland-, österreich- und schweizweit die Erforschung von SARS-CoV-2 aufgenommen haben. Das Leibniz-Institut schickt Anfang April auf Nachfrage eine Liste mit sechs Instituten, die bereits an Coronaviren forschen, *Task Forces* sprießen wie Pilze aus den Böden der Forschungsinstitute und fast täglich schneien Pressemeldungen in die *Laborjournal*-Redaktion mit neuen Coronavirus-Projekten. Wer nicht selbst die Erforschung in die Hand nehmen kann, stellt dennoch gerne seine Expertise oder Technologien zur Verfügung (*LJ* berichtete bereits online unter laborjournal.de/editorials/1979.php).

„Es ist eine Phase der Kollegialität und des Austausches innerhalb bestimmter Kooperationen“, meint Wanker und betont, dass diese Faktoren auch vor der Pandemie gut sichtbar gewesen seien. „Jetzt geht das alles aber sehr schnell und dennoch effizient.“ Hoffentlich mit baldigem Erfolg.

Juliet Merz



Zu Hause ist es doch am schönsten – da schreiben sich Anträge und Paper fast von alleine. Illustr. JM



Fernstudium M. Sc. Biotechnologie

In Kooperation mit der Hochschule Esslingen bietet Springer Campus ein **berufsbegleitendes** Fernstudium Biotechnologie an. Das Angebot richtet sich an Biotechnologen/-innen, die sich praxisorientiert weiterbilden wollen.

Jetzt
informieren!

Ein moderner Studiengang, so wie ein Fernstudium sein sollte:

- Die Hochschuldozenten haben die Vorlesungen zu großen Teilen als **Lehrfilm** erstellt, d.h. diese sind flexibel verfügbar.
- Die Teilnehmer erhalten eine **engmaschige Betreuung durch Experten** auf dem jeweiligen Feld, welche Ihnen alle Fragen zu den Lehrmaterialien in Tutorien beantworten.
- In **drei Präsenzphasen** mit einer Dauer von insgesamt vier Wochen werden an der Hochschule Esslingen wichtige Grundlagen der Biotechnologie vorwiegend anhand von Laborübungen vermittelt.

Jetzt informieren und anmelden: Die Anmeldefrist für das Wintersemester 2020/21 endet am 15. Juli 2020.



Unser
Service

Kein Risiko!

Sollte Ihnen das Fernstudium wider Erwarten nicht zusagen, senden Sie uns die Studienunterlagen innerhalb von vier Wochen nach Erhalt zurück. Es entstehen keine Kosten für Sie.

Kontaktieren Sie uns:



Dr. Benjamin Steeb
Fernstudium Biologie | Biotechnologie
Tel. 06221-487 8054
benjamin.steeb@springer.com



Svenja Doubravsky
Fernstudium Chemie
Tel. 06221-487 8062
svenja.doubravsky@springer.com

Fernstudium Biologie | Chemie für Bio- und Chemie-Laborant/-innen, TAs und verwandte Lehrberufe

Fernstudium Biologie – erfolgreich seit 20 Jahren!

Die Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU Mainz) veranstaltet gemeinsam mit dem Wissenschaftsverlag Springer ein berufsbegleitendes Fernstudium Biologie. Das Angebot richtet sich an einschlägig berufstätige Laborant/-innen und technische Assistent/-innen aus dem naturwissenschaftlichen Bereich. Das Fernstudium dauert 4 Jahre.

Neue Studiengruppen starten in diesem Jahr u. a. in Darmstadt, Basel, Berlin, Köln, Marburg, Braunschweig, Mannheim und Hamburg. Oder nutzen Sie unser neues Angebot: die ortsunabhängige Online-Studiengruppe (Start am 18. Mai 2020 und im Winter 2020).

Fernstudium B. Sc. Chemie

Das Fernstudium B. Sc. Chemie wendet sich an Laborant/-innen und Technische Assistent/-innen, die im chemischen Bereich arbeiten. In dem berufsbegleitenden, viereinhalb-jährigen Studium werden die theoretischen Grundlagen für den Bachelor of Science „Chemie“ vermittelt. Durch Studienhefte und Online-Tutorien lernen Sie die Studieninhalte der 16 Module. Zusätzlich absolvieren Sie zwei kurze praktische Phasen an der Hochschule sowie eine Projekt- und Bachelorarbeit am Arbeitsplatz. Mit 180 ECTS-Punkten erhalten Sie den **Bachelor of Science „Chemie“** von unserer Kooperations-Hochschule

In diesem Jahr starten im Oktober verschiedene - ortsunabhängige - Online-Studiengruppen. So können Sie einfach und bequem von überall aus an den Tutorien teilnehmen.

**Ausführliche Infos & Anmeldung unter
springer-campus.de**



Erlebnisse einer TA

Die Anti-TA

Als Allererstes verschlafe ich mal, aber so richtig!

Gegen 10:30 Uhr trudle ich schließlich im Labor ein und trinke erstmal eine große Tasse Kaffee – der Weg hierher war schließlich anstrengend.

Auf meinem Schreibtisch liegen die üblichen Zettel. Ganz oben: „Kannst du meine Bakterien-Pellets aus dem -20°C-Schrank holen, damit die schon mal auftauen können?“

Nö, keine Lust. Ist aber sowieso egal, da die Doktorandin eben leibhaftig zur Tür reinkommt. „Hast du meinen Zettel gelesen?“, fragt sie in vollem Vertrauen auf mein ansonsten übliches frühes Erscheinen.

„Nö, ich hab verschlafen!“

Ein Masterstudent kommt herein:

„Wir haben überhaupt keine 2-ml-Eppis mehr. Kannst du schnell welche bestellen?“

„Sollen doch die anderen...“

„Bestelltag ist morgen“, antworte ich.

„Aber ich brauche die ganz dringend. Kannst du nicht ausnahmsweise...“

„Ausnahmen sind heute nicht im Angebot“, erwidere ich und lasse ihn stehen. Sollen sie halt daran denken, mir Bescheid zu geben, sobald der letzte Kasten aus dem Lager genommen wird.

Von meinen Gesprächen erschöpft, mache ich erstmal Mittagspause. So etwa zwei Stunden lang.

Wieder zurück im Labor steckt ein Doktorand aus dem Nachbarlabor seinen Kopf durch die Tür:

„Die Pforte hat eben bei uns angerufen, dort wurde ein Paket abgegeben.“

Ich schaue ihn an, als hätte er schwedisch gesprochen.

„Na und?“

„Holst du es ab? Ist für dich.“

„Nö, da steht nur mein Name drauf. Bestellt habe ich es für Fridolin.“

„Aber der ist gerade im Gewächshaus.“

„Tja, dann sollte er sich besser mal beeilen.“

Ich drängele mich an ihm und seinem überraschten Gesicht vorbei. Muss jetzt Puffer ansetzen. Zwei Gebinde mache ich leer und stelle sie danach akkurat ins Regal zurück. Ist doch nicht mein Problem, wenn der nächste Kollege mehr als sechs Krümel braucht.

Während meine Puffersubstanzen sich allmählich im Wasser auflösen, ent-rümpele ich den -80°C-Schrank. Das geht erstaunlich schnell. Faszinierend, wie viel man entsorgt, wenn man endlich mal ohne Gewissensbisse alles angealterte Zeug rausschmeißt.

Über den Nachmittag verteilt erledige ich noch ein paar Kleinigkeiten und schreibe Protokoll. Ein bisschen! Stress ist schließlich ungesund.

Dem ganzen S1-Müll im Autoklavenraum schenke ich nicht die geringste Beachtung, da soll sich nächste Woche meine Kollegin drum kümmern. Ebenso um die Pakete, die ab dem frühen Mittag eintreffen und die die Lieferanten natürlich erstmal mir andrehen wollen. Was soll ich mit dem ganzen Zeug? Brauche ich das etwa?

Lieber mache ich noch ein Experiment im Zentrifugenraum, saue dabei mit meinen pürierten Erbsenpflanzen den ganzen Tisch zu, spüle die Pflanzenreste in den Abfluss, der natürlich prompt verstopft. Was soll's, wird schon irgendjemand putzen.

Obwohl ich so spät gekommen bin, mache ich natürlich pünktlich Feierabend. Wegen Work-Life-Balance und so. Das habe ich mir verdient.

Maika Ruprecht

Laborjournal

26. Jahrgang | Heft 5/2020

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:

pva Druck und Medien-Dienstleistungen
Industriestraße 15
76829 Landau

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:

© tamalpha99 / Adobe Stock
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Rafael Florés, Kathleen Gransalke, Karin Hollricher, Sigrid März, Henrik Müller, Andrea Pitzschke, Maika Ruprecht, Mario Rembold, Chris Schlag, Larissa Tetsch, Hans Zauner

Bankverbindung:

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



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (29)

Wird das Virus die Wissenschaft verändern?

Die Corona-Krise könnte eine neue Art katalysieren, wie wir künftig Wissenschaft machen werden. Allerdings müssen wir noch daran arbeiten, tolle Ideen in praktikable Formate zu überführen.

SARS-CoV-2 beschert der Wissenschaft derzeit den wohl größten Auftritt ihrer tausendjährigen Geschichte. Nicht nur erklärt sie bis ins letzte molekulare Detail einen Vorgang, den man vor noch nicht allzu langer Zeit als Strafe Gottes für die Sünden des Menschen gehalten hätte. Sie macht überdies, obzwar noch mit gehöriger Ungenauigkeit, Vorhersagen über das, was geschehen könnte. Sie schafft Evidenz für die Wirksamkeit von Maßnahmen zur Eindämmung der Epidemie. Und natürlich am wichtigsten: Sie entwickelt mit

»Gnadenlos exponiert das Virus die Schwächen und Stärken des Wissenschaftssystems.«

Hochdruck Therapien für Erkrankte sowie Impfungen, die uns künftig vor dem Virus schützen sollen. Die Wissenschaft wird somit die Grundlage liefern, um uns gegen die nächste Pandemie zu rüsten.

Die Politik, die unter immensem Zeitdruck, mit marginaler Expertise sowie auf Basis noch recht schwacher und sich ständig wandelnder Evidenz Entscheidungen treffen muss, hat dies erkannt – und ist so wissenschaftshörig wie noch nie. Häufig betonen Wissenschaftler derzeit, doch „nur Wissenschaftler zu sein“ und die Politik „nur zu beraten“. De facto ist das aber nur die halbe Wahrheit, da die Politiker den Rat einzelner Wissenschaftler mehr oder weniger ad hoc und eins zu eins in Maßnahmen umsetzen, die entweder immenses Leid und Schaden verhindern – oder auch beides erzeugen könnten. Die Wissenschaft ist aus dem Elfenbeinturm herabgestiegen, und schon la-

stet eine schwere Verantwortung auf ihr und ein paar wenigen ihrer Vertreter.

Wie unter einem Brennglas optisch vergrößert und durch eine Zeitmaschine komprimiert, exponiert das Virus dabei zugleich gnadenlos die Schwächen und Stärken des gegenwärtigen Wissenschaftssystems. SARS-CoV-2 ist dabei, eine Vielzahl von Veränderungen zu katalysieren in der Art und Weise, wie wir Wissenschaft machen. Was plötzlich in den Fokus gerät, wird bereits seit etwa einem Jahrzehnt mit wachsender Intensität von den verschiedensten *Stakeholdern* diskutiert – und manches davon auch schon zaghaft implementiert. Der Wissenschaftsnarr hatte in der Vergangenheit hier schon einiges davon aufgegriffen. Aber jetzt passiert alles auf einen Schlag.

Preprint-Server werden plötzlich zum entscheidenden Kommunikationsportal der Wissenschaft. *Peer Review*? Dauert viel zu lange, und hält die Wissenschaftler von der Arbeit ab – sie müssen doch forschen! *Open Data*, also die unmittelbare Bereitstellung von Originaldaten? Na klar – die anderen Wissenschaftler sollen ja nicht nur bereits gemachte Versuche und Analysen nachvollziehen können, sondern durch die Daten anderer schneller in ihrer eigenen Arbeit vorankommen.

Weiterhin geschehen Publikation von Manuskripten und Offenlegung von Daten nun häufig unter bewusster Aufgabe von Ansprüchen auf Verwertung in Form von Patentanmeldungen. Schließlich würde das nicht nur zeitlichen Verzug bedeuten, sondern auch den Ausschluss anderer von möglicherweise wichtigem Wissen. Geht gerade gar nicht!

Man kollaboriert wie noch nie: Gruppen, die sich vor kurzem noch aus Furcht, überholt zu werden, geradezu paranoid voreinander abgeschottet hatten, tauschen nun Protokolle, Reagenzien und Ergebnisse aus.

Die Resultate der Forschung verschwinden auch nicht mehr hinter Bezahlschranken. Corona-Publikationen sind fast immer *Open Access* – sogar in Journalen, die sich mit diesem Prinzip bisher noch nicht anfreunden konnten.

Regulatorische Behörden, in denen Forschungsanträge traditionell viele Monate auf

Bearbeitung warten mussten, genehmigen Experimente und Studien nun innerhalb von Tagen. Das Bundesforschungsministerium stellt über Nacht 150 Millionen Euro für eine Vernetzung der universitätsmedizinischen Forschung in Deutschland zur Verfügung – Mittel, die vermutlich ebenfalls nicht über konventionelle und langwierige Antragsverfahren vergeben werden.

Das alles ist so noch nie dagewesen. Es hat fast etwas Rauschhaftes.

Zugleich läuft die Wissenschaftskommunikation auf Hochtouren, wird beachtet von allen Bevölkerungsgruppen und erobert bisher wenig genutzte Formate. Allen voran der „Corona-Podcast“ des NDR mit Christian Drosten. Wann gab es das schon, dass Hunderttausende über Wochen täglich dem Moment entgegenfieberten, an dem ein Wissenschaftler eine halbe Stunde lang die Prinzipien der PCR, die Komplexitäten des angeborenen und adap-

»Das Virus zwingt einen, sich besser in die Technik der diversen Plattformen einzudenken.«

tiven Immunsystems sowie infektionsepidemiologische Propädeutik wie Basisreproduktionszahl R_0 und Serienlänge erklärt?

Und auch dabei wird ganz Prinzipielles über Wissenschaft kommuniziert: Dass sie immer etwas Unfertiges sein muss, dass ihre Ergebnisse von heute immer diejenigen von gestern über den Haufen werfen können. Das Ganze dann noch garniert mit praktischem Ratschlag für die Zukunft, wenn Lokale wieder offen haben: Das Bier dann besser aus der Flasche trinken – wegen der Viren!

Und die *Anti-Vaxxer*? Sind ganz schweigsam geworden – und hoffen auf eine Impfung.

Wir Wissenschaftler haben währenddessen tägliche Videokonferenzen mit Kollegen – mit Zoom, Teams, GoToMeeting, Skype. Bis vor kurzem noch gefürchtet, weil man aufgrund schlechter Audioqualität wenig mitkriegen und kaum vernünftig diskutieren konnte, da ent-

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

weder keiner oder alle gleichzeitig etwas sagen wollten. Dazu war man selber abgelenkt durch die Möglichkeit, nebenbei E-Mails zu erledigen oder Manuskripte zu schreiben.

Nun zwingt das Virus einen, sich besser in die Technik und Bedienung der diversen Plattformen einzudenken. Ein Headset zu benutzen, sich zu konzentrieren und einer gewissen Etikette zu folgen. Und plötzlich stellt sich heraus, dass diese Videokonferenzen ganz hervorragend funktionieren können. Ja, dass manche davon sogar effektiver verlaufen, als wenn man im selben Raum säße. Teilnehmer werfen spontan Abbildungen in die Diskus-

sion ein, im parallel laufenden Chat werden Links und Zitate geteilt. In einem *Google Doc* entsteht nebenbei live das Protokoll, jeder Teilnehmer kann sich daran beteiligen.

Unglaublich, wie viel Zeit und CO₂ eingespart werden können, ohne die – wie sich nun herausstellt – unnötige Reisetätigkeit. Umwelt und Produktivität lassen danken! Selbst kleinere und mittelgroße Konferenzen mit mehreren hundert Teilnehmern werden virtuell abgehalten – und siehe da, es funktioniert ganz hervorragend! Vermutlich werden wir in Kürze ähnliche Effekte auch in der Lehre sehen.

Bedeutet all dies nun, dass wir nach Corona einen „Paradigmenwechsel“ darin erleben werden, wie wir Wissenschaft betreiben – und wie diese wertgeschätzt und wahrgenommen wird? Transparenter, offener, kollaborativer, effektiver, CO₂-neutraler, immer am Puls der Öffentlichkeit? Schön wär's, aber leider spricht einiges dagegen. (Evgeny Bobrov

nicht die Publikation fragwürdiger Studien. Es könnte aber vielleicht noch schlimmer kommen als es momentan schon ist: Wenn nämlich mit den *Preprints* ein Tsunami problematischer Studien auf den Markt geschwemmt würde, durchmischt mit Ausgezeichnetem und Mittelmäßigem. Wie dann die Spreu vom Weizen trennen?

Bei den Corona-*Preprints* versuchen verschiedene Konsortien dies durch sogenannte „lebende systematische *Reviews*“ zu lösen. Mittels *Text Mining* und *Machine-Learning*-Algorithmen sowie einer darauf folgenden Qualitätskontrolle durch Experten bewerten und synthetisieren sie kontinuierlich die Evidenz im immer weiter anschwellenden Strom von Publikationen. Sollte dies Erfolg haben, könnte es auch auf andere Felder angewendet werden.

Und auch bei *Open Data* (OD) wird nicht alles Gold sein, was glänzt. Wie können wir sicherstellen, dass hier nicht Daten-Massengräber entstehen – nur des Labels „OD“ wegen? Die FAIRe (*Findable-Usable-Interoperable-Reusable*) Hinterlegung von Daten ist alles andere als ein Kinderspiel – und überfordert schon jetzt viele Forscher.

Die „Neue Wissenschaft“ wird also nicht einfach vom Himmel fallen. Wir müssen an den neuen Formaten arbeiten, sie von tollen Ideen zu praktikablen Lösungen entwickeln. Herausfinden, was funktioniert – und was nicht. All dies wird auch zusätzliche Ressourcen benötigen, etwa in Form von Infrastruktur. Aber auch in Form von Training und Ausbildung – sowie ganz wichtig: in Form von Experten, die uns im täglichen Geschäft helfen, beispielsweise *Data Stewards*. Rechnen würde es sich allemal, denn wir würden mit einer vertrauenswürdigeren und nützlicheren Wissenschaft belohnt werden.

Die Krise kann durchaus Katalysator dafür sein. Aber es braucht Substrat und Kofaktoren, damit die Reaktionsgeschwindigkeit zunimmt und die Ausbeute steigt.

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



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

»Auch bei *Open Data* (OD) wird lange nicht alles Gold sein, was glänzt.«

hat etwa wichtige Argumente in seinem Blogbeitrag bei *Elephant in the Lab* aufgelistet – siehe [doi:10.5281/zenodo.3732948](https://doi.org/10.5281/zenodo.3732948).)

Schon einmal, anlässlich der Zika-Epidemie in Brasilien 2015 gab es eine gewisse Euphorie, dass die Wissenschaft nach der Krise viel offener sein werde. Aber vielleicht war Zika für viele von uns zu weit weg, und der Schock saß nicht tief genug. Nun geht es wieder um ein Virus. Rüttelt es uns nur deshalb stärker auf, weil wir nicht wie gewohnt weiterforschen können? Sobald wir aber wieder an der *Bench* stehen, und weil die wenigsten von uns Virologen sind, werden wir uns vielleicht bald nicht mehr an all die tollen Dinge erinnern. Kehren wir dann zur gewohnten Routine zurück?

Unklar ist auch, welche Auswirkungen der kometenhafte Aufstieg der *Preprints* haben wird. Auch der *Peer Review* verhindert



Foto: NIH

Coronavirus spezial

Seit Wochen sind die Institute auf Minimalbetrieb heruntergefahren – nur die Corona-relevante Forschung läuft unter Hochdruck. Zwar werden natürlich weiterhin Paper über alles Mögliche veröffentlicht, dennoch wollen wir hier ausschließlich einige Corona-Ergebnisse aus unserem Verbreitungsgebiet kurz zusammenfassen.

Berlin et al.

Eintrittspforten-Orte

Im *Human-Cell-Atlas*-(HCA)-Konsortium arbeiten inzwischen über 1.600 Forscher aus siebzug Ländern daran, Referenzkarten für alle menschlichen Zellen zu erstellen. Angesichts der Corona-Pandemie konzentriert sich das *Lung Biological Network* innerhalb des HCA aktuell darauf, Zellen zu untersuchen, die potenziell am Verlauf von COVID-19 beteiligt sind.

In diesem Rahmen präsentierten die beteiligten Forscher jetzt umfassende Daten zur Expression der beiden Zelloberflächen-Proteine, die das SARS-Coronavirus-2 zur Infektion seiner Zielzellen benötigt: das Angiotensin-konvertierende-Enzym 2 (ACE2) und die TMPRSS2-Protease. Dazu hatten sie Datensätze des HCA-Konsortiums analysiert, die aus der Einzelzell-RNA-Sequenzierung von mehr als zwanzig verschiedenen Geweben nicht-infizierter Menschen stammten.

Besonders auffällig war letztlich die hohe Konzentration von ACE2 und TMPRSS2-Protease in den schleimproduzierenden Becherzellen und Flimmerzellen an der Oberfläche der Naseninnenseite – was diese Zellen zu den wahrscheinlichsten Kandidaten für die Erstinfektion durch SARS-CoV-2 macht. Zumal in diesen Zellen gleichzeitig mit der Produktion von ACE2 die Expression von Genen des angeborenen Immunsystems angeschaltet wird, was generell für eine Rolle bei Infektion, Ausbreitung und Eliminierung von Viren spricht.

Ebenso exprimieren Zellen in der Hornhaut des Auges sowie der Darmschleimhaut die beiden „Pforten“-Proteine – weswegen die Autoren einen weiteren Infektionsweg über Auge und Tränendrüsen ebenso wie das Potenzial einer fäkal-oralen Übertragung diskutieren.

Und schließlich offenbarte die Analyse von einer halben Million Einzelzellen aus 14 menschlichen Herzen, an der auch Forscher um **Norbert Hübner** vom Berliner Max-Delbrück-Centrum beteiligt waren, die Expression der beiden Proteine in Herzmuskelzellen, Fibroblasten und insbesondere den Perizyten des feinen Herz-Kapillarsystems. Ob das Virus

selbst über diese „Eintrittspforten“ die beobachteten COVID-19-Herzschäden auslöst oder ob diese eher durch sekundäre Effekte verursacht würden, sei damit aber noch nicht klar, betont Hübner. (*Nat. Med.*, doi: 10.1038/s41591-020-0868-6)

Frankfurt

Tür offen, Tür zu

Die reine Dichte von Angiotensin-konvertierendem-Enzym 2 (ACE2) und TMPRSS2-Protease auf der Oberfläche von Zellen scheint nicht mit deren Anfälligkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion zu korrelieren. Frankfurter Virologen um **Jindrich Cinatl** beobachteten, dass sich SARS-CoV-2 in kultivierten Darmkrebszellen der Linien CaCo2 und C14 gut replizieren konnte, in denjenigen der Linien HT-29 und DLD-1 dagegen gar nicht. Das letztere Duo verfügt jedoch über höhere Dichten an ACE2 und TMPRSS2 in ihren Membranen. Die Studie erschien bisher nur auf dem *Preprint-Server bioRxiv* und wurde demnach noch nicht via *Peer Review* begutachtet. (doi: 10.1101/2020.04.03.024257)

Zürich

Angriff auf Blutgefäße

COVID-19-Patienten mit schweren Krankheitsverläufen entwickeln vor allem kritische Lungenentzündungen. Mit Zunahme der Fälle beobachtete man jedoch immer öfter auch Herz-/Kreislaufprobleme oder gar tödliches Multiorganversagen.

Ein Team des Universitätsspitals Zürich um den Kardiologen **Frank Ruschitzka** sowie den Pathologen **Holger Moch** führte nun Autopsien an drei auf diese Weise verstorbenen COVID-19-Patienten durch. Und tatsächlich ergab die Analyse der unterschiedlichen Gewebeproben, dass alle drei nicht nur die bekannte schwere Lungenentzündung entwickelt hatten, sondern dass die Entzündung das gesamte Endothel verschiedenster Organe betraf. Zudem konnte Erstautorin **Zsuzsanna Varga** erst-

mals SARS-CoV-2-Partikel direkt in den Endothelzellen der Blutgefäße elektronenmikroskopisch nachweisen – ebenso wie den virusbedingten apoptotischen Zelltod dieser Zellen.

Die Autoren schließen daher, dass SARS-CoV-2 die Endothelzellen über deren ACE2-Rezeptoren großflächig angreift und somit letztlich eine systemische Gefäßentzündung auslöst – eine Entzündung des gesamten Endothels im Körper, die am Ende sämtliche Gefäßbetten erfasst: Herz-, Hirn-, Lungen- und Nierengefäße sowie Gefäße im Darmtrakt. (*The Lancet*, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

Hamburg

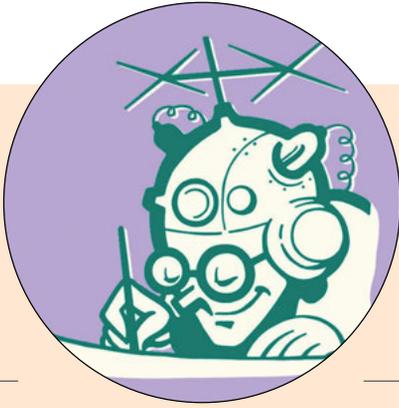
Von MERS zu SARS

Forscher um **Marylyn Addo** und **Till Koch** aus der Infektiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) sowie vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) haben erstmals einen Impfstoff gegen das MERS-Coronavirus im Menschen getestet. Das MERS-Coronavirus wurde 2012 identifiziert und wird von Dromedaren wie auch von Mensch zu Mensch übertragen. 2012 brachte es einem Drittel der über 2.500 Infizierten den Tod durch eine schwere Atemwegserkrankung.

In der klinischen Studie der Phase 1 wurden 23 gesunde Probanden zweimal im Abstand von vier Wochen mit der experimentellen Vakzine MVA-MERS-S geimpft. Diese basiert auf einem abgeschwächten Virus (MVA: Modifiziertes Vacciniavirus Ankara), das mit Oberflächen-Spike-Proteinen des MERS-Coronavirus ergänzt wurde. Am Ende erwies sich der Impfstoff als gut verträglich und löste in 87 Prozent der Probanden eine Immunantwort in Form von Antikörpern und T-Zell-Antworten aus.

Der MERS-Impfstoff wird nun weiter in einer Phase-1b-Studie mit mehr Probanden getestet. Zugleich wollen die DZIF-Forscher das MERS-CoV-Spike-Protein im MVA-Vektor gegen das Oberflächenprotein von SARS-CoV-2 austauschen, um damit ebenfalls klinische Tests anzupeilen. (*Lancet Infect. Dis.*, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30317-0)

-RN-



Schöne Biologie

Alters- verwirrtheiten

Zuerst dämmerte einigen Forschern, dass man aus der DNA eines Lebewesens womöglich große Teile der Geschichte seiner evolutionären Linie herauslesen kann. Der nächste Schritt war die Erkenntnis, dass man durch vergleichende Analyse von Sequenzabschnitten aus verschiedenen Organismen die Zeitpunkte für gewisse evolutionäre Ereignisse ermitteln kann – etwa die Aufspaltung evolutionärer Linien oder die Besiedlung neuer Lebensräume. „Molekulare Evolution“ nannte man fortan den neuen Forschungszweig, der sich daraus entwickelte.

Dann ging das Sequenzieren von Genen und Genomen immer besser, die Rechenkraft wurde stärker und die Mathematik ausgefeilter – und plötzlich häuften sich die Probleme: Denn immer öfter wollten die so ermittelten molekularen Stammbäume nicht mit den klassisch morphologischen zusammenpassen.

Ein besonders peinliches Beispiel ereignete sich im Jahr 2007. Anhand von Sequenzvergleichen hatten damals einige Computer-Genetiker vorgerechnet, dass die ersten katzenartigen Raubtiere frühestens vor acht Millionen Jahren auf den amerikanischen Kontinent eingewandert sein konnten. „*The late Miocene radiation of modern felidae: A genetic assessment*“ titelten sie ihr Paper (*Science* 311: 73-7). Doch kaum war es draußen, lachte sich die Zunft der Paläontologen förmlich schlapp: Schon lange waren entsprechende „amerikanische“ Katzen-Fossilien bekannt und natürlich auch veröffentlicht – und die hatten mindestens 17 Millionen Jahre auf dem Buckel. So gesehen also nicht nur blamabel für die Autoren, sondern auch für die Gutachter.

Ein weiteres Beispiel beschrieben wir kurz vor ein paar Wochen: das „Mollusken-Chaos“ (*LJ* 1-2/2020: 28). Nun muss man hier zugutehalten, dass Fossilien-Forschung an Weichtieren sicher zu den eher schwierigen Feldern gehört. Aber auch die unzähligen molekularen Daten lieferten bislang

vor allem unvereinbare Widersprüche zum Stammbaum der Weichtiere. Erst die Genomsequenz eines frisch entdeckten, winzigen Tiefsee-Molusken brachte ein klein wenig mehr Ordnung in dessen Geäst: Demnach spalteten sich die Vorfahren der heutigen Schnecken doch erst vor etwa 470 Millionen Jahren von der Linie der anderen Weichtieren ab – also etwa 80 Millionen Jahre später als bislang gedacht (*Sci. Rep.* 10: 101).

Anders herum scheint es bei den Pilzen zu sein, denn die sind offenbar älter als gedacht. Dieser „Fall“ hat neben dieser Alterskorrektur allerdings noch einen weiteren interessanten, nämlich methodischen Aspekt. Auch hier sind Fossilienstudien naturgemäß sehr schwierig, da gerade konservierte einzellige Vertreter nur selten zu finden und zudem noch schwer von anderen Mikroorganismen zu unterscheiden sind. Das bislang älteste bestätigte Pilzfossil konnte jedenfalls „nur“ auf ein Alter von 460 Millionen Jahren datiert werden, während molekulare Studien den Ursprung der Pilze auf vor 750 bis 900 Millionen Jahre datierten.

Diese großzügige Lücke konnte jetzt ein Team belgischer und deutscher Forscher nahezu schließen. Sie entdeckten tatsächlich versteinerte Überreste eines Myzels in Gesteinen, deren Alter zwischen 715 und 810 Millionen Jahren liegt. Anders als bei anderen Versteinerungen studierten sie die organischen Überreste allerdings direkt mit einer ganzen Batterie spektroskopischer und mikroskopischer *High-End*-Methoden – somit also ohne sie chemisch herauszulösen. Und nachdem sie Chitin und Zellkerne nachweisen konnten, war klar: Das waren tatsächlich Pilze! (*Sci. Adv.* 6(4): eaax7599)

Was nebenbei wieder einmal zeigt, wie wichtig es ist, gewisse Erkenntnisse mit *verschiedenen* Methoden zu überprüfen beziehungsweise zu reproduzieren. Nicht nur bei der Rekonstruktion früher evolutionsgeschichtlicher Ereignisse – sondern überhaupt.

Ralf Neumann



Your Science.

Our Sequencers.

Research & Pharma Solutions

NextGen Sequencing Service

Exome · Genome · Transcriptome

Ready to load sequencing

Customized Projects



CLIA CERTIFIED ID: 9902130225



Akkreditiert 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



Faszinierende Spezialistin

REGENSBURG: Biochemiker um Christoph Engel ergründen die beachtliche Spezifität der RNA-Polymerase I und nähern sich der Antwort auf die Frage, warum diese trotz aller Ähnlichkeit zu den anderen Polymerasen doch so anders ist.

Transkription ist ein essenzieller Prozess in allen Lebewesen. Permanent müssen Teile der DNA abgeschrieben werden, damit die Zelle überlebenswichtige Funktionen ausführen

kann. In eukaryotischen Zellen übernehmen die RNA-Polymerasen (Pol) I, II und III diesen verantwortungsvollen Job. Doch nicht jede der drei Polymerasen stieß in der Vergangenheit auf Interesse. „Nach meiner Masterarbeit ist mir aufgefallen, dass es nur von einer der drei Polymerasen überhaupt strukturelle Informationen gibt – das war die Polymerase II. Die Pol I ist aber die eigentlich faszinierende“, erinnert sich Christoph Engel, Professor für Strukturelle Biochemie an der Universität Regensburg. Bereits während seiner Doktorarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München gelang es ihm, die erste Kristallstruktur der Polymerase I zu lösen. Als Postdoc am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen tauchte Engel tiefer in die Materie ein und

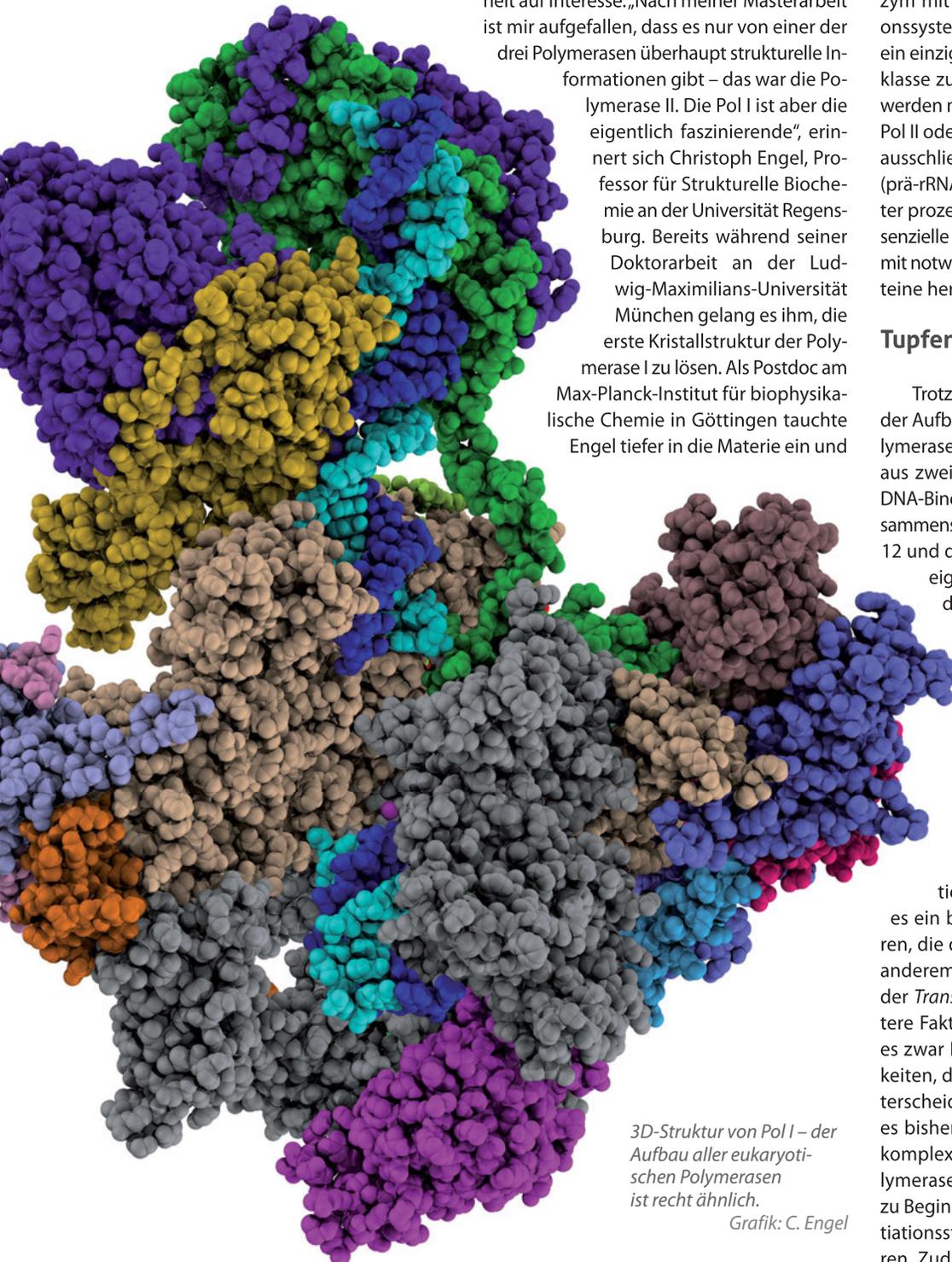
beschäftigte sich mit der Regulation und faszinierenden Effizienz von Pol I.

Doch was ist eigentlich das Besondere an dieser Polymerase? Engel: „Pol I ist ein Enzym mit einem ganz speziellen Transkriptionssystem, das sich entwickelt hat, um nur ein einziges Gen beziehungsweise eine Genklasse zu transkribieren. Alle anderen Gene werden mittels differentieller Regulation von Pol II oder III abgeschrieben.“ Pol I produziert ausschließlich die ribosomale Vorläufer-RNA (prä-rRNA), die dann zu einzelnen rRNAs weiter prozessiert wird. Diese Moleküle sind essenzielle Bestandteile von Ribosomen und somit notwendig, damit die Zelle überhaupt Proteine herstellen kann.

Tupfengleiche Transkription

Trotz ihrer unterschiedlichen Aufgaben ist der Aufbau der drei eukaryotischen RNA-Polymerasen recht ähnlich. Sie bestehen alle aus zwei Hauptmodulen und der zentralen DNA-Bindespalte, variieren jedoch in ihrer Zusammensetzung: Pol I besteht aus 14, Pol II aus 12 und die Pol III aus 17 Untereinheiten. Die eigentliche Transkription läuft bei allen drei Polymerasen gleich ab. Zu Beginn muss der abzuschreibende Doppelstrang des DNA-Abschnitts entzweit, also geschmolzen werden. Dieses Aufschmelzen startet am Promoter. An der stromabwärts gelegenen *Transcription Start Site* (TSS) beginnt das Enzym dann mit der Transkription.

Große Differenzen zeigen sich jedoch vor dem Start der Transkription. „Bei der Pol II, zum Beispiel, gibt es ein bestimmtes Set an Initiationsfaktoren, die da sein müssen. Dazu gehört unter anderem das *TATA Box Binding Protein* (TBP), der *Transcription Factor II B* (TFIIB) und weitere Faktoren“, erzählt Engel. „Bei Pol I gibt es zwar Proteine mit strukturellen Ähnlichkeiten, deren Funktion und Anordnung unterscheidet sich aber grundlegend.“ So es bisher auch gescheitert, den Initiationskomplex von Pol I (also den Verbund an Polymerase-Untereinheiten und Co-Faktoren) zu Beginn der Transkription auf Basis der Initiationsstadien von Pol II und III zu modellieren. Zudem wird das Abschreiben der DNA



3D-Struktur von Pol I – der Aufbau aller eukaryotischen Polymerasen ist recht ähnlich.

Grafik: C. Engel

durch diese beiden Polymerasen je nach Bedarf komplex reguliert.

Pol I ist da etwas pflegeleichter, wie Engel erläutert: „Bei Pol I ist die Hauptebene der Regulation die Initiation. Die Polymerase muss nur zur richtigen Stelle rekrutiert werden und fängt dann ohne weitere Energiezufuhr an, die DNA zu schmelzen und äußerst effizient abzuschreiben. Es gibt dann nur ‚An‘ oder ‚Aus.‘“ Diese Regulationsebene sei jedoch besonders wichtig, da schnell wachsende Zellen beispielsweise viele Ribosomen benötigen. Würde die Pol I zur falschen Zeit an- oder ausgeschaltet, könne dies gravierende Folgen haben.

Eine Stufe zurück

Damit die Regensburger Pol I näher unter die Lupe nehmen konnten, mussten sie diese zunächst in ausreichenden Mengen herstellen. Kein triviales Unterfangen wie Engel beschreibt: „Die aus 14 Untereinheiten bestehende Polymerase kann man nicht künstlich herstellen, dafür ist sie zu komplex. Wir können sie derzeit nur aus Hefestämmen aufreinigen, in denen wir eine Polymerase-Untereinheit mit einem Affinitätstag versehen haben. Die Zelle setzt die Polymerase dann korrekt zusammen und wir nutzen den Affinitätstag zur Reinigung.“

Nachdem die Forscher die Polymerase sowie Co-Faktoren isoliert und gereinigt hatten, mussten sie den Initiationskomplex *in vitro* zusammenbauen. In der Vergangenheit hatten sie bereits die Polymerase und den Co-Faktor Rrn3 gemeinsam inkubiert und dann mit dem *Core-Factor*-Komplex an ein sogenanntes Promoter-Gerüst angebracht. Die Krux dabei: Das Gerüst besteht aus einem künstlich aufgeschmolzenen DNA-Abschnitt sowie einem dazwischen liegenden RNA-Stück – aber mit diesen sogenannten initial transkribierenden Komplexen lässt sich weder das Aufschmelzen der DNA noch der eigentliche Beginn der Transkription studieren, gibt Engel zu bedenken.

Daher verfolgten die Biochemiker, allen voran Doktorand und Erstautor der kürzlich veröffentlichten Studie Michael Pils, einen neuen Ansatz (*Nat Commun.* 11: 1206). Statt die Polymerase auf ein bereits aufgeschmolzenes Gerüst zu setzen, verwendeten die Regensburger ein etwa 160 Basenpaare langes, doppelsträngiges DNA-Fragment, das neben dem Andocken der Polymerase auch die Bindung der Co-Faktoren *Upstream Activation Factor* (UAF) und TBP erlaubte. Diese Faktoren helfen dabei, die Polymerase zum korrekten DNA-Abschnitt zu lotsen und binden weiter stromaufwärts. Den Abschnitt direkt nach der TSS begrenzten die Forscher auf 8 Basenpaare, um die Polymerase in einem frühen Über-



Christoph Engel (li.), Michael Pils (daneben) und der Rest der Arbeitsgruppe interessieren sich für das wenig beachtete RNA-Polymerase-Familienmitglied Pol I. Foto: C. Engel

gangszustand der Transkriptionsinitiation zu stabilisieren. Die Gruppe um Engel konnte nun nicht nur die Interaktion der stromaufwärts gelegenen Co-Faktoren mit dem *Core Factor* untersuchen, sondern auch, wie genau Pol I die Promoter-DNA aufschmilzt.

Ein Kryo-Elektronenmikroskop half dem Regensburger Team, den Initiationskomplex auf atomarer Ebene zu betrachten. Dafür säuberten sie die Polymerasekomplexe mittels Größenausschluss-Chromatographie von nicht-assemblierten Bestandteilen und brachten diese dann auf ein sogenanntes Netzchen auf. Das mit einem ultradünnen Kohlenstoffträger versehene Netzchen ermöglichte den Wissenschaftlern, einzelne Moleküle zu separieren.

Die auf dem Träger immobilisierten Proben tauchten die Regensburger in flüssiges Ethan. Dabei werden die Komplexe in glasartigem (vitrifiziertem) Eis eingeschlossen. Die so fixierten Proben untersuchten sie dann unter dem Elektronenmikroskop. Engels Labor schoss über 300.000 Partikelbilder, die das Team in der Folge nach unterschiedlichen Kriterien reduzierte. „Wir haben die Partikel erst zwei- dann dreidimensional klassifiziert und schlussendlich Partikelzustände mit viel Flexibilität aussortiert, da hier möglicherweise beim Einfrieren Untereinheiten verloren gegangen sind“, fasst Engel zusammen. So gelang es den Wissenschaftlern, aus letztlich über 120.000 verbleibenden Partikeln eine Struktur mit einer Auflösung von 3,54 Angström abzuleiten.

Wenn's wackelt, ist es wichtig

Innerhalb der größtenteils rigiden Struktur des frühen Pol-I-Initiationskomplexes entdeckten Pils und Engel dabei immer wieder Abschnitte höherer Flexibilität. „Solche flexiblen Bereiche innerhalb eines Moleküls haben oft biologische Funktionen. Sie können

beispielsweise posttranslational modifiziert werden oder interagieren auf eine spezifische Art und Weise“, so Engel. Eine derartige intramolekulare Biogsamkeit fanden die Forscher bei dem Pol-I-Co-Faktor Rrn7. Dieser verfügt über einen Schleifen-Bereich, der wichtig für die korrekte Transkriptionsinitiation ist. Engels Gruppe entfernte die flexible Schleife des Co-Faktors und zeigte, dass die Polymerase das DNA-Muster so nicht mehr effizient abschreiben konnte.

Verwirren und verbiegen

Die Forscher konnten auch erkennen, dass sich die Promoter-DNA, bevor sie von Pol I gebunden werden kann, erst ziemlich verbiegen muss. „Nur wenn die DNA auf diese Weise gebogen werden kann, können alle Kontakte realisiert werden. Es kommt da zu Interaktionen zwischen Polymerase und *Core Factor*, *Core Factor* und Promoter-DNA sowie Promoter-DNA und Polymerase“, erklärt Engel.

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse, dass Pol I trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu den übrigen Polymerasen einen völlig anderen Mechanismus der Transkriptionsinitiation aufweist. Eine Erkenntnis, die vielleicht bei der Klärung der Frage helfen kann, warum ein so spezifisches Transkriptionssystem für eine einzige RNA notwendig und sinnvoll ist.

Für die Zukunft plant Engels Gruppe daher, die Stabilisierung des Gesamtkomplexes zu optimieren, um den kompletten Rekrutierungs- und Initiationsprozess näher untersuchen zu können. „Regensburg ist da ein sehr schöner Standort, vor allem für mich als Nachwuchgruppenleiter. Die Interaktion mit den beiden großen Biochemielehrstühlen I und III ist unwahrscheinlich fruchtbar für uns, und wir konnten jetzt auch selbst ein modernes Elektronenmikroskop anschaffen“, schwärmt Engel abschließend. Tobias Ludwig

Samen mit drei Eltern

BREMEN: Pflanzen können drei Eltern haben – dafür muss genetisches Material vom zweiten Vater aber an einem DNA-Checkpoint vorbeigeschmuggelt werden.



Bremer Pflanzengenetiker bei der Arbeit: Für die Erzeugung triparentaler Individuen wird eine Pflanze mit dem Pollen zweier genetisch verschiedener Väter gekreuzt.

Foto: Jonas Ginter/InnoWi

Viele Pflanzenarten haben mehr als einen doppelten Chromosomensatz, und zwar sowohl Wildpflanzen als auch moderne Zuchtformen.

Doch wie entsteht eigentlich Polyploidie? Bisherige Lehrmeinung war, dass hauptsächlich Defekte bei der Meiose in Eizellen und Spermien zur Verdopplung kompletter Genome führen. Diese klassische Sicht der Dinge stellte aber schon 2017 die Arbeitsgruppe von Rita Groß-Hardt von der Universität Bremen in Frage. Thomas Nakel, Dawit Tekleyohans und Kollegen zeigten nämlich, dass polyploide Pflanzen auch entstehen können, wenn eine Eizelle von zwei Spermien befruchtet wird (*Nat. Commun.* 8: 1033).

