

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin und Biowissenschaften 10/2020

**Corona-
Kontroverse**



**Testen,
testen,
testen?**

TIEFSEEFISCHE
Immunbiologie
auf den Kopf gestellt

GENDER GAP
beim Publizieren:
Er prahlt, sie schweigt

GRANDIOSE BILDER
Lichtscheiben-
Mikroskopie

HIDDEN HEROES.



IVD



MD



MD



IVD



IVD

For over 115 years, laboratory equipment from HETTICH has been used for research and diagnostics in the fight against global pandemics and the development of new vaccines. Reliable, safe and fully compliant with all new directives – for healthy patients and a healthy society. Today, as always, we are there for you.



Bild: Adobe Stock/Andrey Popov; bearbeitet von KH

Wie Herr Häberle die Bildung rettet

Irgendwann im Frühjahr, nach einigen Wochen Lockdown, hat's ihm dann gereicht, dem Hausmeister. Seit Wochen sitzen die Blagen zu Hause rum, und die Oma versucht, ihnen tatsächlich Mathe beizubringen. „Das Hypothesenquadrat ist gleich der Summe der Katheterquadrate.“ Die Oma sieht nicht mehr so richtig mit ihrer alten Brille, aber der Optiker hat sein Geschäft natürlich dicht gemacht. So wie alle.

Wie soll man das aushalten in der kleinen Wohnung? Seine Frau hat im Keller ihr Homeoffice und die Oma versucht, die drei Kinder im Zaum zu halten. Und er, Herr Häberle? Er schaut, dass er da rauskommt. Er zieht seinen grauen Kittel an und schnappt sich seinen Werkzeugkasten. Er durchstreift seine verwaiste Schule, seinen geliebten Arbeitsplatz, schaut hier und prüft da. Hier ein kaputter Lichtschalter, dort ein tropfender Wasserhahn. Der Rasen neben dem Schulhof bekommt einen Schnitt. So schön war der Rasen noch nie. Wie mit der Schere geschnitten. Kein Kaugummipapier, keine Zigarettenkippen, keine Getränkedosen. Keine Schüler – kein Müll. Aber eben auch keine Arbeit, keine Aufgabe, kein Leben. Jetzt fehlen sie ihm, die kleinen Störenfriede, die pubertierenden Möchtegern-Gangster, ja und auch die heimlich rauchenden Lehrer.

Seit Tagen grübelt er: Wie kommen wir da wieder raus? Wie kriege ich die Kinder wieder in die Schule? Meine und alle anderen. Und zwar so, dass sie nicht nach ein paar Tagen wieder vor der Tür stehen. Er setzt sich in ein Klassenzimmer, ans Lehrerpult. Das macht er oft, nach dem Schulschluss. Am besten noch bevor die Reinigungskräfte kommen. Er schließt die Augen. Dann ist er für einige Sekunden wieder Kind. Es riecht nach Bleistiften, Kreide und Tinte. Nach Radier- und Kaugummi. Und dann hört er für ein paar Se-

kunden das Stimmengewirr der Mitschüler und die um Ruhe bittenden Lehrer. So soll's wieder sein.

Wenn wir hier wieder dreißig Kinder reinstecken, ist bestimmt eines dabei, dass Corona hat. Wenn nicht jetzt gleich, dann spätestens im Winter. Das kann man gar nicht richtig verhindern. Vor allem, weil Kinder ja nicht so doll krank davon werden. Und wie stecken sie sich gegenseitig an? Erst waren es Tröpfchen, jetzt das Aerosol. Erst hieß es Spuckschutz, Händewaschen, keine Masken. Jetzt heißt es Masken und Lüften.

Händewaschen bleibt.

Wir brauchen ein Hygienekonzept! Das jedenfalls sagte Rektor Dr. Scheinhuber, bevor er vom Homeoffice aufbrach und in die großen Schulferien verschwand. Seither hat Häberle nichts mehr davon gehört. In der Zeitung steht etwas von regelmäßigem Lüften, zeitversetztem Unterricht und von Einbahnstraßen-Verkehr im Schulgebäude.

Also das mit dem Lüften können wir gleich mal vergessen. In den oberen Stockwerken gehen die Fenster gar nicht ganz auf. Wahrscheinlich, damit kein Kind rausspringt. Und wenn 600 Kinder auf dem Schulhof zusammenkommen, versuchen Sie mal die Maskenpflicht durchzusetzen. Und im Schulbus? Oh Gott, oh Gott! So wird das nix.

Aber Häberle ist ein Tüftler. Er beginnt, einen Plan zu entwerfen. Vier Tage lang sitzt er jeden Tag in „seinem“ Klassenzimmer und tüftelt und grübelt und zeichnet und radiert. Am fünften Tag fällt ihm keine Verbesserung mehr ein. Zufrieden lehnt er sich zurück und geht mit seinem Hygienekonzept den Schulalltag von morgens bis nachmittags im Geiste durch. Könnte klappen.

600 Schüler, 20 Klassen werden in vier Gruppen zu fünf Klassen aufgeteilt. Die Schu-

le hat vier Eingänge. Jede Gruppe geht und kommt nur durch ihren Eingang. Und sie kommen und gehen zeitversetzt. Sie erscheinen morgens zwischen acht und neun Uhr. Innerhalb ihrer Gruppe kommen die Klassen mit zehn Minuten Abstand. Ebenso beim Gehen zwischen 13 und 14 Uhr. Die Unterrichtsstunden sind unterschiedlich lang, sodass es drei bis vier kurze Pausen für alle gemeinsam gibt, damit die Lehrer die Klassen wechseln können. Die Schüler bleiben immer in ihren Klassen. Die große Pause findet zeitversetzt statt. Jede Klassengruppe hält sich in der Pause ausschließlich vor ihrem speziellen Eingang auf.

Die Schüler sollen möglichst nicht mit dem Bus kommen. Geht das bei vielen nicht, müssen halt mehr Busse eingesetzt werden. Wir haben ja viel Wumms (Euro) und außerdem unterstützen wir damit die notleidenden Busunternehmen.

Und dann ist da ja noch das Lüftungsproblem. Die Fenster. Zwei Fenster müssen dran glauben. Eins ganz vorne, eins ganz hinten. Häberle hängt sie aus und ersetzt sie durch wasserdichte Platten. Löcher reingesägt. In eines kommt ein Lüfter, in das andere eine Befestigung für einen dieser hässlichen Alu-Schläuche. Durch den Lüfter kommt die frische Luft rein, durch den Schlauch wieder raus. Schließlich kann man ja sein Aerosol nicht einfach in den Flur blasen. Das alles sieht zwar schrecklich aus, aber als Häberle den Lüfter anstellt, zeichnet sich ein Lächeln auf sein Gesicht. Ein leichter Luftzug lässt seine Hosenbeine ein ganz klein wenig flattern. Seine Knöchel werden merklich kühl.

Was wohl Rektor Dr. Scheinhuber dazu sagt, wenn er aus dem Urlaub kommt? Der ist bestimmt begeistert.

Epilog: Ende September waren 50.000 Schüler wieder in Quarantäne.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Schnauzer-Frösche“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Schlampige COVID-19-Paper
- 