Um die sogenannte Polyspermie genauer zu untersuchen, entwickelten die Forscher ein Hochdurchsatz-Screening-System namens HIPOD (von *High-throughput Polypaternal Breeding Design*), das die Befruchtung einer einzelnen Eizelle mit Spermien zweier verschiedener Väter nachweist. Das Verfahren basiert auf einem Zwei-Komponenten-System: Die erste Komponente besteht aus dem synthetischen Transkriptionsfaktor GAL4, den das Spermium des ersten Vaters mitbringt. Dieser Transkrip-

tionsfaktor aktiviert die zweite Komponente, den Promotor UAS, der ein Gen reguliert, welches Herbizidresistenz vermittelt. Diese Komponente liefert ausschließlich der zweite Vater. Nur wenn Spermien beider Väter mit der Eizelle verschmelzen, wird die Herbizidresistenz aktiviert und kann als Selektionsmarker in Sämlingen dienen. Mithilfe dieses genetischen Tricks konnten die Forscher Pflanzen identifizieren, die Genomkopien dreier verschiedener Eltern enthielten – ein bis dahin vollkommen unbekanntes Phänomen.

Fehler trotz Kontrolle

„Diese initialen Ergebnisse haben gezeigt, dass Polyploidie in Pflanzen auch durch Polyspermie entstehen kann“, resümiert Groß-Hardt. „Man muss jetzt überprüfen, ob und wie häufig Polyspermie in der Natur vorkommt und welche Rolle sie bei der Evolution polyploider Pflanzen spielt.“

Pflanzen verfügen eigentlich über effektive Mechanismen, die Vererbung überzähliger Chromosomen zu vermeiden. Um das zu verstehen, muss man sich den besonderen

Befruchtungsvorgang von Blütenpflanzen vergegenwärtigen, der sich von dem der Tiere durch die sogenannte doppelte Befruchtung unterscheidet. Jedes Pollenkorn enthält zwei Spermazellen. Wenn es auf der Narbe einer Blüte landet, bildet es einen langen Schlauch, der sich durch den Stempel Richtung Eizelle vorarbeitet.

Hat der Pollenschlauch sein Ziel erreicht, befruchtet eines seiner zwei Spermien die Eizelle und ein Embryo entsteht. Das andere Spermium verschmilzt mit der benachbarten Zentralzelle, woraus sich das Endosperm entwickelt. Dieses dient einerseits als Nährgewebe und kontrolliert andererseits die Befruchtung. „Das Endosperm verfügt über einen Checkpoint, der eingehende DNA bezüglich der Chromosomenzahl überprüft. Diesen Checkpoint nennt man Triploid-Block“, erklärt Groß-Hardt. Besteht das Erbgut des Vaters diese Prüfung nicht, möchten also zu viele Chromosomen in das Endosperm, stirbt der Same ab.

Wenn Polyspermie aber dennoch möglich ist: Wie kann diese Kontrollstelle umgangen werden? Mit dieser Fragestellung beschäftigt

te sich die Postdoktorandin Yanbo Mao mit experimenteller Unterstützung von Kollegen in Bielefeld und Halle. „Das ursprüngliche Screening-System ermöglicht die Selektion von Sämlingen. Zu diesem Zeitpunkt existiert das Endosperm aber nicht mehr, da es vollkommen vom Embryo aufgebraucht wurde“, erklärt Mao die bisherige Limitierung der 2017 publizierten HIPOD-Methode. „Wir mussten also zu einem früheren Zeitpunkt einen Blick auf den Prozess werfen können. Die Lösung war das HIPOD_{SCO1}-System.“

Als Marker für eine geglückte Polyspermie dient hier das Gen *SCO1* (*Snowy Cotyledon 1*). Dieses Gen benötigt die Pflanze, um Lichtsammelkomplexe zu bilden und die Photosynthese zu starten. Eine Mutation ist einfach zu erkennen: Samen der *sco1*-Mutanten werden nicht grün, auch die Keimblätter bleiben gelblich. Das HIPOD_{SCO1}-System besteht nun aus einer weiblichen *sco1*-Mutante, die nur nach Befruchtung mit zwei Spermien, welche gemeinsam funktionales SCO1-Protein bilden, Nachkommen mit grünen Samen hervorbringt. Ein elegantes genetisches Selektionssystem, das nicht nur in der Theorie, sondern auch in der Praxis funktioniert.

In zwei HIPOD_{SCO1}-Screens analysierte Mao insgesamt über 65.000 Samen von diploiden *Arabidopsis thaliana*. Eine Dreiecksbeziehung war allerdings sehr selten, wie Mao berichtet: „Wir fanden nur 13 grüne Samen, die also einen Embryo enthielten, der jeweils eine Mutter und zwei Väter hatte.“ Die Auszählung der Chromosomen in den Samen zeigte außerdem, dass das Endosperm überhaupt keine zusätzlichen Genkopien erhalten hatte (*eLIFE* 9: e52976). Das deutete darauf hin, dass das genetische Material des zweiten Vaters vermutlich am Checkpoint der Mutter vorbeigeschmuggelt wurde, sodass der Triploid-Block gar nicht erst aktiviert wurde. Ein weiteres Experiment stützte diese Interpretation.

Einfach übergangen

In Kreuzblütlern wird der Triploid-Block durch ein Gen namens *Admetos* (*ADM*) reguliert, wie Kollegen um Claudia Köhler von Universitäten in Uppsala und Zürich in der Vergangenheit bereits dokumentiert hatten (*Dev. Cell.* 26: 525). Sie verwendeten dafür unter anderem eine *Arabidopsis*-Mutan-



„In diesen speziellen Zeiten ein spezielles Gruppenfoto“, so Rita Groß-Hardt (Mitte vorne), die mit Yanbo Mao (re. daneben) und ihrer restlichen Arbeitsgruppe in Bremen die Genetik von Pflanzen studiert.

Foto: Jonas Ginter/InnoWi und Thomas Nakel

te, bei der aufgrund einer Genmutation Probleme in der Meiose auftreten und demzufolge fast nur diploide Spermien entstehen. Aus der Selbstbefruchtung der Pflanzen entwickelten sich schließlich triploide Embryone, von denen jedoch etwa dreißig Prozent starben. Bei der Doppelmutter, die kein funktionales *ADM*-Gen besaß, überlebten 98 Prozent. Aktives *ADM* verhindert also eine Polyploidisierung durch Väter mit doppeltem Chromosomensatz. Die *ADM*-Funktion wird dabei nur im Endosperm aktiv.

Die Bremer Forscher um Groß-Hardt fragten sich nun, ob der Triploid-Block auch Polyspermie, also die Befruchtung durch zwei Samenzellen verhindert. Wenn ja, müssten sie bei einem HIPOD-Screen mit männlichen *adm*-Mutanten auch deutlich mehr überlebensfähige, triploide Samen generieren können. Das Ergebnis zeigte: Sie fanden nur ein paar mehr triploide Nachkommen. Und das ist vor dem Hintergrund gar nicht so erstaunlich, hatten die Forscher ja zuvor schon festgestellt, dass bei Polyspermie nur die Eizelle doppelt befruchtet wird, die Zentralzelle aber nicht. So kann sich ein Endosperm mit „normalem“ Chromosomensatz entwickeln und den Embryo ernähren, der Triploid-Block wird also übergangen. Im Gegen-

satz dazu steht eine Befruchtung mit diploiden Spermien: Hier erhält ja auch die Zentralzelle den doppelten Chromosomensatz. Polyspermie ist also zwar ziemlich selten, aber das Endosperm hat damit nichts zu tun, zumindest nicht über den *ADM*-Weg.

Dieses Ergebnis könnte für die Züchtung durchaus spannend werden. Denn wenn man durch Polyspermie diesen DNA-Checkpoint umgehen kann, könnte man ertragreiche, widerstandsfähige Hybride aus Kreuzungen gewinnen, an denen man sich bisher vergebens versucht hat. Oder es könnten ganz neue Sorten entstehen.

Das HIPOD-Screening-System, das die Forscher übrigens zum Patent angemeldet haben, kann ein wertvolles Hilfsmittel zur schnellen Identifizierung von Drei-Eltern-Nachkommen sein. Aktuell kooperieren die Bremer Forscher mit dem deutschen Saatguthersteller KWS – und man darf getrost annehmen, dass in diesem Rahmen an neuen Sorten und Hybriden gearbeitet wird.

Finanziert werden Groß-Hardt und ihre Mitarbeiter von einem *European Research Council Consolidator Grant*. „Die knapp zwei Millionen Euro haben es uns ermöglicht, hier wirklich Neuland zu betreten“, so die Forscherin. „Dafür bin ich sehr dankbar.“ Karin Holtricher



Optische Filter

Passgenau für Ihre Anwendung.



Expertise seit 1981

www.ahf.de · info@ahf.de



Stichwort des Monats

Asgard-Archaeen

In den Lebenswissenschaften sind sich nicht immer alle einig. Und wenn sie sich einig sind, muss das nicht heißen, dass sie zwangsläufig richtig liegen. Ein gutes Beispiel ist die Phylogenie. So wurde der Stammbaum aller existierenden (und ausgestorbenen) Arten, der *Tree of Life*, in den letzten Jahrzehnten ständig revidiert und über dessen Verzweigungen wird bisweilen hitzig diskutiert. Neuen Zündstoff liefern die Asgard-Archaeen. Aber von vorne.

Lange Zeit waren Biologen davon ausgegangen, die Lebewesen auf diesem Planeten ließen sich aufteilen in Pflanzen und Tiere. Die anschließend entdeckten Bakterien wurden schnell den Pflanzen zugeordnet, bis Forscher zurecht einwarfen: Das kann so nicht stimmen.

In den 1930ern gliederte dann der französische Protistologe Édouard Chatton das Leben in zwei Hauptgruppen: die Eukaryoten und Prokaryoten. Es vergingen genau vierzig Jahre, bis auch diese Hypothese von den beiden US-Amerikanern Carl Woese und George Fox widerlegt wurde. Sie veröffentlichten im Jahr 1977 eine Studie, die zu den wohl wichtigsten Publikationen der Mikrobiologie der vergangenen Jahrzehnte gehört. Darin verkündeten die beiden Forscher ihre Entdeckung der Archaeen (*PNAS* 74 (11): 5088-90) – und erweiterten den *Tree of Life* um einen Zweig.

Jahre später erkannte Woese, dass es sich bei Archaeen und Eukaryoten um Schwestergruppen handelt, also Nachkommen, die sich vom selben Ast getrennt haben und damit die engsten Verwandten sind. Diese Erkenntnis befeuerte eine Idee, die seit der Entdeckung der Archaeen in den Köpfen von Biologen keimte: Könnten Archaeen nicht eine wichtige Rolle beim Ursprung eukaryotischen Lebens gespielt haben?

Weitere Studien verstärkten die evolutionäre Verbindung zwischen den beiden Domänen. Denn obwohl Archaeen hinsichtlich ihrer Zellstruktur den Bakterien sehr ähnlich sind, haben sie mit Eukaryoten noch eine ganze Menge mehr gemein. Die archaealen RNA-Polymerasen beispielsweise sind komplexer als ihre bakteriellen Gegenstücke und auch die Zusammensetzung ihrer Untereinheit ähnelt

der von Eukaryoten. Außerdem deuten ihre molekulare Phylogenie für ribosomale RNA und ihr kleiner Pool an Genen, die eine wesentliche Rolle bei der Proteintranslation spielen, darauf hin, dass die *Archaea* enger mit der eukaryotischen Kernlinie verwandt sind.

Ein weiteres Puzzleteil entdeckten Woese *et al.* 1985, als sie zeigten, dass ein Alphaproteobakterium als Endosymbiont das eukaryotische Mitochondrium gebildet haben muss – doch die Herkunft des Wirtes blieb weiterhin ein Rätsel (*PNAS* 82 (13): 4443-7).

Des Rätsels Lösung

Bis im Sommer 2015 die beiden schwedischen Forscher Lionel Guy und Thijs Ettema von der Universität in Uppsala das passende Stück für die klaffende Wissenslücke fanden. Der Fundort: Südwestlich von Spitzbergen im Atlantik, über 3.000 Meter unter der Meeresoberfläche. In der Nähe von *Loki's Castle*, einem Feld von fünf hydrothermalen Quellen, zogen die Forscher bisher unbekannt Organismen aus dem Sediment – oder vielmehr ihre 16S-RNAs (*Nature* 521:173-9).

Sie taufte den Phylumkandidaten schließlich *Lokiarchaeota*, zum einen nach dessen Fundstelle, die wiederum nach der formverändernden Gottheit Loki der nordischen Mythologie benannt wurde. Zum anderen mit einem kleinen Augenzwinkern als Analogie zu den laufenden Debatten über die Entstehung von Eukaryoten, denn Loki gilt unter Literaturwissenschaftlern als erstaunlich komplexe, verwirrende und ambivalente Figur, die unzählige ungelöste wissenschaftliche Kontroversen ausgelöst hat.

Die Daten aus der Tiefsee verrieten den Mikrobiologen, dass sich im Genom der *Lokiarchaeota* die Codes für eukaryotische Signaturproteine versteckten. Darunter Proteine, die bei Eukaryoten zur Membrangestaltung verwendet werden, oder Homologe für das Ubiquitin-aktivierende Enzym E1.

In den folgenden Jahren fanden Ettema und Co. weitere verwandte Archaeen: die *Thor*-, *Odin*- und *Heimdallarchaeota*. Sie

fassten die vier Phyla schließlich zum Superphylum namens Asgard zusammen, nach dem Reich der Götter in der nordischen Mythologie (*Nature* 541: 353-8).

Die Genome der Asgard-Archaeen sind mit Proteinsequenzen angereichert, die früher als spezifisch für Eukaryoten galten. Das Problem auf dieser Spurensuche: Die Asgard-Archaeen lassen sich im Labor nicht kultivieren und daher nur schwer untersuchen – bis jetzt.

Denn dieses Jahr hat ein japanisches Forscherteam das schier Unmögliche geschafft. Nach jahrzehntelangen Versuchen gelang es den beiden Erstautoren Hiroyuki Imachi und Masaru Nobu mit Kollegen, einen Stamm vom Asgard-Archaeon *Candidatus Prometheoarchaeum syntrophicum* zu kultivieren (*Nature* 577: 519-25). Sie brauchten dafür zwölf Jahre.

Der Organismus sorgte für eine Überraschung: Obwohl Forscher wie Ettema durch die Genanalysen vermutet hatten, in den Asgard-Archaeen müssten sich eukaryotenähnliche intrazelluläre Komplexe befinden, konnten Imachi, Nobu und Co. nichts dergleichen finden. In den anaeroben, extrem langsam wachsenden kleinen Kokken gab es keine sichtbaren organellenähnlichen Strukturen. Stattdessen können die Archaeen lange, Tentakel-ähnliche Ausstülpungen bilden. Diese Entdeckung und weitere Daten aus der Studie sowie anderen Publikationen ließ die Autoren eine neue Hypothese formulieren: das *Entangle-Engulf-Endogenize*-Modell. Die Japaner vermuten, dass sich der erste Eukaryot in einem komplexen Zusammenspiel zwischen einem Archaeon, einem Sulfat-reduzierenden Bakterium und einem aeroben organothrophen dritten Partner (das spätere Mitochondrium) gebildet hat. In dem Szenario wickelte das Archaeon sich mit seinen „Tentakeln“ um das zukünftige Mitochondrium und schloss es schließlich ein.

Im letzten Abschnitt räumen die Autoren allerdings ein, dass es sich bei ihrem Modell um eines von mehreren denkbaren Szenarien handelt. In jedem Fall müsste der klassische Drei-Domänen-Baum von Woese wohl überdacht werden.

Juliet Merz



Kennen Sie ihn?

Der Alt-Punk im Heavy-Metal-Land

„Punk kann durchaus als intellektuelle Heimat für einen Wissenschaftler dienen“, sagt unser Gesuchter. „Er ist rebellisch und beinhaltet eine gute Dosis Selbstparodie.“

„Punk is dead“, heißt es schon lange – manchmal durchaus mit etwas Wehmut. Denn tatsächlich brannte die Jugendbewegung samt ihres gewollt rüden Musikstils vor rund vierzig Jahren fast genauso schnell aus, wie beides rund um London urplötzlich aufgelodert war.

Einen völlig anderen Eindruck jedoch bekommt man, wenn man den Namen unseres gesuchten Molekularbiologen googelt. Auf vielen Bildern funkeln einem listige Augen unter einem meist rot oder schwarz gefärbten Irokesenkamm entgegen. Etwas tiefer lassen die Aufdrucke auf seinen meist schwarzen T-Shirts keinerlei Zweifel an seinem Musikgeschmack: Punk-Klassiker wie „The Clash“ oder „The Ramones“,... und dazwischen manchmal – wenn auch nicht mehr ganz die „reine Lehre“ – die Düsseldorfer Neo-Punkrockband „Broilers“ oder die Holländer von „Discipline“. Und zeigt das Foto überdies den ganzen Kerl, kommen meist noch weite Camouflage-Hosen dazu, deren Beine unten in schweren Schnürstiefeln stecken.

Dass für unseren Gesuchten Punk alles andere als tot ist, dürfte damit klar sein. Und irgendwie passt dazu auch, dass er im Jahr 2004 anlässlich eines Empfangs der damaligen finnischen Staatspräsidentin zwar nicht auf die schweren Stiefel verzichtete, darüber jedoch Schottenrock mit Smoking-Jacke kombinierte.

Als die legendären „Sex Pistols“ mit ihrem Song „Anarchy in the UK“ die Punk-Ära Ende 1976 in der Geburtsstadt des damals 21-Jährigen einläuteten, hatte dieser allerdings schon achtzig Kilometer weiter nördlich sein Studium an einer altherwürdigen Elite-Institution aufgenommen. Mehr Kontrast war damals ei-

gentlich fast nicht möglich. Besser passte da schon, dass er sich etwa zwei Jahre später in einer eher düsteren Stadt Schottlands wiederfand, wo er schließlich auch 1981 seinen PhD verliehen bekam.

Abgesehen von einem zweijährigen Postdoc in Kalifornien blieb er dort noch die folgenden fünfzehn Jahre. Dann nahm er durchaus überraschend eine Professur für Molekularbiologie in einer kleinen Stadt eines wald- und seenreichen nordischen Landes an, in dem angeblich die höchste Pro-Kopf-Dichte an Heavy-Metal-Bands ihre E-Gitarren dröhnen lässt. Unserem Alt-Punk schien dies jedoch durchaus kompatibel – und so ist er dort bis heute durchaus erfolgreich als Forscher aktiv.



Seit seiner kalifornischen Postdoc-Zeit konzentriert sich unser Molekularbiologe ausschließlich auf eines unserer Zell-Organellen mit endosymbiontischem Ursprung. Dabei erregten seine Erkenntnisse, wie Fehlfunktionen dieses Organells ursächlich bei der Entstehung einer Reihe von Krankheiten inklusive normaler Alterungsprozesse mitspielen können, derart viel Aufsehen, dass sein Wahlheimat-Land ihm vor elf Jahren eine ganz besondere Auszeichnung zukommen ließ.

In den Jahren danach konzentrierte er sich dann hauptsächlich auf das Studium bestimmter Enzyme aus Bakterien und Einzellern, um mit ihrer Hilfe derartige Funktionsstörungen der Organellen gezielt zu untersuchen. Und obwohl er inzwischen das Emeritus-Alter im Blick hat, wurde ihm gerade erst wieder ein großes Projekt bewilligt, in dem er eine seiner allerjüngsten Beobachtungen weiterverfolgen will – nämlich, dass die besagten Organellen offenbar mehr als zehn Grad heißer sind als der Rest der umgebenden Zelle.

„Nebenbei“ hatte sich unser Organellen-Narr auch bald einen Ruf als großartiger Wissenschaftskommunikator erworben. Dies war sicherlich ein wichtiger Aspekt, weshalb

er von 2009 bis 2014 als *Chief Editor* eines der wichtigsten europäischen Fachblätter für Molekularbiologie amtieren durfte. Schon sein Vorgänger hatte in dem Ruf gestanden, regelmäßig überaus geistreiche und unterhaltsame Editoriale dafür zu verfassen. Unser Gesuchter sollte ihm darin keinen Millimeter nachstehen. So beschrieb er seinen „Beruf“ darin einmal folgendermaßen:

„Wir werden bezahlt für etwas, das wir lieben und wonach wir süchtig sind. Jeden Tag empfinden wir eine Art Hochgefühl, wenn wir an unseren Arbeitsplätzen eintreffen, einen Forschungsartikel lesen oder schreiben – oder mit einem Kollegen über eine neue verrückte Idee plaudern, die bis Mittag wahrscheinlich wieder zu Staub zerfallen sein wird. Es gibt nur wenige Menschen auf diesem Planeten, die eine solche Freude bei ihrer Arbeit erleben. Selbst wenn wir auch unter den Frustrationen und Tiefs leiden, die ebenfalls Folge dieses süchtig machenden Verlangens sind. Und selbst wenn wir oftmals derart in unsere wissenschaftlichen Obsessionen vertieft sind, dass wir sie Außenstehenden – wie zum Beispiel Einwanderungsbeamten – nicht erklären können.“

Wie heißt der sentimentale Punk?

RN

Na, wer ist's?

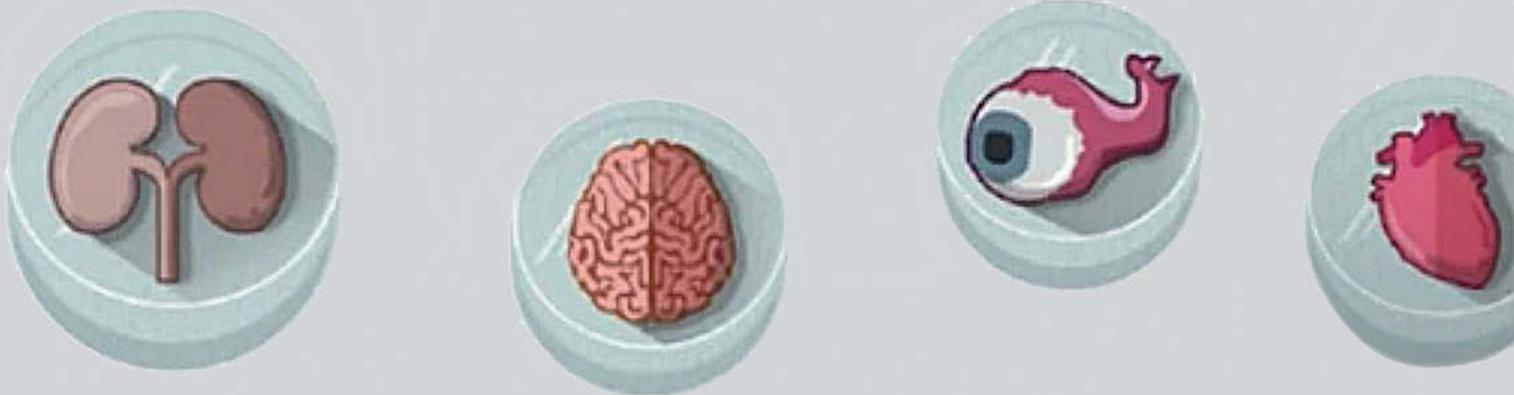
Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de
Wir verlosen zwei *Laborjournal*-T-Shirts.
In LJ 3/2020 suchten wir **Hans Christian Joachim Gram**. Gewonnen haben **Harald Heinzl** (Wien) und **Nicole Schmandt** (Bonn).

Auflösung aus LJ 4/2020:

Die „Vielpresserin“ ist **Ynes Henriquetta Julietta Mexia**, die in gut 16 Jahren voller Exkursionen quer über den amerikanischen Kontinent der Botanik über 150.000 konservierte Pflanzenproben hinterließ.

SPECIAL

ORGANOIDE



Mitnichten leblos

Die 3D-Zellkultur von Organmodellen ist ihren biotechnologischen Kinderschuhen entwachsen. Wie weit werden sie der Komplexität und genetischen Heterogenität höherer Organismen gerecht?

Die Vorteile von Organoiden liegen auf der Hand. Die Miniorgane verbessern die Aussagekraft von Pharmakologie- und Toxikologie-Assays, helfen bei der Erforschung von Organentwicklung oder Krankheitsmechanismen und dienen in Zukunft womöglich sogar als autologe Ersatzorgane. Abgesehen davon, dass sie ethische Probleme mildern können – etwa indem sie Tierversuche ersetzen.

Augenblicklich stellen Organoide eine Art Königsweg dar, die zelluläre Mikroumgebung von Gewebe *ex vivo* in seiner Gesamtheit zu rekapitulieren, und zwar leicht zugänglich und manipulierbar. Wie immer lauert der Teufel aber im Detail. Denn so vielfältig ihre Einsatzmöglichkeiten sind, so komplex sind Organoide auch – was kaum wundert, da sie ja schließlich die Vielfalt unterschiedlicher Gewebe des menschlichen Körpers nachbilden sollen. Nicht zuletzt deshalb ist selbst ihre Definition derzeit noch im Wandel begriffen (siehe Infokasten S. 35).

Alte Bekannte aus der Zellkultur

Doch hier soll eher die Praxis Thema sein. Normalerweise sind eine Reihe bestimmter Pufferkomponenten und Wachstumsfaktoren häufig Bestandteil gebräuchlicher Nährmedien wie etwa *Advanced Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (AdDMEM). Dazu zählen beispielsweise HEPES, N-Acetyl-L-Cystein und epidermaler Wachstumsfaktor (EGF). AdDMEM selbst ist dank seines verringerten Zusatzes an feta-

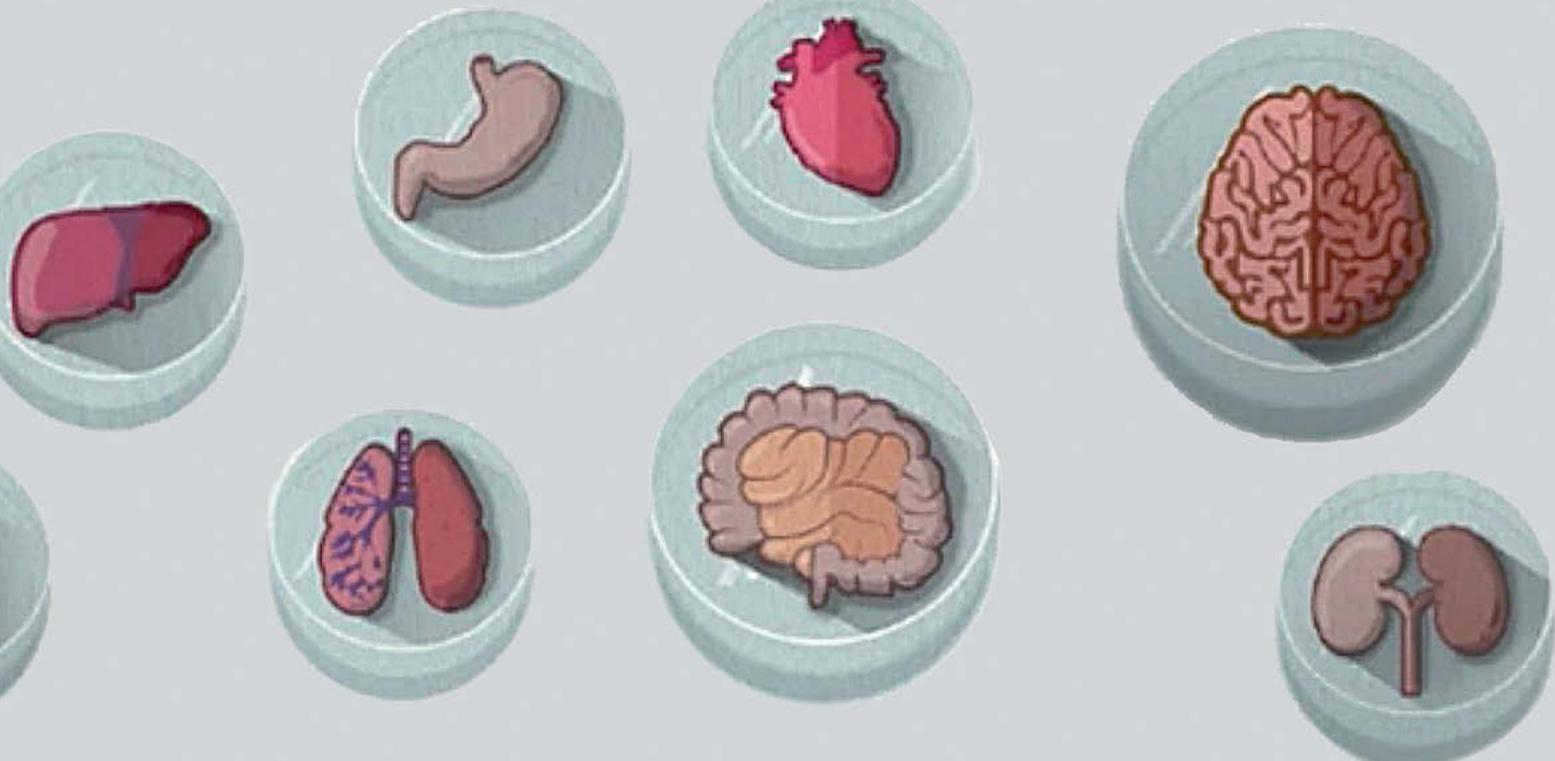
lem Kälberserum kein Unbekannter in der Säugerzellkultur, HEPES stabilisiert den pH-Wert, N-Acetyl-L-Cystein schützt Zellen als Vorstufe von Glutathion vor freien Radikalen und EGF stimuliert schließlich die Ausbildung einer Reihe von Stammzellen.

Verwirrende Vielzahl

Doch das ist bereits der Punkt, an dem es kompliziert wird. Je nach Ursprung verwendeter Ausgangszellen und je nach Art des Zielgewebes kommen unterschiedliche Wachstumsfaktoren zum Einsatz. Beispielsweise differenzierte die Gruppe um Hans Clevers vom Utrechter Hubrecht-Institut für Entwicklungsbiologie und Stammzellforschung Hepatozyten-Organoide aus adulten Stammzellen durch Zugabe von EGF, FGF10, HGF, Noggin, BMP7 und FGF19 (*Cell* 160(1-2): 299-312). Das Gleiche gelang jedoch Takanori Takebe und Kollegen an der *Yokohama City University Graduate School of Medicine* aus pluripotenten Stammzellen in RPMI1640-Medium anstelle von AdDMEM sowie mittels BMP4, VEGF, Activin, PDGF-BB und FGF2 (*Cell Rep.* 21(10): 2661-70). Ganz klar stellen Nährstoffmedien für komplexe Kulturen mehrerer Zelltypen eine der zukünftigen Herausforderungen dar. Die Vielzahl an Wachstumsfaktoren, die beispielsweise ein *Review* vom *University of Nebraska Medical Center* für die Herstellung verschiedener Organoide aufzählt, muss einen auf den ersten Blick förmlich erschlagen (*Stem Cells* 36: 1329-40).

Ein wenig Ordnung in das Durcheinander bringt die folgende Unterteilung. Adulte Stammzellen können bisher in gastrale und intestinale Organoide differenziert werden – wie auch in solche für Leber, Pankreas, Speicheldrüsen und Zunge. Der Wnt-Signalweg der Embryogenese spielt hier eine Schlüsselrolle. Embryonale und induzierte pluripotente Stamm (iPS)-Zellen können dagegen zu entodermalen und ektodermalen Geweben differenziert werden – also zu Geweben des Verdauungstrakts, der Atemwege und deren Epithelien, zu Schild-, Bauchspeichel- und Thymsdrüsen, zu Niere, Herz und Leber beziehungsweise zu Innenohr, Retina und Gehirn.

Derartige Vielfalt spiegelt sich natürlich auch in den damit beschäftigten Arbeitsgruppen wider, selbst an ein und demselben Wissenschaftsstandort. Im Herbst 2019 etablierte beispielsweise das Max-Delbrück-Centrum (MDC) für Molekulare Medizin in Berlin eigene Technologie-Plattform für Organoide unter der Leitung von Agnieszka Rybak-Wolf. Während ihre eigene Arbeitsgruppe das Transkriptom gesunder und kranker Organoide analysiert, verwendet sie selbst einen erheblichen Anteil ihrer Arbeitszeit auf Kooperationspartner der Plattform. So leitet sie zusammen mit dem Neuropathologen Frank Heppner von der Charité – Universitätsmedizin Berlin Therapiemöglichkeiten aus Alzheimer-Organoiden ab. Zudem untersucht sie gemeinsam mit dem RNA-Biochemiker Markus Landthaler, wie sich virale Infektio-



Illustr.: LabRoots

nen auf die Entwicklung von Gehirnanorganoiden auswirken. Mit dem Entwicklungsbiologen Kai Schmidt-Ott erforscht sie renale Erkrankungen, zusammen mit der Stammzellbiologin Mina Gouti das neuromuskuläre System. Eine Schlüsseltechnologie stellen Organoid-Kulturen überdies auch für das EU-weite Forschungsprojekt *LifeTime* dar, das von Nikolaus Rajewsky, dem Direktor des Berliner

Instituts für Medizinische Systembiologie am MDC, co-koo­rdiniert wird.

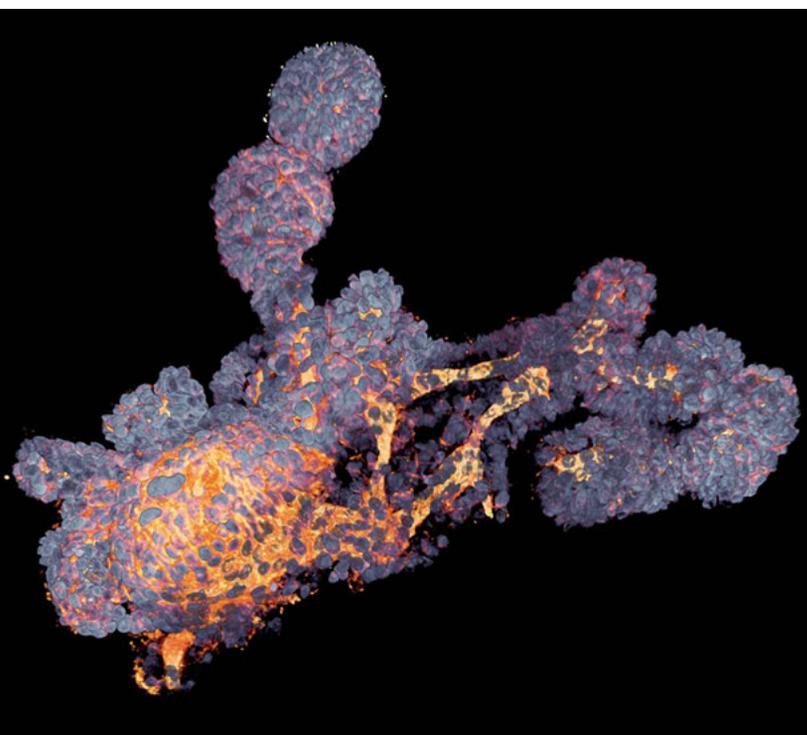
Stefan Liebau, Direktor des Instituts für Neuroanatomie & Entwicklungsbiologie der Eberhard Karls Universität Tübingen, geht schon einen Schritt weiter: „Sich leichter regenerierende Systeme wie Leber-Organoide wird die Forschungsgemeinde vielleicht schon in naher Zukunft an gut vaskularisierte Stellen

des menschlichen Körpers verpflanzen können. Das Gleiche gilt etwa für Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse, die – unter die Haut verpflanzt und ans Blutgefäßsystem angeschlossen – Insulin produzieren könnten. Bei Organoiden, in denen eine Vernetzung wie etwa mit Synapsen unwesentlich ist, ist die Forschung extrem weit.“

Wenig strukturierte Minihirne

Das überrascht nicht, schließlich besteht die Leber fast nur aus zwei epithelialen Zelltypen, nämlich Hepatozyten und dukta­len Zellen. Beide können schon länger aus embryonalen und iPS-Zellen differenziert werden. Trotzdem bringen Leber-Organoide stellvertretend für alle 3D-Zellkulturen entscheidende Vorteile mit sich. Denn sie überwinden genetische und epigenetische Kursabweichungen während der Reprogrammierung von Stammzellen und ermöglichen so erst eine native Gewebemorphologie.

Das ehrgeizigste Ziel stellen wahrscheinlich cerebrale Organoiden dar. Zwar wachsen sie wie ihre nicht-cerebralen Geschwister bislang nur wenige Millimeter groß und verfügen weder über Strukturen höherer Ordnung wie Gyri und Sulci noch über myelinisierte Axone. Dennoch können Gruppen wie etwa diejenige um Jürgen Knoblich am Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien in ihnen bereits neuronale Calciumwellen und postsynaptische Aktionspotentiale induzieren; sie



Konfokale Aufnahme eines Dickdarm-Organoids

Foto: Hubrecht-Institut

können Mikroglia und Neuroepithelien entstehen lassen; und sie können 3D-Organmodelle unterschiedlicher Hirnregionen fusionieren, um anterior-posteriore und dorsal-ventrale Direktionalität zu erzeugen (*Nat. Methods* 14(7): 743-51). Ein Interview mit dem Organoid-Spezialisten Knoblich findet sich in *Laborjournal* 10/2017 auf Seite 65.

Der Neurowissenschaftler Rusty Gage und sein Team am *Salk Institute for Biological Studies* in La Jolla, USA, verpflanzten cerebrale Organoide kürzlich in Mäuse (*Nat. Biotechnol.* 36: 432-41). Das angrenzende murine Hirn versorgte die Organoid-Transplantate daraufhin mit Blutgefäßen und verknüpfte sie mit Synap-

Das Geheimnis der Züchtung von Organoiden liegt neben der Auswahl geeigneter Stammzellen und einer gekonnten Zugabe der richtigen Wachstumsfaktoren zum richtigen Zeitpunkt auch in der Zellkultur-Umgebung. Standardisiert ist laut Liebau auch da wenig: „Für die Wahl der Herstellungsmethode ist die Art des herzustellenden Organoids entscheidend. Meist gibt es Protokolle mit und ohne Matrigel, die sich hauptsächlich in den Zeiten von Adhäsion und Suspension der wachsenden Organoide unterscheiden.“

Die Markennamen Matrigel, *Basement Membrane Extract* (BME) oder EHS-Matrix beschreiben eine gelatineartige, heterogene

lem gestalten sie den Medienwechsel und die Zellentnahme schwieriger.“

Als besser definierte Matrigel-Alternativen kommen synthetische Polymere wie Polyethylenglykole oder Polyacrylamide sowie natürliche Polymere wie Integrin-bindende Arg-Gly-Asp-Polypeptide zum Einsatz. Auch sie können die räumlich-zeitlichen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen echter Gewebe jedoch bisher nur unvollständig simulieren.

Verblüffende Selbstorganisation

Eine weitere Aussage des Entwicklungsbiologen Liebau überrascht vielleicht am meisten: „Nach unserer Erfahrung bedürfen 3D-Organmodelle meist weniger externer Modulation der Wachstumssignale als 2D-Zellkulturen.“ Damit spricht er den Kernpunkt der Organoid-Forschung an, deren Gewicht nicht genug betont werden kann: Selbstorganisation.

Liebous Mitarbeiter arbeiten an olfaktorischen, otischen und retinalen Organoiden. Am Beispiel von letzteren erklärt er: „iPS-Zellen reprogrammieren wir aus Haar-Keratinocyten und differenzieren sie dann entlang neuraler Signalwege, die das ektodermale Keimblatt verstärken. Ab da läuft vieles von selbst. Das sogenannte Augenfeld der embryonalen Augenentwicklung generiert sich – wir lösen es ab und geben es in eine Suspensionskultur, in der sich von alleine retinale Zellen entwickeln.“ Denn in den meisten Fällen sind in Organoiden verschiedene Signalkaskaden von selbst aktiv und rekapitulieren die Embryonalentwicklung. Die Morphologie und zelluläre Heterogenität von Organoiden brauchen – und können – dann nicht moduliert werden.

Liebau ist nach wie vor fasziniert: „Wir schaffen im Labor nur die Bedingungen, damit sich die Biologie selbst organisieren kann. Es überrascht uns immer wieder, wie sehr wir uns auf die Natur verlassen können. Sobald eine 3D-Struktur entsteht, ist sie dem echten Organ verblüffend ähnlich.“

Zur deren Wachstumsgeschwindigkeit erläutert Liebau: „Maus-Organoide gehen ruckzuck in zwanzig Tagen. Die Reifung menschlicher Organoide dauert dagegen Monate – einfach, weil auch sie die Embryogenese nachempfinden und physiologische Differenzierungsprozesse entsprechend lange dauern. Meist experimentieren wir mit hundert bis dreihundert Tage alten Organoiden, unsere ältesten sind über zwei Jahre alt. Dank unserer mittlerweile intensiven Erfahrungen in ihrer Herstellung generieren wir davon Tausende pro Jahr.“

Wie das im Labor funktioniert, erklärt André Koch, Laborleiter für Translationale Onkologie am Forschungsinstitut für Frauenge-



Leber-Organoide erreichen eine durchaus stattliche Größe.

Foto: European Patent Office

sen, über welche die Forscher optogenetische Signale zwischen Transplantat und Wirtshirn weiterleiten konnten. Die neuronalen Netzwerke der Hirnchimären umfassten also Zellen menschlichen und murinen Ursprungs.

Die zwei bis drei Millionen Zellen cerebraler Organoide sind nur ein schwacher Abglanz der Möglichkeiten des menschlichen Gehirns mit seinen 86 Milliarden Neuronen. Trotzdem wirft derartige Forschung eine Reihe Medizin-ethischer und -rechtlicher Fragen auf. Ein Team um Hans-Georg Dederer, Lehrstuhlinhaber für Staats-, Völker- und Internationales Wirtschaftsrecht an der Universität Passau, arbeitet gegenwärtig einen Rechtsrahmen zur Anwendung genomeditierter Gehirn-Organoide. Auf Seite 42 steht er *Laborjournal* Rede und Antwort.

Wachstumsgrundlage aus Interzellulärsubstanzen wie Laminin, Kollagen Typ IV, Entactin, Fibronectin und Heparansulfat-Proteoglykanen. Sie wird aus dem Sekret der murinen Sarkom-Zelllinie Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) gewonnen und gibt Organoid-Zellen den rechten Grad an Halt, den sie auch *in vivo* über Integrin- und Selectin-Rezeptoren aus dem Interzellulärraum spüren.

Unvollständige Simulationen

„Interzellulärsubstanzen bringen leider entscheidende Nachteile mit sich“, fährt Liebau fort. „Aufgrund ihres murinen Ursprungs verringern sie die Kompatibilität von Transplantaten. Sie beschränken das Oberflächen-zu-Masse-Verhältnis herstellbarer Organoide. Vor al-

sundheit der Eberhard Karls Universität Tübingen, detailliert im Werkstattreport auf Seite 38.

Selbstorganisation erleichtert zwar das Leben von Organoid-Forschern, stößt *in vitro* aber doch an Grenzen. Liebau weiß: „Trotz regelmäßiger Teilungen entwickeln die meisten Organoide einen nekrotischen Kern und bleiben in ihrer Entwicklung stehen. Unsere Photorezeptoren auf der Organoid-Oberfläche beispielsweise reifen zwar auch nach einem Jahr weiter nach, die interne Struktur wird mit der Zeit aber schlechter.“ Denn Diffusion allein kann die metabolischen Anforderungen an Nährstoff- und Sauerstoffversorgung sowie Abfallentsorgung im Zentrum eines Organoids nicht gewährleisten. Das begrenzt Organoide auf Durchmesser von drei bis vier Millimetern.

Um eine Nekrose zu verzögern, existieren inzwischen eine Reihe von Ideen. So kann der Organoid-Durchmesser beschränkt werden – beispielsweise durch Kultivierung an einer Luft-Flüssigkeit-Grenzfläche, mit Vibratomen oder durch künstliche Chips, die Wachstum physikalisch nur in zwei Raumrichtungen zulassen. Nichts davon löst freilich das eigentliche Perfusionsproblem.

Knackpunkt Blutgefäße

Deshalb gelten vaskuläre Netzwerke als der heilige Gral der Organoid-Forschung. Ihre methodische Herausforderung erläutert Liebau: „Selbst bei Zugabe von endothelialen Stammzellen durchziehen sich Organoide nicht automatisch mit Blutgefäßen. Denn die Nährmedien für Gefäßwachstum und Organoidwachstum sind unterschiedlich. Die *In-vitro*-Selbstorganisation versagt hier. In der Embryogenese ist etwa die Retina auch nicht direkt vaskularisiert, Blutgefäße wachsen erst später ein. Diese Interaktion zweier Entitäten *in vitro* nachzubilden und dabei die Biologie zu überlisten, ist schwierig.“

Einen Lösungsansatz bieten bestimmte 3D-Biodrucker, sogenannte Inverse Extrusions-Printer. In dicht gepackte Zellhaufen drucken sie Netzwerke von 0,4 bis 1 Millimeter weiten Gelatine-Kanälchen, die im Anschluss liquifiziert, mit Endothelzellen ausgekleidet und mit oxygeniertem Medium geflutet werden. In *Laborjournal* 3/2020 (S. 66-7) erklärt Nils Beßler aus der Arbeitsgruppe von Anne Rios am Utrechter Princess Máxima Center für Kinderonkologie, wie ein entsprechender *Open-Source*-Biodrucker leicht aufgebaut werden kann.

Einen Lösungsansatz auf Seiten der 3D-Zellkultur veröffentlichte im letzten Jahr die Gruppe von Josef Penninger, wie Jürgen Knoblich ansässig am Institut für Molekulare Biotechnologie in Wien. Aus humanen iPS-Zellen züchteten sie vaskuläre Organoide, deren

Endothelzellen und Perizyten ein Kapillarnetz formten. Nach Transplantation in Mäuse verzweigten sich die Kapillaren sogar mit dem murinen Blutkreislauf und bildeten perfundierte Arterien, Arteriolen und Venolen aus (*Nature* 565: 505-10). Wie die Blutgefäß-Organoide von Penninger *et al.* aktuell dabei helfen, Therapien für COVID-19 zu finden, beschreibt der Infokasten auf S. 36.

Auch wenn das Versorgungshindernis auf dem Weg zu lebensechten Organen also überwindbar scheint, erfordern Blutgefäße, die mit anderen Gewebetypen vereint in einem Organoid heranwachsen, wohl noch einige Jahre intensiver Forschung. Vor allem ist technisch

ungeklärt, wie das zur Nährstoff- und Sauerstoffversorgung notwendige Blutdruckgefälle umgesetzt werden kann.

Indes stellen *Organ-on-a-Chip*-Systeme solcherart funktionelle Gefäßsysteme bereits nach (*siehe Infokasten unten*). Doch ist das nicht ihr einziger Vorteil, wie Liebbaus Kooperationspartner Peter Loskill vom Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart erörtert:

„Durch Kombination von Organoiden und *Organ-on-a-Chip*-Systemen verknüpfen wir komplexe Selbstorganisation mit einer kontrollierten technischen Umgebung. Das erlaubt es uns, mehr Kontrolle über die Ausrichtung

Definitionen

Organoide

... sind multizelluläre 3D-Zellkultur-Aggregate, die Krankheitsbilder oder künstliche Miniaturvarianten von Organen repräsentieren. Sie entstehen durch Zugabe spezifischer Wachstumsfaktoren zu embryonalen Stammzellen aus Blastozysten oder zu adulten und induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) aus Gewebebiopsien. Forscher nutzen hierbei die Eigenschaft von Stammzellen, durch Selbstorganisation Organ-spezifisches und funktional ausgereiftes Gewebe zu formen – oft innerhalb einer Trägermatrix aus Interzellularsubstanzen. Im Gegensatz zu Sphäroiden spiegelt das 3D-Mosaik ihrer Zellen die zelluläre Heterogenität, die *In-vivo*-Morphologie und die Funktionalität menschlicher Organe *in vitro* wider.

Adulte und iPS-Zellen bieten den zusätzlichen Vorteil, humane Organoide direkt aus Proben gesunder oder kranker Personen mit deren individuellen Genomen induzieren zu können. Welche Stammzellen über welche Signalkaskaden der Keimblattbildung und Organanlage wie differenziert werden können, ist Gegenstand aktiver Forschung.

Mina J. Bissell am kalifornischen Lawrence Berkeley National Laboratory bereitete der 3D-Zellkultur über 25 Jahre den Weg. Eine bahnbrechende Studie aus dem Labor von Hans Clevers am Utrechter Hubrecht-Institut für Entwicklungsbiologie und Stammzellforschung schuf die konzeptionellen Grundlagen moderner Organoid-Forschung (*Nature* 459: 262-5).

Sphäroide

... sind meist kugelförmige 3D-Zellkulturen aus einer oder mehreren Zellarten in oftmals homogener Mischung, die räumlich nicht wie das entsprechende Gewebe *in vivo* organisiert sind. Sie verfügen nur über begrenztes Potenzial zur Selbstorganisation, können im richtigen Zellkulturmedium aber häufig zu Organoiden reifen.

Organ-on-a-chip-Systeme

... sind mikrofluidische Zellkultur-Biochips, in denen durch die Kombination von Interzellularsubstanzen, mechanischen Komponenten sowie der Interaktion verschiedener Zelltypen physiologische Mikroumgebungen geschaffen werden. Meist werden sie aus dem Silicium-Polymer Polydimethylsiloxan (PDMS) hergestellt. Sie enthalten Mikrokanälchen, durch die kontrolliert Zellkulturmedium fließt, wodurch ein konstanter Austausch von Sauerstoff, Nährstoffen und Metaboliten sichergestellt wird.

Das erste biomimetische Mikrosystem, das die Funktionalität eines menschlichen Organs nachbildete, entstammte dem Labor von Donald E. Ingber am Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering der Harvard University Boston (*Science* 328: 1662-8).

Henrik Müller

von Zellen auszuüben. Beispielsweise entsteht das retinale Pigmentepithel während der Organoid-Entwicklung nicht in seiner physiologischen Konfiguration. Anstelle einer äußeren, lagenförmigen Anordnung konzentriert es sich als Zellhaufen an einer bestimmten Stelle des Organoids. Wir müssen also einem Umweg folgen, um das ansonsten zellphysiologisch korrekte Retina-Organoid mit einem schichtförmigen Pigmentepithel zu versehen.“

Nur mit Fingerspitzengefühl

Was die Entwicklungsbiologie *in vitro* also nicht leistet, ergänzen technische Hilfsmittel. „Dazu differenzieren wir Pigmentepithel-Zellen getrennt von den Organoiden, bringen sie als Monoschicht in eine mikrofluidische Plattform ein, geben nach 24 Stunden Retina-Organoiden hinzu und lassen die Photorezeptoren der Organoiden erst jetzt kontrolliert ins Pigmentepithel einwachsen.“

Was einfach klingt, verlangt Fingerspitzengefühl. „Um zu verhindern, dass Organoid-Zellen und Pigmentepithel unkontrolliert zusammenwachsen, separieren wir beide Seiten mit einem dünnen Hyaluronsäure-Film. Diese Hydrogel-Barriere funktioniert aber nur, wenn sie die native Physiologie nachspielt.

Denn nur eine Stärke von zehn Mikrometern unterbindet den direkten Kontakt zwischen beiden Seiten, ist aber gleichzeitig dünn genug, um die Photorezeptoren im Organoid ausreichend zu stimulieren, durch das Hydrogel hindurchzuwachsen.“

Vorteilhafte Chips

Wie ihr *Retina-on-a-Chip*-System auf Lichtimpulse reagiert, publizierte das interdisziplinäre Team aus Liebaus Molekularbiologen und Loskills Bioingenieuren bereits im letzten Jahr (*eLife* 8: e46188). Ansonsten entwickelt Loskills Team weitere *Organ-on-a-Chip*-Systeme für Bauchspeicheldrüse, Herzgewebe, weißes und braunes Fettgewebe sowie Cervix- und Mammakarzinome.

Als dritten Vorteil gegenüber konventionellen Organoiden sollten *Organ-on-a-Chip*-Systeme eher Voraussagen darüber ermöglichen, wie ein Organismus als Ganzes auf Medikamente reagiert. Jedes Gewebe innerhalb mehrerer Mikrofluidik-Kammern im Chip repräsentiert dazu ein spezifisches Organ. Wer also wissen möchte, wie sich beispielsweise eine krankhafte Leber auf die Physiologie des Auges auswirkt, braucht nur zwei Kammern mit dem jeweiligen Gewebe zu füllen. Die Mi-

krokanälchen im Chip erlauben es dann, über das Blutgefäßsystem vermittelte Kreuz-Interaktionen zu quantifizieren.

Der künstliche Blutkreislauf spiegelt vielleicht am besten das Potenzial von *Organ-on-a-Chip*-Systemen wider. Denn in Zukunft überwinden sie damit noch eine weitere Limitierung klassischer Organoiden, nämlich die Integration von Immunkomponenten. Ohne das körpereigene Abwehrsystem zu betrachten, werden Krankheitsverläufe, die Gewebewirkung von Pharmazeutika und medikamentöse Nebenwirkungen im Gesamtorganismus nie vorhersagbar sein. In die Mikrokanälchen von *Organ-on-a-chip*-Systemen können immerhin nach Wahl spezifische Immunzellen injiziert werden.

Entsprechend fassen Stefan Liebau und Peter Loskill ihre interdisziplinäre Zukunftsvision zusammen: „Wir passen Organoiden und *Organ-on-a-Chip*-Systeme so an die Natur an, dass wir die physiologischen Signalwege zwischen Zelltypen nachspielen, pharmakologische Studien erleichtern und vielleicht den einen oder anderen Tierversuch ersetzen können. Auf diese Weise könnten die neuartigen Modelle sowohl Grundlagen- wie auch angewandte Forschung revolutionieren.“

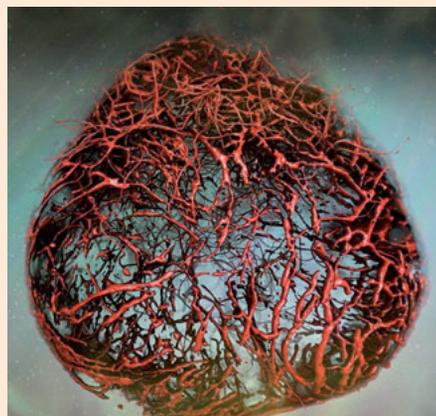
Henrik Müller

Organoiden im Corona-Einsatz

Ihrer Reputation als In-vitro-/In-vivo-Grenzmodelle machen vaskuläre und renale Organoiden im Labor von Josef Penninger am Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie gegenwärtig alle Ehre.

Im Jahr 2005 identifizierten die Wiener in Mäusen das Transmembranprotein Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (ACE2) als den Rezeptor der SARS-CoV-Spike-Proteine. Mit humanem rekombinantem (*hr*) ACE2 schützten sie Mäuse vor SARS und prophezeiten „a possible therapy for a syndrome affecting millions of people worldwide“ (*Nature* 436:112-6). Im März 2020 identifizierten Cryo-EM-Studien ACE2 auch als den menschlichen SARS-CoV-2-Rezeptor.

Neben dem Atemwegsepithel und dem Lungenparenchym exprimieren auch Herz, Magen-Darm-Trakt, Niere sowie Blut- und Lymphendothel ACE2. Das Multiorganversagen in schweren COVID-19-Fällen ließe sich folglich anhand einer Verbreitung des RNA-Virus durch den Blutkreislauf erklären. Virale RNA findet sich aber nur im Blut von einem Prozent aller COVID-19-Patienten (*JAMA* 2020, doi: 10.1001/jama.2020.3786).



3D-Rekonstruktion eines Blutgefäß-Organoids
Illustr.: IMBA

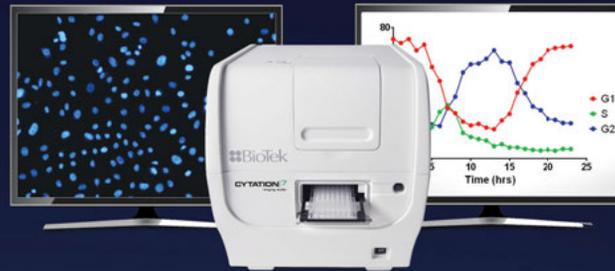
Penninger und sein Team infizierten deshalb humane Blutgefäß-Organoiden mit SARS-CoV-2 und wiesen steigende virale RNA-Titer mittels quantitativer RT-PCR innerhalb der nächsten sechs Tage nach. SARS-CoV-2 kann Blutgefäßzellen also direkt infizieren. Zeitgleich demonstrierten sie, dass SARS-CoV-2 auch humane Nieren-Organoiden infizieren und sich in ihnen vermehren kann.

Wenn sie beide Organmodelle jedoch mit einem Mix aus SARS-CoV-2 und *hr*ACE2 infizierten, verringerten sich Infektionsraten und Virenlast abhängig von der *hr*ACE2-Dosis (*Cell* 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004). Eine *hr*ACE2-Therapie könnte also nicht nur die Ausbreitung von Viren blockieren, sondern die Lunge und andere Organe auch vor Schäden schützen.

Das hofft zumindest das von Penninger mitgegründete Wiener Biotech-Unternehmen Apeiron Biologics AG – und bereitet gerade eine klinische Phase-2-Studie einer intravenösen Infusion von *hr*ACE2 in COVID-19-Patienten vor. Da sich *hr*ACE2 zwischen 2009 und 2017 bereits in klinischen Phase-1- und -2-Prüfungen gegen akutes Lungenversagen bewiesen hat, stehen die Chancen gar nicht schlecht.

Henrik Müller

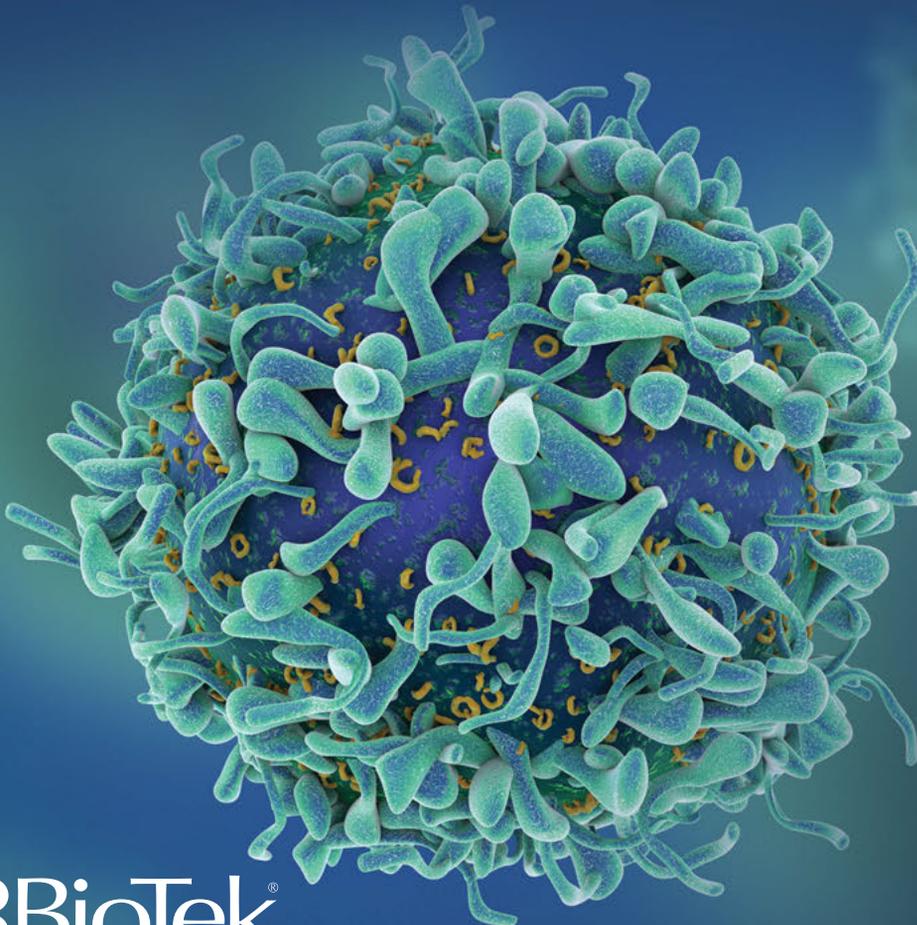
Gerüstet für jede Anwendung



Cell Imaging und Multi-Detektion in einem Gerät

3D-Zellkultur ■ DNA-Quantifizierung ■ Quantitatives Live Cell Imaging ■ Biochemische Assays
Markierungsfreie Zellzahlbestimmung ■ Histologie ■ Calcium-Flux ■ Apoptose & Nekrose
Zellmigration und -invasion ■ Zellproliferation ■ Zellviabilität und -toxizität ■ Konfluenz ■ Schnelle Kinetiken
Genotoxizität ■ Immunfluoreszenz ■ Mikrobiologie ■ Phänotypische Assays ■ Stammzellendifferenzierung
Transfektionseffizienz ■ Darstellung gesamter Organismen ■ Normalisierung ■ Phagozytose
Signaltransduktion ■ Translokation ■ ELISpot Aufnahme ■ Koloniezählung

www.biotek.com/cytation



In der Organoid-Werkstatt

Als Laborleiter am Tübinger Forschungsinstitut für Frauengesundheit baut André Koch eine Biobank für Tumor-Organoide auf. Sein Ziel unter anderem: Pharmazeutika in Zukunft direkt an Primärtumoren von Patienten testen. Laborjournal schaute ihm bei der Herstellung „seiner“ Organoide über die Schulter.



André Koch kontrolliert das Wachstum seiner Endometrium-Organoide. Maximal erreichen sie zwei Millimeter Durchmesser.

Fotos (2): privat

„Zu den richtigen Zellen zum richtigen Zeitpunkt die richtigen Wachstumsfaktoren geben!“ – So fasst André Koch die 3D-Zellkultur zusammen.

Wir sitzen mit einem Morgenkaffee an einem quadratischen Tisch für zwei in seinem schnörkellosen Büro. Der Kaffeevollautomat ist seine erste und teuerste Anschaffung – zumindest in diesem Raum. Auf meine Frage, wie wir beginnen wollen, grinst er durch seinen getrimmten Vollbart und erklärt, sich von nun an das „Sie“ zu ersparen. Seine Augen fixieren mich freundlich. Er schaltet in den Erklärmodus.

Erst drei Jahre im Geschäft

In den letzten drei Jahren haben André Koch, seine drei TAs und eine Vielzahl von Studenten achtzig Organmodelle aus Gewebe-

proben von Tumorpatientinnen erstellt. Das Erstaunliche daran: Bis vor drei Jahren hatte Koch noch keine Ahnung von Organoiden.

„Bis 2017 hatte ich mit Zellen nur in 2D gearbeitet. Auf Konferenzen hörte ich zwar von der Sensation ‚Organoid‘, gleichzeitig hieß es aber auch, sie bräuchten teure Spezialmedien, wüchsen schlecht und wären schwierig in der Handhabung.“

Nicht alle dieser Aussagen haben sich für Koch bewahrheitet. Außerdem witterte er eine seltene Chance:

„Als ich unsere Gewebekbank überarbeitete, bemerkte ich, wie viel Karzinomgewebe wir in der Tübinger Frauenklinik zur Verfügung haben, tatsächlich aber nur wegfrieren.“

Also begann er, sich das Wachstum von Tumor-Organoiden ab 2018 mithilfe der einschlägigen Literatur selbst beizubringen. Sein Fokus liegt dabei auf Mammakarzinomen, also

bösartigen Tumoren der menschlichen Brustdrüse, sowie auf Karzinomen des Endometriums, des epithelialen Drüsengewebes an der Innenwand des Uterus.

Es klappte sofort!

Kochs Antwort auf meine Vermutung, als Autodidakt sicher Monate bis zum ersten Organoid gebraucht zu haben, verblüfft mich dann:

„Gar nicht. Es klappte sofort. Dank des intrinsischen Wunsches von Zellen, sich zu organisieren, ist 3D-Zellkultur kein Voodoo! Allerdings auch nichts, was über Nacht zu Ergebnissen führt. Aus Einzelzellen erhältst du binnen vierzehn Tagen schöne Organoide. Je nachdem, wie viele Zellen du benötigst, vergehen durchschnittlich aber vier Wochen zwischen Erhalt einer Gewebeprobe und dei-

nem Nachweis-Assay. Erinnere dich einfach an grundlegende Regeln der 2D-Zellkultur und du hast eine ausreichende Basis.“

Eben das versuche ich in den zwanzig Sekunden, die mir bleiben, bis wir über den Gang in sein Zellkultur-Labor gewechselt sind.

Nichts geht dort über normale Zellkultur-Ausrüstung hinaus: Zwei Sicherheitswerkbenke brummen, das Statuslämpchen eines 37 °C-Schranks leuchtet, ein Thermo-Schüttler vibriert, ein paar *Benchtap*-Zentrifugen warten auf ihren Einsatz. Beinahe bin ich enttäuscht, dass sich Kochs S1-Labor nicht wirklich von anderen auf der Welt unterscheidet.

Ebenso wenig erkenne ich irgendetwas in der 24er-*Multiwell*-Platte, die Koch aus dem vollen 37 °C-Schrank nimmt. Zwar erahne ich weiße Pünktchen im roten Nährmedium, an Feinstrukturen ist aber nicht zu denken.

Koch nickt: „Ohne Vaskularisierung wachsen Mammakarzinome infolge mangelnder Nährstoffversorgung nur bis auf 300 bis 400 Mikrometer Durchmesser. Endometrium-Organoid wachsen dank ihres hohlen Inneren bis zu einer Größe von ein bis zwei Millimetern.“

Ihre Winzigkeit macht es also unmöglich, Wachstumskinetiken mit bloßem Auge zu beurteilen.

„Gerade am Projektanfang ist das aber entscheidend. In der 2D-Zellkultur reicht es vielleicht, die Konfluenz des Zellrasens zu verfolgen. Da Organoid aber vereinzelt wachsen,...“

... ist das Herzstück jedes Organoid-Labors ein vernünftiges Mikroskop. Kochs schnuckeliges *Imaging*-System eines weltbekanntesten Herstellers wissenschaftlicher Instrumente, Reagenzien und Verbrauchsmittel ist in einer Ecke des Zellkultur-Labors versteckt. Er bezeichnet es als *das Organoid-Mikroskop* schlechthin. Die obersten YouTube-Treffer der Suchbegriffe „*organoid*“ und „*microscope*“ überzeugen mich später von seiner Aussage.

Keine Organoid im Tohuwabohu

„Es muss vollautomatisiert sein, da du das Wachstum hunderter Organoid nicht täglich manuell nachvollziehen möchtest!“, erinnert er sich ein wenig gequält an seine Anfänge. „Vor allem am Anfang möchtest du deine Zeit zum Sammeln praktischer Erfahrung verwenden, welche Einzelzellen oder Gewebeklümpchen im Fall deiner Organoid am besten wachsen.“

Also ist Organoid-Forschung doch nicht ohne kostspielige Anschaffungen möglich. Zumindest wenn 100.000 Euro für ein vollautomatisiertes Mikroskop eine unerschwingliche Hürde darstellen. Zur Beurteilung von Wachstumskinetiken reichen Zweifach- bis Zehnfach-Phasenkontrastobjektive aber voll-

kommen aus. In dieser Grundausstattung ist Kochs Favorit ohne Fluoreszenzkanäle bereits für 50.000 Euro zu haben.

Er platziert die warme und mit dem gestrigen Datum versehene *Multiwell*-Platte routiniert in die Haltevorrichtung des neben dem 37 °C-Schrank befindlichen *Imaging*-Systems, aktiviert eine Reihe von Schaltflächen der Mikroskop-Software – und auf dem Computerbildschirm erscheint ein Tohuwabohu unterschiedlichster Strukturen. Neben Stammzellen weist er mich auf die Vielfalt an Fibroblasten, Fettzellen, Erythrozyten sowie Reste der extrazellulären Matrix hin. Organoid finden sich in dem Durcheinander nicht.

Das stört ihn jedoch nicht.

„Die erste Frage ist, wie du dein Ausgangsgewebe, in unserem Fall Patienten-Biopsien, effektiv mit Kollagenase in fünfzig Mikrometer große Zell-Konglomerate aus bis zu zwanzig Zellen zerlegst. Glücklicherweise brauchst du dafür nur detaillierte Protokolle aus der Literatur für deinen Gewebetyp optimieren.“

Handhabung entscheidet

Die Herausforderungen in der Probenvorbereitung beschränken sich laut Koch auf Handhabungsfragen: „Vereinzelt du Gewebe im Thermo-Schüttler oder durch Auf- und Abpipettieren im Wasserbad? Mit welchem Spritzenvorsatzfilter trennst du Einzelzellen und Zellaggregate im Anschluss von Geweberesten ab? Wie vereinst du Zellsuspension und Matrigel unter der Sicherheitswerkbank im Nährmedium einer *Multiwell*-Platte, ohne Luftblasen im erstarrenden Hydrogel zu hinterlassen und ohne ein Dutzend Wachstumsfaktoren unterschiedlicher Konzentrationen durcheinander zu bringen?“

Für die Ausplattierung in Mikrotiterplatten empfiehlt Koch einen Richtwert von drei Vierteln Matrigel plus einem Viertel Zellsuspension. In 48er-*Multiwell*-Platten startet er pro *Well* mit 10.000 Zellen in 20-Mikroliter-Tropfen, in 24er-Platten mit 20.000 Zellen in 40-Mikroliter-Tropfen. Bei einem Volumenanteil von weniger als fünfzig Prozent Matrigel wachsen seine Endometrium- und Mammakarzinom-Organoid schlechter.

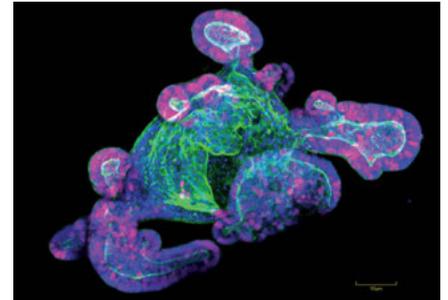
Weiterhin entpuppt sich die Oberflächenstruktur der Mikrotiterplatten als wichtig.

„Auf unbeschichteten Platten bleibt der Tropfen deiner Zellsuspension in Kugelform. Das macht das Wachstum von Organoiden weniger reproduzierbar. In dem Fall kannst du erst ein Bett aus zwanzig Mikrolitern Matrigel im *Well* erstarren lassen, bevor du die Zellsuspension hinzu pipettierst.“

Die Bedeutung des Zellkulturmediums führt mir Koch mit einer weiteren Mikrotiterplatte vor Augen. Die darin befindliche Orga-



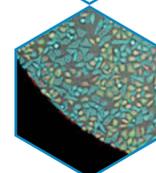
In Depth Confocal Organoid and Spheroid Analysis



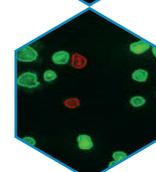
MORE ADVANCED IMAGE BASED CELL ANALYTICS
MANUFACTURED BY TECHNOLOGY LEADERS
FROM THE US, JAPAN, AND EUROPE:



Cellaca MX
High throughput
cell counting
by Nexcelom Biosciences LLC



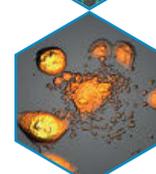
Celigo Imaging Cytometer
Every cell, every well
by Nexcelom Biosciences LLC



Cellometer
The art of cell counting
by Nexcelom Biosciences LLC



InCellis Cell Imager
The Smart Cell Imager
by Bertin Instruments



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

noid-Kultur hatte er nach mehrtägiger Inkubation am Vortag eins zu sechs verdünnt in frisches Nährmedium umgesetzt. Überbleibsel der Probenaufbereitung, die die Platte zuvor noch so sehr dominiert hatten, finde ich fast keine mehr.

Koch ist alles andere als erstaunt: „Unsere Zellkulturmedien sind auf bestimmte Stammzelltypen zugeschnitten. Alle anderen Zellarten wachsen nicht weiter und werden zusammen mit Geweberesten von Passage zu Passage ausgedünnt. Für Tumoroide stellt das übrigens ein elegantes Selekti-

Marker wie etwa Mutationen in APC-, KRAS- und TP53-Genen.“

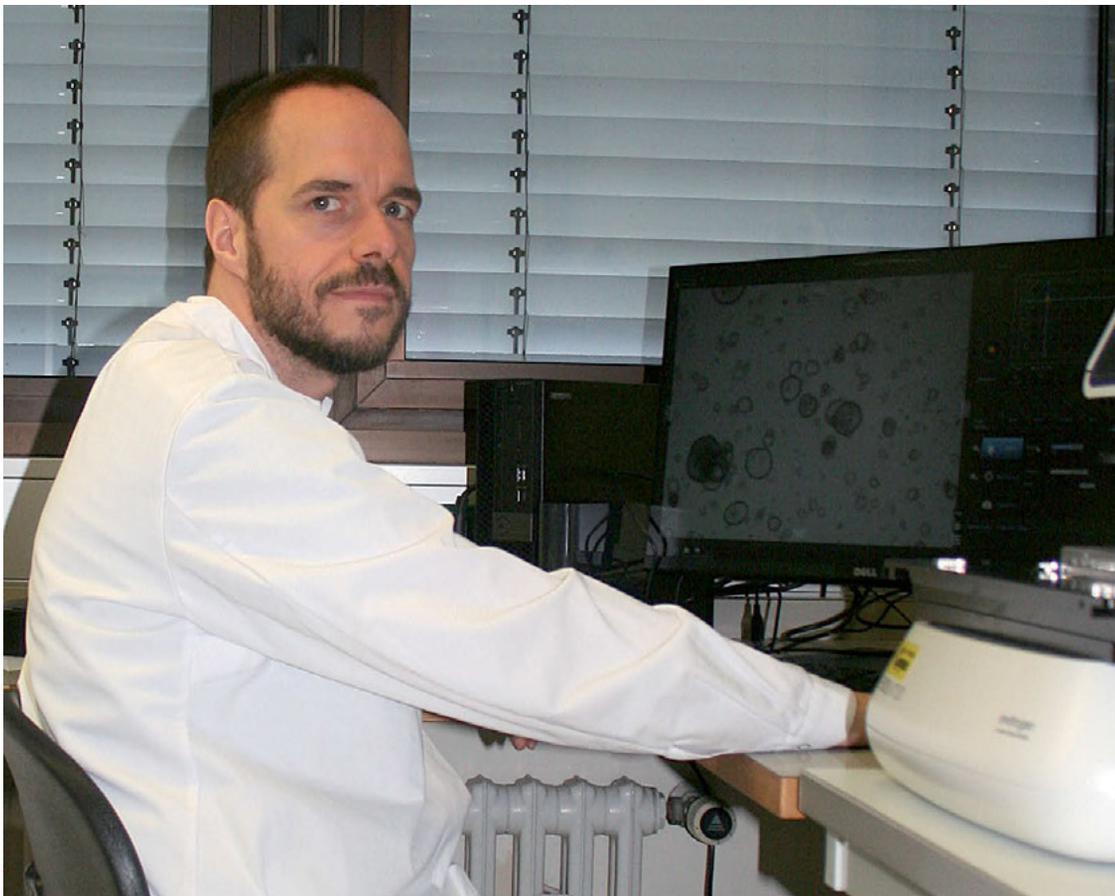
Um die Bedeutung extrazellulärer Matrices klar zu machen, weist er mich auf eine Stelle hin, an welcher der zarte Hintergrundschleier des Matrigels verschwunden ist.

Nicht sehr nachtragend

„Dort haben Fibroblasten das Matrigel verdaut. In Kontakt mit dem Boden der Mikrotiterplatte haben sich Endometrium-Stammzellen daraufhin zu einem Zellhaufen differen-

dünne oder in falschem Medium aufnehmen. Ein paar Stunden nach Ausplattieren siehst du ihrer Zellmorphologie schon an, ob beispielsweise die Konzentration eines Wachstumsfaktors nicht stimmt.“

Denn jedes Organoid benötigt sein spezielles Nährmedium. Als Grundlage dient Koch meist *Advanced Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (AddMEM), zu dem er etwa zehn weitere Wachstumsfaktoren und -inhibitoren in der jeweils richtigen Konzentration pipettiert. Zu den Preisen erklärt er mir, dass eine 500-Milliliter-Flasche AddMEM im Zehnerpack für zwan-



André Koch:
„Behalte also im Hinterkopf, dass du nie mit letzter Sicherheit weißt, was deine Organoide stimuliert!“

onskriterium dar. Denn manche Tumore wie Mamma- und Prostatakarzinome wachsen in 3D schlechter als nicht entartetes Kontrollgewebe, würden mit der Zeit also von Verunreinigungen normaler Stammzellen verdrängt. Problematisch ist das, falls keine etablierten Tumormarker existieren.“

Vorher an die Marker denken

Wie stelle ich also sicher, dass Organoide nur aus den gewünschten Zellarten bestehen? „Indem du dir schon vor den ersten Wachstumsversuchen Gedanken über deine Nachweismethoden machst. Nicht ohne Grund wird viel Grundlagenforschung etwa an Kolonkarzinomen betrieben. Denn für sie gibt es klare

ziert, der als 2D-Teppich sein Dasein fristet.“

Matrigel ist für das native 3D-Wachstum von Organoiden also ein entscheidender Wohlfühlfaktor.

Koch empfiehlt: „*Growth-factor-reduced* Matrigel! Alle Hersteller produzieren Matrigel in Sarkoma-Zelllinien der Maus. Keiner von ihnen kann produktionsbedingte Reste muriner Wachstumsfaktoren ausschließen. Behalte also im Hinterkopf, dass du nie mit letzter Sicherheit weißt, was deine Organoide stimuliert!“

Dankbar für den Rat frage ich, wie häufig Ansätze gar nicht anwachsen?

„Kann passieren – aber nur, wenn etwas gründlich schiefliegt. Meine Organoide tragen es mir nur nach, wenn ich sie zu lange in verbrauchtem Medium belasse, sie zu weit ver-

zig Euro pro Flasche zu haben ist. Die anfängliche Aufbereitung jeder Gewebeprobe kostet ihn nochmals sieben Euro, Matrigel pro Well etwa zwei Euro.

Die 3D-Zellkultur hat also zu Unrecht den Ruf, teuer zu sein?

Preis-Knaller

„Oh nein!“, weiß Koch. „Die meisten Zusatzstoffe wie *Epidermal Growth Factor* und *Fibroblast Growth Factor* werden günstig in Massen produziert. Es gibt aber drei extrem teure Faktoren – nämlich R-Spondin, Noggin und Wnt3a.“

Während R-Spondin und Noggin die *Bone Morphogenetic-Protein*-(BMP)-Signalkaskaden

inhibieren, die Stammzellen ansonsten zu Knochen- und Knorpelgewebe differenzieren lassen, aktiviert Wnt3a zentrale Wnt/ β -Catenin-Signalkaskaden der Embryogenese.

Der Knall erfolgt in Form von Zahlen. „R-Spondin für zweihundert Milliliter Medium kostet fünfhundert Euro.“

Solche Preise sprengen den Finanzrahmen kleiner Labore. Doch selbst große, wie dasjenige des Organoid-Gurus Hans Clevers am Utrechter Hubrecht-Institut, sparen sich die Kosten.

„An dessen Stelle konditionieren sie günstiges Standardmedium, indem sie R-Spondin-sekretierende HEK293-Zelllinien in ihm inkubieren, es steril filtrieren und als 10-Prozent-Basis für ihre Organoidkultur einsetzen. Ich selbst habe von der *American Type Culture Collection* eine L-WRN-Fibroblastenlinie für satte 600 Euro gekauft, die alle drei Wachstumsfaktoren überexprimiert. Das rechnet sich schon nach dem ersten Monat. Einmal zehn Liter binnen drei Wochen hergestellt, und das Labor ist für monatelange Organoid-Generationen gerüstet.“

Wofür ich aber erstmal lernen muss, Organoide zu passagieren.

„Dafür nimmst du das Nährmedium ab, zerstoßt alle Matrigeltropfen mit deiner Pipettenspitze und gibst TrypLE Express hinzu.“

Erst schütteln, dann ernten

TrypLE ist eine Serin-Protease mit Trypsin-ähnlicher Aktivität, die alle Zell-Zell-Kontakte sowie Matrigel verdaut. Mit den Verdauungsansätzen verfährt Koch nicht zimperlich, schließlich will er alle Organoide homogen zerkleinern und einer Nekrose in deren Inneren als Folge von Nährstoffmangel vorbeugen.

Während er die Suspension in einem Ependorf-Gefäß für zehn Minuten bei 37 °C im Thermo-Schüttler inkubiert, beschreibt er mir Alternativen: „Du kannst den Verdauungsansatz auch durch 27G-Einwegkanülen oder gläserne Pasteurpipetten ziehen. Deren Scherkräfte reichen ebenfalls, um Gewebeklumpen zu zerkleinern. Je öfter, umso kleinere Organoid-Fragmente erhältst du.“

Nach einem Waschschriff mit PBS pelletiert er alle Zellen bei sanften 500 g für zehn Minuten, nimmt sie in frischem Nährmedium auf und plattiert ein Sechstel der Suspension in einer *Multiwell*-Platte aus.

Mit TrypLE ernte ich Organoide dann auch ganz zum Schluss?

„Nicht ganz“, berichtigt mich Koch, „denn dann musst du ja nur das Matrigel verdauen.“ Es klingt nach einem Erfahrungswert, als er fortfährt: „Ansonsten funktionieren deine Nachweis-Assays nicht – etwa weil die Sekundär-Antikörper deines Immunfluoreszenz-

oder Western-Blot-Protokolls aus der Maus stammen und daher mit dem Matrigel kreuzreagieren. Oder weil das Expressionsmuster deiner humanen Organoide ansonsten überraschend viele murine Treffer enthält.“

Zu erntende Organoide inkubiert er deshalb für fünfzehn Minuten im Thermo-Schüttler in Anwesenheit von Dispase; diese zerkleinert nur das Fibronectin und Kollagen IV im Matrigel und löst so die Organoide heraus.

„Falls du Angst um die Oberflächenproteine deiner Organoide hast“, ergänzt er, „kannst du das Matrigel auch mit kommerzieller *Organoid Harvesting Solution* für sechzig Minuten bei 4 °C nicht-enzymatisch depolymerisieren. Ihre Zusammensetzung ist zwar ein patentiertes Geheimnis, aber du brauchst dir wenigstens keine Gedanken um die Aktivität von Proteasen machen.“

Zaghafte Arbeit Koch auch hier nicht. Selbst die Scherkräfte gelber 200-Mikroliter-Pipettenspitzen können seinen Organoiden nichts anhaben. Nach mehreren Waschschriffen mit PBS schließt er ab: „Alles Weitere hängt von deinen Nachweismethoden ab. Wir entwässern unsere Organoide im Anschluss in einer Alkoholreihe und betten sie in Paraffin ein. Gewebeschnitte der Paraffinblöcke ziehen wir dann auf Objektträger auf und charakterisieren sie immunohistochemisch.“

Und falls ich Organoide zwar ernten, aber erst später verarbeiten möchte?

Als Antwort weist Koch auf einen -80 °C-Gefrierschrank und legt mir drei Aspekte ans Herz:

„Verwende ein kommerzielles *Recovery Cell Culture Freezing Medium*. Denn darin überleben mehr Zellen als in selbsthergestellten DMSO/FCS-Mischungen. Friere deine Organoide nur in *Cell Freezing Containers* ein, die Aliquots mit schonenden 1 °C pro Minute herunterkühlen. Und lagere sie in Flüssigstickstoff, um die bei -80 °C noch mögliche Probendynamik weiter einzuschränken.“

Erfahrung zählt

Kurz darauf sind wir zurück in Kochs Büro. Mein Kopf schwirrt von lauter Information, Koch ist noch immer voller Tatendrang. Aber das ist offensichtlich auch nötig. Denn binnen eines Arbeitstages reift natürlich niemand zum Organoid-Experten. Oder wie André Koch es zusammenfasst: „Die Grundlagen der Organoid-Forschung sind schnell erlernt. Die Herausforderung besteht aber darin, zu erkennen, was da gerade wächst. Das braucht Erfahrung.“

Es müssen zwei arbeitsreiche Jahre gewesen sein, seit Koch mit seinem Selbststudium von Organoiden begonnen hatte...

Henrik Müller

Give your cells a competitive edge

With a complete xeno-free, serum-free system for the growth and expansion of stem cells



NutriStem® Culture Systems

- Defined, serum-free, xeno-free culture systems for hMSC, hiPSC and hESC
- Superior proliferation rate
- Support long-term growth and differentiation potential
- Complete protocols and application data
- FDA Drug Master File (DMF) available
- cGMP manufactured

Discover how our innovative and reliable products facilitate stem cell research and advance cell based therapies

NutriFreez™ D10 Cryopreservation Medium

- **Protective.**
Formulation designed to minimize dehydration effects.
- **Efficient.**
Effective maintenance of cell viability, adhesion, and bioactivity.
- **High-quality.**
cGMP-manufactured and a DMF submitted to the FDA.
- **Ready-to-use.**
Complete solution with simple protocols.
- **Universal.**
Supports a variety of tissue and cell types



Biological Industries
T. 972-4-9960595
info@bioind.com
www.bioind.com

IM GESPRÄCH: HANS-GEORG DEDERER, PASSAU

Über die Rechte von Gehirn-Organoiden

Die Erforschung und therapeutische Anwendung genomeditierter Gehirnzellen und daraus gezüchteter Gehirn-Organoiden wirft auch ethische und rechtliche Fragen auf. Ein Team um Hans-Georg Dederer, Lehrstuhlinhaber für Staats-, Völker- und Internationales Wirtschaftsrecht an der Universität Passau, versucht Antworten zu finden.



Hans-Georg Dederer
Foto: privat

Laborjournal: Organoide mit den Kapazitäten echter Säugergehirne liegen in weiter Ferne. Kommt Ihr Forschungsprojekt nicht zu früh?

Dederer » Ganz im Gegenteil! Das Recht hinkt dem Erkenntnisfortschritt in der Biomedizin meist hinterher. Therapieansätze auf der Basis induzierter pluripotenter Stammzellen sind bereits in der klinischen Prüfung. Die Themen Gehirn-Organoiden und neurologisches *Enhancement* sind schon Gegenstand der öffentlichen Debatte. Medizin-ethische und -rechtliche Fragen dürfen die politischen Entscheidungsträger aber nicht unvorbereitet treffen, da sonst mögliche abwehrende Überreaktionen, wie etwa Moratorien, den Forschungsfortschritt auf Jahre zurückwerfen könnten. Wir müssen also vorausschauend denken.

Wie tun Sie das?

Dederer » Wir möchten beantworten, welcher rechtliche Status Gehirn-Organoiden zukommen sollte, wie *Enhancement*-Methoden zu bewerten sind und inwieweit das Konzept der Patienteneinwilligung nach erfolgter Aufklärung, auch zu unbekanntem Forschungszwecken, anpassungsbedürftig ist. Zudem wollen wir Eigentums- und Persönlichkeitsrechte an biopsierten Zellen, induzierten pluripotenten Stammzellen und Gehirn-Organoiden klären, ebenso wie patentrecht-

liche Fragestellungen. Dafür werden wir vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst als Teil des Forschungsverbunds „Interaktion humaner Gehirnzellen“ bis 2023 gefördert.

Welchen Rechtsrahmen sehen Sie für Gehirn-Organoiden voraus?

Dederer » Das hängt von ihren therapeutischen Möglichkeiten ab, die wiederum auf den Erkenntnissen aus der Forschung mit Gehirn-Organoiden beruhen. Um all dies Medizin-rechtlich einzuschätzen, betrachten wir synchron eine Reihe von Regelwerken der Biomedizin wie zum Beispiel das Gentechnik-, das Arzneimittel- und das Transplantationsgesetz bis hin zu EU-Verordnungen über klinische Prüfungen und Arzneimittel für neuartige Therapien. Außerdem spielen Wertungen des Grundgesetzes eine Rolle, unter anderem die Rechte auf informationelle Selbstbestimmung, Patientenautonomie und Forschungsfreiheit. Ebenso müssen wir die Schutz- und Förderpflicht des Staates bedenken, mit Blick auf Patienten schwerer neurodegenerativer Krankheiten tätig zu werden. Zusätzlich ist das Datenschutzrecht bedeutsam, da Analysen von Genom, Transkriptom oder Proteom sowie von Stammzellen und Organoiden Rückschlüsse auf persönlichkeitsrelevante Merkmale zulassen könnten. Unsere Analyse dieses Regelungsgeflechts wird ergeben, ob der geltende Rechtsrahmen an die Besonderheiten von Gehirn-Organoiden samt ihren therapeutischen und *Enhancement*-Möglichkeiten adaptiert werden muss.

Müssten Sie unser veraltetes Gentechnikgesetz dann nicht erstmal überarbeiten?

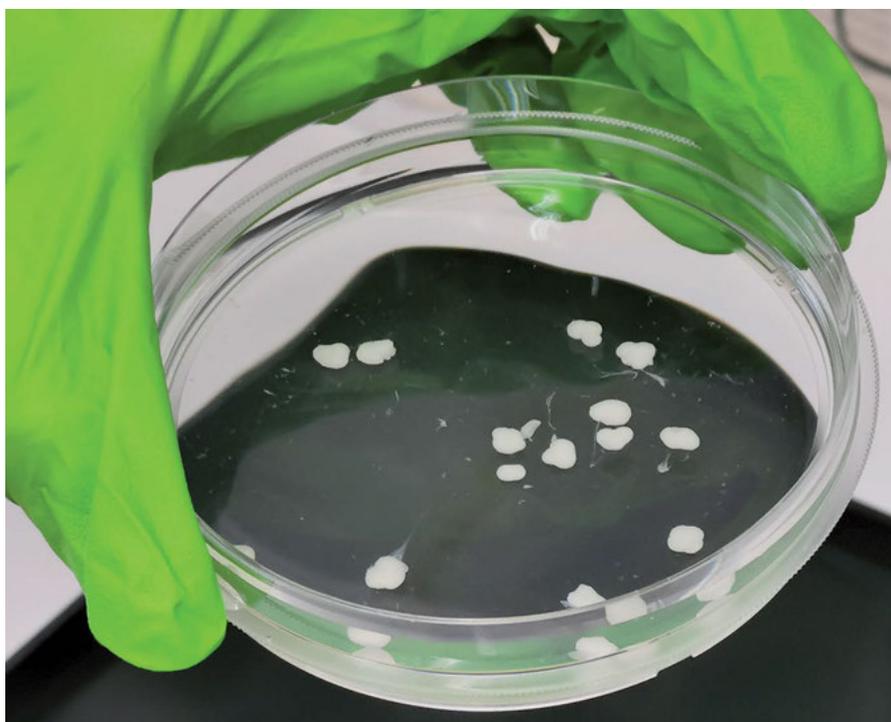
Dederer » Einem etwaigen Änderungsbedarf des Gentechnikrechts, insoweit es die Erzeugung, die Erforschung und den Einsatz genomeditierter Gehirnzellen und -organoiden betrifft, geht unser Projekt gerade nach.

Wie unterscheiden Sie rechtlich zwischen therapeutischen und medizinisch nicht-indizierten „Verbesserungs“-Maßnahmen?

Dederer » Ein wesentlicher Aspekt unseres Projekts ist die Erarbeitung eines Kriterienkatalogs, um ausgehend vom Normalzustand die Aspekte Prävention, Therapie und *Enhancement*

Brauchen wir einen Rechtsrahmen, der die Besonderheiten von Gehirn-Organoiden mit einschließt?

Foto: Stammzellbiol. Abt. Univ. Erlangen



cement voneinander abzugrenzen. Die Schwierigkeit ist dabei die Frage, was rechtlich gesehen der Normalzustand ist.

Für die Folgefrage, wie *Enhancement* reguliert werden sollte, gilt zunächst, dass Freiheitseingriffe im Rahmen des Freiheitsprinzips gerechtfertigt sein müssen. Dazu müssen wir die persönliche Freiheit wiederum mit Fragen der sozialen Gerechtigkeit und im Lichte verfassungsrechtlicher Grundvorstellungen vom Menschen abwägen. Eine Rolle spielt dabei auch, inwieweit der Staat den Einzelnen vor gesundheitlicher oder persönlichkeitsrelevanter Selbstgefährdung schützen darf.

Prävention bis Enhancement werden neben Gehirn-Organoiden auch mit entnommenem Hirngewebe und mit chimären Tiermodellen erforscht. Wie grenzen Sie diese drei Entitäten ethisch-rechtlich voneinander ab?

Dederer » Ihre Abgrenzung ergibt sich aus ihren jeweiligen Funktionalitäten und Anwendungsbereichen. Je nach Entität sind unterschiedliche Regulierungen nötig. Für Gehirn-Organoiden und *Ex-vivo*-Hirngewebe stellen sich etwa Fragen zum Schutz persönlicher Daten, zu ihren jeweiligen Eigentümern, zur Regulierung von Therapien und zur Zustimmung zu therapeutischen oder verbessernden Zwecken. Lässt sich eine grundrechtliche Schutzwürdigkeit von Organoiden begründen, wollen wir einen entsprechenden Kriterienkatalog erarbeiten.

Auch der Aspekt einer Chimärenbildung bei Verwendung menschlicher Organoiden in Tieren ist noch nicht rechtlich bewertet. Der entsprechende Paragraph 7 des Embryonenschutzgesetzes greift ja nicht, da Organoiden nicht aus menschlichen Embryonen hergestellt werden. Bei der Transplantation humaner Organoiden in Tiermodelle steht vor allem das Problem einer „Vermenschlichung“ im Raum.

»Klar ist zu diesem Zeitpunkt nur, dass Gehirn-Organoiden nicht als Menschen einzustufen sind.«

Falls Gehirn-Organoiden zu bewusstem Erleben oder Erinnerung fähig würden, welcher Schutz müsste ihnen im Vergleich zu menschlichen Probanden oder Tierversuchen zuerkannt werden?

Dederer » Klar ist zu diesem Zeitpunkt nur, dass Gehirn-Organoiden nicht als Menschen einzustufen sind. Die im Grundgesetz verankerte Menschenwürde-Garantie wie auch das Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit stehen ihnen deshalb nicht unmittelbar zu. Auch ein Schutz im Sinne einer Vorwirkung oder Rückerstreckung, wie er etwa Embryonen zugutekommt, ist für Gehirn-Organoiden nicht denkbar. Denn sie sind intrinsisch nicht befähigt, sich zu einem geborenen individuellen Menschen zu entwickeln. Ihr etwaiger Schutzstatus müsste sich folglich konzeptionell und argumentativ anders begründen.

Wie adaptieren Sie Ihre Richtlinien an zukünftige, noch unbekanntere Forschungsergebnisse?

Dederer » Sollten wir mit Blick auf das spezifische Wesen von Gehirn-Organoiden auf Regelungslücken oder Unzulänglichkeiten stoßen, werden wir Anpassungsvorschläge erarbeiten. Eine Anpassung der bestehenden gesetzlichen Regulierung ist dem Gesetzgeber vorbehalten. Dafür kann er unsere Vorschläge aufgreifen. Auch danach unterliegt der Gesetzgeber einer Pflicht zur Beobachtung und gegebenenfalls zur Nachbesserung seiner gesetzlichen Regelungen, soweit es um den Schutz grundrechtlich geschützter Positionen geht. Neue Forschungserkenntnisse können dann Anlass erneuter Nachjustierungen des Rechtsrahmens sein.

Das Gespräch führte Henrik Müller

PERFORMING ORGANOID 3D CULTURE?

WE PROVIDE

A COMPLETE WORKFLOW

- **CERO 3D
BIOREACTOR
AND INCUBATOR**
long-term 3D
organoid culture
- **XCLARITY
TISSUE CLEARING**
crystal clear
organoids
- **CELENA DIGITAL
IMAGING SYSTEMS**
high-content imaging
- **ZENCELL OWL LIVE
CELL IMAGING**
monitor proliferation
in 3D cultures

Gehegt, gerührt, gebettet – Alles für Organoide und die 3D-Zellkultur

Organoide geraten weiter in den Fokus der pharmazeutischen Industrie, etwa für Toxizitätstests, Wirkstoff-Screenings oder Krankheitsmodelle. Die Idee: Humane Organmodelle spiegeln die In-vivo-Situation zuverlässiger wider als 2D-Zellkultur oder Tiermodelle. Darauf haben sich auch Biotech-Firmen und Laborzulieferer eingestellt und versorgen die Forschenden mit allem, was sie für die ordentliche 3D-Zellkultur benötigen.

Anfang April zeigte das Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (IMBA) mithilfe von Blutgefäß- und Nieren-Organoiden, dass humanes rekombinantes Angiotensin-konvertierendes Enzym 2 (hrACE2) eine Infektion mit SARS-CoV-2 hemmt. Besser bekannt ist hrACE2 als APN01 des Wiener Biotech-Unternehmens Apeiron, welches als heißer Kandidat für einen Anti-COVID-19-Wirkstoff gilt (*Laborjournal* 4/2020: 42-5). Selbst bei der aktuellen Pandemie helfen Organoide also inzwischen.

Organoide sind eine selbstorganisierende Miniversion des jeweiligen Organs und damit mehr als eine Ansammlung organspezifi-

scher Zelltypen. Unterstützt durch eine 3D-Matrix sowie Wachstumsfaktoren differenzieren Stammzellen oder organtypische Vorläuferzellen (Primärzellen) zu komplexen, hochorganisierten 3D-Strukturen, die optimalerweise eine Organfunktionalität aufweisen. Deren Phänotyp, charakterisiert durch eine Gewebekomplexität höherer Ordnung, unterscheidet Organoide von den ebenfalls dreidimensional organisierten Sphäroiden, die meist kugelig aggregierte, multizelluläre Tumormodelle oder einfache Zell-Cluster aus beispielsweise Hepatozyten oder Neuronen sind.

Dass Organoide in der Pharmaindustrie bisher eher sparsam eingesetzt werden, liegt

oft am Geld. Denn die 3D-Zellkultur ist aufwendiger und teurer als standardisierte, skalierbare und hochdurchsatzfähige Methoden der 2D-Zellkultur. Allerdings sind zweidimensionale Zellteppiche auf harten Plastikoberflächen weit entfernt von einer physiologischen Situation oder gar einem menschlichen Organismus. Die Zukunft gehört also den Mini-Organen.

Wenig überraschend bieten die Großen unter den Laborzulieferern daher so einiges für 3D-Zellkulturen. Sigma-Aldrich/Merck (USA) zum Beispiel hat Medien, Wachstumsfaktoren, Cytokine oder Organoid-Matrices im Sortiment – und natürlich Plastikwaren jeglicher Couleur.



Illustr.: iStock / emojoez

Als Schmankerl finden sich „Organoids on Demand“ (Darm-Organoid) sowie iPSC-Zelllinien (induzierte pluripotente Stammzelllinien). Da will auch Thermo Fisher Scientific (USA) nicht hinterherhinken und wirbt ebenfalls mit passender Plastikware, Hepatozyten-Sphäroiden sowie extrazellulärer Matrix für die Organoid-Kultivierung.

Gerüst muss passen

Aber auch kleinere Firmen halten mit. Neben zahlreichen zellbiologischen und biochemischen Agenturen gibt es etwa bei PELObiotech (Martinsried) so ziemlich alles, was das 3D-Forscherherz begehrt. „In erster Linie sind wir ein Medienentwickler und -produzent“, sagt Lothar Steeb, PELObiotechs CEO und CSO in Personalunion – und erklärt weiter: „Aber durch unser weltweites Experten-Netzwerk sind wir nah am Puls der Forschung und Entwicklung, sodass wir stets neue Produkte rund um die Primär- und 3D-Zellkultur anbieten können.“

Als Distributor stellt PELObiotech diese Produkte dann den hauptsächlich in der Grundlagenforschung tätigen Kunden in Deutschland zur Verfügung. Beispiel gefällig? „Wir haben die Firma Xylyx aufgetan, die organspezifische Gele und *Coating*-Zusammensetzungen anbieten“, konkretisiert der Biologe. Laut Steeb würden sie direkt aus Organen zellfrei Matrixproteine isolieren, sodass diese Zusammensetzung exakt dem entspräche, was die Zellen im Organ vorfinden würden. „Da fühlt sich eine Zelle natürlich heimischer als auf Beschichtungen oder in Hydrogelen mit Gelatine, Kollagen oder Fibronectin.“

PELObiotechs 3D-Produktportfolio umfasst aber weit mehr: Hydrogele und *Scaffolds*, Sphäroid-, organotypische und Organoid-Modelle sowie 3D-kompatible Perfusions- oder Flusssysteme. Damit lassen sich beispielsweise durch eine Membran getrennte Zelltypen co-kultivieren. Und natürlich hat PELObiotech auch Medien.

Ein wahres 3D-Eldorado ist auch die Troisdorfer Biotech-Firma CellSystems. Neben diversen Hydrogelen finden sich dort zahlreiche Matrix-Produkte für die 3D-Zellkultur wie Fibronectin, Kollagenschwämme, Adhäsionsmoleküle oder Hyaluron-Gele. Organotypische 3D-Zellkulturmodelle rund um die menschliche Haut gibt es ebenso wie „Tinte“ für *3D-Bioprinting*: Licht- und Wärme-induzierte Vernetzung auf der Basis von Kollagen, Gelatine oder Hyaluronsäure, dazu mit unterschiedlicher Steifigkeit – jeder Zelltyp sollte dort sein passendes „Gerüst“ finden.

Einen 3D-Schwerpunkt zeigt auch der technische Laborausstatter Omni Life Science (OLS) aus Bremen. Ob Zellzählung und -ana-

lyse, Kultivierung oder *Life Cell Imaging* – Zellbiologen mit Organoid-Faible dürften hier fündig werden. Dabei entwickeln die Bremer nicht nur selbst, sondern nehmen auch interessante Produkte anderer Hersteller in ihr Portfolio auf. *X-Clarity* der Firma Logos Biosystems (Südkorea) etwa ermöglicht ein Hydrogel-unterstütztes *Tissue Clearing*, um auch große Organoid- oder Mikrogewebe lichtmikroskopisch betrachten zu können, ohne dass störende Lipide den kritischen Blick trüben.

Neuestes Schätzchen der OLS-eigenen Entwicklungs-Pipeline ist der Benchtop-Bioreaktor und -Inkubator CERO, in dem sich bis zu vier 50 ml große *CERO Tubes* separat drehen und definieren lassen: Rotations-Geschwindigkeit, Dauer der Kultur, Volumen des Mediums, inkubierter Zelltyp – über ein Display stellt der Experimentator unterschiedliche Parameter für jede Position ein. „CERO ist ein geschlossenes, eigenständiges System für 3D-Suspensionskulturen“, fasst OLS-Verkaufsleiter Andreas Friese zusammen. Warum solch ein System besser ist als die herkömmliche Inkubation statischer 2D- oder 3D-Systeme, erklärt Produktmanager Amir Keric: „Durch eine bilaterale Rotation schweben Zellen oder 3D-Kulturen quasi im Medium, und durch die Homogenisierungs-Lamellen an den Gefäßrändern wird die gesamte Kultur ständig und sanft durchmischt.“

Organoid aus dem Katalog

Das verbessere den Metabolit- und Gasaustausch und erlaube Langzeitkulturen insbesondere von 3D-Strukturen wie Sphäroiden oder Organoiden, sind sich beide einig. Die Folge: „Im Vergleich etwa zur *Hanging-Drop*-Methode beobachten wir eine effizientere Differenzierung“, erläutert Keric. Und Friese ergänzt: „Größere 3D-Strukturen weisen zudem, wenn überhaupt, erst deutlich später nekrotische Bereiche auf, so dass wir reifere Sphäroide, Organoid- oder auch Gewebekulturen am Leben erhalten können.“ Da sich zudem mehrere Tausend 3D-Strukturen ein *Tube* teilen, sind sie alle den gleichen Bedingungen ausgesetzt: Medium-Zusätze, pH-Wert, Temperatur. Das sei viel Biomasse, die laut Keric eine sehr geringe Variation zwischen den Klonen aufweise. Hohe Reproduzierbarkeit? Das hören Forscher gern.

Andere Firmen stellen gar selbst Organoid her und bieten sie auf dem Biotech-Markt feil. In einem Kooperationsprojekt mit der Hochschule Mannheim entwickelt das Biotech-Unternehmen BRAIN AG (Zwingenberg) beispielsweise Geschmacksknospen-Organoid – ein Konglomerat aus Sinnes- und Gerüstzellen zur Testung sogenannter Nutraceuticals, also funktioneller Nahrungsmittel. Auf Dauer

will BRAIN nicht mehr auf menschliche, und damit subjektive, Geschmackstester angewiesen sein. Die „schmeckenden“ Organoid-Modelle sollen als standardisiertes *In-vitro*-Testsystem die menschlichen Zungen ersetzen. Eine tatsächliche Anwendung liegt aber wohl eher in ferner als naher Zukunft.

Bis zu siebzig Tage funktionell

Weiter sind dagegen die in Schlieren bei Zürich beheimateten Biotechnologen von InSphero, die organotypische 3D-Modelle anbieten. Gerne erklären sie die Vorteile ihrer *3D InSight*-Plattform: „Hepatozyten beispielsweise verlieren in der 2D-Zellkultur ihre Leberzell-spezifische Funktionalität nach drei bis vier Tagen“, sagt CEO und Firmen-Mitgründer Jan Lichtenberg. „Humane Primärzellen vom gleichen Donor als dreidimensionales Gewebe kultiviert, also als Sphäroid oder Organoid, können wir hingegen sechzig bis siebzig Tage funktionell erhalten.“ Grund sei, dass die Zellen ihren eigenen Differenzierungsdruck aufrechterhalten – induziert durch stärker ausgebildete Zell-Zell-Kontakte, aber auch physikalische Komponenten oder chemische Signale wie Sauerstoff- oder Metabolitgradienten.

Die Technologie *3D Select* sorgt zudem dafür, dass alle Mikrogewebe gleich aufgebaut sind. „Während der Isolation vom Donor-Organ oder der Lagerung werden immer wieder Zellen geschädigt und bauen sich nachher nicht gut in ein Gewebe ein“, sagt Lichtenberg. Adhäsions-kompromittiert nennt er solche Zellen, die im schlimmsten Fall apoptotisch sind und Nachbarzellen mit ins Unglück reißen. Deshalb werden sie aus dem Zellgemisch herausgefischt. Die resultierenden Mikrogewebe sind auf diese Weise von gleichbleibender Qualität und deutlich funktionaler als ohne *3D Select*. „Viel wichtiger ist aber, dass wir so aus praktisch jedem Donor und jedem Zelltyp 3D-Modelle erzeugen können“, so Lichtenberg weiter.

Von einer solchen Erfolgsquote profitieren auch die Kunden aus Pharma und Biotech, für die die Zürcher fertig charakterisierte und perfekt konstruierte Mikrogewebe um die ganze Welt schicken. Dafür hat InSphero sogar extra einen pfiffigen Versandkarton entworfen. In einer Kugel aus stoßsicherem Styropor lagert wohltemperiert die wertvolle Fracht in Mikrotiterplatten. Diese Kugel, am Schwerpunkt mit einem Gewicht beschwert, wabert auf einem dünnen Flüssigkeitsfilm in einem größeren Styroporgebilde. Egal wie sich nun der Versandkarton dreht oder wendet, die innenliegende Kugel richtet sich blitzschnell wieder aus und die Zellen bleiben stets in aufrechter Position.

Anwendungen finden die Tumor-Modelle, Mini-Lebern oder *Islets* (Organoid-Modelle der Pan-

gerhansschen Inseln aus dem Pankreas) von InSphero beispielsweise in Substanzsicherheits- und Toxizitätstests sowie bei der Erforschung von onkologischen und metabolischen Krankheiten wie Diabetes Typ 1 und 2, NASH (Nicht-alkoholische Steatohepatitis) oder NAFLD (*Non-alcoholic fatty liver disease*).

Acht Mikrogewebe pro Chip

Für komplexere Fragestellungen gibt es das *Akura-Flow-System*, denn damit lässt sich das Zusammenspiel mehrerer Organe simulieren. Auf einem Mikrochip können bis zu acht Mikrogewebe parallel kultiviert und über Kanäle miteinander verbunden werden. „Das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid muss erst in der Leber gespalten werden, um den eigentlich cytostatischen Metaboliten freizusetzen“, nennt Lichtenberg ein Anwendungsbeispiel. Wird Tumorgewebe allein auf dem Chip mit Cyclophosphamid behandelt, wächst dieses weiter. Befindet sich in einer der anderen Kulturkammerchen jedoch ein Leber-Organoid, stagniert das Tumorstadium. „Damit sind wir in der Lage, Vorhersagen über mögliche Wirkstoff-Nebenwirkungen zu treffen, bevor man ins Tier oder in klinische Studien geht“, sagt Lichtenberg.

Auf „Minihirne“ hingegen konzentriert sich a:head bio. „Unsere cerebralen Organoid sind 3D-Kulturen aus humanen pluripotenten Stammzellen, die zunächst aus Blutzellen reprogrammiert werden und sich dann über verschiedene Entwicklungsstufen zu ei-

ronen und verschiedenen sogenannten *Supportive Cells*.“

Vergleichbar sei ein solches Organoid mit dem Hirngewebe eines Fötus in einer frühen Schwangerschaftsphase. Wohin sich die Zellen differenzieren sollen, erfahren sie über einen Cocktail an Wachstumsfaktoren im Zellkulturmedium. Die Technologie stammt aus der Arbeitsgruppe von Jürgen Knoblich, Wissenschaftsdirektor des IMBA in Wien, sowie seiner ehemaligen Mitarbeiterin Madeline Lancaster, die inzwischen Gruppenleiterin am *Medical Research Council (MRC) Laboratory of Molecular Biology* im englischen Cambridge ist. Beide sind Firmen-Mitgründer und als wissenschaftliche Berater bei a:head bio aktiv.

Mit ihren Gehirnmodellen wollen die Wiener Forscher verschiedene Erkrankungen des zentralen Nervensystems simulieren. „Mit Material von Epilepsie-Patienten können wir beispielsweise cerebrale Organoid aufbauen, die sich von Organoiden von Nicht-Epileptikern unterscheiden“, sagt Szolar. Ein solches Krankheitsmodell ließe sich für die pharmakologische Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen Epilepsie verwenden. Das sei die Zukunft der Medikamentenentwicklung, ist der a:head bio-Chef sicher: „Wir haben hier das derzeit komplexeste humane Gehirnmodell für die präklinische Entwicklung zur Verfügung.“

Damit Organoid sich in die gewünschte Form entwickeln, benötigen sie oftmals etwas Stütze. Kaum wegzudenken aus der 3D-Zellkultur sind deshalb Hydrogele, also wasserunlösliche aber wasserspeichernde

tiden und sogar mit organotypischer Umgebung wie etwa für Cornea-Modelle gibt es bei Primacyt in Schwerin, ebenso wie diverse Medien und andere 3D-relevante Substanzen.

Sicherlich bekanntestes Hydrogel-Beispiel ist das von Corning Life Sciences (USA) vertriebene Matrigel, ein von murinen Krebszellen sekretiertes Molekülgemisch, welches die extrazelluläre Matrix von Geweben imitiert. Neben Strukturproteinen wie Laminin oder Kollagen finden sich in dieser Matrix zahlreiche Wachstumsfaktoren. Und genau das ist der Haken: Inhaltsstoffe und deren Mengen variieren sogar von Charge zu Charge. Für Experimente, in denen Organoid zu definierten Mikrogeweben differenzieren sollen, ist das ungünstig.

Hydrogel-Variationen

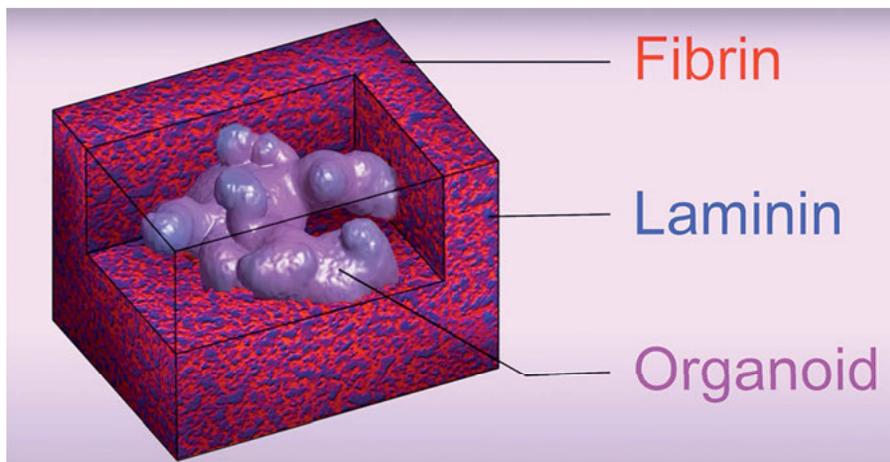
Um solche Unsicherheiten zu umgehen, hat Cellendes ihre *3-D Life Biomimetic Hydrogels* entwickelt. „Unser Ziel war es, Hydrogele für die dreidimensionale Zellkultur herzustellen, die völlig Zell-inert sind und praktisch wie ein weißes Blatt beschrieben werden können“, erläutert Brigitte Angres, die Cellendes gemeinsam mit Helmut Wurst leitet. Die beiden Geschäftsführer haben das Reutlinger Unternehmen 2009 als Spin-off der Universität Tübingen gegründet.

Die Cellendes-Hydrogele sind ein Zweikomponenten-System aus Polymeren, die erst bei Kontakt gelieren. Eine Zellsuspension wird zunächst mit der ersten flüssigen Komponente vermischt, bevor der Vernetzer hinzugegeben wird und die Suppe fest wird. „Das kann in Sekunden gehen, während wir bei anderen Hydrogelen eine Chemie anwenden, bei der die Gelierung mehr Zeit benötigt“, erläutert Angres. Das ist beispielsweise wichtig, wenn man das hochtransparente Hydrogel samt Zellen in Mikrokanäle einfüllen möchte.

Je nach Forschungsansatz und Zellen können die Kunden die Blanko-Hydrogele so modifizieren, dass sie für ihre Experimente eine perfekte Matrix bieten. Dazu gehören die Zugabe von definierten Adhäsionspeptiden wie etwa RGD-Peptiden aus Fibronectin – oder eben spezifische Wachstumsfaktoren. Für Pankreas-Organoid sind dies unter Umständen andere als für Leber-Organoid.

Ein weiterer Clou: Der Hydrogel-Vernetzer enthält eine Matrixmetalloprotease (MMP)-Spaltstelle. Exprimiert eine Zelle nun MMPs, macht das Hydrogel bereitwillig Platz für Zellwanderungen oder -ausläufer.

Zudem arbeiten die Forscher von Cellendes in einem EU-Projekt gerade an der Entwicklung von photo-induzierbaren Hydrogelen, die für zellkompatible 3D-Druck-Verfahren genutzt werden können.



Wie man die Zellen in welches Hydrogel bettet, entscheidet oft über den Erfolg der 3D-Zellkultur.

Illustr.: Adv. Science News

nem komplexen, kortikalen Gehirngewebe organisieren“, erzählt Oliver Szolar, Biotechnologe und CEO des erst 2019 gegründeten Wiener Biotech-Startups. Szolar spezifiziert: „Das Gewebe entwickelt sich aus den Stammzellen in eine korrekte dreidimensionale Architektur, mit entsprechendem *Brain Patterning* – von Vorläuferzellen zu fertigen Neu-

Polymer-Netzwerke, die aufgrund ihrer Gelee-artigen Struktur wachsenden Zellen Halt in der dritten Dimension bieten. Statt auf hartem Plastik in 2D betten sich Zellen in 3D-Kulturen auf Matrices, die in Steifigkeit und Konsistenz natürlichen Geweben nachempfunden sind. Hydrogelplättchen mit unterschiedlichem Durchmesser, mit Kollagen oder Pep-



Und auch die Beschaffenheit der Kulturgefäße ist für den Anzuchterfolg oftmals wichtiger, als man meinen mag.

Foto: UCSF

Mithilfe ihrer Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP) macht das Wiener Startup UpNano bereits genau dies (siehe *Laborjournal* 03/2020: 50-1). Der Bio-Printer NanoOne druckt kleinste Bauteile etwa für Mikrooptiken, indem er die licht-sensitive Matrix Submikrometer-genau nur im Fokuspunkt eines Ultrakurzpuls-Lasers aushärtet. Damit sich auch Zellen in einem derart hergestellten Gerüst wohlfühlen, haben die Jungunternehmer von UpNano das Gelatine-basierte, mit einem passenden Photoindikator vernetzte Hydrogel UpBio entwickelt.

Oberflächen-Basteleien

Ein ähnliches Druckmaterial, ebenfalls 2PP-geeignet, gibt es bei Nanoscribe (Eggenstein-Leopoldshafen). IP-Visio ist ein Fotolack auf Acrylatbasis, der laut Herstellerwebseite durch vernachlässigbare Autofluoreszenz glänzt und sich somit für mikroskopische Anwendungen eignet. Die passenden 3D-Drucker, das Lithographiesystem Quantum X sowie GT2, gibt es praktischerweise auch gleich bei Nanoscribe zu kaufen.

Ob mit oder ohne Hydrogel und Gerüst – auf irgendeiner Oberfläche beziehungsweise in irgendeiner Art von Gefäß müssen alle Zellen wachsen. Lonza (Basel) präsentiert hierfür ihre RAFT-Reihe aus Zellkulturplatten und Kits zur Kultivierung von 3D-Zellkulturen. Damit etwa Sphäroide nicht an einer Plastikoberfläche adhären, gibt es inerte Zellkulturplatten, beispielsweise von Ibidi (Gräfeling). Praktischerweise kann der Forscher mit denen auch direkt hochauflösend mikroskopieren.

Zellabweisende Oberflächen für Sphäroid-Kulturen oder 3D-Kulturen in Hydrogelen bietet auch Greiner (Kremsmünster, Österreich) mit seinen CELLSTAR Zellkulturgefäßen an. Forcieren kann der Experimentator die Zellaggregation mit NanoShuttle, ebenfalls von Greiner. Magnetische Nanopartikel wer-

den an der Oberfläche der Zelle angelagert, wodurch sie in Anwesenheit eines Magneten in die gewünschte Form gezwängt werden.

Es geht aber noch anders: Die Statarrays von 300MICRONS sehen erst einmal aus wie eine übliche 96-Well-Platte. Der Plattenboden aber hat es in sich. „Die Statarrays haben hochtransparente dünne Folienböden mit regelmäßigen Anordnungen von Mikro-Vertiefungen, auch Kavitäten genannt, von 300, 500 oder 800 Mikrometer Durchmesser“, erklärt Stefan Giselbrecht, CEO von 300MICRONS. Gemeinsam mit Co-Geschäftsführer Roman Truckenmüller sowie dem inzwischen ausgeschiedenen Eric Gottwald gründete er die Firma 2015 aus dem Karlsruhe Institut für Technologie (KIT) aus. Um die dünnen Kunststofffolien bearbeiten zu können, haben die Forscher ein spezielles thermisches Formverfahren entwickelt, bei dem unter Hitze und Druck die Mikro-Vertiefungen in die Folie gepresst werden.

In diese kleinen Vertiefungen werden Zellen gesät und aggregieren – falls erwünscht – zu freischwimmenden Sphäroiden oder bilden Organoide. Beschichtet mit beispielsweise Kollagen oder Fibronectin adhären Zellen aber auch an der Kavitätenwand und füllen so nach und nach die gesamte Vertiefung aus. Dabei erlauben die dünnen und hochtransparenten Folienstrukturen jederzeit hochauflösende Mikroskopie und auch Lebendzell-Mikroskopie.

Genauso gut kann der Forscher aber auch Hydrogele in den Platten verwenden, wenn es das Experiment erfordert. Aber: „Die optischen Eigenschaften von Hydrogelen wie Matrigel sind meistens nicht sonderlich gut, sodass die Mikroskopierbarkeit von Organoiden unter Umständen eingeschränkt ist“, sagt Giselbrecht. Außerdem seien frei in Medium schwimmende 3D-Zellkulturen leichter zugänglich und die Zufuhr von Substanzen besser kontrollierbar als bei in Hydrogel eingebetteten. Wenn komplexe Organoide aber

beispielsweise Komponenten der Basalmembran benötigten, so Giselbrecht, sei die Kombination von Statarrays mit Hydrogelen natürlich möglich.

So sind über Folienbeschichtung, aber auch Mediums-Zusätze oder Zelltyp verschiedenste Fragestellungen darstellbar. Durch das gängige Mikrotiterplatten-Format sind die statischen Arrays von 300MICRONS hochdurchsatzkompatibel – sicher auch eine gute Voraussetzung für den Einsatz in Wirkstoffentwicklung und Toxizitätstestung der pharmazeutischen Industrie. Aber die Karlsruher haben noch weitere modulare wie auch dynamische Kultursysteme im Angebot. Über poröse Polycarbonat-Folien ist beispielsweise eine kontinuierliche Versorgung mit Nährmedium möglich, was unter Umständen längere Kulturzeiten erlaubt. Und auf Kundenwunsch entwickelt 300MICRONS auch spezielle Formate.

Und sehen will man sie ja auch

Möchte der Forscher nun seine Organoide oder sonstigen 3D-Zellkonstrukte anschauen, findet er auch hierfür passende Lösungen. CENIBRA (Bramsche) etwa vertreibt das *Benchtop-Cytometer* CQ1 (Hersteller: Yokogawa Electric Corporation) für konfokales *Imaging* auch größerer 3D-Strukturen. Die THUNDER-*Imaging*-Systeme von Leica Microsystems (Wetzlar) hingegen haben eine spezielle *Computational-Clearing*-Funktion, die auch bei größeren Objekten störendes Hintergrundrauschen herausrechnet.

Bleibt zum Schluss, dass dieser Biotech-Rundumschlag sicherlich keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Für einen vorläufigen Überblick über das, was der Markt gerade für Organoid-Forscher hergibt, sollte es dennoch reichen.

Sigrid März

Coronakrise! Homeoffice?

Schmökern
statt
Googeln



LABOR JOURNAL

für Zuhause,
drei Monate
kostenlos
und ohne
automatische
Verlängerung.

Da die Resonanz auf unser „Corona-Abo“ in der April-Ausgabe so positiv war, haben wir uns entschlossen, das Angebot zu verlängern.

Schicken Sie einfach eine E-Mail mit Ihrer Adresse und dem Betreff „Corona-Abo“ an verlag@laborjournal.de.

Das Angebot gilt für Einsendungen bis zum 25. Mai 2020.

Um Ihnen eine einfache Verlängerung zu ermöglichen, schicken wir Ihnen mit der dritten Ausgabe eine Rechnung* zu. Wenn Sie diese Rechnung bezahlen, bekommen Sie Laborjournal anschließend ein Jahr lang (10 Ausgaben) nach Hause geliefert. Wenn Sie die Rechnung nicht bezahlen, stellen wir die Lieferung ohne Murren ein und hoffen, dass Sie Laborjournal weiterhin im Labor lesen.

Ein Laborjournal-Abo bringt nicht nur Lesespaß nach Hause, Sie helfen uns damit auch, Ihnen weiterhin unabhängigen, frischen und kritischen Journalismus bieten zu können.

** Das Jahresabo kostet 29,- Euro (Deutschland),
35,- Euro (Europa) oder 39,- Euro (weltweit)*



Illustr.: iStock / DrAfter123

Alles auf Corona

Auch im März und April überschlugen sich die Corona-Ereignisse. Weltweit beteiligen sich Biotech-Unternehmen und Laborausrüster an einzelnen Aspekten der Entwicklung diagnostischer Tests wie auch von Wirkstoff- und Vakzin-Kandidaten gegen SARS-CoV-2 – so auch Firmen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Unsere Biobusiness-News sind daher diesmal reine Corona-Neuigkeiten.

DIAGNOSTIK

Schnell und Multiplex

Qiagen (Hilden) erhielt bereits Mitte März eine Sonderzulassung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), um den neu entwickelten *QIAstat-Dx-Respiratory-SARS-CoV-2-Panel-Test* auf den Markt zu bringen. Dieser Multiplex-RT-PCR-Test kann vollautomatisch und innerhalb einer Stunde SARS-CoV-2 von 21 weiteren respiratorischen Erregern unterscheiden. Um den weltweit gestiegenen Bedarf an Diagnostik- und Nukleinsäure-Aufreinigungskits decken zu können, hatte Qiagen erst kurz zuvor angekündigt, die Produktion hochzufahren.

Ähnliche Nachrichten aus Basel: Die US-amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) erteilte dem Pharmagiganten **Roche** eine Notfallzulassung für deren Cobas-SARS-CoV-2-Test. Damit dürfen die Schnelltests – das Ergebnis steht innerhalb von dreieinhalb Stunden – nun auf den Roche-eigenen vollautomatischen und Hochdurchsatz-optimierten Cobas-Systemen angewandt werden, um symptomatisch auffällige Patienten auf eine Infektion mit dem Coronavirus zu testen.

Kurzerhand hat auch **Bosch Healthcare Solutions** (Waiblingen) seine Vivalytic-Plattform angepasst und bietet mit Vivalytic VRI (*Viral Respiratory Tract Infections*) einen COVID-19-(SARS-CoV-2)-Schnelltest an. Innerhalb von zweieinhalb Stunden grenzt der Test SARS-CoV-2- verursachte von neun weiteren viralen Atemwegsinfektionen ab. Das Besondere: Es handelt sich um eine *Point-of-Care*-Plattform mit bedienungsfreundlichen Kartuschen – Tests können direkt in Praxen und Kranken-

häusern durchgeführt werden. Den Multiplex-PCR-Test hat Bosch gemeinsam mit Randox Laboratories (UK) entwickelt. Bosch Healthcare Solutions konzentriert sich mit dem Vor-Ort-Analysegerät Vivalytic auf Labordiagnostik, bietet aber auch vernetzbare Atemgasanalysegeräte für Asthmatiker und Hochleistungskeramik für medizintechnische Anwendungen an.

Einen vergleichbaren Ansatz fährt das Medizintechnik-Start-up **SpinDiag** (Freiburg). Gemeinsam mit dem Hahn-Schickard-Institut für Mikroanalysesysteme entwickelt es eine *Point-of-Care*-Plattform für einen Schnelltest auf SARS-CoV-2. Eigentlich detektiert diese *Nested-PCR*-Testplattform multiresistente Bakterien, wird aber nun mit sechs Millionen Euro Förderung vom Land Baden-Württemberg entsprechend angepasst. Das Analysegerät mit integrierter Testkartusche soll aus Nasen- oder Rachenabstrichen ohne weitere Aufbereitung innerhalb von etwa 35 Minuten zuverlässig SARS-CoV-2 erkennen.

WIRKSTOFFE

Blocken und Dämpfen

Apeiron Biologics (Wien) startet mit seinem humanen rekombinanten *Angiotensin Converting Enzyme 2* (hrACE2) in die klinische Phase 2. Der APN01 genannte Wirkstoff wird ab April in einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie an zweihundert schwer betroffenen COVID-19-Patienten in Europa getestet. ACE2 ist essenzieller Rezeptor für SARS-

CoViren, die über ihre *Spike*-(S)-Proteine auf der Virushülle ebendort binden. Als synthetisches ACE2 wirkt APN01 kompetitiv. Aus Tests an Patienten mit pulmonalerteriellen Hypertonien (PAH) und akutem Lungenversagen (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) ist bereits bekannt, dass APN01 gut verträglich und sicher ist.

Gleichzeitig geht auch **Roche** (Basel) mit seinem Wirkstoff Tocilizumab in eine randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte klinische Studie der Phase 3. Weltweit sollen etwa 330 Patienten getestet werden, um möglichst schnell eine Zulassung der *US Food and Drug Administration* (FDA) zu erhalten. Tocilizumab ist ein Antikörper gegen Interleukin (IL)-6, der in etlichen Ländern bereits zur Anwendung etwa bei rheumatoider Arthritis zugelassen ist (Handelsname: RoActemra/Actemra). Durch die Inhibition des IL-6-Signalweges reduziert Tocilizumab die inflammatorische Zellantwort.

Die österreichische Firma **Panoptes Pharma** geht mit ihrem Immunmodulator PP-001 an den Start, einem anti-viralen und anti-inflammatorischen DHODH-Hemmer. Die Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) – ein bekanntes Wirkstoff-Ziel bei Autoimmunerkrankheiten wie rheumatoider Arthritis – katalysiert einen Schritt der Pyrimidin-Biosynthese. Durch PP-001 bleibt der Pyrimidin-Nachschub aus, sodass die Virusreplikation stockt. Außerdem reduziert der Wirkstoff eine Cytokin-Ausschüttung und verhindert so einen Cytokin-Sturm, der zu multiplem Organversagen führen kann. Für schwere Augenerkrankungen befindet sich PP-001 bereits in klinischen Studien der Phase 2.

IMPFSTOFFE

mRNA und mehr

Die Nase vorn haben hier die mRNA-basierten Vakzinansätze. Mit nur wenigen Mikrogramm applizierter mRNA soll der Organismus angehalten werden, selbst immunogene Proteine zu produzieren, gegen die er dann direkt Antikörper herstellen kann. Vorteil: Viele Impfdosen könnten in kurzer Zeit und recht kostengünstig hergestellt werden.

Gemeinsam mit Pfizer (USA) tüfteln die Mainzer Biotechnologen von **BioNTech** an einem potenziellen Coronavirus-Impfstoff namens BNT162. Erste klinische Studien wurden gerade vom Paul-Ehrlich-Institut in Langen genehmigt. BioNTech und Pfizer kooperieren bereits seit 2018 bei einer Grippe-Vakzine. Jetzt sollen Pfizers globale Zulassungs- und Kommerzialisierungs-Erfahrungen helfen, BNT162 möglichst schnell auf den Markt zu bringen. Dafür zahlt Pfizer BioNTech erst einmal 185 Millionen US-Dollar, mögliche zukünftige Meilensteinzahlungen in Höhe von bis zu 563 Millionen US-Dollar sind in Aussicht gestellt.

Baseclick (Neuried) erhält Geld in nicht genannter Höhe vom Heilbronner *Seed-Fonds*-Investor BORN2GROW. Damit will das Start-up mithilfe ihrer Click-Technologie einen SARS-CoV-2-Impfstoff entwickeln. Die Click-Chemie erlaubt eine zielgerichtete und effiziente Modifizierung von Nukleinsäuren.

Gemeinsam mit dem Pariser *Institut Pasteur* und dem *Center for Vaccine Research* der Universität Pittsburgh erhält **Themis Bioscience** (Wien) 4,9 Millionen US-Dollar von der internationalen Impfstoff-Initiative CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*). Für eine potenzielle SARS-CoV-2-Impfung können die Kooperationspartner auf eine Masernvirus-Vektortechnologie zurückgreifen, die bereits vielfach erprobt und als sicher eingestuft ist.

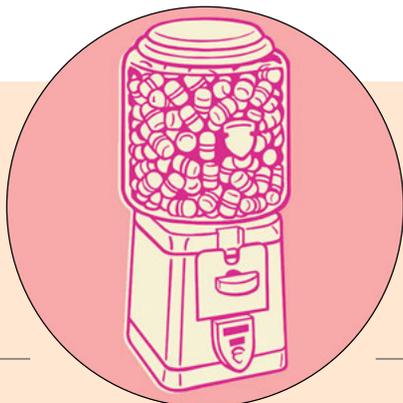
Auch **CureVac** (Tübingen) erhält 8,3 Millionen US-Dollar Förderung von CEPI sowie bis zu 80 Millionen Euro von der EU für die Entwicklung ihres Coronavirus-Impfstoffs. Vorteil auch hier: eine funktionierende Plattform zur Vakzin-Entwicklung existiert bereits. Der Tollwut-Impfstoff CV7202 überzeugte in einer Phase-1-Studie schon ab einer Dosis von nur einem Mikrogramm mRNA. CureVac war

in die Medien geraten, als die USA angeblich die Rechte an einem potenziellen Coronavirus-Impfstoff erwerben wollten. Unternehmen sowie Hauptinvestor Dietmar Hopp wiesen die Gerüchte jedoch zurück.

Eine inhalierbare Antikörpertherapie gegen SARS-CoV-2 entwickeln **Neurimmune Therapeutics** (Schlieren/Zürich, Schweiz) aktuell gemeinsam mit **Ethris** (Planegg). Neurimmune identifiziert aus den B-Gedächtniszellen genesener COVID-19-Patienten potenzielle Antikörper gegen das Coronavirus, deren mRNA-Sequenz dann mittels Ethris' SNIM-RNA-Therapieplattform als Spray aufbereitet und direkt in die Lunge appliziert wird.

Noch weiter am Anfang steht **Viravaxx** (Wien), die gemeinsam mit der Medizinischen Universität Wien und basierend auf der Si/SiO₂-Mikrochip-Plattform eine hoch auflösende Epitopkartierung von SARS-CoV-2 erstellen wollen. Gegen besonders immunogene Antigene soll ein Impfstoffkandidat entwickelt werden. Am Beispiel von VVX001, ihrer Hepatitis-B-Vakzine in Phase 2, haben Viravaxx bereits gezeigt, dass das Prinzip funktioniert.

Sigrid März



Wirkstoff des Monats

Osilodrostat (Isturisa)

Als Cushing-Syndrom beschreibt man eine seltene endokrine Erkrankung, die vor allem Frauen trifft. Seit kurzem gibt es ein neues Medikament zu deren Therapie, dessen Zulassung im März durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erfolgte. Seitdem verkauft es Novartis unter dem Namen Isturisa.

Die aktive Substanz von Isturisa heißt Osilodrostat und ist ein trizyklisches Molekül mit der Summenformel C₁₃H₁₀FN₃. Osilodrostat hemmt das Enzym 11β-Hydroxylase (CYP11B1), das den letzten Schritt der Synthese von Cortison in der Nebenniere katalysiert. Ebenso inhibiert es dort die Aldosteron-Synthase CYP11B2, welche Aldosteron aus Corticosteron und 11-Deoxycorticosteron zusammenbaut. Auf diese Weise verhindert Osilodrostat ein Überschießen der Cortison-Produktion und dämpft zudem den Wasserverbleib im Körper – und somit den Blutdruck.

Im Körper muss die Menge an CYP11B1 ganz genau stimmen. Ein andauernder Mangel an dem Enzym verursacht die seltene Kongenitale Nebennierenhyperplasie, zu viel CYP11B1 bewirkt dagegen eine Überproduktion von Cortison. Ein dauerhaft zu hoher Cortisonspiegel hat vielfache Folgen: Das „Hüftgold“ wächst be-

ständig, auch das Gesicht wird rund, Beine und Arme verlieren an Muskulatur, Wasser sammelt sich im Körper, der Blutdruck steigt zu hoch, Typ-2-Diabetes und Osteoporose können sich entwickeln – ebenso wie Impotenz bei Männern.

Dies alles sind Symptome des Cushing-Syndroms. Tatsächlicher Auslöser dieser Erkrankung ist meist, wenn auch nicht immer, eine Überproduktion des Hormons Adrenocorticotropin (ACTH) in der Hypophyse, was zu einer sinnlosen Überproduktion von Cortison in der Nebennierenrinde führt. In 70 bis 80 Prozent der Fälle löst ein gutartiger Tumor der Hypophyse diese Überproduktion aus.

Frauen leiden dreimal so häufig unter dem Cushing-Syndrom wie Männer. Kein Wunder daher, dass an der klinischen Studie zu Osilodrostat von 137 Probanden drei Viertel weiblich waren. Bei den meisten dieser Patientinnen und Patienten hatten gängige Therapien wie etwa eine Entfernung der Hypophyse das Krankheitsbild bis dahin nicht verbessert. Am Ende der Studie hatten 86 Prozent der Osilodrostat-Behandelten stabil einen normalen Cortison-Wert – im Placebo-Arm waren es dagegen 30 Prozent.

Karin Hollricher

FIRMENPORTRÄT: INNOPHORE, GRAZ

Punkt für Punkt gegen Corona

Die „theoretischen Enzymologen“ von Innophore modellieren Punktwolken. Damit sagen die Grazer Bindeeigenschaften von Enzymtaschen voraus, wie etwa diejenigen der SARS-CoV-2 Main Protease. Unterstützung gibt es dabei auch von Google.

Ende Januar 2020 gab es „Corona-Neuigkeiten“ aus Graz: Das Biotech-Start-up Innophore veröffentlichte strukturelle Merkmale des SARS-CoV-2 auf seiner Webseite (innophore.com/2019-ncov). Damit gehörten die Steirer zu den ersten Wissenschaftlern, die aus der Mitte Januar veröffentlichten Genomsequenz Informationen zu Struktur und Funktion ei-

of Industrial Biotechnology (acib) die Plattform Catalophore, die *in silico* sehr schnell Enzyme und ihre katalytische Funktionalität miteinander vergleicht. Auf der Pharmaindustrie-Messe CPhI erhielt die Idee im Jahr 2014 den *Global Pharma Innovation Award*. „Wenn unsere Technologie von potenziellen zukünftigen Kunden derart gewürdigt wird“, fasst Gruber den da-

maligen Gedankengang zusammen, „dann ist eine Ausgründung letztlich durchaus sinnvoll.“

Gesagt, getan. Der Gruber-Doppelspitze gesellte sich noch Mitgründer und CTO Georg Steinkellner hinzu und als gemeinsames *Spin-off* von Uni Graz sowie acib erblickte Innophore im Jahr 2017 das Licht der Biotech-Welt.

In Vor- und Nicht-Pandemie-Zeiten durchforsteten die „theoretischen Enzymologen“, wie sie sich selbst nennen, mannigfaltige Enzymklassen – je nach Kundenwunsch: Ob Toxin-

abbauende Enzyme für die Futtermittel-Industrie, neue beziehungsweise enzymatisch aktivere Waschmittel-Kandidaten – oder pharmazeutisch relevante Enzyme, mit denen über klassische Biokatalyse Wirkstoffe synthetisiert werden können. Gemeinsamer Nenner der bunten Anwendungsauswahl ist immer das Enzym. Zu den Kunden gehören Größen wie Merck, sodass sich das noch junge Start-up bereits über laufende Aufträge co-finanziert. Für das restliche Kapital sorgt unter anderem der in Österreich ansässige strategische Investor EOSS Industries.

Bindetaschen im Fokus

Wonach genau hält Catalophore nun Ausschau? „Erst einmal schauen wir, ob es vielleicht bereits ein Enzym gibt, welches eine ähnliche Aufgabe erfüllt, aber zu schlecht ist oder – das ist ein sehr wichtiger Punkt – patentrechtlich geschützt ist“, erläutert Christian Gruber den ersten Schritt. Dann konzentrieren sich die Forscher auf die Bindetasche oder

Cavity, wie Gruber sie nennt. Sie ist das Herzstück eines Enzyms, denn dort binden Substrate sowie mögliche Wirkstoffe oder Inhibitoren.

Die *Cavity* wird nun in eine dreidimensionale Punktwolke umgerechnet beziehungsweise modelliert. „Jeder dieser Punkte wird mit bis zu 19 unterschiedlichen physiko-chemischen Eigenschaften annotiert“, fährt Gruber fort. Das sind etwa Elektrostatik oder Hydrophobizität. Diese Informationen gleicht Catalophore mit Proteinen in diversen Datenbanken ab.

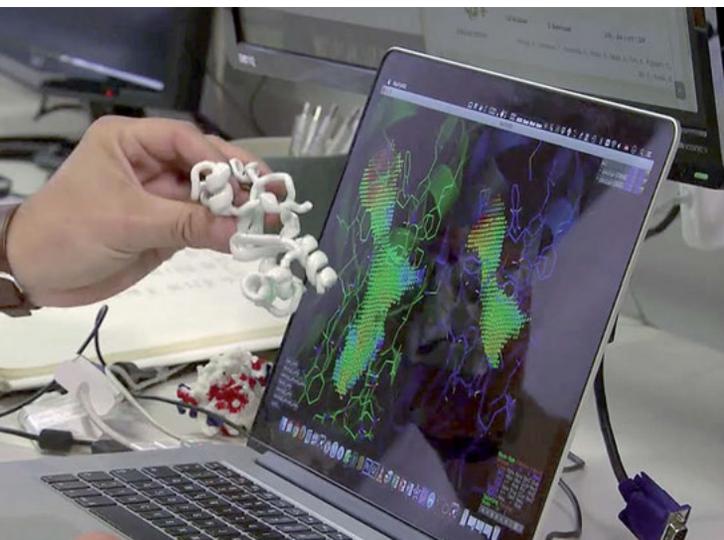
Durch diese Vorgehensweise findet die Software katalytische Zwillinge über Enzymklassen und Grenzen der Sequenzähnlichkeit hinweg. „Das ist das Besondere an unserer Methode“, betont Gruber. „Wir haben die Möglichkeit, Enzyme zu finden, die zwar völlig anders aussehen, aber trotzdem die gleiche oder eine sehr ähnliche Aktivität haben.“

Verschieden, aber doch gleich

Auf diese Weise stießen die Grazer bei ihrer Punktwolkensuche beispielsweise auf Enzyme, die nur neun Prozent Sequenzidentität zeigten, aber dennoch die gleiche Reaktion katalysierten. Das ermöglichte völlig neue Wege für die Herstellung und Verbesserung von Enzymen, ist der Innophore-Geschäftsführer überzeugt.

Als nun im Januar die SARS-CoV-2-Sequenz veröffentlicht wurde, packte die Jungunternehmer der Ehrgeiz. Sie durchsuchten die Sequenz nach Schlüsselenzymen und wurden schnell fündig. Eine virale Serin-Protease mit dem Arbeitstitel *2019-nCoV Main Protease* (oder *SARS-CoV-2 M^{pro}*) fiel ihnen ins Auge. „Das ist bioinformatisch keine Meisterleistung“, sagt Gruber – und wendet ein, dass auch andere Forscher Ähnliches gemacht hätten. „Aber wir waren extrem schnell und haben direkt über Homologie-Modelle die potenzielle Struktur der Bindetasche vorhergesagt.“

Dabei half natürlich Catalophore und präsentierte zusätzlich direkt eine Liste mit möglichen Wirkstoffen, von denen einige sogar bereits als Medikamente zugelassen waren. Hier war erneut von Vorteil, dass der Algorithmus Enzymklassen-übergreifend vergleicht und damit nicht nur bekannte Medikamente auf-tauchten, die zum Beispiel gegen SARS entwickelt wurden, sondern auch andere Kandidaten.



Bindetaschen-Punktwolkenmodellierung á la Innophore
Foto: Steirische Wirtschaftsförderung SFG

nes SARS-CoV-2-Enzyms extrahierten. Innophore-Geschäftsführer Christian Gruber gibt sich im Gespräch mit *Laborjournal* bescheiden: „Wir haben nur das getan, was wir immer machen: Wir haben nach Enzymen gesucht.“

Das will erklärt werden.

Gruber studierte Chemie an der Universität Graz und fühlte sich schon früh zu Biochemie und Strukturbiologie berufen. „Ich habe mich dann mit der dreidimensionalen Struktur von biologischen Systemen beschäftigt“, erzählt Gruber. Da war der Schritt zur Simulationstechnologie nicht mehr weit. „Das bedeutet, dass wir nicht mehr im Labor, sondern am Computer biologische Systeme simulieren und versuchen, sie so gut wie möglich zu verstehen“, so Gruber.

Preisgekrönte Plattform

An der Uni Graz entwickelten er und seine Kollegen in der Arbeitsgruppe von Karl Gruber (nicht verwandter Mitgründer und Innophore-CSO) gemeinsam mit dem *Austrian Center*

Einer ist etwa der Protease-Inhibitor Lopinavir, der in Kombination mit Ritonavir unter dem Handelsnamen Kaletra (Abbott-Abbvie) als HIV-Medikament in der EU zugelassen ist. Diese Informationen reichte Innophore an das *Chinese Center for Disease Control and Prevention* weiter, das sich sogleich in regen Austausch mit den Grazern begab.

Aber Gruber relativiert: „Wir konnten zeigen, dass Lopinavir strukturell biologisch tatsächlich ein passender Bindungspartner für die *Cavity* der SARS-CoV-2 *Main Protease* ist, aber genau an diesem Punkt endet unsere Expertise.“ Alles Weitere müssen nun klinische Studien zeigen – also ob der gewünschte Effekt eintritt oder ob es Nebenwirkungen gibt.

Und rein in die Corona-Forschung

Natürlich, so Gruber, sei ihre Wirkstoffliste und ihre Forschung nur ein Baustein von vielen. Denn momentan überschlagen sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse rund um COVID-19. Jeden Tag gibt es neue Informationen, rund um den Globus arbeitet die Wissenschaft – gemeinsam – an Lösungen gegen SARS-CoV-2. „Es ist toll zu sehen, wie die Wissenschaftler sich austauschen und zusammenhalten“, so Gruber. Und er ergänzt: „Angesichts der momentanen Lage wäre es aber auch schlimm, wenn das nicht so wäre.“

Inzwischen gibt es ein weiteres Corona-Projekt gemeinsam mit der *Harvard University*. Dort wurde die Technologie *Virtual*

Flow entwickelt, eine automatisierte Methode zum Screening von potenziellen Wirkstoffen und Liganden mittels *Structure-Based Virtual Screening (SBVS)*. Diese *In-silico*-Screening-Technologie kombinieren die Kooperationspartner nun mit der 3D-Punktwolken-*Cavity* von SARS-CoV-2. Bis zu zwei Milliarden mögliche Bindungspartner können so auf Herz und Nieren abgeklopft werden.

Das frisst natürlich Unmengen an Rechenleistung. „Wir betreiben zwar selbst zwei Computercluster mit 5.000 Prozessoren“, sagt Gruber stolz. Aber das sei trotzdem viel zu wenig. Da kam es gelegen, dass Google sich bei Harvards Offiziellen erkundigte, ob vielleicht jemand etwas Rechenleistung gebrauchen könnte. Flugs wurden also ein paar Cloud-Kapazitäten freigeschaufelt, sodass *Virtual Flow* und *Catalophore* gemeinsam auf nicht weniger als 40 Millionen CPU-Stunden zugreifen konnten. Gruber übersetzt das in für Laien begreifbare Werte: „5.000 Computer würden für so eine Leistung etwa ein Jahr lang rechnen. Das ist eine technische Meisterleistung.“

Dabei sei es auch eine Herausforderung gewesen, die Plattform vom Rechencluster in die Cloud zu bringen. Gemeinsam mit Experten von Google implementierte das Innophore-Team im Schnellverfahren nötige Prozesse, damit die Moleküle auch zuverlässig ihre Bindetasche finden können. Vielversprechende Kandidaten werden anschließend von Innophore sortiert und zum Beispiel mit-

tels Moleküldynamik-Simulationen auf Bindungsstabilität geprüft.

Neben allen Corona-Unterfangen müssen die Strukturbiologen und *Machine-Learning*-Experten von Innophore aber auch weiterhin ihre anderen Kunden und deren laufende Projekte im Blick behalten. Laut Gruber leisten momentan alle 18 Mitarbeiter der Firma Großartiges. Der Druck sei enorm, der Arbeitswille aber ebenso. Jeder sei hochmotiviert, seinen Teil zur Lösung der Corona-Krise beizutragen.

Voll Homeoffice-tauglich

Bei all den Herausforderungen und aufregenden Zeiten ist Gruber aber auch dankbar: „Wir sind in der Lage, von überall auf der Welt mit unseren Laptops die Großrechner zu bedienen.“ Das sei der große Vorteil gegenüber Forschung, die auf Labors angewiesen sei und nun teilweise stillstehe. Auch in Krisenzeiten lässt es sich problemlos und effizient arbeiten.

Und dass das junge Start-up genau das momentan macht, daran besteht wohl kaum ein Zweifel.

Sigrid März

Tun einfach das, was sie immer tun: Enzyme suchen! – Innophore-Trio Karl Gruber, Georg Steinkellner, Christian Gruber (v.l.n.re.)

Foto: Science Park Graz





PRODUKTÜBERSICHT: THERMOMIXER

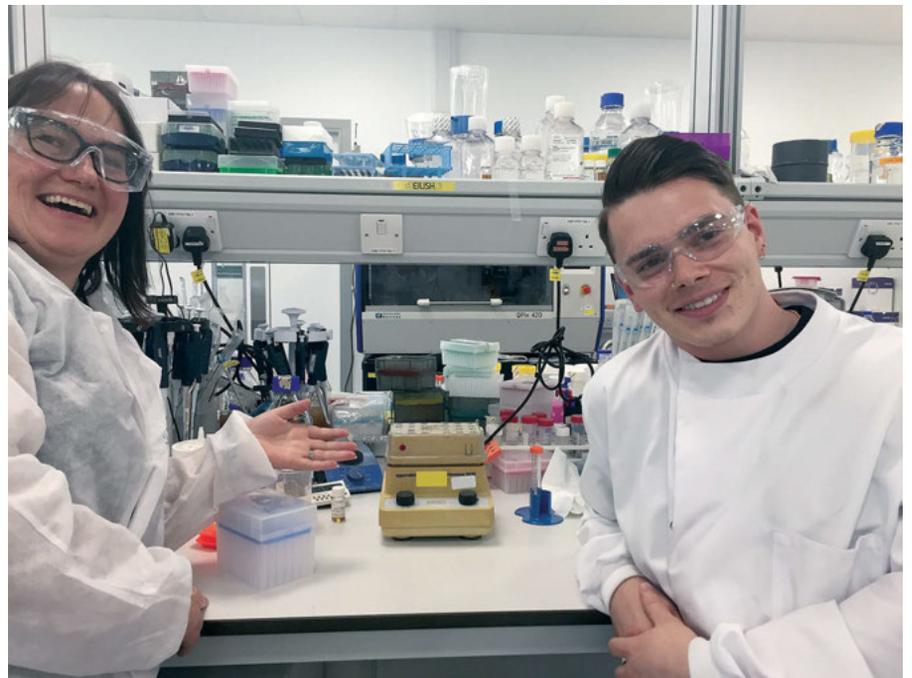
Beheizte Zappelphilippe

Thermomixer werden bei unzähligen Assays und Protokollen zum Mischen und Heizen benutzt. Bei einem speziellen Assay katalysiert der Thermomixer jedoch die Umwandlung eines normalen Proteins in seine tödliche Isoform.

Thermomixer zählen eher zu den grauen Mäusen im Labor, auch wenn ihnen einige Hersteller zumindest ein bisschen Farbe gönnen und die Ecken ein wenig abrunden. So sehen sie zumindest etwas gefälliger aus und sind auch angenehmer zu bedienen.

Viel mehr lässt sich aber auch nicht aus dem Design der kleinen Zappelphilippe herausholen, die fast immer nach dem gleichen Muster gestrickt sind: Auf einem Grundgehäuse mit der ungefähren Größe eines Schuhkartons sitzt ein austauschbarer Thermoblock, der verschiedene Reaktionsgefäße oder Mikrotiterplatten aufnehmen kann. Über eine exzentrisch angeordnete Antriebswelle ist der Block mit einem Elektromotor verbunden, dessen Rotation in eine kreisförmige Schüttelbewegung mit einer winzigen Kreisbahn (Orbit) von meist zwei oder drei Millimetern übertragen wird. Mithilfe von *Touch Pads* an der Front des Gehäuses stellt man Temperatur sowie Schüttelfrequenz ein, die im Bedienfeld in einem Display angezeigt werden.

Der schlichte Aufbau von Thermomixern sollte aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Geräte ausgefeilte Steuermodule enthalten, die sowohl die eingestellte Temperatur als auch die Schüttelfrequenz äußerst präzise regeln. Die Temperatur überwacht zu meist ein sogenannter PID-Regler, der Abweichungen vom Sollwert sehr schnell und ohne über- oder unterzuschwingen nachjustiert. Für die Einhaltung der Schüttelfrequenz ist eine elektronische Drehzahlregelung zuständig, die den Mixerblock beim Start sanft beschleunigt und danach seine Drehzahl konstant hält. Die Elektronik macht sich insbesondere bei hohen Umdrehungen bezahlt, die für das Mischen sehr kleiner Volumina nötig



Der Star in diesem englischen Labor ist ein alter analoger Thermomixer aus den Achtzigerjahren der noch immer funktioniert. Wurden die damals tatsächlich in dieser grauslichen Farbe ausgeliefert? Oder ist das Plastik einfach nur komplett ausgebleicht?

Foto: Eppendorf UK

sind – etwa in Mikrotiterplatten. Läuft der Mixer mit konstanter Drehfrequenz, bewegt sich die Flüssigkeit in den *Wells* gleichmäßig mit und bildet einen Rotationskörper mit parabelförmigem Querschnitt. Schwankt die Drehzahl hingegen nur unmerklich, fängt der Mixer an zu vibrieren. Einzelne Tropfen werden hierdurch aus der rotierenden Flüssigkeit herausgeschleudert und landen an der Wandung oder der Deckelinnenseite. Die Tropfen kann man zwar wieder herunterzentrifugieren, an der nur unvollständig gemischten Probe ändert dies jedoch nichts.

Winzige Kreisbahn

Die Drehzahl von Standard-Thermomixern lässt sich meist zwischen 200 und 2.000 Umdrehungen pro Minute (UpM) stufenlos einstellen. Bei einem Orbit von zwei oder drei Milli-

metern reicht dies für das Mixen von Ansätzen in kleinen Reaktionsgefäßen oder 96-Well-Mikrotiterplatten aus. Um auch kleinere Volumina, etwa in 384-Well-Platten, schnell und effektiv zu mischen, sind Geräte mit bis zu 3.000 UpM nötig. Bei 1.536-Well-Platten ist dann so langsam das Ende der Fahnenstange erreicht. Die winzigen Flüssigkeitsmengen in 1.536-Well setzen sich nur mit schwindelerregenden Drehzahlen von bis zu 5.000 UpM in Bewegung. Entsprechend klein muss die Umlaufbahn des Mixers sein, um das Überschwappen der Flüssigkeiten zu verhindern. Der Orbit dieser speziellen Hochdurchsatz-Mixer, die üblicherweise in Roboter-Straßen integriert werden, beträgt gerade mal 1,2 Millimeter.

Sehr praktisch aber etwas teurer sind Thermomixer mit integrierten Peltier-Elementen, die nicht nur heizen, sondern auch kühlen. In der Regel sind die Peltier-Elemente so ausge-

legt, dass sie den Misch-Block bis zu 20°C unter Raumtemperatur kühlen können.

Biowissenschaftler verwenden Thermomixer bei unzähligen Labor-Protokollen zum Mischen und Temperieren von Proben, die von Enzymverdau, reverser Transkription über Transfektion und Bakterienanzucht bis zu Proteinlabelling oder Immunpräzipitation reichen.

Es gibt aber auch einen Assay, bei dem der Thermomixer nicht nur als simpler Rührer fungiert, sondern tatsächlich als Katalysator für eine spezielle Nachweis-Reaktion. Dieser Test nennt sich *Real-Time Quaking-Induced Conversion* (RT-QuIC). Er wird verwendet, um das fehlgefaltete Prion-Protein PrP^{TSE} (PrP^{Sc}) nachzuweisen, das Prionenkrankheiten beziehungsweise transmissible (übertragbare) spongiforme Enzephalopathien (TSE) auslöst wie zum Beispiel die Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJK).

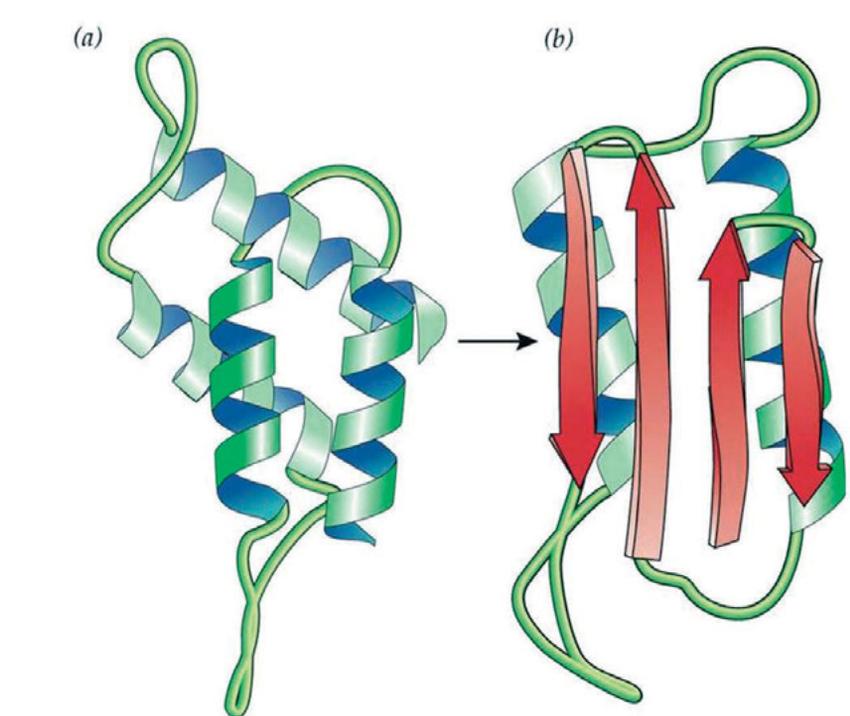
Fatale Umwandlung

Bei Prionenkrankheiten wandelt sich das normale, in vielen Zellen vorkommende Prion-Protein PrP^C in die pathologische Isoform PrP^{TSE} um. Während PrP^C viele alpha-Helices enthält, besteht PrP^{TSE} vorwiegend aus beta-Faltblättern, ist zudem schlechter löslich und wird von Proteasen nicht abgebaut.

Nach dem Tod von CJK-Patienten lässt sich PrP^{TSE} sehr einfach mit histologischen und biochemischen Verfahren im Gehirn aufspüren. Weitaus schwieriger ist der Nachweis in lebenden Patienten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat zwar verschiedene Kriterien für einen CJK-Verdacht festgelegt, die auf typischen klinischen Symptomen, Magnetresonanz-Bildgebung, Elektroencephalographie und Biomarkern basieren. Keines dieser Detektionsverfahren ist jedoch spezifisch für CJK – endgültige Gewissheit bringt erst der Test nach dem Tod des Patienten.

Dies könnte sich mit dem RT-QuIC-Assay ändern, der PrP^{TSE} wesentlich genauer bereits in noch lebenden Probanden erkennt. Der biochemische Hintergrund des Schüttelassays ist relativ simpel: In den Proben enthaltenes PrP^{TSE} katalysiert den Umbau eines rekombinanten, normalen Prion-Protein-Monomers zu Fibrillen. Durch Schütteln werden die Fibrillen immer wieder aufgebrochen, wodurch viele neue PrP^{TSE}-Proteine entstehen, die den Prozess weiter beschleunigen. Die Fibrillen weist man schließlich mit dem Fluoreszenz-Farbstoff Thioflavin T nach, der nur an die Faserstrukturen bindet, nicht jedoch an die PrP^C-Monomere.

Den RT-QuIC-Assay führten Prionenforscher bisher meist mithilfe eines Mikroplatten-Readers durch. Dazu mussten sie jedoch die Mixerfunktion des Readers mit einer zusätz-



Beim Quaking-Induced Conversion-Assay katalysiert die Schüttelbewegung des Thermomixers die Umwandlung des normalen Prion-Proteins PrP^C (a) in die fehlgefaltete, pathologische Variante PrP^{Sc} (b).

Illustration: Recorder

lichen Software frisieren, um die für den Test verwendete Umdrehungszahl von 900 Umdrehungen pro Minute zu erreichen.

Die Probe wird beim RT-QuIC-Test bei 42°C immer wieder für 90 Sekunden geschüttelt und ruht danach 30 Sekunden. In Abständen von 45 Minuten misst der Mikroplatten-Reader jeweils die Fluoreszenz in den Proben. Der auf diese Weise durchgeführte RT-QuIC-Assay dauert geschlagene 90 Stunden. Nach diesem Schüttelmarathon ist der Mikroplatten-Reader aber meist komplett durchgenudelt und gibt frühzeitig den Geist auf.

Thermomixer als Katalysator

Prionenforscher kamen deshalb auf die Idee, die Proben auf einem üblichen Thermomixer zu schütteln und nur die Fluoreszenzmessung mit dem Platten-Reader durchzuführen. Der Assay dauerte aber immer noch mehrere Tage (*J. Clin. Microbiol.* 54: 1751-54). Eine Gruppe der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) um Luisa Gregori half ihm jedoch mit ein paar simplen Änderungen der Versuchsparameter auf die Sprünge (*PLoS ONE* 14(12): e0225904).

Gregoris Mitarbeiter reduzierten dazu die Umdrehungszahl von 900 auf 700 UpM, verkürzten die Schüttelzeit von 90 Sekunden auf eine Minute und dehnten die Ruhepause von 30 Sekunden auf eine Minute aus. Die Fluoreszenz maßen sie nicht kontinuierlich, son-

dern am Schluss des Assays (Endpunkt-QuIC). Mit diesen Einstellungen dauerte die ganze Chose nur noch achtzehn Stunden. Erhöhten die US-Forscher die Temperatur zusätzlich auf 55°C, war der PrP^{TSE}-Nachweis bereits nach acht Stunden erledigt.

Warum der QuIC-Assay auf dem Thermomixer generell schneller verläuft als auf dem als Kontrolle verwendeten Platten-Reader, ist Gregoris Team nicht ganz klar. Die Forscher vermuten, dass die verschiedenen Orbits von Thermomixer und Platten-Reader dafür verantwortlich sein könnten. Während der Schüttler des Platten-Readers eine doppelte Umlaufbahn mit einem Durchmesser von 1,35 Millimetern beschreibt, kreist der Schüttelblock des Thermomixers mit einem Orbit von drei Millimetern um seine Achse. Die Schüttelfrequenz scheint dagegen nicht so ausschlaggebend zu sein. Die Gruppe beobachtete keine schnellere Bildung von Fibrillen, wenn sie die Umdrehungszahl des Schüttlers von 700 auf 1.000 UpM erhöhte.

Statt einen Mikroplatten-Reader nach dem anderen mit dem RT-QuIC-Assay vorzeitig zu verschleifen, empfiehlt Gregori deshalb, mehrere Thermomixer anzuschaffen, und den Platten-Reader nur für die Fluoreszenzmessung zu verwenden.

Passende Thermomixer findet man dazu auf den nächsten Seiten jedenfalls genug.

Harald Zähringer

Thermoschüttler

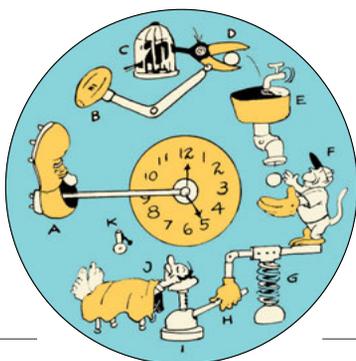
ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	TEMPERATUR DREHZAHL	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.com Kontakt: Tel. +49 3641 77 70 info@analytik-jena.com	ThermoShaker TS1	5°C über RT bis 100 °C 250 bis 1.400 U/min	Fünf austauschbare Block-Module für 0,2-ml-, 0,5-ml-, 1,5-ml-, 2,0-ml- und 96-Well-Mikrotiterplatten (PCR-Platten) 2 mm Mischorbit Kontrollierte und reproduzierbare Mischfrequenzen Gegengewicht-Technologie garantiert Standfestigkeit	Auf Anfrage
	ThermoShaker TSC	15°C unter RT bis 100°C 250 bis 1.400 U/min	Aktive Kühlung mit Peltiertechnologie Fünf austauschbare Block-Module für 0,2-ml-, 0,5-ml-, 1,5-ml-, 2,0-ml- und 96-Well-Mikrotiterplatten (PCR-Platten) Gegengewicht-Technologie garantiert Standfestigkeit	Auf Anfrage
Bio-Budget Technologies Krefeld www.bio-budget.de Kontakt: Frank Mäschtig Tel. +49 2151-6520830 info@bio-budget.de	CTM für einen Wechselblock	18°C unter RT bis 100°C 200 bis 1.500 U/min oder 16°C unter RT bis 85°C 200 bis 1.300 U/min	Leistungsfähige Peltierelemente Hohe Temperaturgenauigkeit, schnelle Heiz- und Kühlraten, leises Kühlsystem Komfortable Bedienung mit sekundenschnellem Blockwechsel; gleichzeitige Anzeige von Soll- und Istwerten 9 Programme mit je 9 Programmschritten (insgesamt 81 Programmschritte); USB-Schnittstelle Große Auswahl an Standard-Wechselblöcken; Service in Deutschland, Schüttelorbit: 3 Millimeter	1.945,- oder 2.195,- Blöcke ab 195,-
	HTM für einen Wechselblock HTM2 für zwei Wechselblöcke	3°C über RT bis 120°C 200 bis 1.500 U/min oder 3°C über RT bis 100°C 200 bis 1.300 U/min	Effektvolles Durchmischen der Proben separat oder mit genauer Temperierung (Digitalregler) Langlebig und robust durch eloxiertes Aluminiumgehäuse; sekundenschneller Blockwechsel Blockunabhängige Antikondens- und Isolierhaube 9 Programme mit je 9 Programmschritten (insgesamt 81 Programmschritte); USB-Schnittstelle Große Auswahl an Standard-Wechselblöcken; Service in Deutschland, Schüttelorbit: 3 Millimeter	1.595,- oder 1.845,- Blöcke ab 195,-
Biosan Riga, Lettland www.biosan.lv Kontakt: Tel. +371 67 426 137 info@analytik-jena.de info@biosan.lv	PST-60HL	25°C bis 60°C 250 bis 1.200 U/min	Kapazität: 2 Mikrotiterplatten Temperaturgleichmäßigkeit (37°C): ±0,25°C Temperaturstabilität: ±0,1°C Patentierte zweiseitige Mikroplattenheizung – keine Kondensation	1.100,-
	PST-60HL-4	25°C bis 60°C 250 bis 1.200 U/min	Kapazität: 4 Mikrotiterplatten Temperaturgleichmäßigkeit (37 °C): ±0,25°C Temperaturstabilität: ±0,1°C Patentierte zweiseitige Mikroplattenheizung – keine Kondensation	1.400,-
	PST-100HL	25°C bis 100°C 250 bis 1.200 U/min	Kapazität: 2 Mikrotiterplatten Temperaturgleichmäßigkeit (37 °C): ±0,2°C Temperaturstabilität: ±0,1°C Patentierte zweiseitige Mikroplattenheizung – keine Kondensation	1.250,-
	TS-100	25°C bis 100°C 250 bis 1.400 U/min	Stabile Temperatur Temperaturgleichmäßigkeit (37 °C): ±0,1°C Aufheizzeit von 25°C auf 100°C beträgt 15 Minuten 5 austauschbare Thermoblöcke erhältlich	1.020,-
	TS-100C	4°C bis 100°C 250 bis 1.400 U/min	Stabile Temperatur Temperaturgleichmäßigkeit (37°C): ±0,1°C Abkühlzeit von 25°C auf 4°C beträgt 12 Minuten 5 austauschbare Thermoblöcke erhältlich	1.080,-
	TS-100C Smart	4°C bis 100°C 250 bis 1.400 U/min	Freie Software zur Steuerung und Programmierung von bis zu 7 Geräten vom PC aus Stabile Temperatur Temperaturgleichmäßigkeit (37°C): ±0,1°C 5 austauschbare Thermoblöcke erhältlich	1.300,-
	TS-DW	4°C bis 100°C 250 bis 1.400 U/min	Stabile Temperatur Temperaturgleichmäßigkeit (37°C): ±0,1°C Temperaturkalibrierungsfunktion Kundenspezifischer Thermoblock kann auf Anfrage hergestellt werden	1.020,-
Biozym Scientific Hess. Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Helmut Prechel Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	PocketBloc	14°C unter RT bis 100°C 300 bis 1.500 U/min	Modulares Wechselblockdesign mit 8 Blocktypen für Tubes von 0,2 bis 15 ml, Spezialformate Schnelle Heizrate: RT bis 100°C in ≤12 min Temperatur- und Zeitprogrammierung Hohe Temperaturkonstanz, kalibrierfähig Intuitive Bedienung über farbiges Display	Ab 1.075,-
	MultiTherm Shaker	5°C über RT bis 100°C 20°C unter RT bis 100°C 200 bis 1.500 U/min	Zwei Modelle: Heizen/Kühlen oder nur Heizen Wechselblöcke für Röhrchengrößen von 0,2 bis 50 ml, HPLC-Gefäße, etc. Präzisionsgeformte Wells für gleichmäßige Wärmeübertragung Temperatur- und Zeitprogrammierung Programmablauf „Sequence-Link-Funktion“ (Modell Heizen/Kühlen)	Ab 1.795,-
	Incu-Mixer MP	5°C über RT bis 70°C 100 bis 1.200 U/min (2 MTP) 100 bis 1.500 U/min (4 MTP)	Zwei Modelle: 2 oder 4 Mikrotiterplatten Integrierter Heizdeckel verhindert Kondensation Akzeptiert Platten bis 44 mm Höhe (4 MTP) Programmierbar: Zeit, Temperatur, Geschwindigkeit Optionaler Tube-Adapter für 0,5-ml- oder 1,5/2,0 ml-Tubes	Ab 1.449,-

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	TEMPERATUR DREHZAHL	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: info@carlroth.de	Heiz-Thermoshaker	5°C über RT bis 100°C 150 bis 1.500 U/min	VFD-Display 7 programmierbare Rampen 2 Schaltmöglichkeiten der Timerfunktion Wechselblöcke für unterschiedliche Applikationen (müssen separat bestellt werden)	1.214,-
	Heiz-Thermoshaker Basic	5°C über RT bis 100°C 200 bis 1.500 U/min	LCD-Display, zweizeilig Gleichzeitige Anzeige von Soll- und Istwerten Memory-Funktion speichert 5 Parameter-Kombinationen aus Drehzahl und Zeit Wechselblöcke für unterschiedliche Applikationen (müssen separat bestellt werden)	1.390,-
	Heiz-Thermoshaker Pro	20°C unter RT bis 100°C 200 bis 1.500 U/min	LCD-Display, zweizeilig Gleichzeitige Anzeige von Soll- und Istwerten 5 einstellbare Programmsegmente mit Option zum Zusammenführen Wechselblöcke für unterschiedliche Applikationen (müssen separat bestellt werden)	1.980,-
	Matrix Orbital Delta-Serie Modell FP	5°C über RT bis 100°C 300 bis 2.000 U/min	TFT-Display 5 programmierbare Rampen USB- und RS232-Schnittstelle Für 1 Mikrotiterplatte (Block ist nicht wechselbar)	2.299,-
	Matrix Orbital Delta-Serie Modell F1,5	5°C über RT bis 100°C 300 bis 1.500 U/min	TFT-Display 5 programmierbare Rampen USB- und RS232-Schnittstelle Für 24 x 1,5-ml-Reaktionsgefäße (Block ist nicht wechselbar)	2.299,-
	MHL 23	3°C über RT bis 130°C 200 bis 1.300 U/min	Lineare Schüttelbewegung zur besseren Durchmischung von kleinen Probenmengen im µl-Bereich Gleichzeitige Aufnahme von 2 Wechselblöcken 30 programmierbare Rampen Wechselblöcke für unterschiedliche Applikationen (müssen separat bestellt werden)	2.184,-
	MKR 23	13°C unter RT bis 75°C 200 bis 1.200 U/min	Gleichzeitige Aufnahme von 2 Wechselblöcken Aktive Gegenkühlung mit Peltierelementen 30 programmierbare Rampen Wechselblöcke für unterschiedliche Applikationen (müssen separat bestellt werden)	2.623,-
Corning Amsterdam Niederlande Kontakt: Tel. +31 20 659 60 51 CSEurope@corning.com	AccuTherm Microtube Shaking Incubator	14°C unter RT bis 100 °C 300 bis 1.500 U/min	Acht austauschbare Aluminiumblöcke für PCR-Platten und -Röhrchen von 0,2 ml bis 15 ml Feineinstellung der Geschwindigkeitsregelung Schnelles Aufheizen und Abkühlen Geringer Platzbedarf	1.149,63
Eppendorf Vertrieb Deutschland Wesseling Berzdorf www.eppendorf.de Kontakt: Tel. +49 1803 255911 vertrieb@eppendorf.de	Eppendorf ThermoMixer C	15°C unter RT bis 100°C	13 verschiedene SmartBlocks für flexible Gefäßnutzung QuickRelease für schnellen und werkzeuglosen Wechsel der SmartBlocks 2DMix-Control für effizientes Mischen auch kleinster Volumina	2.618,-
	Eppendorf ThermoMixer F0.5	4°C über RT bis 100°C	Festblock-Variante für 0,5-ml-Gefäße für Routine-Aufgaben Vorbelegte Temperaturtasten für schnelle Einstellung Heizen und Mischen für sichere Probenhandhabung	2.567,-
	Eppendorf ThermoMixer F1.5	4°C über RT bis 100°C	Festblock-Variante für 1,5-ml-Gefäße für Routine-Aufgaben Vorbelegte Temperaturtasten für schnelle Einstellung Heizen und Mischen für sichere Probenhandhabung	2.504,-
	Eppendorf ThermoMixer F2.0	4°C über RT bis 100°C	Festblock-Variante für 2,0-ml Gefäße für Routine-Aufgaben Vorbelegte Temperaturtasten für schnelle Einstellung Heizen und Mischen für sichere Probenhandhabung	2.504,-
	Eppendorf ThermoMixer FP	4°C über RT bis 100°C	Festblock-Variante für Platten für Routine-Aufgaben Vorbelegte Temperaturtasten für schnelle Einstellung Heizen und Mischen für sichere Probenhandhabung	2.674,-
	Eppendorf Innova 40R	15°C unter RT bis 80°C	Dreifach-Exzenterantrieb für vibrations- und störungsfreien Betrieb Vielseitige Universalplattform für hohe Probenflexibilität	9.841,-
	Eppendorf Excella E24R	15°C unter RT bis 60°C	Hochbelastbarer, ausgewuchteter Antrieb sorgt für eine lange Lebensdauer und einen vibrationsfreien, geräuscharmen und zuverlässigen Betrieb Anlauf-/Auslaufschaltung verhindert ruckartige Starts und Stopps Vielseitige Universalplattform (separat erhältlich) fasst Kolben bis 2,8 Liter sowie Reagenzglasgestelle und Mikrotiterplattenhalter	8.816,-
IKA-Werke Staufen www.ika.com Kontakt: Tel. +49 7633 8310 sales@ika.de	IKA Matrix Orbital Delta F0.5	5°C über RT bis 100°C 300 bis 2.000 U/min	Zwei verschiedene Geschwindigkeitsmodi Automatische Durchführung von Misch- und Heizaufgaben durch programmierbare Rampen Intelligente Anpassung der Geschwindigkeit an Einsatz, Aufsatz und Füllvolumen	Auf Anfrage
	IKA Matrix Orbital Delta FP	5°C über RT bis 100°C 300 bis 2.000 U/min	Übersichtliches, großes Display mit komfortabler Menüstruktur Stabiler Schnellverschluss für einfachen und schnellen Wechsel der Ein-/Aufsätze und automatische Aufsatzerkennung	Auf Anfrage

Thermoschüttler

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	TEMPERATUR DREHZAHL	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
IKA-Werke Kontakt siehe Seite 57	IKA Matrix Orbital Delta F2.0	5°C über RT bis 100°C 300 bis 1.500 U/min	Intelligente Anpassung der Geschwindigkeit an Einsatz, Aufsatz und Füllvolumen Gehäuse aus Aluminiumdruckguss	Auf Anfrage
	IKA Matrix Orbital Delta F1.5	5°C über RT bis 100°C 300 bis 1.500 U/min	Einsatz für 24-x-1,5-ml-Tubes Übersichtliches, großes Display mit komfortabler Menüstruktur Automatische Durchführung von Misch- und Heizaufgaben durch programmierbare Rampen	Auf Anfrage
Lab Logistics Group Meckenheim www.2.llg.de Kontakt: Andy Zöllner Tel. +49 2225 92110 info@llg.de	LLG-uniThermix 1 pro	5°C über RT bis ca. 100°C 0 bis 1.500 U/min	Einfacher und schneller Wechsel der Heizblöcke durch magnetische Befestigung Präzises Temperaturkontrollsystem Temperaturgenauigkeit von ±0,5°C (bei 20 ... 45°C) Bis zu 9 Programme speicherbar Automatische Blockerkennung, 8 verschiedene Blöcke	1.490,-
	LLG-uniThermix 2 pro	15°C unter RT bis ca. 100°C 0 bis 1.500 U/min	Einfacher und schneller Wechsel der Heizblöcke durch magnetische Befestigung Präzises Temperaturkontrollsystem Temperaturgenauigkeit von ±0,5°C (bei 20 ... 45°C) Bis zu 9 Programme speicherbar Automatische Blockerkennung, 8 verschiedene Blöcke	2.190,-
neoLab Migge Heidelberg www.neolab.de Kontakt: Tel. +49 6221 8442 55 info@neolab.de	neoMix Cool (mit Kühlfunktion)	18°C unter RT bis 100°C 200 bis 1.500 U/Min	35 Plätze für 1,5- oder 2,0-ml-Reaktionsgefäße 13 unterschiedliche Wechselblöcke für 0,2-ml- bis 50-ml-Reaktionsgefäße bzw. Mikrotiterplatten/Deepwellplatten Kompaktes Design, kleiner Footprint Auch mit höherer Kühlleistung erhältlich (neoMix Turbo) Heizrate: 9°C/Min, Kühlrate: 5°C/Min	2.029,- (ohne Wechselblock) 295,- (Wechselblock)
	neoMix (ohne Kühlfunktion)	RT bis 100°C 200 bis 1.500 U/Min	35 Plätze für 1,5- oder 2,0-ml-Reaktionsgefäße 13 unterschiedliche Wechselblöcke für 0,2-ml- bis 50-ml-Reaktionsgefäße bzw. Mikrotiterplatten/Deepwellplatten Kompaktes Design, kleiner Footprint Heizrate: 9°C/Min	1.429,- (ohne Wechselblock) 295,- (Wechselblock)
Ohaus Europe Nänikon, Schweiz www.ohaus.com Kontakt: ssc@ohaus.com	ISTHBLHTS	4°C über RT bis 100°C 300 bis 3.000 U/Min	Austauschbare Blöcke für Reagenzgläser und Mikrotiterplatten LCD-Touchscreen Fünf benutzerdefinierte Programme	Auf Anfrage
	ISTHBLCTS	17°C unter RT bis 100°C 300 bis 3.000 U/Min	Austauschbare Blöcke für Reagenzgläser und Mikrotiterplatten LCD-Touchscreen Fünf benutzerdefinierte Programme	Auf Anfrage
Quantifoil Instruments Jena www.qinstruments.com Kontakt: Tel. +49 3641 876120 info@qinstruments.com	BioShake iQ	RT bis 99°C 200 bis 3.000 U/Min	Aluminiumgehäuse Adapter und Thermoblöcke für Mikroplatten, Tubes und Vials 2 mm Mischorbit	Auf Anfrage
Royal Biotech Frankfurt am Main www.royalbiotech.com Kontakt: Tel. +49 69 97 461 374 info@royalbiotech.com	Thermoschüttler	25°C bis 60°C 300 bis 3.000 U/min	30°C-, 35°C-, 37°C-Einstellung U/min-Einstellungen: 1.000, 1.500, 2.500 Vollautomatisierung Kann fernbedient und überwacht werden Touchscreen	5.999,-
Starlab International Hamburg www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +49 40 6759 939 0 info@starlab.de	Mixer HC	13°C unter RT bis 99°C Bis zu 1.500 U/min	Mischen, Heizen, Kühlen und Timer-Funktion in einem Gerät Vereinfachter Blockwechsel dank automatischer Thermoblockerkennung Programm-Modus für die Erstellung von individuellen Protokollen Short-Mix-Funktion für schnelles Mischen auf Knopfdruck Interval-Mix-Funktion wechselt Misch- und Ruhephasen ab	1.846,70
Thermo Fisher Scientific Langensfeld www.thermofisher.com Kontakt: Tel. 0800 1 536 376 (gebührenfrei innerhalb Deutschlands) +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@thermofisher.com	Digitales Trockenbad	5°C über RT bis 100°C 150 bis max. 1.500 U/min (je nach Block)	Präzise Temperaturregelung durch PID-Regelung Speicher für 10 Programme mit jeweils bis zu 10 Schritten und Intervallfunktion, mit und ohne Schütteln im gleichen Programm Zwei Zeitsteuerungsmodi Flache Bauweise Leicht austauschbare Blöcke in verschiedenen Größen	1.214,-
	Thermal Mixer	4°C bis 100°C 250 bis 1.400 U/min	Kurze Heiz- und Kühlzeiten und schnelles Erreichen der gewünschten Schüttelfrequenz Heizen/Kühlen und Schütteln kann unabhängig voneinander erfolgen Gleichmäßiges Schütteln und hervorragende Temperaturgenauigkeit im gesamten Block Digitale Zeitschaltfunktion mit Alarm Auswahl zwischen 5 austauschbaren Blöcken LCD-Display	Ab 1.773,-



Neue Produkte

DNA-EXTRAKTION

Extraktions-Kit

Name und Hersteller:
Wizard HMW von Promega

Technik: Mithilfe des 90-minütigen manuellen Protokolls erhält man DNA mit einer Länge von bis zu 500 kb. Das Kit ermöglicht die Aufreinigung aus einer Vielzahl an Proben wie Gesamtblut, Bakterien, Zellen und pflanzlichem Blattgewebe. Es ist nicht für die diagnostische Nutzung zugelassen.



Vorteile: Im Vergleich zu anderen Kits kann ein signifikant höherer Anteil an langen Fragmenten mit höheren N50-Werten isoliert werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6227 6906 182
www.promega.com

LABORTECHNIK

Pipettenspitzen

Name und Hersteller:
Refill-System von Sarstedt

Technik: Der ergonomische Deckel der Pipettenbox lässt sich leicht öffnen und gewährleistet eine hygienische Entnahme der jeweiligen Spitzen. Wurden alle Aufsätze aufgebraucht, kann das leere Tray durch einen Druck auf die beiden Clips an der Seite einfach entfernt und ausgetauscht werden.

Vorteile: Für das Nachfüllen gibt es drei Möglichkeiten: *Single-Refill*, *Stackpack* oder Beutel. Beutel sind die *Low-Cost*-Variante. Mit einem Druckverschluss können sie hygienisch geöffnet und wiederverschlossen werden. Das *Single-Refill* gewährleistet ein steriles Nachfüllen der Spitzenbox. Bei hohem Probendurchsatz empfiehlt sich der *Stackpack*.

Mehr Informationen:
Tel. +49 02293 3050
www.sarstedt.com



RT-PCR

SARS-CoV-2-Kontrolle

Name und Hersteller:
AccuPlex SARS-CoV-2 Reference Material Kit von LGC SeraCare

Vertrieb: Hiss Diagnostics

Technik: Das Kit enthält Positivkontrollen der von CDC und WHO empfohlenen Zielsequenzen von SARS-CoV-2. Als Negativkontrolle ist zusätzlich das humane RNase-P-Gen enthalten.



Vorteile: Die rekombinante Kontroll-RNA ist in eine Virushülle eingepackt und wird parallel zur RNA von SARS-CoV-2 extrahiert.

Mehr Informationen:
Tel. +49 761 389 490
www.hiss-dx.de

MIKROSKOPIE

Lichtblattmikroskop

Name und Hersteller:
Lightsheet 7 von Zeiss

Technik: Mit dem Lichtblattmikroskop können geklärte Proben von bis zu zwei Zentimetern und einem Brechungsindex zwischen 1,33 und 1,58 in nahezu allen geeigneten Immersionsmedien abgebildet werden. Hocheffiziente „pco.edge sCMOS“-Detektoren erfassen schnellste Prozesse bei geringer Beleuchtungsintensität. Eine spezielle Probenkammer sorgt für Wärme, Kühlung sowie CO₂ und bietet die optimale Umgebung für Experimente mit lebenden Zellen. Hinzu kommen *Multiview*- und Triggeroptionen, um externe Geräte zu steuern.

Vorteile: Das stabile, geschlossene System ermöglicht es, einerseits Übersichtsbilder und andererseits Daten in subzellulärer Auflösung zu erfassen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 7364 20 3500
www.zeiss.de





NEULICH AN DER BENCH (197): mRNA-THERAPEUTIKA

Hoffnungsvolle Botschaft

Das menschliche Immunsystem zu überlisten und in eine Medikamentenfabrik zu verwandeln, ist eine heikle Mission. Gelingen kann sie mit in vitro transkribierter mRNA, die als zelleigenes Botenmolekül getarnt die Proteinsynthese-Maschinerie kapert und humorale sowie zelluläre Immunreaktionen auslöst.

In vitro transkribierte mRNA (IVT-mRNA) gilt als Wirkstoff der Zukunft, der eine rasche Entwicklung und Hochskalierung von Produktionskapazitäten erlaubt. Nicht zuletzt deshalb schmiedete die Mainzer Biotech-Firma BioNTech mit dem US-Pharmakonzern Pfizer im April dieses Jahres eine Allianz, um so schnell wie möglich Millionen mRNA-basierter Impfstoffdosen gegen SARS-CoV-2 herzustellen.

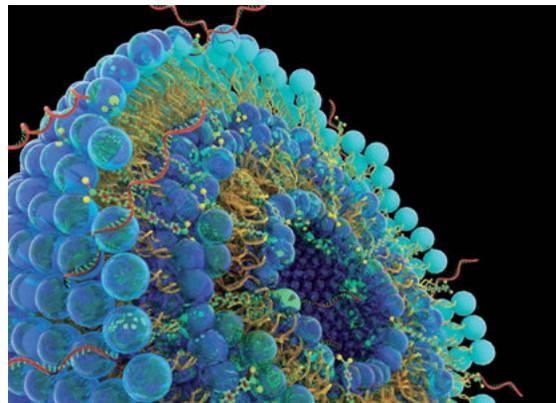
Ugur Sahin, BioNTechs CEO, erklärt: „SARS-CoV-2 ist kein saisonaler Erreger. Innerhalb der Bevölkerung ist keine Immunität etabliert. Um wiederholt auftretende Epidemien zu vermeiden, ist eine umfassende Grundimmunisierung der Bevölkerung notwendig, für die wir in den nächsten 18 Monaten mehr als drei Milliarden Impfdosen benötigen.“

Mit herkömmlichen Vakzinen ist das nicht zu schaffen. Neben BioNTech arbeiten die deutschen Firmen CureVac und Ethis an mRNA-Therapeutika gegen virale und bakterielle Infektionen, verschiedene Krebsarten und erbliche Erkrankungen. Aber unabhängig davon, ob mRNA-Vakzine prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt werden sollen, wird ihre Entwicklung von zwei Fragen dominiert: Was verbessert ihre Pharmakokinetik und -dynamik? Und wie viel Aktivierung des Immunsystems ist für den gewünschten Effekt nötig und den Patienten zumutbar?

Bereits eine Codon-Optimierung kann die Immunantwort um mehrere Größenordnungen erhöhen, wie CureVacs Immunbiologen zeigten (*Mol. Ther.* 23(9): 1456-64).

Die Impfstoffhersteller sind aber schon viele Schritte weiter. So setzt BioNTech drei unterschiedliche mRNA-Plattformen ein.

Sahin erklärt: „Für die inflammatorische Adjuvansreaktion von mRNA sind Uridin-Nukleoside verantwortlich, die Toll-like-Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen oder in endosomalen Kompartimenten aktivieren. Wir nutzen sie, um besonders im-



Damit mRNA-Vakzine wohlbehalten in der Zelle ankommen, werden sie meist in Lipid-basierte Nanopartikel verpackt

Illustration: Nano Letters

munogene mRNA zu generieren und um die Immunreaktion in Richtung T-Zell-Antwort zu verschieben.“

Einerseits ist es von Vorteil, dass mRNA eine eingebaute Adjuvans-Funktion mitbringt. Andererseits führt dies aber auch zu Nebenwirkungen, die dosisabhängig sind. Wie RNA-Modifikationen das Immunsystem modulieren, fasst ein *Review* aus dem Labor von Alexander Dalpke am Dresdner Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene zusammen (*Genes* 10(2): E92).

Maskierte Uridine

BioNTechs zweite Plattform beschreibt Sahin so: „Wenn wir Uridine maskieren, verringern wir ihre Adjuvans-Funktion und somit die Aktivierung des angeborenen Immunsystems. Diese mRNAs können wir daher in höheren Dosen applizieren und mehr Antigen zur Verfügung stellen. Davon profitieren die B-Zellen des erworbenen Immunsystems. Wir erhalten besonders hohe Antikörpertiter.“

Was mit Maskierung gemeint ist, verrät Ethis CSO und Mitgründer Carsten Rudolph: „Wir ersetzen Uridin und Cytidin zum Beispiel durch 2-Thio-Uridin und 5-Methyl-Cytidin, die von Mustererkennungs-Rezeptoren übersehen

werden. Entsprechend induziert weniger immunogene mRNA eine schwächere Immunantwort.“

Das angeborene Immunsystem zu aktivieren, ohne es zu sehr zu stimulieren und dem erworbenen Immunsystem gleichzeitig Antigene zur Verfügung zu stellen, ist ein weiterer Vorteil von mRNA-Vakzinen. Allerdings muss ihre Sequenz jeweils auf die sich wechselseitig beeinflussenden Aufgaben optimiert werden.

„Unsere dritte mRNA-Plattform hat eine Besonderheit“, erläutert Sahin. „Ihre mRNAs codieren einen zweiten offenen Leserahmen, nämlich eine Alphavirus-RNA-Replikase, die die nachgeschaltete Antigensequenz amplifiziert. Trotz sechzigfach geringerer Dosierung erreichen wir so schnell bis zu zehntausend mRNA-Kopien pro Zelle. Außerdem werden selbst-amplifizierende mRNAs bis zu vierzehn Tage translatiert, wodurch wir auf die Booster-Impfungen der zwei anderen Plattformen verzichten können.“

Im Gegenzug müssen RNA-Replicons aber ohne die meisten Nukleotid-Modifikationen auskommen und verlängern die zu internalisierende mRNA von drei auf zehn Kilobasen.

Das Design der synthetischen RNAs folgt hierbei dem natürlichen Bauplan eukaryotischer mRNA. Deren Halbwertszeit in der Zel-

le beträgt nur sieben Stunden, da sie früher oder später ihre schützende 5'-Cap und den 3'-poly(A)-Schwanz verliert und von Exo- und Endonukleasen zerschnitten wird. Dem versuchen Impfstoffhersteller zugunsten einer ausgeprägten Immunantwort entgegenzuwirken. So modifizieren sie zum Beispiel mittels rekombinanter RNA-Guanylyltransferase das natürliche 7-Methyl-Guanosin-5'-Cap ihrer IVT-mRNA, um deren Pharmakokinetik zu verbessern.

Vor allem modifizierte Anti-Reverse Cap-Analoga (ARCA) werden auf ihre translationalen Eigenschaften abgeklopft (*Cell Cycle* 17(13): 1624-36). Cap-Analoga mit Phospho-Thiolat- und Phospho-Thioat-Verknüpfungen anstelle der üblichen Phospho-Ester-Bindungen verstärken beispielsweise, je nach Position der Substitution, die Translationsinitiation oder verringern die Empfänglichkeit für *Decapping*-Enzyme und somit die Degradation durch Exonukleasen. (*J. Am. Chem. Soc.* 140 (18): 5987-99).

Auch der Status der 2'-O-Methylierungen der Cap-Ribosen, anhand derer das Immunsystem zwischen „Selbst“ und „Fremd“ unterscheidet, prägt die immunstimulierende Aktivität synthetischer mRNA.

Feinjustierte Expression

Der 3'-poly(A)-Schwanz wiederum beeinflusst die Expressionsrate der mRNA, indem er über poly(A)-bindende Proteine mit dem Translations-Initiationsfaktor eIF4E am 5'-Cap interagiert – zumindest wenn er lang genug ist. Entsprechend lässt sich die Proteinexpression anhand der poly(A)-Länge feinjustieren, wie eine Arbeitsgruppe um Carsten Rudolph an der Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München herausfand (*Nat. Biotechnol.* 29(2): 154-7).

Wie der poly(A)-Schwanz darüber hinaus synergistisch ein 5'-*Decapping* verhindert, beschreibt ein *Review* von John Gross und seinen Kollegen von der *University of California, San Francisco* (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 25: 1077-85).

Stabilität und subzelluläre Lokalisation einer mRNA bestimmen darüber hinaus Adenylat- und Uridylat-reiche Elemente (ARE) in ihrer 3'-untranslatierten Region (UTR). Um ihre Halbwertszeit zu vervielfachen, kann zum Beispiel die 3'-UTR humanen α - und β -Globins eingebaut werden (*J. Med. Biotechnol.* 11: 112-17). Falls eine mRNA das Immunsystem dagegen zu sehr stimuliert, können mehr 3'-UTR-AREs eingeführt werden. Ähnliches gilt für 5'-UTRs.

Nackte mRNA ist aber ein leichtes Opfer für Ribonukleasen. Hinzu kommt, dass sie Zellmembranen aufgrund ihres hohen Molekulargewichts von Tausenden Kilodalton und der

hohen negativen Ladungsdichte nur schwer überwindet. Gleichzeitig ist sie aber klein genug, um von mononukleären Phagozyten in Leber, Niere und Milz herausgefischt zu werden. Kurzum, mRNA-Impfstoffe benötigen eine Schutzhülle.

Zelltransfer über Umwege

Die meisten klinischen mRNA-Studien umgehen diese Problematik, indem die Forscher die mRNA *ex vivo* etwa in dendritische oder T-Zellen via Elektroporation einschleusen und diese dann den Empfängern injizieren. Dieser adoptive Zelltransfer ist jedoch mühsam, und schlecht zu skalieren.

Alternative Übertragungssysteme wie virale Vektoren haben ebenfalls gravierende Nachteile: Sie können eine Immunantwort auslösen oder wiedererwecken, cytopathogene Effekte mit sich bringen sowie ins Empfänger-genom integriert werden.

BioNTech, CureVac und Ethris setzen deshalb auf Lipid-basierte Nanopartikel (LNP) als nicht-virale Vektoren. Diese bestehen häufig aus mehreren Komponenten unterschiedlicher Konzentration: Etwa kationischen oder ionisierbaren Lipiden, die mit ihren tertiären oder quartären Aminen die polyanionische mRNA ummanteln. Diese werden mit zwitterionischen Lipiden ergänzt, die Phospholipide der Zellmembran nachahmen, sowie Cholesterol, das die Lipiddoppelschicht des Nanopartikels stabilisiert. Polyethylenglykol (PEG)-modifizierte Lipide ermöglichen schließlich eine Hydrathülle und erhöhen die Löslichkeit der LNPs.

Einen besonders eleganten Weg, mRNA zu verabreichen, beschreitet Ethris als eine von nur zwei Firmen weltweit.

Ethris CSO Carsten Rudolph erläutert: „Wir vernebeln Lipid- und Lipidoid-Nanopartikel, die auf bestimmten Oligoalkylamin-Motiven basieren, mit einem Inhalator und erreichen mit dem Aerosol bereits bei einmaliger Verabreichung etwa zehn Prozent aller Atemwegs-Epithelzellen (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 55(33): 9591-5).

Im Fall von SARS-CoV-2 codiert die inhalierbare mRNA einen Antikörper gegen das *Spike*-Protein des Virus, der von der Lunge an allen Eintrittspforten des Virus translatiert wird. Die Nukleotidsequenz isoliert unser Kooperationspartner Neurimmune AG aus genesenen Patienten. Unsere Berechnungen dieser *In-situ*-Produktion zeigen, dass wir mit der resultierenden Konzentration Patientenspezifischer Antikörper um zwei bis drei Größenordnungen höher liegen als zur therapeutischen Behandlung von COVID-19 nötig ist. Ab dem vierten Quartal 2020 werden wir das in klinischen Studien überprüfen.“

Wie gut das Konzept bereits im Mausmodell funktioniert, beschreibt Rudolph zusammen mit dem Lungenspezialisten Josef Rosenegger, aus dessen Arbeitsgruppe Ethris hervorgegangen ist (*Nat. Nanotechnol.* doi: 10.1038/s41565-018-0358-x).

Der Mechanismus, mit dem die verkapselte mRNA ins Zellinnere gelangt, ist nicht abschließend geklärt. Entweder werden die LNPs über Clathrin-vermittelte Endozytose internalisiert oder fusionieren mit Zellmembranen durch invertierte Phasentrennung. Spezifische Zielzellen können mittels funktionalisierter Oberflächenliganden, etwa monoklonale Antikörper oder Zuckerkonjugate, aber selektiv ausgewählt werden. Zusätzlich gelang es Sahins Team 2016, gezielt dendritische Zellen und Makrophagen nach intravenöser Verabreichung von mRNA-LNPs anzusprechen, indem die Forscher die Oberflächenladung der Nanopartikel justierten (*Nature* 14: 287-97).

Ohne Nebenwirkungen funktioniert das aber nicht. So induzieren kationische Liposomen über Toll-like-Rezeptoren inflammatorische Cytokine. Auch entkommen LNPs mit ihren ein- bis dreihundert Nanometern Durchmesser weder den phagozytotischen Kupferzellen der Leber, noch entweichen sie aus den Lungenkapillaren – sie können also lokal toxische Effekte ausüben.

Welche intravenöse LNP-Dosis Patienten tolerieren, evaluiert BioNTech bis Frühjahr 2022 in einer klinischen Phase-I-Studie eines Melanoma-Vakzins.

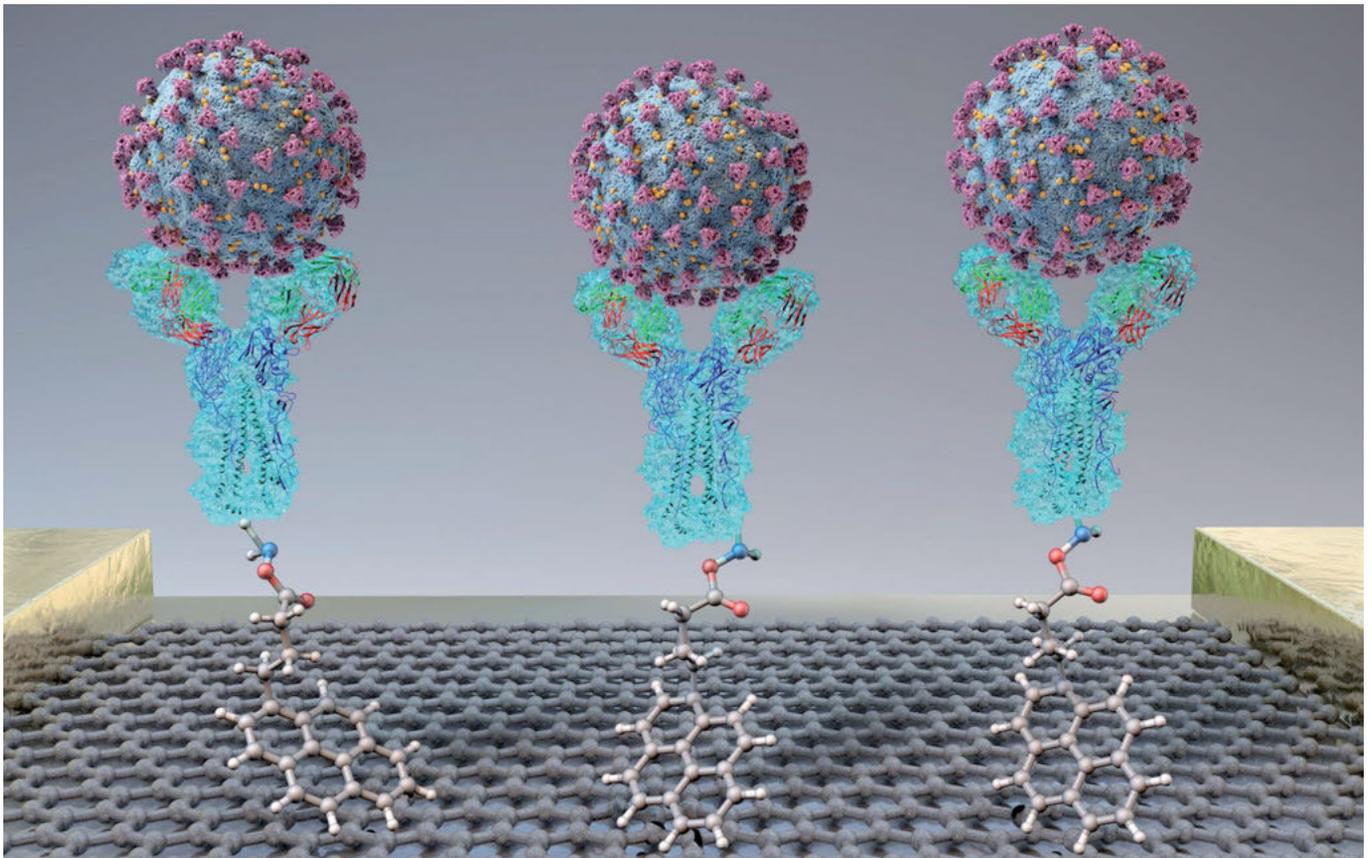
Protamin-mRNA-Komplexe, wie beispielsweise CureVacs RNative-Plattform, und Zell-penetrierende Peptide sind alternative Verabreichungsformen. Einen Überblick über aktuelle klinische mRNA-Studien, ihre Verabreichungsrouten und -vektoren findet man in einem *Review* von Daniel Anderson vom *Massachusetts Institute of Technology* und seinen Kollegen (*Mol. Ther.* 27(4): 710-28, Tabelle 2).

Sprung nach vorn

Aktuell führt natürlich nichts an der Aufmerksamkeit für SARS-CoV-2-Impfstoffe vorbei. Ugur Sahin benennt deren positive Seite: „Die klinische Entwicklung von mRNA-Vakzinen macht durch COVID-19 einen gewaltigen Sprung nach vorn. Parallel dazu mahnt uns die Pandemie, unsere Herstellungskapazitäten für Impfstoffe auszubauen.“

Die drei deutschen Hersteller mRNA-basierter Impfstoffe und Therapeutika führen bereits erste klinische Studien im Kampf gegen COVID-19 durch oder wollen noch dieses Jahr damit beginnen.

Henrik Müller



Der Biosensor einer südkoreanischen Gruppe erkennt SARS-CoV-2 mithilfe von Anti-Spike-Protein-Antikörpern, die mit einem Feldeffekttransistor aus Graphen verknüpft sind.

Illustration: ACS Nano

COVID-19-Methoden-Special: SARS-CoV-2-Detektion

Testen, Testen, Testen

SARS-CoV-2-Tests basieren beinahe ausschließlich auf molekularbiologischen Verfahren. Mit Immunoassays werden hingegen IgM- oder IgG-Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut nachgewiesen. Noch in den Kinderschuhen stecken Antigentests, die das Virus mithilfe spezifischer Antikörper aufspüren.

Die einschlägigen Hersteller von Detektions-Kits für RNA-Viren reagierten ziemlich flott, als es darum ging, die Kits auf den Nachweis von SARS-CoV-2 umzustellen. Da die RNA des Virus üblicherweise mit einer RT-PCR detektiert wird, mussten sie lediglich die Primer für die RT-PCR tauschen und auf Zielsequenzen des SARS-CoV-2-Genoms ausrichten. Noch Positiv- und Negativ-Kontrollen dazu und die Sache konnte losgehen.

Ganz so einfach war es in der Realität natürlich nicht, denn die Auswahl der Zielsequenz muss wohlüberlegt sein. Das knapp 30.000 Nukleotide große Genom von SARS-CoV-2 beherbergt etwas mehr als ein Dutzend offene Leserahmen (ORF). Als Zielsequenzen eingesetzt werden davon jedoch nur etwa eine Handvoll, wobei die Referenzlabore der ein-

zelnen Länder teilweise unterschiedliche Ziele favorisieren. In China sind dies zum Beispiel ORF1ab sowie N-Gen (Nukleoprotein). An der Charité in Berlin sind die Primer dagegen auf RdRP- (RNA-dependent RNA Polymerase) sowie E- (Envelope) und N-Gen gerichtet. Die Centers for Disease Control in den USA favorisieren hingegen Ziele im N-Gen, während das Institut Pasteur in Paris zwei Sequenzen in RdRP anvisiert. Ausschlaggebend ist letztendlich aber nur, dass die SARS-CoV-2-Sequenzen mit der RT-PCR spezifisch amplifiziert werden. Um auf Nummer sicher zu gehen, rät Christian Drostens Gruppe von der Charité in Berlin zu einer dreistufigen Real-Time-RT-PCR (*Euro Surveill.* 25(3): pii=2000045).

Die häufig manuell durchgeführten RT-PCR-Tests kann man mit einem ziemlich sim-

plen und eigentlich sehr alten Trick erheblich beschleunigen: Dazu poolt man die Abstriche mehrerer Testpersonen und analysiert diese als Sammelprobe. Ist der Sammeltest negativ, spart man sich den Material- und Zeitaufwand für die Einzeltests. Ist er positiv, führt man zusätzliche Tests mit den zurückbehaltenen Proben durch.

Auf diesem Prinzip basiert zum Beispiel das Mini-Pooling Verfahren, das eine Gruppe um Marcus Panning vom Institut für Virologie der Universität Freiburg vorstellte (www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20043513v1). Eine ähnliche Strategie schlug bereits eine israelische Gruppe vor sowie ein gemischtes Team aus Forschern der Stanford University sowie von Oracle und Google (www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20043968v1). Sinn-

voll ist das Pooling aber nur für Tests von Bevölkerungsgruppen, in denen der Durchseuchungsgrad noch sehr gering ist.

Wer verzweifelt nach neuem Nachschub für die qRT-PCR sucht, sollte ab und zu einen Blick auf die Diagnostik-Webseite FIND werfen, die sämtliche verfügbaren qRT-PCR-Kits zusammenträgt und in einer endlos langen Liste aufführt (www.finddx.org/covid-19/pipeline).

Natürlich schlägt bei einer Pandemie, in der hunderttausende Virus-Tests durchgeführt werden müssen, auch die Stunde der großen Diagnostik-Gerätehersteller. Es dauerte zwar ein paar Wochen, bis sie aus den Startlöchern kamen. Danach meldeten aber auch Roche, Cepheid, Qiagen, Abbott, Bosch und Co., dass ihre Diagnose- oder *Point-of-Care*-Geräte für die SARS-CoV-2-Diagnostik bereit sind.

In diesen wird aber auch nur mit Wasser gekocht, beziehungsweise mit Puffern und Polymerasen für die RT-PCR. Die meisten, wie zum Beispiel Roches Cobas-6800- und 8800-Systeme, QiaGENs QIAstat-Dx Analyzer oder auch das als großer Durchbruch angekündigte Vivalytx-System von Bosch, basieren auf der etwas angestaubten RT-PCR, die meist zwischen zwei und drei Stunden dauert.

Zudem sind die Kisten nicht gerade billig und meist nur etwas für große Diagnostik-Labore. So kostet zum Beispiel QiaGENs qRT-PCR-Instrument QIAstat-DX etwa 32.000 Euro. Das dazugehörige QIAstat-Dx SARS-CoV-2-Panel, das neben zwei Zielgenen von SARS-CoV-2 auch 21 weitere Erreger von Atemwegserkrankungen detektiert, schlägt mit weiteren 700 Euro zu Buche.

Neben den Diagnostik-Riesen hat die Coronakrise auch kleinere Firmen auf den Plan gerufen. So umschiffte zum Beispiel der DNA-Diagnostik-Experte Michael Traugott von der Universität Innsbruck mit seinem Spin-off Sinsoma Reagenzien- und Geräteengpässe mithilfe der Kapillarelektrophorese-PCR (CE-PCR). Sinsoma verwendet für die CE-PCR fluoreszenzmarkierte Primer, mit denen sich die PCR-Produkte über die Kapillarelektrophorese detektieren lassen (<https://sinsoma.com/de/news/covid-19-tests>). Sobald die staatliche Validierung vorliegt, will Traugotts Team bis zu tausend Tests pro Tag schaffen.

Amplifikation ohne PCR

Eine interessante Alternative zur qRT-PCR sind isothermale Amplifikations-Verfahren, die bei gleichbleibender Temperatur ablaufen. Ein inzwischen schon klassisches Beispiel hierfür ist die *RT-Loop-Mediated Isothermal Amplification* (RT-LAMP). Reverse Transkription sowie DNA-Amplifikation finden bei einer konstanten Temperatur von meist 63°C in einem einzigen Reaktionsgefäß statt, das alle für die Reaktion nötigen Komponenten enthält: Re-

verse Transkriptase (RT), Strang-verdrängende DNA-Polymerase, dNTPs, *Template*-RNA sowie zwei innere und zwei äußere Primer.

Die LAMP-Reaktion erfolgt in drei Schritten: Im ersten wird das Startmaterial für die zyklische Amplifikation der Zielsequenz hergestellt, das aus einer doppelsträngigen DNA mit einer Haarnadelschleife an einem Ende besteht. An der Haarnadel bindet im zweiten Schritt der sequenzspezifische Vorwärts-Primer und startet die zyklische Amplifikation. An die hieraus resultierenden Produkte bindet schließlich der *Backward*-Primer und leitet ihre Verlängerung sowie das Recycling des Startmaterials ein. Am Ende entsteht eine Mischung unterschiedlich langer DNA-Sequenzen mit Haarnadelschleifen.

Der genaue LAMP-Ablauf ist nur etwas für hartgesottene Molekularbiologie-Freaks, die Spaß an wilden Reaktionsabläufen und Schaubildern haben (*Nucleic Acids Res.* 28(12):e63). Für Praktiker ist viel entscheidender, dass man mit RT-LAMP beliebige Zielsequenzen sehr schnell und effektiv amplifizieren kann. Das Design der passenden Primer erleichtert zudem freie Software-Tools, wie zum Beispiel der PrimerExplorer (<https://primerexplorer.jp/e>).



Die isothermale Amplifikation von SARS-CoV-2-Sequenzen bietet sich insbesondere für Schnelltests im *Point-of-Care*-Format an. Die oberste rote Linie zeigt den erfolgreichen Testverlauf an, die Linie darunter im Teststreifen rechts außen eine positive Probe.

Foto: Front Microbiol.

Inzwischen entwickelten verschiedene Gruppen SARS-CoV-2-Tests auf Basis von RT-LAMP. Zu diesen gehört auch ein Team um Yi Wang vom *Beijing Children's Hospital* ([medRxiv, DOI:10.1101/2020.03.17.20037796](https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037796)).

Die Chinesen wählten F1ab und N-Gen als Zielsequenzen und verwendeten Primer, die mit FITC und Biotin (F1Ab) oder Digoxigenin und Biotin (N-Gen) gelabelt waren. Die auf diese Weise markierten Amplifikate detektierte die Gruppe mit einem Nanopartikel-Biosensor im typischen *Point-of-Care*-Teststreifenformat.

Der Streifen ist etwa so groß wie ein Objektträger und steckt in einer Plastikhülle mit einer runden Öffnung auf der Vorderseite, in die die Probe aufgetropft wird. In der Mitte der Hülle befindet sich eine rechteckige Aussparung, auf der das Ergebnis des Tests zu sehen ist. Der Streifen selbst besteht aus Probenzo-

ne, Konjugationszone, einem Stück Nitrozellulose sowie einer Absorptionszone.

Die aus dem RT-LAMP-Produkt bestehende Probe wird in die Öffnung pipettiert, die sich direkt über der Probenzone befindet. Angetrieben von der Kapillarkraft (*Lateral Flow*) wandert sie in Richtung der Absorptionszone am anderen Ende des Teststreifens. Durchschreitet die Probe die Konjugationszone, rehydriert sie in dieser Nanopartikel (SA-DPNs), die mit einem Streptavidin-beladenen Farbstoff ummantelt sind. Die Biotin-Gruppen aus der Probe binden an das Streptavidin und wandern mit den SA-DPNs im Schlepptau weiter. Freie SA-DPNs werden ebenfalls abgelöst und folgen der Kapillarkraft.

Nachweis im Schnelltestformat

Im Nitrozellulose-Abschnitt führt der Weg über drei horizontale Testlinien mit einem Abstand von je fünf Millimetern. Die erste enthält immobilisierte Anti-FITC-Antikörper zum Aufspüren von F1ab-Amplifikaten, die zweite Anti-Digoxigenin-Antikörper zur Detektion von N-Gen-Amplifikaten und die dritte schließlich Biotin-BSA als Kontrolle. Enthält die Probe

F1ab- und N-Gen-Antigene, bleiben die Nanopartikel an der jeweiligen Testlinie hängen, wodurch sich diese rot färbt. Für freie SA-DPNs endet die Reise an der Kontrolllinie, die durch ihre Rotfärbung bestätigt, dass die Wanderung der Nanopartikel funktioniert hat. Nach Angaben der Autoren ist der Test sehr sensitiv sowie spezifisch und dauert von der Probennahme bis zum Ergebnis eine Stunde.

Die isothermale Amplifikation ist auch in kommerziellen *Point-of-Care*-Diagnostik-Geräten angekommen. So gab der amerikanische Pharma- und Diagnostik-Riese Abbott Ende März bekannt, dass seine ID-Now-Plattform für den SARS-CoV-2-Test fit ist. ID Now wurde ursprünglich von der Firma Alere entwickelt, die sich Abbott 2017 einverleibte. Im Gegensatz zu den RT-PCR-basierten Geräten der Konkurrenz nutzt ID Now die isothermale

Amplifikation von Zielsequenzen mit der sogenannten *Nicking Enzyme Amplification Reaction* (NEAR).

Die von David Galas und seiner Gruppe 2003 am *Keck Graduate Institute of Applied Life Science* in Kalifornien entwickelte NEAR-Technik spielt sehr geschickt mit der Längen- und Temperatur-abhängigen Hybridisierung von DNA-Fragmenten an ein *Template* (PNAS 100(8): 4504-9).

Das *Nicking Enzyme* zerschneidet zunächst einen Strang der Zielsequenz, wodurch ein längerer und ein kürzerer Einzelstrang entsteht. Bei der eingestellten Temperatur hybridisiert das längere Fragment gerade noch mit dem *Template* und dient als Primer für die Strang-verdrängende Polymerase. Das kürzere löst sich hingegen ab und bildet das Produkt der Reaktion. Da sich der Primer bei diesem Prozess immer wieder erneuert, stellt sich eine zyklische Reaktion ein, mit der das freigesetzte Oligo amplifiziert wird.

NEAR ist nicht nur superclever, sondern auch unglaublich schnell. Nach Angaben von Abbott steht ein positives Testergebnis in fünf Minuten, ein negatives in dreizehn Minuten fest. Das dürfte im Moment der Geschwindigkeitsrekord bei den SARS-CoV-2-Tests sein.

CRISPR-Cas darf bei neuen Nachweisverfahren von SARS-CoV-2 natürlich auch nicht fehlen. Eine Gruppe um Charles Y. Chiu von der *University of California, San Francisco*, zu der auch Forscher von Abbott sowie der amerikanischen Biotech-Firma Mammoth Biosciences gehörten, wies die mit RT-LAMP amplifizierten Zielsequenzen mit einer modifizierten CRISPR-Cas-Technik namens SARS-CoV-2-DETECTR nach (Nat. Biotechnol. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4>).

Cas12a statt Cas9

Startmaterial ist extrahierte RNA aus dem Nasen- oder Rachenraum von der mithilfe der RT-LAMP zwei Regionen im N- beziehungsweise E-Gen amplifiziert werden. Um sie nachzuweisen, versetzt man die LAMP-Produkte mit einer SARS2-spezifischen gRNA sowie der Nuklease Cas12a. Die gRNA bildet einen Komplex mit Cas12a und leitet die Nuklease zur Zielsequenz. Bindet der Komplex an die Zielsequenz, wird Cas12a aktiviert.

Im Gegensatz zu Cas9, die nur den gebundenen DNA-Strang schneidet, zerlegt die aktivierte Cas12a alles, was in ihre Nähe kommt. Dazu gehört auch eine modifizierte Einzelstrang-DNA (ssDNA), die als Reporter beige-mischt wird. Die ssDNA besteht aus einem am 5'-Ende mit Fluorescein-Amidit (FAM) und am 3'-Ende mit Biotin gelabeltem Oligonukleotid (FAM-TTATTATT-Biotin). Durch die Faltung des

Oligos wird FAM durch Biotin daran gehindert zu fluoreszieren. Wird es jedoch von Cas12a zerschnitten, fällt das als *Quencher* agierende Biotin weg. FAM sendet hierauf ein Fluoreszenzsignal aus, das detektiert wird und eine positive Probe anzeigt.

Ganz ähnlich funktioniert auch das SHERLOCK-Detektionssystem, das Feng Zhangs



Minimalausrüstung für den SARS-CoV-2-DETECTR.

Foto: Chiu et al.

Gruppe am *Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA*, entwickelte. Das Verfahren basiert jedoch auf amplifizierter RNA und nutzt statt Cas12a die RNAse Cas13 für die Detektion (Nature Protocols 14: 2986-3012).

Zhangs Gruppe hat auch noch ein schnelles RNA-Extraktionsverfahren parat, das ohne die derzeit raren RNA-Extraktions-Kits auskommt. Sein Team nimmt für die RNA-Extraktion aus Nasen-Abstrichen einfach eine DNA-Extraktionslösung, die eins zu eins mit der Probe gemischt wird, und inkubiert die Mischung fünf Minuten bei 95 °C. Anschließend geht's direkt mit der qRT-PCR weiter.

Die Idee für diese Abkürzung hatte aber auch schon die Gruppe der Molekularbiologin Xiaoxia Cui von der *Washington University School of Medicine* in St. Louis, USA (bioRxiv, DOI: 10.1101/2020.04.02.022384). Ihre Mitarbeiter verwenden ebenfalls einen DNA-Extraktionspuffer für die RNA-Extraktion aus Nasen-Abstrichen, erhitzen die Ansätze aber zunächst fünfzehn Minuten bei 65 °C und dann nochmal zwei Minuten bei 98 °C, um die in dem Puffer enthaltene Proteinase K zu inaktivieren.

Grundsätzlich nicht Neues

Wie bei RT-PCR-Tests ist auch bei Antikörpertests der grundsätzliche Ablauf eigentlich Routine: Ein möglichst spezifisches Fragment eines SARS-CoV-2-Proteins wird auf dem Boden einer ELISA-Platte oder auf einem Kügelchen aufgebracht. Sind in einer Probe Antikörper gegen das Virus vorhanden, binden sie an

das immobilisierte Virus-Peptid. Mit einem sekundären konjugierten Antikörper, der eine Farbstoff-Reaktion auslöst, weist man die gebundenen Antikörper schließlich nach.

Was sich theoretisch sehr einfach anhört, ist in der Praxis äußerst diffizil. Die Reaktion zwischen SARS-CoV-2-Antigen und Antikörper muss so spezifisch wie nur möglich sein, um Kreuzreaktionen insbesondere mit anderen Coronaviren auszuschließen.

An wasserdichten SARS-CoV-2-Antikörpertests arbeiten derzeit viele Gruppen und Firmen, die wenigsten verraten jedoch Details ihrer Assays. Eine Ausnahme bildet Florian Krammers Team von der *Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York*. Es stellt ein ausführliches Protokoll zur Verfügung – von der Expression und Reinigung des ausgewählten SARS-CoV-2-Peptids, bis zum genauen Ablauf des ELISAs (Stadlbauer and Amanat COVID19 antigen expression and serology protocol 3_24_20).

Zweistufiger ELISA

Im kommerziellen SARS-CoV-2-ELISA-Kit der Lübecker Firma Euroimmun, der derzeit häufig für Antikörpertests eingesetzt wird, dient nach Angaben der Euroimmun-Marketingchefin Johanna Fraune die gesamte S1-Untereinheit des *Spike*-Proteins als Antigen. Krammers Gruppe verwendet dagegen die Rezeptor-Bindedomäne (RBD), die zur S1-Untereinheit des *Spike*-Proteins gehört, sowie das vollständige *Spike*-Protein in einem zweistufigen ELISA.

Für Krammers ELISA-Assay beschichtet man eine 96-Well-ELISA-Platte mit etwa 0,1 Mikrogramm des RBD-Proteins pro *Well*, blockiert mit PBS/Milchpulver und inkubiert danach für zwei Stunden mit dem aus Sicherheitsgründen bei 56 °C hitzeinaktivierten Serum oder Plasma der Testpersonen. Nach dem Waschen wird zunächst ein mit Meerrettich-Peroxidase gelabelter Sekundär-Antikörper (anti-Human-IgG-HRP) und nach einer weiteren Inkubationszeit und etlichen Waschschritten das übliche HRP-Substrat OPD (o-Phenylendiamindihydrochlorid) zugegeben.

Anschließend misst man die Signalstärke in den *Wells*. Eine Probe ist positiv, wenn das Signal eine anhand der Negativkontrollen und deren Standardabweichungen festgelegte OD überschreitet.

Mit diesen vorläufig als positiv eingestuft Proben wird ein zweiter Bestätigungs-ELISA mit dem vollständigen *Spike*-Protein als Antigen durchgeführt. Dazu beschichtet man die Platte zunächst mit dem vollständigen *Spike*-Protein. Die hierfür nötige Menge von 0,1 Mikrogramm pro *Well* würde bei kommerziellen Lieferanten knapp 300 Euro kosten.

Die weiteren Schritte verlaufen wie beim ersten ELISA, die Proben werden jedoch in mehreren Verdünnungsstufen getestet. Insgesamt finden neben Positiv- und Negativkontrollen vierzehn Proben auf der Platte Platz. Von diesen wird vorab in einer separaten 96-Well-Platte eine stufenweise Verdünnungsreihe angelegt. Anschließend überträgt man Aliquots der Verdünnung auf die ELISA-Platte. Inkubation, Waschen und Detektion laufen dann genau wie beim ersten ELISA-Test mit RBD als Anti-

her ausfallen, da auf Säuger spezialisierte Viren für Pflanzen nicht bedrohlich sind und eine Produktionshemmung daher unwahrscheinlich ist. Krammer schickte seine Plasmide deshalb an Eva Stöger vom Institut für Pflanzenbiotechnologie und Zellbiologie der Universität für Bodenkultur (BOKU) Wien.

Stöger nutzt transgene Tabakzellkulturen als Protein-Fabriken und produziert mit diesen unter anderem Antikörper gegen das HI-Virus. Inzwischen exprimieren ihre Mitarbeiter das

Vorteile gegenüber qRT-PCR-Tests: Sie wären wesentlich schneller, kämen ohne teure Geräte aus und könnten auch von Laien durchgeführt werden. Zudem ist ihr Format perfekt für die blitzschnelle Vor-Ort-Diagnose geeignet.

Eine interessante Strategie für die Entwicklung eines Antigen-basierten Schnelltests, allerdings für die Detektion von Dengue- und Zika-Viren, stellte eine internationale Gruppe um Lee Gehrke von der *Harvard Medical School* in Boston bereits 2017 in *Science Translational Medicine* vor (9, eaan1589). Die damalige Erstautorin Irene Bosch hat inzwischen zusammen mit Gehrke und dem Virus-Test-Entwickler Bobby Brooke Herrera das Start-up E25Bio gegründet, das die Technik derzeit für einen SARS-CoV-2-Antigen-Test modifiziert.

Unspezifische Schnelltests

Gehrkes Gruppe stand damals vor dem Problem, dass kommerzielle Schnelltests das Zika-Virus (ZIKV) nicht von dem ebenfalls zu den Flaviviren zählenden Dengue-Virus unterscheiden konnten – das in den Tests als Infektionsmarker für Flaviviren eingesetzte Protein NS1 reagierte über Kreuz. Hinzu kam, dass die Tests auch die vier verschiedenen Serotypen des Dengue-Virus (DENV1-4) nicht zuverlässig erkannten.

Um einen spezifischen Schnelltest für die vier Dengue-Virus-Serotypen sowie das Zika-Virus zu entwickeln, injizierten die Forscher zwei unterschiedlichen Mäusegruppen rekombinantes rNS1 aus DENV1-4 sowie ZIKV-rNS1. Anschließend entnahmen sie den Tieren B-Zellen aus Milz und Lymphknotengewebe, fusionierten sie mit Krebszellen und erhielten hierdurch Hybridomazellen, die monoklonale Antikörper (mAb) gegen NS1 produzierten. Mithilfe von ELISAs fischte das Team die geeignetsten Hybridoma-Klone heraus und testete deren Antikörper ausgiebig auf ihre Spezifität für ZIKV-NS1 sowie DENV1-4-NS1.

Die vielversprechendsten DENV- sowie ZIKV-mAbs verwendete die Gruppe auf einem Teststreifen für die Diagnose von Patientenproben. Dazu konjugierte sie einen Anti-NS1-Antikörper an Goldnanopartikel und immobilisierte einen zweiten auf dem Teststreifen. Erkennen die beiden Antikörper ein NS1-Protein in der Probe, entsteht ein Sandwich aus Antikörpern und NS1-Protein, das mithilfe der Goldnanopartikel sichtbar wird.

Nach diesem Prinzip dürfte auch der von Boschs Firma E25Bio entwickelte SARS-CoV-2-Schnelltest funktionieren.

An einem Smartphone basierten SARS-CoV-2 Antigen-Schnelltest arbeitet das texanische Start-up Luminostics. Die von den Biochemikern Andrew Paterson und Bala Raja von der *University of Houston* gegründete Firma tüfelt schon seit einigen Jahren an



Der gebürtige Österreicher Florian Krammer ist seit letztem Jahr Principal Investigator am Sinai-Emory Multi-Institutional Collaborative Influenza Vaccine Innovation Center in New York. Seine Gruppe veröffentlichte sehr rasch ein ausführliches Protokoll für einen ELISA-basierten SARS-CoV-2-Antikörpertest.

Foto: Sebastian Krammer

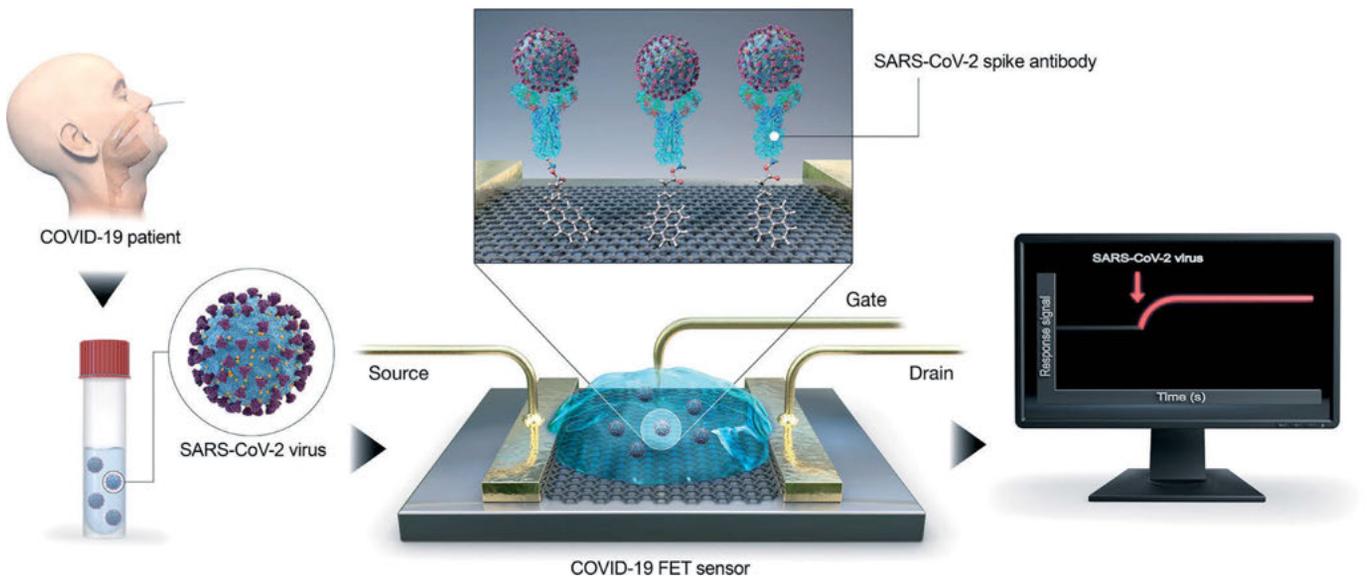
gen ab. Verdünnte Proben, die ein Signal über einem festgelegten Schwellenwert liefern, gelten endgültig als positiv.

Antigen-Produktion in Tabak

Krammers Gruppe konnte das vollständige *Spike*-Protein in Säugerzellen nur mit geringen Ausbeuten exprimieren. In pflanzlichen Expressionssystemen sollten diese deutlich hö-

Spike-Protein in den Tabakzellen im Schichtwechsel, bei dem immer nur ein Forscher isoliert von den anderen arbeitet.

Von Antigen-Tests, die SARS-CoV-2 mithilfe von spezifischen Antikörpern gegen ausgesuchte Proteine oder Epitope des Virus nachweisen, rät die Weltgesundheitsorganisation (WHO) derzeit noch ab. Sie befürwortet aber ausdrücklich deren Weiterentwicklung. Zuverlässige Antigen-Tests böten tatsächlich einige



Obwohl der Feldeffekttransistor (FET)-Biosensor für die Detektion von SARS-CoV-2 futuristisch erscheint, ist die grundlegende Technik nicht neu. Statt Graphen wurden früher aber meist klassische Halbleiter für FET-Sensoren verwendet, die mit biologischen Komponenten kombiniert wurden.

illustration: ACS Nano

einem *Point-of-Care*-Virustest, der mit einem Smartphone ausgewertet wird – besser gesagt mit Taschenlampe, Blitzlicht und Kamera des Smartphones (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476460/).

Die Texaner verwenden auf ihrem Teststreifen keine Goldnanopartikel zur Konjugation der Antikörper sondern sogenannte persistente lumineszente Phosphore. Der Streifen wird in eine kleine Kartusche eingeführt, die über eine spezielle Halterung aus dem 3D-Drucker mit dem Kamerarteil des Smartphones verbunden ist.

Für die Aufnahme wird er zunächst drei Sekunden lang mit der Lampe des Smartphones beleuchtet. Anschließend wird das Blitzlicht ausgelöst und mithilfe optischer Fasern schräg auf den Streifen geleitet, um die Nanophosphore zum Leuchten anzuregen. Nach einer winzigen Verzögerung von hundert Millisekunden, in der unspezifisches Hintergrundleuchten abklingt, nimmt die Kamera ein Foto auf. Damit dieses trotz der kurzen Distanz scharf wird, hat die Gruppe eine Makrolinse in die Halterung integriert, die den Kamerafokus unter vier Zentimeter verschiebt.

Testauswertung mit Smartphone

Luminostics hat die Smartphone-Technik bereits an Teststreifen für den Nachweis des Schwangerschaftshormons Choriongonadotropin erprobt und erzielte eine zehnfach höhere Sensitivität als der beste kommerzielle Schnelltest. Derzeit arbeitet die Fir-

ma an einem SARS-CoV-2-Schnelltest, der mit dem Smartphone ausgewertet wird.

Den bisher ausgefallensten Antigentest präsentierte Ende April ein Team um Seung Il Kim von der *University of Science & Technology* in Südkorea (*ACS Nano*, <https://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02823>). Kims Mitarbeiter konstruierten einen Biosensor für SARS-CoV-2, der auf einem sogenannten Feldeffekttransistor (FET) aus Graphen basiert.

SARS2-Nachweis mit Biosensor

Was sich zunächst ziemlich kompliziert anhört, ist im Grunde recht simpel. Eine elektrisch leitende Graphenschicht, auf der Antikörper gegen das *Spike*-Protein verankert sind, ist über elektrische Anschlüsse mit einem *Source*- sowie einem *Drain*-Kontakt verbunden. Tropft man eine Pufferlösung als Elektrolyt auf das Graphen und legt an der Lösung mithilfe eines weiteren Kontakts eine kleine *Gate*-Spannung an, fließt zwischen *Source* und *Drain* ein charakteristischer *Drain*-Strom, den ein Messgerät aufzeichnet.

Bindet das *Spike*-Protein von SARS-CoV-2 an den Antikörper, verändert sich der Stromfluss des Sensors sofort und zeigt die Gegenwart des Virus in der Probe an. Der FET-Sensor ist zwar noch nicht ganz so empfindlich wie eine qPCR, reagiert aber bereits auf eine Viruskonzentration von 242 Kopien pro Milliliter.

Unabhängig von der Art des Antigentests kostet die Herstellung der dafür nötigen Antikörper aber nicht nur Geld, sondern auch viel

Zeit. Schneller ginge es mit Antigen-bindenden Molekülen, wie zum Beispiel Affimere oder Aptameren.

Affimere sind künstlich erzeugte Proteine, die sehr spezifisch an Zielmoleküle binden. Sie sind deutlich kleiner als Antikörper und können beliebig modifiziert werden. Nach ihrer Expression in Bakterien stehen sie innerhalb von zwölf bis vierzehn Wochen zur Verfügung. Einer der Vorreiter der Affimer-Technologie ist die englische Firma Avacta, die auf Basis von Affimere Immunwirkstoffe entwickelt. Offensichtlich arbeitet Avacta schon geraume Zeit an Affimere gegen SARS-CoV-2 und will diese gemeinsam mit der Firma Cytiva (ehemals GE Healthcare Life Sciences) in eine *Point-of-Care*-Plattform integrieren.

Aptamere statt Antikörper

Ein weiterer Hoffnungsträger für SARS-CoV-2-Schnelltests sind DNA- oder RNA-Aptamere, die sich ebenfalls sehr schnell herstellen lassen und äußerst selektiv an ausgewählte Zielmoleküle binden. So werkelt zum Beispiel die englische *Aptamer Group* an einem Aptamer gegen das *Spike*-Protein von SARS-CoV-2 und hat auch schon eine Konzeptstudie für einen entsprechenden Schnelltest in der Schublade. Für die Weiterentwicklung fehlt der Firma aber noch ein finanzkräftiger Partner (www.aptamergroup.co.uk/covid-19-reagents).

Andrea Pitzschke & Harald Zähringer

Deer-Review



für Vegetarier

„Pear Reviewed“-Shirt
geschmackvolles Schwarz
nur 15,- € inkl. MwSt. und Versand (exkl. Hirsch)



Das Original gibt's nur bei uns im
LABORJOURNAL-Shop unter:
www.laborjournal.de/rubric/shop

Mit Darwin um die Welt

Wer Charles Darwin mal von einer anderen Seite kennenlernen möchte, sollte zu dieser schön gestalteten Graphic Novel greifen. Mit wenigen Worten zeichnet sie ein menschliches Bild vom berühmten Naturforscher.

Die Sache mit der Evolutionstheorie hätte auch ganz anders ausgehen können. Hätte sich Pringle Stokes, Kapitän von „His Majesty’s Ship“ Beagle, nicht im Jahr 1828 auf Feuerland das Leben genommen, wäre Robert FitzRoy nicht in jungen Jahren sein Nachfolger geworden. Und hätte letzterer nicht Angst gehabt, das Schicksal seines Vorgängers zu teilen, wäre ein gewisser Charles Darwin wohl nicht am 27. Dezember 1831 an Bord des Forschungsschiffs HMS Beagle gegangen, um dem Kapitän als Tischgenosse zu dienen. Und ohne diese Reise würden wir vielleicht einen ganz anderen Namen mit dem Konzept der Veränderlichkeit von Arten verbinden.

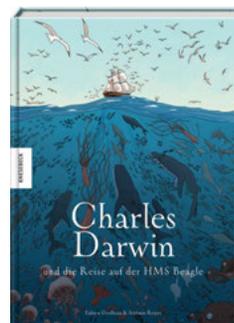
Charles Darwin, Sohn eines Arztes und Enkel des Naturforschers Erasmus Darwin, hatte seinen Platz in der Welt noch nicht gefunden, als er das Angebot von FitzRoy annahm. Geplant war eine zweijährige Reise, nach welcher der erst 22 Jahre junge Darwin sein Theologiestudium abschließen wollte. Doch unterwegs stellte er schnell fest, dass zwar das Seefahrerleben nichts für ihn war, ihn der Entde-

ckergeist aber gepackt hatte und er in die Fußstapfen seines Großvaters treten wollte. Erst alleine, dann unterstützt von anderen sammelte er mit unermüdlicher Leidenschaft Tiere, Pflanzen und Steine – kurzum alles, was seinen Erkenntnisdrang stillte. Am Ende wurden aus den zwei Forschungsjahren fünf und Darwin kehrte berühmt und mit so viel Material nach England zurück, dass er sich sein restliches Leben der Aufarbeitung widmen konnte.

Menschliches im Mittelpunkt

Über Darwins Leben und seine Reise existieren unzählige Bücher. Sein berühmtestes Werk „On the Origin of Species“ wird immer wieder neu aufgelegt, und erst 2019 brachte der wbg-Theiss-Verlag eine großformatige, illustrierte Ausgabe von Darwins eigener Beschreibung der Beagle-Reise heraus. Wozu also diese fast zeitgleich erschienene, aber inhaltlich stark komprimierte Graphic Novel „Charles Darwin und die Reise auf der HMS Beagle“? Ganz einfach: Sie eröffnet einen erfrischend anderen Zugang zu einem der wohl berühmtesten Forscher der Geschichte. Im Grunde handelt es sich um einen „klassischen“ Comic, der die teilweise seitenfüllenden Bilder in den Vordergrund stellt und dafür auf längere Textpassagen verzichtet.

Das Geschehene beschränkt sich auf die fünfjährige Schiffsreise und erhebt auch dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Vielmehr werden einzelne, für Darwins Werdegang und Persönlichkeitsbildung wichtige Episoden schlaglichtartig beleuchtet. Den Rahmen bildet eine Familienidylle, in welcher der bereits arrivierte Forscher und Familienvater seiner Kinderschar von seiner Reise erzählt, während die Mutter Besorgungen macht. Trotz dieser Fokussierung zeichnen die beiden Comic-Autoren Fabien Grolleau und Jérémie Royer ein komplexes Bild von Darwins Lebenswelt, das vor allem seine menschliche Seite in den Vordergrund stellt. So steht den Ängsten seiner Eltern, der gesundheitlich schwächelnde Sohn



Fabien Grolleau,
Jérémie Royer:
**Charles Darwin und
die Reise auf der HMS
Beagle**
Knesebeck (2019)
Sprache: Deutsch,
176 Seiten
Preis: 28 Euro
(Hardcover)

könne die Reise nicht überstehen, sein Wunsch gegenüber, eigene Wege zu gehen und sich zu behaupten. Er erduldet selbst die anhaltend schwere Seekrankheit, um wissenschaftliches Neuland zu erreichen und seinem Forscherdrang nachzukommen.

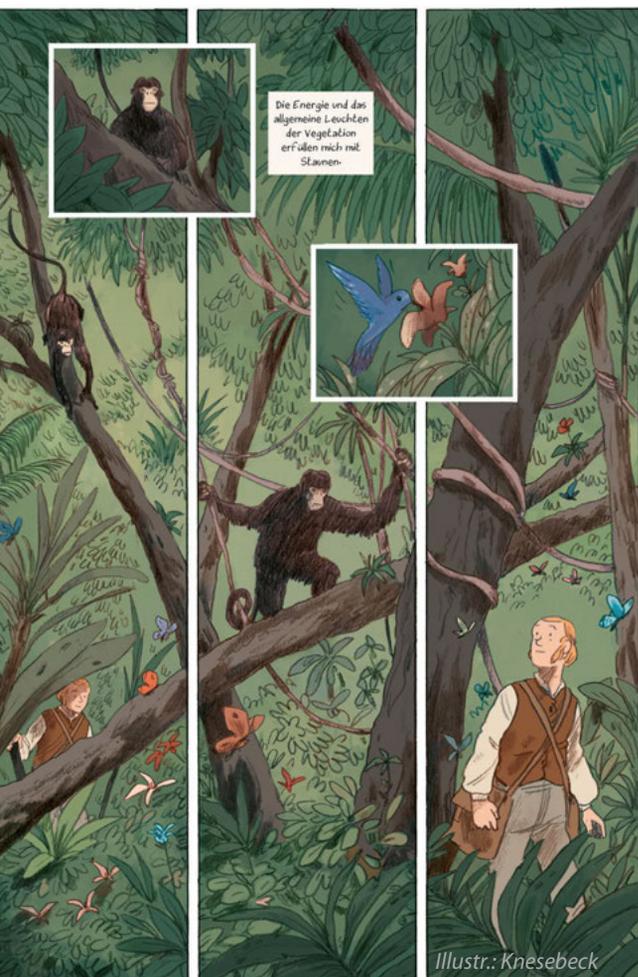
Entdeckergeist und Gesellschaftskritik

Unterteilt ist die Graphic Novel in die einzelnen Reise-Etappen der HMS Beagle. Die erste führt das Schiff vom Heimathafen in Devonport über die Kapverdischen Inseln bis nach Brasilien, dem Land, das Darwin als sein Paradies und seine Hölle bezeichnete. Während ihn die üppige und exotische Natur berauschte, stieß ihn die mit äußerster Härte praktizierte Sklaverei ab und brachte ihn in Konflikt mit seinem Dienstherrn, Kapitän FitzRoy. Ein nächster längerer Aufenthalt führte nach Feuerland, wo ein von langer Hand geplantes „Experiment“ vollendet werden sollte: Beim letzten Aufenthalt auf der südamerikanischen Inselgruppe hatten die Briten vier indianische Ureinwohner nach England verschleppt, von denen nun drei nach erfolgreicher westlicher „Sozialisierung“ den christlichen Glauben nach Feuerland bringen sollten. Das Experiment scheiterte kläglich und belastete Darwin zeitlebens, der in der Indianerin Fuegia Basket eine kluge Assistentin gefunden hatte.

Als letztes großes „Schlaglicht“ wird Darwins Aufenthalt auf der Inselgruppe Galapagos beleuchtet und wie er durch den Vergleich der unterschiedlichen Inseln erstmals eine Ahnung von der Wandelbarkeit der Arten bekam.

Auch wenn „Charles Darwin und die Reise der Beagle“ kein Geschichtsbuch ist, so bringt die schön gestaltete Graphic Novel uns doch den Menschen Darwin und die Umstände, die seine Persönlichkeit wohl am meisten geprägt haben, sehr anschaulich und oft auf berührende Weise nahe.

Larissa Tetsch



Farbenfrohe Fehlschläge

Menschen sind nicht perfekt – und Wissenschaftler sind auch „nur“ Menschen. Der Illustrator Jim Jourdane zeigt humorvoll, was bei der Forschung in freier Wildbahn alles schiefgehen kann.

Anstatt mit Fernglas und Peilsendern ausgestattet die Natur zu erkunden, schwingen die meisten Forscher während der Arbeit wohl eher die Pipette und schmeißen die Zentrifuge an. Oder sitzen vor Mikroskopen sowie Computern. Das muss nicht weniger spannend sein, doch der französische Comiczeichner Jim Jourdane hat für sein Buch „Forscherpech“ lieber einen Blick auf die Wissenschaft in freier Wildbahn geworfen – und was dort alles schiefgehen kann.

Dabei hat er verrückte und lustige Anekdoten von insgesamt 25 Wissenschaftlern (und sich selbst) auf 75 Seiten zusammengetragen. Ein Blick in den hinteren Teil des Bilderbuches verrät, wie es zu dem Projekt gekommen ist. Twitter sei Dank konnte sich Jourdane von den von Wissenschaftlern gezwitscherten Abenteuern inspirieren lassen, illustrierte die Geschichten und startete eine Crowdfunding-Kampagne – mit Erfolg. Mittlerweile ist das Buch in vier Sprachen erschienen (Deutsch, Englisch, Spanisch und Französisch).

Von der Bench in den Busch

Jedes Abenteuer füllt in dem Hardcover-Buch zwei Seiten. Der Aufbau ist dabei immer gleich. Auf der linken Seite prangt ein großes Aufmacherbild, darüber der Standort, wo sich die Geschichte abspielte, darunter der Name des Forschers gefolgt von einer kurzen Beschreibung, was passiert ist. Auf der rechten Seite verraten die Protagonisten mehr über ihre Forschungsarbeit, wie es zu der brenzlichen oder komischen Situation gekommen ist oder interessantes Zusatzwissen aus der Feldforschung.

Der Aufbau hat nur einen Haken: Das eigentlich Spannende verrät der Autor direkt auf

der linken Seite, die der Lesende zuerst betrachtet. Das nimmt den Überraschungseffekt. Aus diesem Grund hat sich die Rezensentin circa ab der Hälfte des Buches dafür entschieden, zuerst die rechte, dann die linke Seite zu lesen. Das klappt nicht immer, unterstützt die Komik dennoch. Wenn Sie das Buch in den Händen halten sollten, probieren Sie es doch einfach mal aus!

Der Comicautor hat in „Forscherpech“ Wissenschaftler aus den unterschiedlichsten Disziplinen zu Wort (oder vielmehr Bild) kommen lassen. Darunter eine Vulkanologin und ein Archäologe, aber auch viele unserer Kollegen aus der Ökologie, Verhaltensbiologie und Genetik. Zwei Beispiele gefällig? Ab Seite 50 berichtet die US-amerikanische Krankheitsökologin und Tierärztin Carrie Cizauskas über einen misslungenen Flugzeug-Transport von Elefantenblut zur Untersuchung von Milzbrand. Ein paar Seiten später erzählt die mittlerweile in den Niederlanden arbeitende Angela Bayona, wie sie die Aufmerksamkeit eines Jaguars in Kolumbien auf sich zog, der sie dann drei Wochen lang verfolgte (Seite 56).

Das Fazit der über zwanzig Erzählungen: Sich in der Natur zu erleichtern, ist gefährlich, Löwen mögen AC/DC nicht und Ameisen sind hinterhältig.

Hyänen sind 1A

Zwischen den Erzählungen tauchen im regelmäßigen Abstand zweiseitige Einschübe auf, die Hintergrundwissen vermitteln. Dabei geht es um Parasiten und Zombies, wie man ein Fossil von einem Stein unterscheidet oder warum Geparden cool und Hyänen 1A sind. Ein persönliches Highlight der Rezensentin: Die Doppelseite, auf der der indische Naturschutzbiologe Aditya Gangadharan den Na-



Jim Jourdane und 25 Wissenschaftler/innen:
Forscherpech:
Wissenschaft in freier Wildbahn
Ludwig (2018)
Sprache: Deutsch, 76 Seiten
Preis: 17 Euro (Hardcover),

turschutz kritisch reflektiert und erklärt, wie er funktionieren kann (ab Seite 62).

Besonders lobenswert ist der Fokus, den der Autor auf alle Forscher legt. Auf den Seiten 70 und 71 führt Jourdane deshalb alle Wissenschaftler zusammen auf, nennt ihre Ausbildung beziehungsweise ihren Beruf und verweist auf ihre Twitter-Accounts.

„Forscherpech“ ist ein farbenfrohes Buch, das erkennbar liebevoll entstanden ist. Die sehr einfache, fast kindliche Sprache schließt keine Altersgruppe aus, dennoch hat sicher auch der eine oder andere Erwachsene Spaß an Jourdanes Werk. Der Autor lenkt dabei versteckt den Fokus auf eine in der Wissenschaft verpönte Realität: Menschen machen Fehler. Die sind zwar meistens ärgerlich und können im schlimmsten Fall schwerwiegende Konsequenzen haben. Aus ihnen entstehen aber die besten Geschichten und häufig sind sie einfach nur eins: urkomisch. *Juliet Merz*

Übrigens: Im Zuge der Corona-Krise hat Jourdane ein weiteres Projekt gestartet. Zusammen mit der französischen Organisation für Wissenschaftskommunikation La Turbine Sciences veröffentlicht er regelmäßig Comics, die zeigen, wie Wissenschaftler wohl zu Hause weiterforschen. Unter laturbine.fr/scientifiques-en-confinement gibt's alle humorvollen Comics in französischer Sprache; Jourdane teilt ein paar englische Versionen auf seinem Instagram-Account @jimjourdane.



Foto: makisapa.com

Ein Bild (oder zwei) von einem Mann

Anlässlich des 250. Geburtstags von Alexander von Humboldt präsentierten die preisgekrönte Humboldt-Biografin Andrea Wulf sowie Illustratorin Lillian Melcher ein ungewöhnliches, aber kurzweiliges Werk über Humboldts Südamerika-Reise. Ein „Comic“ mit Lehrpotenzial.

Im Juni 1799 legt die spanische Fregatte Pizarro ab und verlässt La Coruña in Richtung Südamerika. An Bord: Friedrich Wilhelm Heinrich Alexander von Humboldt. Entgegen vieler gutgemeinter Ratschläge beginnt der damals fast Dreißigjährige seine wohl größte Reise, um endlich das zu machen, was er schon immer machen wollte: reisen und forschen.

Als inzwischen in die Jahre gekommener Geschichtenerzähler schwelgt Humboldt in der Comic-Biografie „Die Abenteuer des Alexander von Humboldt“ höchstpersönlich in seiner umfangreichen Bibliothek in Erinnerungen und begleitet als „Stimme aus dem Off“ den Leser (oder vielmehr Betrachter) bei bildgewordenen Abenteuern. Doch das Werk gleicht mit seinen Collagen, Zeichnungen und Sprechblasen stilistisch eher einer Graphic Novel als einem historischen Reisebericht.

Das Abenteuer beginnt

In La Coruña geht es also los. Erste Ziele sind die Inseln Graciosa und Teneriffa, bis die Fregatte den Atlantik durchsegelt und in Cumaná (Venezuela) anlegt. Fünf Jahre lang und in drei großen Etappen erkundet Humboldt fortan Südamerika. An seiner Seite sind der französische Botaniker Aimé Bonpland sowie der Diener José de la Cruz. Später stößt Carlos Montúfar hinzu, ein Gouverneurssohn aus der ecuadorianischen Hauptstadt Quito.

Sie wandern durch Dschungel und Wüsten, in Minen und auf Berge, mal mit Maultieren, Trägern oder alleine, per Boot auf dem



Foto: C. Bertelsmann

Orinoco und im Amazonasbecken, zu Fuß über die Anden und auf zahlreiche Vulkane wie Pichincha oder Cotopaxi. Dabei springen Humboldt und seine Begleiter mehr als einmal dem Tod von der Schippe, kämpfen gegen Moskitos, unerträgliche Hitze und ebensolche Kälte. Eindrucksvoll zeichnen die Graphic Novel und die darin verankerten Geschichten das Bild eines extrem ehrgeizigen, rastlosen, bisweilen fanatischen Forschungsreisenden, der schier Unmenschliches von sich und seinen Mitreisenden erwartet. Ein „Das geht nicht“ akzeptiert Humboldt ebenso wenig wie widrige Wetterbedingungen. Schweißperlen und schmerzverzerrte Gesichter der gezeichneten Figuren veranschaulichen all diese Strapazen.

Besonders belohnt wird aber der Botaniker Bonpland, der bei all den Trips Unmengen an Blumen, Blättern und Gesträuch trocknete und konservierte, um anschließend alles nach Europa zu verschiffen. Natürlich sammelte auch Humboldt – und zwar vor allem Daten. Im Gepäck hatte er 42 Messgeräte wie ein Berthoud-Chronometer, Haar-Hygrothermometer oder ein Barometer, das sich wie ein roter Faden durch alle Geschichten zieht. Denn das zerbrechliche Gut muss in einer sperrigen Kiste stets waagrecht transportiert werden. Eine knifflige Herausforderung.

Mit den Apparaten vermisst Humboldt seine Umwelt: Temperatur und Höhe, Feuchtigkeit und Magnetismus, aber auch Siedepunkt des Wassers und Bläue des Himmels werden akribisch auf jedem Berggipfel und jeder Dschungellichtung notiert.

Weil er damit offenbar noch nicht ausgelastet ist, beschreibt und benennt

der Universalgelehrte zahlreiche Pflanzen- und Tierarten, wie etwa die ungewöhnliche Vogelart Guácharo, auch Fettschwalm genannt (*Steatornis caripensis*). Oder er skizziert Pinguine, die dann nach ihm benannt werden (Humboldt-Pinguin; *Spheniscus humboldti*), sowie den Humboldt-Strom, den er natürlich weder erfunden noch als erster Mensch entdeckt hat. „Ich war lediglich der Erste, der ihre Temperatur gemessen hat“, sagt er selbstbewusst über die Strömung im Pazifik (Seite 202).

Humboldt war seiner Zeit vor-

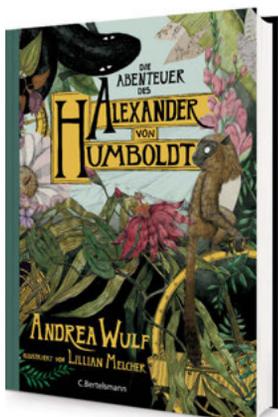
aus. Bereits um 1800 erkannte er die Auswirkungen von Abholzung auf Natur und Klima, er beschrieb Isothermen und Klimazonen und postulierte aufgrund ähnlicher Pflanzengesellschaften, dass Südamerika und Afrika einst verbunden gewesen sein müssen. Genial.

Ausgeschmückte Geschichten

Im Juli 1804 verlassen Humboldt und seine Gefährten Südamerika wieder in Richtung Europa. Damit endet das große Abenteuer. Ob sich dieses exakt so zugetragen hat, ist selbstverständlich Spekulation. Denn „Die Abenteuer des Alexander von Humboldt“ basiert zwar auf Tagebucheinträgen von Humboldt sowie auf zahlreichen historischen Dokumenten, dennoch nimmt sich die Autorin Andrea Wulf die künstlerische Freiheit, den Beteiligten nach ihrem Ermessen fiktive Dialoge in den Mund zu legen. Und das ist auch in Ordnung, denn nur so funktioniert diese Art von Geschichte. Wer auf der Suche nach weniger Prosa und mehr Fakten ist, dem sei die Humboldt-Biographie „Alexander von Humboldt und die Erfindung der Natur“ ans Herz gelegt, von – Sie ahnen es – Andrea Wulf.

Der hier rezensierte opulente Bildband hingegen ist von der New Yorker Illustratorin Lillian Melcher gestaltet – mit bunten Bildreihen, großformatigen Szenerien, Abbildungen getrockneter Pflanzen und originalen Notizen von Humboldt, natürlich in französischer Sprache. Den Zeichenstil Melchers muss man allerdings mögen, denn er liegt irgendwo zwischen expressiv und naiv.

Dennoch haben Wulf und Melcher Alexander von Humboldt mit diesem Werk ein weiteres, bildgewaltiges Denkmal gesetzt. *Sigrid März*



Andrea Wulf,
illustriert von Lillian
Melcher:

**Die Abenteuer des
Alexander von
Humboldt**

C. Bertelsmann

Verlag (2019)

Sprache: Deutsch,

272 Seiten

Preis: 28 Euro

(Hardcover)

Klick, klick – Comic

Es muss nicht immer was kosten. Wer Comics zu wissenschaftlichen Themen sucht, wird im Internet fündig – und das ganz umsonst.

Forschung verständlich und dabei locker zu vermitteln, kann ganz schön schwierig sein. Denn solange die Aufmerksamkeitsspanne der Menschen tendenziell immer kürzer wird, versuchen auch Wissenschaftskommunikatoren Hypothesen und Ergebnisse kurz und knapp sowie am besten unterhaltsam anzubieten. Comics kommen dabei immer wieder zum Einsatz. Die meist bunten Bilder sind nicht nur ansprechend, sondern servieren dem Lesenden leicht verdauliche Informations-Häppchen.

Doch hinter den Wissenschaftscomic steckt ein enormer redaktioneller sowie künstlerischer Aufwand. Hier möchten wir Ihnen eine Handvoll unterhaltsamer Comics vorstellen, die sich rund um Forschung sowie Wissenschaft drehen und die Sie kostenlos im Internet anschauen können.

Den Anfang macht der wohl bekannteste deutsche Wissenschaftscomic: „Klar Soweit?“ von der Helmholtz-Gemeinschaft (helmholtz.de/comic). Seit 2014 illustriert die Biologin und Zeichnerin Veronika Mischitz alias Véro zusammen mit den Helmholtz-Kommunikatoren monatlich einen Comic. Dabei drehen sich die gemalten Geschichten nicht nur um naturwissenschaftliche Forschung, sondern auch um gesellschaftliche sowie politische Fragen.

Während sich in der ersten Folge die Autoren in gerade mal vier Bildern dem Thema Drogen widmeten, sind die Comics mittlerweile inhaltlich und gestalterisch komplexer geworden. Bereits über siebzig Folgen sind aus der Feder von Véro geschlüpft.

Ein wiederkehrendes, unterhaltsames Element sind die drei gezeichneten Protagonisten Emmi, Konrad und eine Eule namens Dr. Vogelmann. Letzterer beantwortet auf sehr charmante Weise die unterschiedlichsten Fragen. So hat er bereits über das Insektensterben gesprochen, erklärt, wie Seife funktioniert, oder das „Geheimnis“ der Osmose gelüftet. Aber auch die Europawahl, Klimakrise und Elektroautos standen schon auf dem Themenplan der Helmholtz-Comic-Reihe. Mit viel Witz und einer ordentlichen Portion Kreativität schafft es „Klar Soweit?“, zuweilen trockene Inhalte spannend zu vermitteln – für Jung und Alt.

Ihr neuester Clou sind übrigens die „Helmholtz Science-Bits“. Das sind Mini-Mitmachcomics, die man zu Hause ausgedruckt ausmalen oder mit Kritzeleien verschönern kann. Darunter Themen wie DNA, Elementarteilchen oder Bärtierchen.

Eine weitere Comic-Serie erblickte vor zehn Jahren das Licht der Welt. Der ehemalige PhD-Student Jamie Hall von der Universi-

tät Glasgow hatte zum Jubiläum des *Wellcome Trust*, einer gemeinnützigen britischen Stiftung, einen besonderen Einfall: Zusammen mit dem Comiczeichner Edward Ross und der Künstlerin Rachel Morris entwarf Hall seinen ersten Wissenschaftscomic namens „*Parasites!*“. Die drei gaben darin einen Einblick in die Forschungsarbeit am *Wellcome Centre for Integrative Parasitology*.

Zwischenzeitlich zählt die Reihe vier Ausgaben – darunter Comics zu Malaria, der Schlafkrankheit und Toxoplasmose. Teilweise erstrecken sich die Geschichten der Zeichner auf über zwanzig Seiten. Dabei schrecken die Autoren nicht vor Fachbegriffen und tiefer gehendem Hintergrundwissen zurück. Am besten geeignet sind die Comics deshalb wohl für naturwissenschaftlich vorgebildete Erwachsene. Zu finden sind die Werke am besten über eine Internet-Suche mit dem Stichwort „WCIP Comics“ oder unter der folgenden sperrigen Web-Adresse: gla.ac.uk/researchinstitutes/iii/wcip/publicengagement/wcipcomics.

Lachen und Lernen

Für die jüngeren Nachwuchsforscher gibt es derweil eine Comic-Reihe aus dem Hause der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vergangenes Jahr hatte die Akademie den Wettbewerb „Wissenschaftscomics für Kids“ ausgeschrieben. Eine Jury entschied sich schließlich für vier Entwürfe, die mit jeweils 12.000 Euro ausgezeichnet wurden und als „Akademics“-Reihe erschienen sind. Die vier Ausgaben thematisieren die Forschung der Akademie – darunter Astronomie und Geschichte, aber auch molekulare Pflanzenphysiologie und Käfer als natürliche Unkrautvernichter (oeaw.ac.at/akademics).

Jeder Comic ist von einem anderen Zeichner entworfen worden und ist etwa 24 Seiten lang. Entsprechend der Zielgruppe beschäftigen sich die illustrierten Geschichten mit den wissenschaftlichen Basics, zum Beispiel, wie die Photosynthese funktioniert. Die gedruckten Hefte wurden vergangenes Jahr zum Beginn des neuen

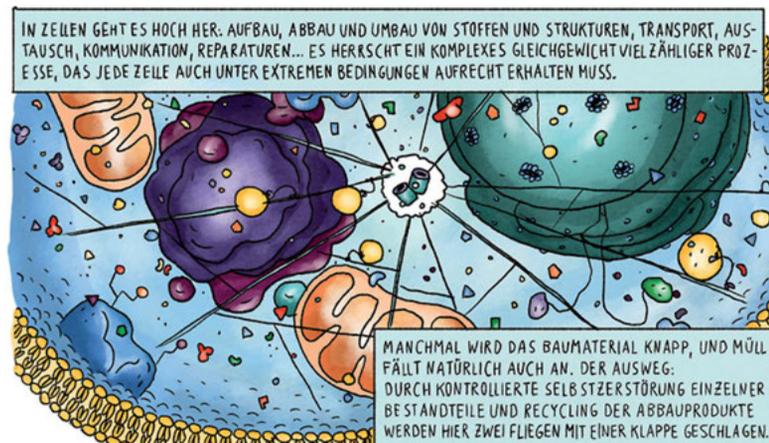
Schuljahres kostenlos an österreichische Schulen verteilt und sind heute auf der Homepage der Akademie mit weiterem Zusatzmaterial kostenlos abrufbar.

Und zum Schluss eine Wissenschaftscomic-Reihe in bester Marvel-Manier: „*World of Viruses*“, gefördert von den *National Institutes of Health*, herausgegeben von der *University of Nebraska Press* (worldofviruses.unl.edu/comics-apps). Online sind sieben Ausgaben verfügbar, nicht alle davon kostenlos. Wie der Name verrät, handelt die Reihe von den kleinsten „Lebewesen“ unter uns: etwa vom Humanen Papillomavirus, HIV oder Influenza. Aber auch Bakterien und Pilze stehen für eine Ausgabe im Rampenlicht.

Miese Monster

In den aufwendig gezeichneten Geschichten schlüpfen die Mikroben in die Rollen von fast sympathischen Bösewichten und Monstern – teils maßlos überzogen, aber immer äußerst unterhaltsam. Besonders gelungen ist nicht nur die Gestaltung der Comics, an der hauptsächlich ein dreiköpfiges Team von Illustratoren und Comiczeichnern mitgewirkt hat, sondern auch die Storyline, die von einem ganzen Stab von Forschern auf wissenschaftliche Korrektheit überprüft wurde. Die Optik und teils düsteren Geschichten von „*World of Viruses*“ sind wohl eher etwas für Jugendliche sowie Erwachsene.

Vier Comics, die unterschiedlicher nicht sein könnten, und dennoch eine Gemeinsamkeit: Wissenschaft. Egal ob „Klar Soweit?“, „WCIP Comics“, „Akademics“ oder „*World of Viruses*“, alle vorgestellten Comics sprühen vor Kreativität. Ein kurzer Ausflug in die Welt der bunten Bilder lohnt sich allemal. *Juliet Merz*



Alles „Klar Soweit?“ Illustr.: Vero Mischitz/Helmholtz, CC-BY-ND 4.0

Wo gibt's Geld? (14): Alexander-von-Humboldt-Stiftung

Reisen und Forschen



Im Mittelpunkt der Aktivitäten der Alexander-von-Humboldt-Stiftung steht die Förderung von Forschungsaufenthalten internationaler Gastwissenschaftler in Deutschland sowie deutscher Wissenschaftler im Ausland. Mit einem Jahresbudget von 145 Millionen Euro vergibt sie mehr als 800 Stipendien und Preise pro Jahr. Hervorzuheben sind der mit 1,65 Millionen Euro dotierte Sofja-Kovalevskaja-Preis zum Aufbau einer Nachwuchsgruppe wie auch die mit bis zu 5 Millionen Euro geförderte Alexander-von-Humboldt-Professur.

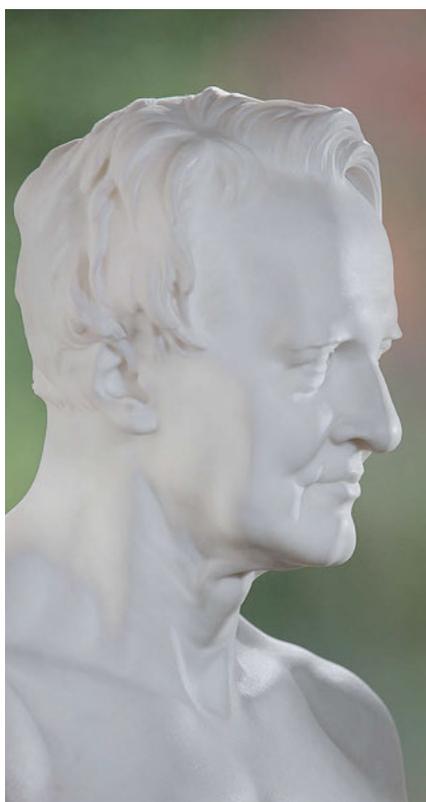
„Alles ist Wechselwirkung. Nichts steht für sich allein.“ Davon war Alexander von Humboldt, der im letzten Jahr 250 Jahre alt geworden wäre, überzeugt. Einblicke in sein Leben und Werk erhält man online unter *humboldt-heute.de*. Humboldt (1769–1859) war Naturforscher, Entdecker, Universalgelehrter, Weltbürger und Weltenbummler, Netzwerker und Querdenker, Vielschreiber und Wissenschaftskommunikator – dazu Kritiker des Kolonialismus inklusive der Sklaverei, Vordenker von Nachhaltigkeit und Globalisierung und und und.

Seine Berühmtheit machte ihn für viele bereits zu Lebzeiten verdächtig und rief Kritiker wie Neider auf den Plan. So soll Friedrich Schiller über den frühen Humboldt gesagt haben: „Trotz all seiner Talente und rastlosen Tätigkeit wird er in seiner Wissenschaft nie etwas Großes leisten.“ Oder, ebenfalls von Schiller: „Humboldt hat keine gute Gabe zum Schriftsteller und seine Reise möchte leicht interessanter gewesen sein, als die Beschreibung derselben ausfallen dürfte.“

Mehr als 400 Tier- und Pflanzenarten sowie zahlreiche Gebirge, Gewässer, Straßen oder Schulen wurden nach Humboldt benannt. Auch heute noch hat die „Marke Humboldt“ einen hohen Bekanntheits- und Identifikationsgrad.

Gleich drei Humboldt-Stiftungen

Daher ist es auch wenig überraschend, dass in der Vergangenheit drei deutsche Stiftungen unter der Bezeichnung Alexander-von-Humboldt-Stiftung etabliert wurden. Bereits ein Jahr nach dem Tod Humboldts wurde die Alexander-von-Humboldt-Stiftung für Naturforschung und Reisen ins Leben gerufen. Auf Initiative des vermögenden Physikers Gustav von Magnus und des Bankiers



Der Namenspatron in Marmor.
Foto: AvH-Stiftung / Michael Jordan

Alexander Mendelssohn gegründet, war sie der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften zu Berlin zugeordnet. Sie förderte Forschungsreisen deutscher Wissenschaftler ins Ausland, bis ihr 1923 die Puste – sprich: das Geld – ausging.

Kurz darauf wurde die „neue“ Alexander-von-Humboldt-Stiftung auf Betreiben und mit Finanzierung des Auswärtigen Amtes gegründet. Diese war bis zum Ende des Deutschen Reiches im Jahr 1945 aktiv. Ausländische Studierende der Geisteswissenschaften, spä-

ter aber auch ausländische Doktoranden und Wissenschaftler sollten während ihres Aufenthalts in Deutschland unterstützt und ihnen dabei insbesondere auch deutsches Kultur- und Gedankengut nahegebracht werden. Die heutige Alexander-von-Humboldt-(AvH)-Stiftung mit Sitz in Bonn-Bad Godesberg wurde am 10. Dezember 1953 auf Anregung ehemaliger Humboldt-Gastwissenschaftler und mit Unterstützung des damaligen Bundespräsidenten Konrad Adenauer durch die Bundesrepublik Deutschland und einem Kapitalgrundstock von 5.000 DM eingerichtet. Ihr erster Präsident war der Physiker und Nobelpreisträger Werner Heisenberg.

Wissenschaftlicher Exzellenz verpflichtet

Die AvH-Stiftung wird zu 95 Prozent mit jährlichen Zuwendungen aus Bundesmitteln durch das Bundesforschungsministerium, das Auswärtige Amt und das Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung finanziert. Stiftungszweck ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung sowie der interkulturellen Verständigung. Die Förderung erfolgt dabei zuvorderst personen- und nicht projektbezogen. Laut Eigenaussage ist hier alleine die wissenschaftliche Qualität des Bewerbers ohne vorgegebene Quoten hinsichtlich Fachdisziplin oder Nationalität ausschlaggebend.

Zentrale Stiftungsorgane sind ein Präsident, seit 2018 der Neurophysiologe Hans-Christian Pape, ein Geschäftsführer, seit 2010 der Biologe Enno Aufderheide, sowie ein zehnköpfiger Stiftungsrat. Der Stiftungsrat gibt die Marschrichtung der AvH-Stiftung vor und ist äußerst prominent besetzt – unter anderem mit den Bundesministern Heiko Maas und Anja Karliczek oder den Präsidenten von

Max-Planck-Gesellschaft und Deutschem Akademischem Austauschdienst (DAAD). Zentral für das Stiftungshandeln sind ihre Auswahl Ausschüsse. Diese sind interdisziplinär und entsprechend der Anzahl durchschnittlich eingehender Anträge pro Fachdisziplin besetzt. Neben Vertretern beteiligter Ministerien stellen dabei Wissenschaftler aus deutschen Einrichtungen das Gros der stimmberechtigten Mitglieder und werden durch die Stiftung auf eine dreijährige Amtszeit berufen, die zweimal verlängert werden kann.

Reichhaltiges Förderportfolio

Die AvH-Stiftung bietet knapp dreißig unterschiedliche Preis- und Fördermaßnahmen an, die zum Teil gemeinsam mit inländischen Forschungsorganisationen wie Max-Planck-Gesellschaft und Fraunhofer-Gesellschaft oder ausländischen Partnergesellschaften, Ministerien und Förderorganisationen wie JSPS (Japan), MOST (Taiwan) oder CAPES (Brasilien) beworben, ausgeschrieben oder vergeben werden. Stipendien sind dabei primär für den wissenschaftlichen Nachwuchs bis zu vier und für erfahrenere Wissenschaftler bis zu zwölf Jahre nach Promotion vorgesehen.

Preise decken weitere Alters- und Karriereebenen ab. So unterstützt der mit 45.000 Euro dotierte Friedrich-Wilhelm-Bessel-Forschungspreis bis zu zwanzig Wissenschaftler pro Jahr aus dem Ausland, deren Promotion weniger als 18 Jahre zurückliegt. Der mit 60.000 Euro ausgelobte Humboldt-Forschungspreis für das wissenschaftliche Lebenswerk wird seit 1972 jährlich auf der Basis einer Nominierung durch deutsche Wissenschaftler an bis zu hundert ausländische

Wissenschaftler vergeben. Verbunden mit dem persönlichen Preis ist eine Einladung zu einem Forschungsaufenthalt in Deutschland durch den Nominierenden. Die nach Fördervolumen größten AvH-Förderprogramme sind für Forscher aus Deutschland das Feodor-Lynen-Forschungsstipendium sowie für Wissenschaftler aus dem Ausland das Humboldt-Forschungsstipendium und das Georg-Forster-Forschungsstipendium mit Fokus auf Entwicklungsländern.

„Wir fördern ein Leben lang“

Das Netzwerk der Humboldt-Stiftung wächst dadurch stetig und zählt nach eigenen Angaben rund 80.000 Humboldtianer aus 140 Ländern, darunter auch 55 Nobelpreisträger. Hierbei werden alle seit Gründung der AvH-Stiftung geförderten Wissenschaftler und deren Gastgeber erfasst. Unter dem Motto „Einmal Humboldt, immer Humboldt“ legt die AvH-Stiftung großen Wert auf den Ausbau und die Pflege dieses Netzwerks. Die Online-Plattform „Humboldt Life“ ermöglicht den virtuellen Austausch unter den Humboldtianern. In der realen Welt steht ein attraktives Paket für Alumni zur Verfügung. Das geht los bei Rückkehrstipendien und Wiedereingliederungshilfen sowie finanzieller Unterstützung von wiederholten Kurzaufenthalten, beinhaltet Konferenztteilnahmen von bis zu dreißig Tagen oder Forschungsaufenthalte von bis zu neunzig Tagen, und schließt zudem Geräte- und Druckkostenbeihilfen oder Institutspartnerchaften zwischen in- und ausländischen Einrichtungen mit ein. Der (über-)regionalen Vernetzung dienen darüber hinaus weitere Formate wie Humboldt-Kollegs, Humboldt-Kolloquien oder Netzwerktagungen.

Raus in die Welt

Das Feodor-Lynen-Forschungsstipendium fördert Auslandsaufenthalte von Wissenschaftlern aus Deutschland. Im Fokus stehen zwei Zielgruppen: Postdocs bis zu vier und erfahrene Wissenschaftler bis zu zwölf Jahre nach Promotion. Seit 1979 wurden bereits knapp viertausend Stipendien, also durchschnittlich rund hundert pro Jahr, vergeben. Das Stipendium für Postdocs ist für einen durchgehenden Aufenthalt zwischen 6 und 24 Monaten vorgesehen, während erfahrene Wissenschaftler ihr bis zu 18-monatiges Stipendium bei Bedarf auf drei Aufenthalte über einen Zeitraum von 3 Jahren ausdehnen können. Die AvH-Stiftung fördert hier mit einer Reisekostenpauschale und einem Stipendium, dessen Höhe sich nach Zielland und Familiensituation richtet. Letzteres setzt sich aus Grundbetrag, Auslandszuschlag und einer monatlichen Sachmittelpauschale von 250 Euro sowie gegebenenfalls Familien- und Kinderzuschlägen zusammen. Um die Steuern, die im jeweiligen Gastland oder zu Hause unter Umständen anfallen, kümmert sich die AvH-Stiftung nicht.

Als Single können Sie somit als AvH-Stipendiat mit monatlich 2.960 Euro in der Tasche unter dem Eiffelturm flanieren oder aber mit 3.506 Euro dem *Boston Symphony Orchestra* lauschen, wenn Ihnen der Laboralltag dazu Zeit lässt. Nehmen Sie Ehepartner und zwei minderjährige Kinder mit, erhöht sich der Betrag für Paris auf 4.763 beziehungsweise für Boston auf 5.645 Euro. Wären Sie in Boston mit einem *EMBO-Fellowship* unterwegs, erhielten Sie mit 6.075 Euro etwas mehr, mit einem *Human Frontier Postdoc Fellowship* mit 4.830 Euro deutlich weniger – wobei das letztere Sti-

Stets sehr international: Die Jahrestagung der Humboldt-Stipendiaten

Foto: AvH-Stiftung / David Ausserhofer



pendium durch den Gastgeber noch weiter aufgestockt werden kann.

Apropos Gastgeber: Auch bei der AvH-Stiftung wird „angestrebt“, dass sich der Gastgeber an etwa einem Drittel des Stipendienbetrags beteiligt. Für bestimmte Länder und Konstellationen gibt es hiervon aber Ausnahmen. Im Anschluss an das Auslandsstipendium wird die Rückkehr in heimatische Gefilde durch die AvH-Stiftung mit einem bis zu einjährigen Rückkehrstipendium über 3.150 Euro monatlich und weiteren möglichen Pauschalen erleichtert.

Ran an den Speck

Bewerber aus Deutschland suchen zunächst einen Gastgeber im Ausland. Dieser ist insofern nicht ganz frei wählbar, da er entweder aus den rund 15.000 aktiven Wissenschaftlern des Humboldt-Netzwerks oder aber aus Trägern renommierter Wissenschaftspreise wie Fields-Medaille, Lasker- oder Nobelpreis ausgesucht werden muss. Bei der AvH-Stiftung gibt es hierzu eine Suchmaske, mit der nach Land, Fachgebiet *et cetera* recherchiert

werden kann. Für die Bewerbung ist ein altersgemäßer, überdurchschnittlicher wissenschaftlicher Werdegang erforderlich, der durch entsprechende hochwertige Publikationen in den „richtigen“ Journalen nachzuweisen ist.

Erfahrene Wissenschaftler müssen darüber hinaus ein eigenes wissenschaftliches Profil mit mehrjährig selbstständiger wissenschaftlicher Tätigkeit vorweisen. Dies kann beispielsweise über eine Juniorprofessur oder Nachwuchsgruppenleitung nachgewiesen werden. Zur Bewerbung brauchen Sie ferner zwei Referenzgutachten vom Doktorvater oder anderer Wegbegleiter, die Ihnen eine glorreiche Zukunft bescheinigen, sowie eine Arbeitsplatz-zusage und Stellungnahme des Gastgebers.

Die eigentliche Projektbeschreibung umfasst fünf Seiten. Damit Sie formal alles richtig machen, stellt die AvH-Stiftung umfassende Infomaterialien inklusive einer 64-seitigen Broschüre mit Richtlinien und Hinweisen sowie FAQs zur Verfügung. Es gibt pro Jahr drei Auswahlrunden im Februar, Juni und Oktober. Die Erfolgsquote lag dabei in den letzten Jahren nach Stiftungsangaben bei erstaunlich hohen vierzig Prozent.

Für Aufenthalte in Japan und in Taiwan sind die Stipendien von AvH-Partnerorganisationen zu nutzen: Die *Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)* vergibt jährlich insgesamt bis zu 16 Kurz- und Langzeitstipendien (bis 24 Monate) an Bewerber, deren Promotionsalter sechs Jahre nicht übersteigt. Das *Ministry of Science and Technology (MOST)* aus Taiwan spendiert zwei weitere bis zu zwölfmonatige Stipendien.

Auf dem Weg zur Nachwuchsgruppe

Das Angebot an Nachwuchsgruppen-Programmen wie dem Emmy-Noether-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) den *Starting Grants* des *European Research Councils* oder den Nachwuchsgruppen in außeruniversitären Forschungseinrichtungen wie den Max-Planck-Instituten ist zwischenzeitlich recht groß. Die AvH-Stiftung hat mit dem vom Bundesforschungsministerium finanzierten Sofja-Kovalevskaja-Preis bereits seit 2002 ein entsprechendes Angebot im Portfolio. Der Preis soll vielversprechenden Nachwuchswis-

SOFJA-KOVALEVSKAJA-PREIS

„Wunderbare Nachwuchsförderung“

Die Pflanzenforscherin **Isabel Bäurle** promovierte 2004 in der Gruppe von Thomas Laux an der Universität Freiburg. Danach war sie mit Unterstützung durch EMBO, Robert-Bosch-Stiftung und der *Royal Society* sechs Jahre am *John Innes Centre*, Norwich, UK, tätig. 2010 wurde sie mit dem Sofja-Kovalevskaja-Nachwuchsgruppenpreis der Humboldt-Stiftung ausgezeichnet und wechselte an das Institut für Biochemie und Biologie der Uni Potsdam. Seit 2019 ist Isabel Bäurle dort Professorin für Epigenetik der Pflanzen.



Foto: Thomas Roesse

Gründe – zum anderen ist es in meinem Gebiet in Deutschland insgesamt etwas einfacher, Drittmittel einzuwerben. Den Ausschlag hat am Ende aber der Sofja-Kovalevskaja-Preis gegeben, der ein wunderbares Instrument der Nachwuchsförderung ist.

Welche Bedeutung hatte der Kovalevskaja-Preis der AvH-Stiftung für Ihre wissenschaftliche Karriere? Und sind Sie nach Auslaufen der AvH-Förderung noch im Humboldt-Netzwerk aktiv?

Bäurle » Dieser Preis hat es mir ermöglicht, zu einem relativ frühen Zeitpunkt in meiner Karriere unabhängig ein neues und spannendes Forschungsgebiet zu erschließen. Der Förderzeitraum von fünf Jahren und die mit dem Preis verbundene Flexibilität haben es mir erlaubt, längerfristige Projekte zu verfolgen, an denen meine Arbeitsgruppe zum Teil heute noch arbeitet. Dem Humboldt-Netzwerk bin ich weiterhin sehr verbunden. Zum Beispiel begutachte ich regelmäßig Stipendienanträge und nehme an Jahrestagungen für Stipendiaten teil.

Ihr Karrieretipp für Nachwuchswissenschaftler?

Bäurle » Wissenschaft bedeutet, ins Unbekannte hinauszusehen. Als Nachwuchswissenschaftler ist man manchmal versucht, sich auf (vermeintlich) sichere Projekte zu konzentrieren, die sich schnell veröffentlichen lassen. Das hat karrieretechnisch sicher eine gewisse Berechtigung. Dennoch sollte man sich trauen, auch große Fragen zu stellen. Ein weiterer Tipp wäre, in den Aufbau eines wissenschaftlichen Netzwerkes zu investieren.

Die Fragen stellte Ralf Schreck

Laborjournal: Was bewog Sie, nach ihrem Auslandsaufenthalt wieder nach Deutschland zurückzukehren?

Isabel Bäurle » Ich habe sehr gerne in England gelebt und gearbeitet und sehr viel von dort mitgenommen. Zur Rückkehr haben mich mehrere Gründe bewogen. Zum einen waren es familiäre

senschaftlern aus dem Ausland hierzulande den Einstieg in eine wissenschaftliche Karriere ermöglichen. Gefördert wird der Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe an einer Forschungsinstitution eigener Wahl.

Während in der Anfangszeit die Preisträger im Zweijahresrhythmus ausgezeichnet wurden, werden die Preise seit 2014 jährlich vergeben: Aktuell sechs per anno bei einer Erfolgsquote von etwa zehn Prozent. Ein knappes Drittel der Preise aus den letzten fünf Jahren ging dabei an Wissenschaftlerinnen.

Aber auch als „Deutscher“ können Sie sich bewerben. Dies erfordert laut AvH-Stiftung den Nachweis, dass sich Ihr Lebens- und Arbeitsmittelpunkt seit mehr als zehn Jahren im Ausland befindet. Kommen Sie lediglich auf mehr als fünf Jahre, muss eine zusätzliche Bedingung erfüllt werden – etwa eine zeitlich unbefristete Anstellung, zusätzliche Staatsbürgerschaft im Aufenthaltsland oder unbefristete Aufenthaltserlaubnis. Ebenso sollten Sie sich in den 18 Monaten vor Antragseinreichung nicht in Deutschland aufgehalten haben.

Teeküche inklusive

Wichtig ist, dass die Promotion des Antragstellers vor nicht mehr als sechs Jahren abgeschlossen wurde. Das Preisgeld von bis zu maximal 1,65 Millionen Euro über fünf Jahre kann zur Deckung des Lebensunterhalts, sprich Finanzierung der eigenen Stelle bis zur höchsten Entgeltgruppe E15, verwendet werden, falls sie nicht anderweitig durch Gastinstitut oder andere Förderprojekte abgedeckt ist.

Die gastgebende Institution erhält eine üppige Verwaltungspauschale in Höhe von 15 Prozent aus dem Preisgeld – immerhin bis zu 50.000 Euro pro Jahr. Diese kann für Infrastruktur mit Forschungsbezug oder aber auch zur Finanzierung eines „Wohlfühlpakets“ mit Maßnahmen zur Integration von Preisträgerin oder Preisträger samt Partner oder Partnerin eingesetzt werden. Aus den FAQs erfährt man, dass auch die Kosten für das dienstliche Mobiltelefon, Besuche in- und ausländischer Wissenschaftler, Betriebsausflüge der Nachwuchsgruppe oder die gruppeneigene Teeküche aus Stiftungsmitteln beglichen werden können. Der Rest bleibt für die Forschung, um zum Beispiel Doktoranden oder technische Angestellte zu entlohnen.

Ob das Programm jedoch auch zukünftig in der jetzigen Form beziehungsweise überhaupt weiterläuft, ist leider momentan unklar. Auf den Seiten der Stiftung heißt es dazu: „Im Zuge einer derzeit stattfindenden Strategiediskussion wird die Ausschreibung des Sofja-Kovalevskaja-Preises geprüft. Deshalb werden zurzeit keine Bewerbungen entgegengenommen.“ Dies ist etwas verwunderlich, da das Pro-

gramm noch 2016 im Rahmen einer externen Evaluierung bezüglich der Umsetzung seiner Zielsetzung als „insgesamt sehr positiv“ eingestuft wurde.

Flexibel und individuell reagieren

Zudem wurde auch die AvH-Stiftung aktuell von der Corona-Pandemie überrollt. Momentan versucht sie, den Betrieb irgendwie aufrechtzuerhalten, auch wenn die individuelle Mobilität als zentrale Voraussetzung für Förder- und Vernetzungsaktivitäten stark eingeschränkt ist. Zahlreiche Veranstaltungen wurden abgesagt, verschoben oder laufen, falls möglich, virtuell. Das Alumni-Programm wurde ebenfalls stark eingeschränkt. So werden beispielsweise nicht abschließend evaluierte Anträge auf neue Forschungsaufenthalte an den Antragsteller zurückgegeben, bereits genehmigte Aufenthalte sollen ins nächste Jahr verschoben werden.

Betroffen ist vor allem der wissenschaftliche Nachwuchs, der im wahrsten Sinne des Wortes auf gepackten Koffern sitzt: Der letzte Vertrag schon ausgelaufen, vielleicht schon ein Apartment im Gastland angemietet, doch die Labore in der Forschungseinrichtung nur eingeschränkt nutzbar, wenn nicht gar geschlossen. Oder man hat umgekehrt den Wunsch, schnellstmöglich das Stipendium abzubrechen, um ins Heimatland zurückzukehren.

Hier versucht die Stiftung im Rahmen ihrer Möglichkeiten, individuelle und pragmatische Lösungen zu finden. So erhalten Stipendiaten weiterhin ihre monatlichen Zahlungen, auch wenn sie Ihre Aktivitäten auf das Homeoffice beschränken müssen. Weiterhin werden Stipendiaten nach Förderende auch weiter unterstützt, wenn sie ihr Gastland aufgrund von Reisebeschränkungen nicht verlassen können.

Wird das Stipendium hingegen vorzeitig abgebrochen, unterstützt die Stiftung den Ausreise- sowie gegebenenfalls noch den Folge-monat und bietet die Möglichkeit, das Stipendium nach Ende der Pandemie ohne größeren bürokratischen Aufwand fortsetzen zu können. Ebenso können Stipendiaten nach Abbruch des Aufenthaltes im Gastland ihr Stipendium in der Heimat fortsetzen – dann allerdings nur mit dem Stipendien-Grundbetrag ohne Auslandszuschlag. Anfallende Stornokosten wie für bereits gebuchte Zimmer können vorzugsweise bei Stipendiaten aus Schwellen- und Entwicklungsländern sowie Postdocs ohne regelmäßiges Einkommen übernommen werden.

Die Stiftung rät allen Betroffenen, umgehend den Kontakt zum jeweiligen Betreuer in der AvH-Stiftung zu suchen, um Unterstützungsmöglichkeiten abzuklären.

Ralf Schreck

LABORJOURNAL

Einfach mal testen!

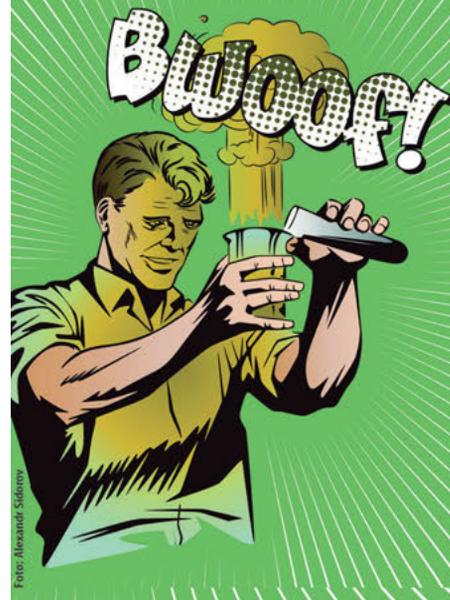


Foto: Alexander Sidman

LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



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

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

wegen der Corona-Krise fallen vermutlich die meisten für die nächsten Wochen geplanten Veranstaltungen aus oder werden verschoben. Wir haben erneut überlegt, ob wir im Serviceteil überhaupt Veranstaltungshinweise veröffentlichen sollen. Da der Ausnahmezustand bis Mitte Juni noch nicht beendet sein wird, haben wir die Vortrags- und Seminar-Ankündigungen wieder komplett weggelassen. Kongresse, Workshops und Kurse kündigen wir dagegen weiterhin an, da diese Kalender einen längeren Zeitraum abdecken.

In dieser Ausgabe veröffentlichen wir daher ein paar wenige Online-Kongresse sowie Veranstaltungen ab dem Monat September – ohne Gewähr, dass sie tatsächlich stattfinden. Bitte schauen Sie sicherheitshalber in die Veranstaltungskalender unserer Website (www.laborjournal.de, Rubrik „Termine“) – dort versuchen wir, möglichst aktuell zu bleiben.

Ihre eigenen Veranstaltungshinweise dürfen Sie weiterhin gerne an die Mail-Adresse „verlag@laborjournal.de“ schicken.



Kongresse, Tagungen, Symposia

2020

3.6.–6.6. Online
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems
 | Info: www.embo-embl-symposia.org

6.6.–9.6. Online
The European Human Genetics Conference: ESHG 2020.2 – Live in your living room | Info: <https://2020.eshg.org>

2.9. Dresden
Omnilab-Messe: Lab-Supply Dresden
 | Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html

2.9.–5.9. Ebsdorfergrund
Annual Meeting of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy | Info: www.dgmn-conference.de

4.9. Berlin
Status Quo and Future Aspects in Cancer – Technology Forum „In vitro-Diagnostics and Bioanalysis“ | Info: <https://techforum-2020.b2match.io>

7.9.–8.9. Würzburg
Symposium on Insect Timing
 | Info: <https://dzg-meeting.de/de/symposia-workshops>

7.9.–12.9. Würzburg
113th Annual Meeting of the German Zoological Society (DZG Meeting 2020) | Info: <https://dzg-meeting.de/de/home>

9.9.–10.9. Düsseldorf
BMFZ-Meeting 2020: Structural Variant Discovery
 | Info: <http://bmfz.hhu.de>

9.9.–12.9. Hannover
50th Annual Meeting of the German Society for Immunology (DGfI) and 48th Annual Meeting of the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI) | Info: www.immunology-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) & the Federation of European Physiological Societies (FEPS)
 | Info: <http://europhysiology2020.org>

12.9.–15.9. Wien (AT)
33rd Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) | Info: www.ecnp.eu

14.9.–17.9. Berlin
PhD Symposium of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)
 | Info: www.mdc-berlin.de/news/events/phd-symposium-1

14.9.–17.9. Frankfurt/M.
German Conference on Bioinformatics (GCB) | Info: <https://gcb2020.de>

14.9.–17.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Neurovascular Interface | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020

15.9.–18.9. 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 Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGfI)
 | Info: www.dgti-kongress.de

16.9.–19.9. Würzburg
54. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft / 3rd International Symposium of the CRC/Transregio Fungi-Net | Info: www.dmykg-kongress.de

16.9.–20.9. Oldenburg
Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft (DO-G)
 | Info: www.do-g.de

17.9. Braunschweig
Omnilab-Labormesse Braunschweig
 | Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html

20.9.–22.9. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Molecular Basis and Evolution of Sexual Dimorphism | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-09

20.9.–23.9. Göttingen
ProkaGENOMICS 2020 – From Small Viruses to Complex Communities
 | Info: www.prokagenomics.org

20.9.–23.9. Konstanz
German Biophysical Society Meeting of the DGfB (Deutsche Gesellschaft für Biophysik) | Info: www.uni.kn/biophys2020

22.9.–25.9. Innsbruck (AT)
115. Jahrestagung der Anatomischen Gesellschaft | Info: www.115th-innsbruck.com

23.9.–25.9. Frankfurt/M.
2nd Frankfurt Cancer Conference: From Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy | Info: www.frankfurtcancerconference.org

23.9.–25.9. Ulm
8th Annual German Stem Cell Network (GSCN) Conference | Info: www.gscn.org

24.9.–25.9. Freiburg
German Conference on Synthetic Biology (GCSB 2020) | Info: www.synthetischebiologie.org/new-events/2020/9/24/gasb-iv-conference

24.9.–26.9. Lübeck
3rd Symposium on Regulatory Autoantibodies Targeting G-Protein-Coupled Receptors (RAB Symposium 2020) | Info: www.rab-symposium.org/home

24.9.–26.9. Marburg
35. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuropsychologie | Info: www.uni-marburg.de/de/fb04/gnp2020

25.9.–27.9. Frankfurt/M.
22nd Annual Meeting of Young Active Research in Endocrinology (YARE 2020) | Info: www.yare-endo.de/jahrestagung.html

27.9.–29.9. Münster
7th International Influenza Meeting | Info: www.medizin.uni-muenster.de/fluresearchnet/events

28.9.–30.9. Wien (AT)
Genetics of Adaptation: From Single Loci to Polygenic Traits – 25th Graduate Meeting Evolutionary Biology of the German Zoological Society (DZG) | Info: www.dzg-ev.de/fachgruppen/evolutionsbiologie/aktuelles

28.9.–2.10. Leipzig
Jahrestagung 2020 der Deutschen Gesellschaft für Limnologie (DGL) | Info: www.ufz.de/dgl2020

30.9. Münster
Omnilab-Messe: Lab-Supply Münster | Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html

30.9.–2.10. Berlin
30th Annual Conference of the German Society for Cytometry (DGfZ) | Info: www.dgfz.org

30.9.–3.10. Heidelberg
EMBL Conference: Molecular Mechanisms in Evolution and Ecology | Info: www.embl.de/training/events/2020

1.10. Berlin
Job Vector Career Day – Karriere-messe für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | Info: www.jobvector.de/karrieremesse

1.10.–2.10. Tübingen
Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2020 | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2020

1.10.–2.10. Würzburg
Microbiology 2020 – Single Cell, Microbiome and Host | Info: www.helmholtz-hiri.de/en/news-events/events/detail/events/microbiology-2020-single-cell-microbiome-host

2.10.–6.10. Seon
11th International Kloster Seon Meeting on Angiogenesis and 5th Young Investigators Meeting | Info: www.vwfb.de

5.10.–7.10. Berlin
11th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair / 18th International Conference on Brain Edema and Cellular Injury | Info: www.neurorepair-symposium.de

5.10.–9.10. Hannover
9th International Conference on Functional-Structural Plant Models (FSPM2020): Toward Computable Plants | Info: www.fspm2020.net

6.10.–9.10. Köln
Cilia 2020 – European Cilia Conference | Info: www.cilia2020.org

7.10.–8.10. Lausanne (CH)
ILMAC Lausanne, Fachmesse für Prozess- und Labortechnologie | Info: www.ilmac.ch/de-CH/lausanne/uebersicht.aspx

7.10.–10.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-10

9.10.–10.10. Augsburg
20. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) | Info: www.aal-tagung.de

9.10.–10.10. Freiburg
Symposium: Neuronal Representation – From Synapses and Microcircuits to Behaviour | Info: <https://symposium-neurorep-2020.de>

13.10.–14.10. Berlin
Biochip Berlin: International Forum on Biochips and Biochip Solutions (Exhibition and Conference) | Info: <https://biochip-berlin.de>

13.10.–14.10. Heidelberg
EMBO | EMBL | HHMI Conference: Gender Roles and their Impact in Academia | Info: www.embl.de/training/events/2020/GRA20-01

14.10.–16.10. Berlin
Zoonoses 2020: International Symposium on Zoonoses Research | Info: www.zoonosen.net

15.10.–16.10. Mannheim
Laboratoriumsmedizin begleitet Leben – 17. Jahrestagung der DGKL und 4. Fachtagung für Biomedizinische Analytiker/-innen des DVTA | Info: <https://laboratoriumsmedizin2020.de>

19.10.–22.10. München
analytica 2020 – 27. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und analytica Conference | Info: www.analytica.de

21.10.–24.10. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-11

22.10.–25.10. Bonn
RNA Biochemistry Meeting 2020 and Workshop RNA Tertiary Structure | Info: www.rna-biochemistry.de/wp/meeting-2020

28.10. Hamburg
Omnilab-Messe: Lab-Supply Hamburg | Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html

2.11.–4.11. Weimar
24th Meeting on Signal Transduction | Info: <https://sigtrans.de/meeting>



Gemeinsame Jahrestagung

50. Jahrestagung der
Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)
 und 48. Jahrestagung der
**Österreichischen Gesellschaft für Allergologie
 und Immunologie (ÖGAI)**

Herrenhausen, Hannover

Schönbrunn, Vienna

MHH

09.–12. September 2020
 Medizinische Hochschule Hannover

4.11.–5.11. Heidelberg
EMBL Science and Society Conference: Our House is Burning – Scientific and Societal Responses to Mass Extinction | Info: www.embl.de/training/events/2020/SNS20-01

5.11. Frankfurt/M.
Clean Meat: Synthetisches Fleisch – Realistisch oder ein Traum? (Dechema-Kolloq.) | Info: https://dechema.de/Kolloquium_Lebensmittel_2020.html

5.11.–6.11. Wien (AT)
18th Annual PhD Programme Symposium of the Vienna BioCenter (VBC) | Info: www.training.vbc.ac.at/phd-programme/vbc-student-symposium

8.11.–11.11. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2020/EES20-12

10.11.–11.11. Leipzig
Leipzig Immune ONcology Conference (LION) | Info: www.lion-conference.com

13.11.–15.11. Karlsruhe
Nationales Science-on-Stage-Festival | Info: www.science-on-stage.de/festival2020

15.11.–28.11. Heidelberg
EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology | Info: www.embl.de/training/events/2020/OMX20-01

16.11.–19.11. Düsseldorf
Medica 2020 | Info: www.medica.de

20.11. Düsseldorf
Job Vector Career Day – Karriere-messe für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | Info: www.jobvector.de/karrieremesse

24.12.–25.12. Wien (AT)
14. International Conference on Computational Cell Biology (ICC-CB 2020) | Info: <https://waset.org/computational-cell-biology-conference-in-december-2020-in-vienna>

Workshops

2020

2.9.–4.9. Wien (AT)
Proteomics Workshop | Info: <http://seminars.viennabiocenter.org/seminars.php?display=seminar/3527>

2.9.–5.9. Heidelberg
EMBL Workshop: Chemical Biology 2020 | Info: www.embl.de/training/events/2020/CHB20-01

8.9. Würzburg
Workshop on Text Mining and Semantic Search on Biodiversity Literature with BIOfid | Info: <https://dzg-meeting.de/de/symposia-workshops>

13.9.–17.9. Berlin
28th International Complement Workshop: Bring Complement back to its Roots to Paul Ehrlich | Info: www.icw2020.de

13.9.–18.9. Seefeld (AT)
EMBO Workshop: Modularity of Signalling Proteins and Networks | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-signaling-proteins>

14.9.–18.9. Düsseldorf
Cyano2020 Summer School | Info: www.synmikrobiologie.hhu.de/cyano2020.html

16.9.–18.9. Berlin
26th International Workshop on Single Molecule Spectroscopy and Super-Resolution Microscopy in the Life Sciences | Info: www.picoquant.com/events/detail/single-molecule-workshop

16.9.–19.9. Berlin
The GLA Lab 4.0 Summer School – Get your Laboratory Ready for the Future | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4

21.9.–22.9. Freiburg
Qualitative Evidenzsynthesen – GRADE-CERQual-Workshop des Instituts für Evidenz in der Medizin | Info: www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin/workshops.html

22.9.–25.9. Martinsried
EMBO Workshop: The Inflammation – The Next Frontier | Info: <https://meetings.embo.org/event>

29.9.–30.9. Kaiserslautern
Novel Insights into Pyrrolizidine Alkaloid Toxicity and Implications for Risk Assessment | Info: <https://www.chemie.uni-kl.de/ag-fahrer/pa-workshop>

30.9.–2.10. Bad Salzschlirf
19th Workshop of the Study Group “Immunobiology of Viral Infections” of the Society for Virology (GFV) | Info: <https://immunviro.g-f-v.org>

4.10.–9.10. Merseburg
Current Concepts in Immunology – 12th Autumn School of the German Society for Immunology (DGfI) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/autumn-school>

28.10.–30.10. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Digital Life Sciences – Workshops zu den Grundlagen der Bioinformatik und zum Labor 4.0 | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/Seminar-Digitale-Life-Sciences

28.10.–31.10. Heidelberg
EMBL Workshop: Neuroepigenetics – From Cells to Behaviour and Disease | Info: www.embl.de/training/events/2020/NEG20-01

6.12.–8.12. Heidelberg
EMBO Workshop: In situ Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling | Info: www.embl.de/training/events/2020/ISS20-01

2021

28.4.–30.4. Heidelberg
EMBL Workshop: The Epitranscriptome | Info: www.embl.de/training/events/2020/ETC20-01

12.9.–15.9. Berlin
EMBO Workshop: Molecular and Cell Biology of Septins | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-septins>

27.10.–30.10. Heidelberg
EMBL Workshop: Microglia 2021 | Info: www.embl.de/training/events/2020/GLI20-01



DEUTSCHER KONGRESS FÜR LABORATORIUMSMEDIZIN 2020

»LABORATORIUMSMEDIZIN BEGLEITET LEBEN«

17. Jahrestagung der DGKL e.V. und 4. Fachtagung für Biomedizinische Analytiker/-innen des DVTA e.V.

15.–16. Oktober 2020
 CC Rosengarten, Mannheim

Tagungspräsidium:
 Prof. Dr. med. M. Nauck
 Christiane Maschek M.A.

Abstract-
 einreichung
 bis 15.06.2020



www.laboratoriumsmedizin2020.de



**Ok,
ich
gebe
Dir
den
Code!**

Hol' ihn Dir,

den Code auf dem Shirt.

Mit Shirt für nur 15,- € inkl. MwSt. und Versand.

Nur bei uns

im **LABOR**JOURNAL-Shop

www.laborjournal.de/rubric/shop



Fortbildungen, Kurse 2020

BIOCHEMIE

7.9.–14.9. Hamburg
EMBO Practical Course: Membrane Protein Expression, Purification and Characterization | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-mpepc2>

9.9.–11.9. Heidelberg
Promocell Academy: Enzymatische Analysen und Enzymkinetik | Info: www.promocell-academy.com

12.10.–13.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs SDS-PAGE | Info: www.promocell-academy.com

21.10. München
Klinkner-Seminar: Proteomics – Von der Probenvorbereitung bis zur Datenanalyse | Info: www.klinkner.de

MIKROBIOLOGIE

14.9.–16.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Mikrobiologie und Einführung in die Qualitätskontrolle | Info: www.promocell-academy.com

19.10.–22.10. München
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

IMMUNOLOGIE

14.9.–15.9. München
Lab-Acad.-Grundkurs: Immunfluoreszenz | Info: www.lab-academy.de

17.9.–18.9. München
Lab-Academy-Vertiefungskurs: ELISA | Info: www.lab-academy.de

29.9.–30.9. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Basiskurs | Info: www.promocell-academy.com

5.10.–7.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Aufbaukurs | Info: www.promocell-academy.com

12.10.–13.10. Heidelberg
Promocell Academy: ELISA Troubleshooting | Info: www.promocell-academy.com

IN SILICO

21.9.–24.9. Berlin
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

28.9.–2.10. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2020/DAT20-01/index.html

30.9.–1.10. Saarbrücken
Klinkner-Seminar: Datenmanagement in Datenbanken | Info: www.klinkner.de

3.10.–9.10. Heidelberg
EMBO Practical Course: Advanced Methods in Bioimage Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2020/BIA20-01

8.10.–9.10. Frankfurt/M.
Dechema-Weiterbildung: Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik | Info: <https://dechema-dfi.de/MultivariateDatenanalyse.html>

14.10.–16.10. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

20.10.–22.10. Heidelberg
EMBL Course: Computing Skills For Reproducible Research: Software Carpentry | Info: www.embl.de/training/events/2020/SWC20-01

PCR

23.9.–25.9. Heidelberg
Promocell Academy: PCR und qPCR in der Lebensmittelanalytik | Info: www.promocell-academy.com

12.10.–13.10. München
Lab-Academy-Basiskurs: Realtime-PCR | Info: www.lab-academy.de

14.10.–16.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Real Time PCR | Info: www.promocell-academy.com

PCR

19.10.–21.10. Heidelberg
Promocell Academy: Real Time PCR Aufbaukurs Genexpressionsanalyse | Info: www.promocell-academy.com

22.10. München
Klinkner-Seminar (Analytica Special): Best practices for quantitative real-time PCR (qPCR) | Info: www.klinkner.de

MOLEKULARBIOLOGIE

1.9.–3.9. München
Lab-Academy-Basiskurs: Molekularbiologie | Info: www.lab-academy.de

1.9.–4.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie | Info: www.promocell-academy.com

4.9.–5.9. München
Lab-Academy-Grundkurs: Sequenzauklärung und Sequenzanalyse | Info: www.lab-academy.de

14.9.–19.9. Heidelberg
EMBL Course: Liquid Biopsies | Info: www.embl.de/training/events/2020

27.9.–2.10. Heidelberg
EMBL Course: Genome Engineering: CRISPR/Cas | Info: www.embl.de/training/events/2020/GEE20-01

5.10.–6.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Next-Generation-Sequencing und Einzelmolekül-Sequenzierung | Info: www.lab-academy.de

8.10.–9.10. München
Lab-Academy-Grundkurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

8.10.–9.10. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

12.10.–15.10. Heidelberg
EMBL Course: FFPE/cfDNA NGS Library Prep for Genome and Methylome Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2020/DNA20-01

BIOTECHNOLOGIE

2.9.–5.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Biotech and Pharma Summer School – From Target to Market | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma

KARRIERE

3.9. Bonn
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

17.9.–18.9. Mannheim
DHV-Workshop: Praxistraining für Berufungsverhandlungen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

2.10. Berlin
DHV-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

2.10. Bonn
DHV-Seminar: Ausgründungen von öffentlichen Wissenschaftseinrichtungen (Spin-offs) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

7.10. Bonn
DHV-Workshop: Forschungsförderung strategisch nutzen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

20.10. Bonn
DHV-Seminar: Berufungspraxis aktuell | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.10.–23.10. Bonn
DHV-Workshop: Potentiale nutzen! – für Natur- und Ingenieurwissenschaftenlerinnen und Medizinerinnen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.10.–23.10. Bonn
DHV-Workshop: Rhetorik in der Lehre | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

NEUROBIOLOGIE

21.9.–25.9. Magdeburg
NWG-Methodenkurs: Imaging and Optical Stimulation Techniques in Neuroscience |
 Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2020

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

14.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs |
 Info: www.lifescience-akademie.de

14.9.–15.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der HPLC und der Massenspektrometrie | Info: www.lifescience-akademie.de

14.9.–16.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs, Grundlagen der Massenspektrometrie und moderne Anwendungen |
 Info: www.lifescience-akademie.de

15.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie |
 Info: www.lifescience-akademie.de

16.9. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender |
 Info: www.lifescience-akademie.de

21.10. München
Klinkner-Seminar (Analytica Special): Laborautomation für die Massenspektrometrie |
 Info: www.klinkner.de

LABOR-MANAGEMENT

24.6.–25.6. Online
Klinkner-Webinar: LIMS- und IT-Projekte planen | Info: www.klinkner.de

1.9.–4.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

2.9.–4.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists |
 Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

LABOR-MANAGEMENT

7.9.–9.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Female Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

8.9. Berlin
DHV-Workshop: Stressmanagement |
 Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.9.–16.9. Freising
Klinkner-Seminar: Datenintegrität im analytischen GxP-Labor |
 Info: www.klinkner.de

15.9.–17.9. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-pd-2020>

16.9.–19.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Lab 4.0 Summer School – Get Your Laboratory Ready for the Future |
 Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/Seminar-Lab4

28.9.–29.9. Saarbrücken
Klinkner-Seminar: Der Weg zur agilen und digitalisierten Organisation – Kompetenzen und Methoden |
 Info: www.klinkner.de

29.9.–1.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/tr-pm-2020>

6.10. Freiburg
Nachhaltigkeit im Labor – Forschungs- und Laborprozesse nachhaltig gestalten | Info: <http://niub-nachhaltigkeitsberatung.de>

6.10.–9.10. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

19.10. München
Klinkner-Seminar: Trends im LIMS-Umfeld | Info: www.klinkner.de

26.10. Berlin
DHV-Workshop: Projektmanagement an der Hochschule | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

ZELLEN UND GEWEBE

2.9.–3.9. Heidelberg
Promocell Academy: Zellviabilitäts-, Proliferations- und Toxizitätstests |
 Info: www.promocell-academy.com

8.9.–11.9. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur |
 Info: www.promocell-academy.com

14.9.–16.9. Heidelberg
Promocell Academy: Qualitätsmanagement in der Zellkultur |
 Info: www.promocell-academy.com

14.9.–16.9. München
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur |
 Info: www.lab-academy.de

17.9.–18.9. Heidelberg
Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle |
 Info: www.promocell-academy.com

21.9.–22.9. Heidelberg
Promocell Academy: Durchflusszytometrie |
 Info: www.promocell-academy.com

23.9.–25.9. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting |
 Info: www.promocell-academy.com

29.9.–30.9. Heidelberg
Promocell Academy: Immunzytochemie und fluoreszente Lebendzellmarker in Zellkulturen |
 Info: www.promocell-academy.com

6.10.–7.10. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Primärzellkultur |
 Info: www.promocell-academy.com

ZELLEN UND GEWEBE

8.10.–9.10. Heidelberg
Promocell Academy: Primärkultur aus Tumorgewebe |
 Info: www.promocell-academy.com

19.10.–22.10. Heidelberg
Promocell Academy: Zellkultur unter GMP |
 Info: www.promocell-academy.com

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

3.9. Lahr
Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren |
 Info: www.klinkner.de

6.9.–7.9. Münster
1st International Monasterium Laboratory Training Course: Skin Inflammation and Inflammatory Skin Disease | Info: www.monasteriumlab.com/news

14.9. Bonn
DHV-Seminar: Fundraising für Hochschulen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

8.10.–9.10. München
Lab-Academy-Basiskurs: Validierung bioanalytischer Methoden |
 Info: www.lab-academy.de

20.10. München
Klinkner-Seminar (Analytica Special): Validierung, Verifizierung und Messunsicherheit – Grundlagen |
 Info: www.klinkner.de

20.10. München
Klinkner-Seminar (Analytica Special): Die Pipette als Handwerkszeug im Labor | Info: www.klinkner.de

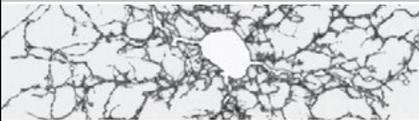
Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Veranstaltungen“. Kurze Terminhinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen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

LABORJOURNAL, LJ-Verlag, Merzhauser Straße 177,
 79100 Freiburg, E-Mail: verlag@laborjournal.de

Stellenanzeigen



FMI
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research




INTERNATIONAL PhD PROGRAM

IN BASEL, SWITZERLAND

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. Our research focuses on epigenetics, quantitative biology and neurobiology. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease.

Application information:
www.fmi.ch/phd

Application deadline:
May 25, 2020

Next deadline:
November 15, 2020

> Epigenetics
 > Neurobiology
 > Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research






© realgrün Landschaftsarchitekten

International PhD Program in Biomedicine

The University of Tübingen, Germany, has an open call for **fully funded PhD student positions**. We are looking for highly motivated graduates holding a Master's degree to join our recently funded DFG Research Training Group

cGMP: From Bedside to Bench (GRK 2381)

aiming to gain critical new insights into cGMP's role in cancer, cardiovascular diseases, and neurological disorders.

We offer an exceptional research and educational environment:

- **Multidisciplinary projects** covering biochemistry, biophysics, cell signaling, neurobiology, pharmacology, physiology
- **State-of-the-art technologies** including transgenic mouse models and advanced bio-imaging
- **Structured qualification program** with workshops, summer schools, soft skill courses, conferences, optional internships in the pharmaceutical industry
- **Strong international networking** including internships in Boston (e.g. at Harvard Medical School)

How to Apply:
<https://uni-tuebingen.de/en/141767>

Application Deadline:
July 15, 2020¹



¹ Disabled candidates will be given preference over other equally qualified applicants. The University seeks to raise the number of women in research and teaching and urges qualified women to apply.

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 (ab 65 mm Höhe) inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfrage erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(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.

**SPITZE IN DER MEDIZIN.
MENSCHLICH IN DER BEGEGNUNG.**



Das Universitätsklinikum Regensburg dient der Forschung, Lehre und Krankenversorgung.

Wir sind Top-Arbeitgeber für 4.900 Mitarbeiter und medizinischer Höchstversorger für ganz Ostbayern. Wir bieten Spitzenmedizin und sind dafür in allen Bereichen personell wie auch technisch ausgestattet. Wir stehen für die optimale medizinische und pflegerische Versorgung unserer Patienten und ein wertschätzendes Miteinander im Team.

Die Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III sucht
zum nächstmöglichen Zeitpunkt einen

TECHNISCHEN ASSISTENTEN (M/W/D) (BTA, MTA, MTLA, CTA)

in Vollzeit (38,5 Stunden/Woche), vorerst befristet für zwei Jahre

Hauptaufgaben

- Selbstständige Durchführung von Experimenten
- Erfahrung mit angewandten Methoden der Mikrobiologie, bspw. Zellkultivierung, Real-Time PCR, Westernblot, ELISA und FACS
- Labororganisation mit Bestellung von Reagenzien
- Züchten von Mauslinien
- Methodisches Einlernen medizinischer Doktoranden

Anforderungen

- Abgeschlossene Berufsausbildung als BTA, MTA, CTA (m/w/d)
- Abgeschlossene Lehre als Tierpfleger (m/w/d) ist wünschenswert
- Bereitschaft und gute Sachkenntnisse zur tierexperimentellen Arbeit mit Mäusen (Genotypisierung, Tumormodelle, Stammzelltransplantationen, Gewinnung von Milz und Knochenmarkszellen)
- Methodische Vorerfahrung in Zellkultur und Molekularbiologie ist wünschenswert
- Präzise Arbeitsweise und Organisationstalent

Wir bieten

- Eine abwechslungsreiche und anspruchsvolle Aufgabe im dynamischen Umfeld von Medizin und Wissenschaft
- Flexible Arbeitszeiten zur Vereinbarkeit von Familie und Beruf
- Unterstützung bei der Wohnungssuche, Jobticket, kostenlose Parkplätze, Kinderbetreuung u.v.m.

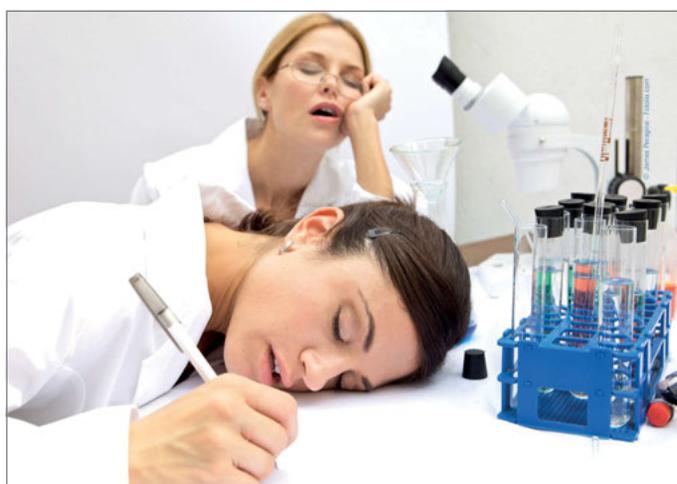
Die Vergütung erfolgt nach TV-L. Schwerbehinderte werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt eingestellt. Bitte weisen Sie auf eine vorliegende Schwerbehinderung in der Bewerbung hin.

Wir freuen uns auf Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen mit den üblichen Unterlagen sowie zwei Empfehlungsschreiben unter Angabe der Referenz-Nr. 2020 / TA 10 über unser Online-Portal bis zum 30.06.2020.

Unser Online-Portal mit den aktuellen Stellenausschreibungen finden Sie unter:
www.ukrjobs.de/stellen

Universitätsklinikum Regensburg
Klinik u. Poliklinik für Innere Medizin III
Prof. Dr. H. Poeck
93042 Regensburg

Weitere Informationen zur Stelle
Prof. Dr. Hendrik Poeck
T: 0941 944-5570
www.ukr.de/jobs



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 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.

**SPITZE IN DER MEDIZIN.
MENSCHLICH IN DER BEGEGNUNG.**



Das Universitätsklinikum Regensburg dient der Forschung, Lehre und Krankenversorgung.

Wir sind Top-Arbeitgeber für 4.900 Mitarbeiter und medizinischer Höchstversorger für ganz Ostbayern. Wir bieten Spitzenmedizin und sind dafür in allen Bereichen personell wie auch technisch ausgestattet. Wir stehen für die optimale medizinische und pflegerische Versorgung unserer Patienten und ein wertschätzendes Miteinander im Team.

**The Clinic and Polyclinic, Department of Internal Medicine III
(Haematology and Internal Oncology) (Director: Prof. Dr. Wolfgang Herr)**
invites applications for

POSTDOCTORAL SCIENTISTS (M/F/X) IN CANCER IMMUNOLOGY

PhD, MD, pharmacist, veterinarian or equivalent
for a full-time postdoc position for one year with the possibility of extension
for two more years

We are offering an exciting scientific position in the field of cancer immunology / cancer therapy resistance in a highly clinically relevant research area. The focus of the group "Immune Regulation in cancer and stem cell transplantation" (Head: Prof. Dr. med. Hendrik Poeck) is to explore the molecular mechanisms and pathways that drive cancer therapy resistance to immunotherapeutic approaches and induce tissue regeneration during genotoxic stress such as radiation therapy, chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (<https://www.translatum.tum.de/en/research-groups/immune-regulation-in-cancer-and-stem-cell-transplantation/>). The postdoc will develop a novel combinatorial approach to combine innate immune agonists with cellular therapies (CAR T/NK cells) against cancer and analyse the influence of the microbiome in this context.

The new research group is embedded in the RCI – Regensburg Center for Interventional Immunology (foundation under public law), a novel biomedical research center focusing on translational immunology in the fields of cancer immunotherapy, transplant rejection and autoimmunity. The objective of the RCI is to develop effective cellular immunotherapies in these areas.

We seek:

We are looking for competitive applicants with a doctoral degree (PhD or MD) from Germany or abroad with laboratory experience and a very good publication record. Experimental skills and knowledge in immunology, biochemistry and cell biology as well as in vivo models are desirable. The applicant will also be responsible for supervising doctoral students and should be fluent in English.

We offer:

Starting from June or July 2020, we offer a postdoc position for one year with the possibility of extension for two more years. The salary is based on the German public service scale taking into account the candidate's background and experience (TV-L). Disabled persons will be preferentially considered in case of equal qualification. Presentation costs cannot be refunded. The project will be embedded in the Collaborative Research Centre (CRC) TR221 "Modulation of graft-versus-host and graft-versus-leukemia immune responses after allogeneic stem cell transplantation" and the CRC "Microbiome signatures" sponsored by the DFG.

The application in English or German language should include an application letter, CV, high school diploma, university degree, summary of the PhD/MD thesis and two letters of recommendation or contact information of two referees.

Application deadline: 30.06.2020.

Please send your application using the reference number 2020-Postdoc_HP TR221 to Prof. Dr. Hendrik Poeck.

Universitätsklinikum Regensburg
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Prof. Dr. H. Poeck
93042 Regensburg

Further information on the position

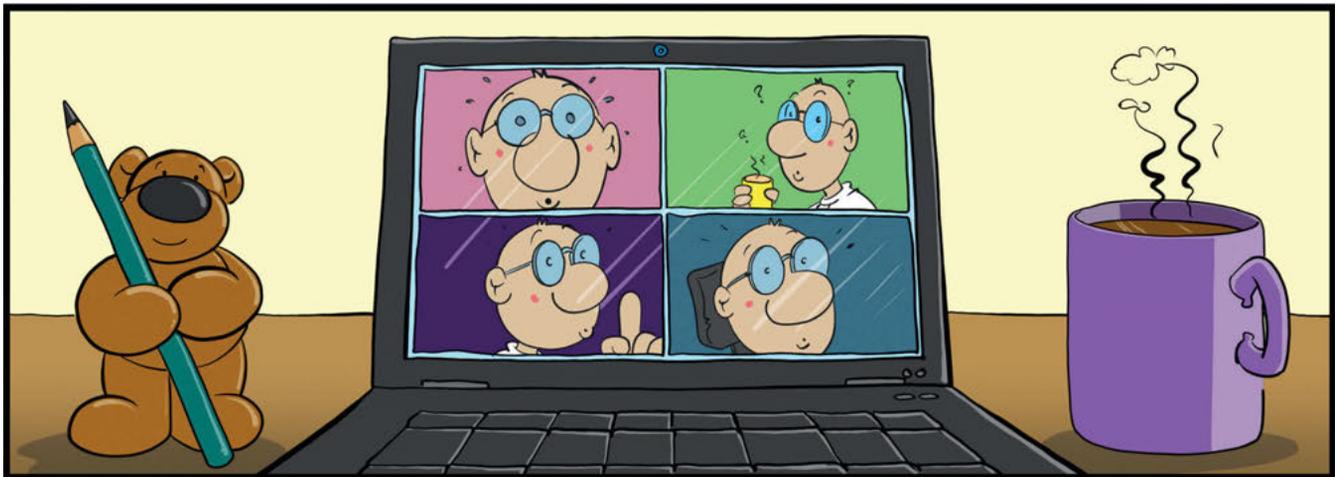
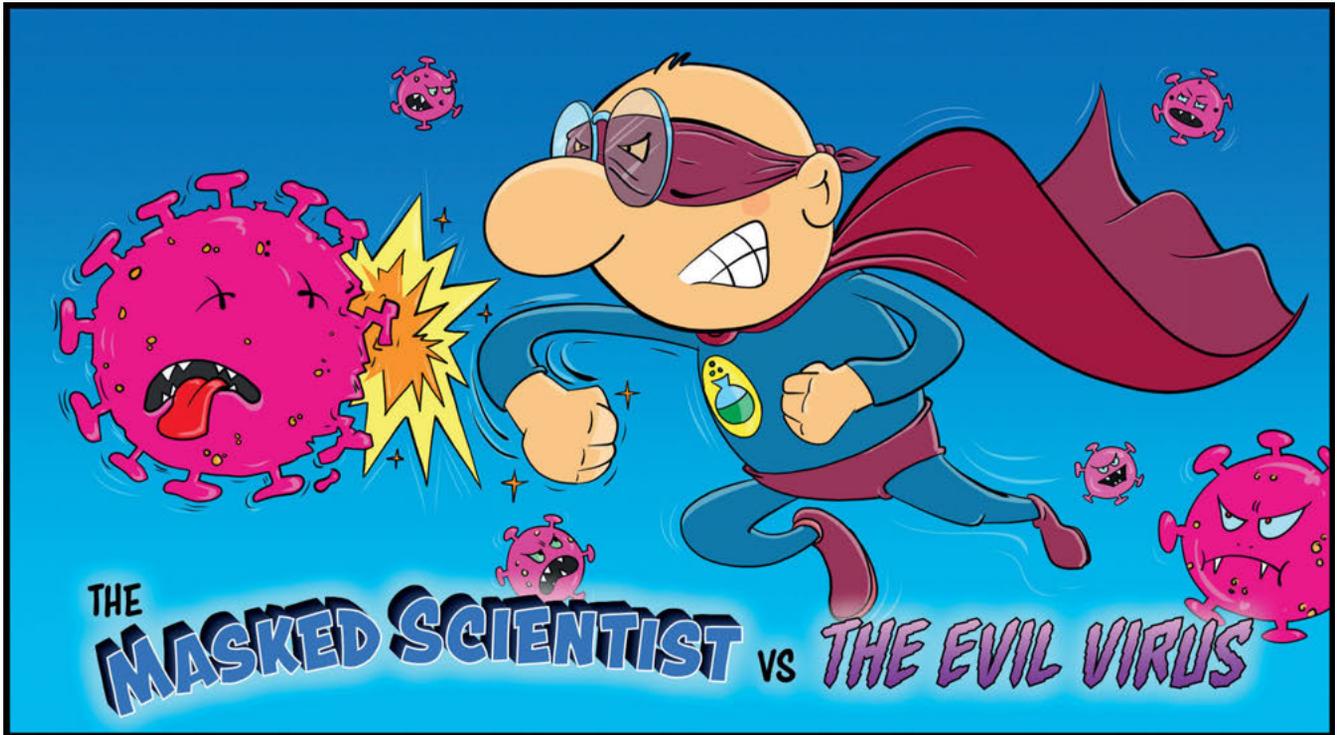
Prof. Dr. Hendrik Poeck
T: 0941 944-5570
E: hendrik.poeck@ukr.de
www.ukr.de/jobs



ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

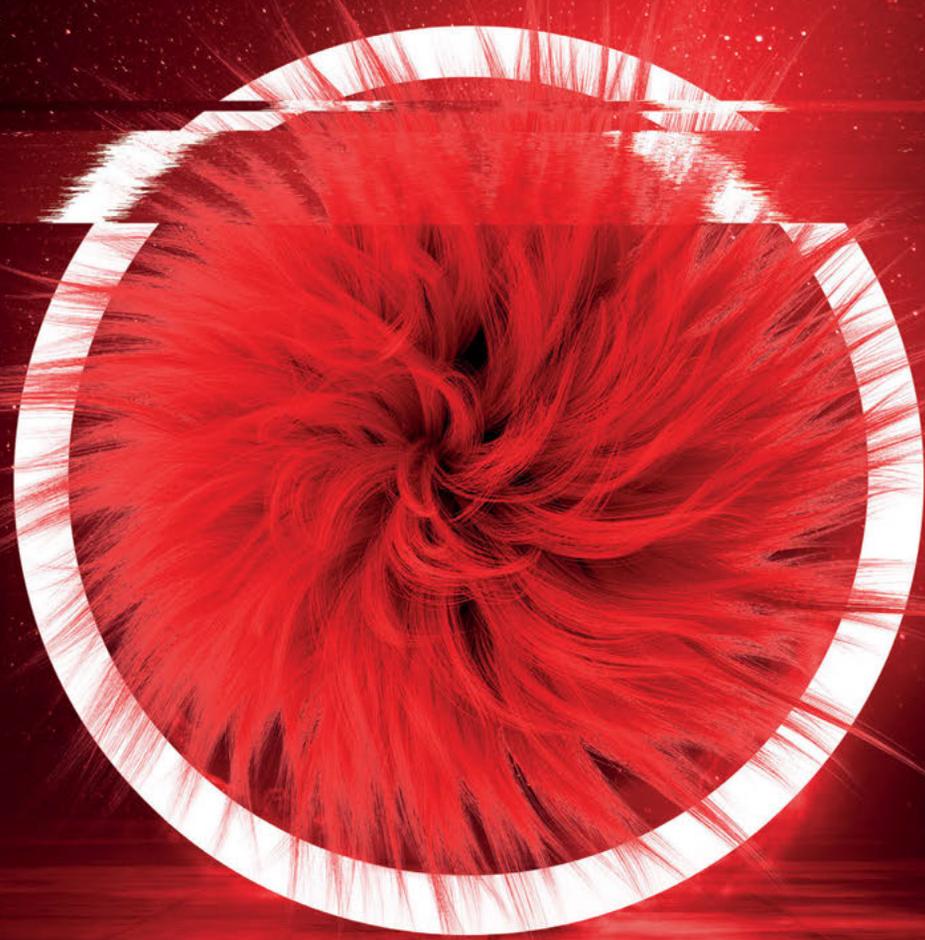
Ausgabe 6-2020 (erscheint am 9.6.2020)	22.5.2020
Ausgabe 7/8-2020 (erscheint am 8.7.2020)	24.6.2020
Ausgabe 9-2020 (erscheint am 1.9.2020)	17.8.2020
Ausgabe 10-2020 (erscheint am 13.10.2020)	28.9.2020

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“).



Neugier

Wir öffnen **neue Welten**



Mit **über 140 Jahren Erfahrung** sind wir Ihr verlässlicher Partner, um täglich Neues zu entdecken.

carloth.de

Unsere Mission:
Ihre Vision.



It's a matter of expression.

Proteinexpression mit NEBExpress™ Produkten

Seit über 40 Jahren entwickeln und nutzen wir bei New England Biolabs rekombinante Proteintechnologien für unsere eigene Forschung & Produktion. Verwenden daher auch Sie NEBExpress Produkte für Ihre Expressions- und Aufreinigungsansätze. Von einer Auswahl verschiedener zuverlässiger Expressionssysteme, über optimierte kompetente *E. coli* Stämme bis hin zur Aufreinigung und Proteinanalyse finden Sie bei uns elegante Lösungsansätze. Erhalten Sie mit jedem Produkt Zugang zum umfassenden Expertenwissen unserer Wissenschaftler. Und eines ist gewiss: NEBExpress Produkte werden strengstens auf Qualität und Performance kontrolliert, damit Sie und wir selbst optimal und zuverlässig arbeiten können!

NEB bietet verschiedene Systeme und Workflows für alle Stufen der Proteinexpression.

Expression in Wirtszellen:



Zellfrei:



Lernen Sie mehr über alle NEBExpress Produkte und kostenfreie Testmuster unter:
www.neb-online.de/NEBExpress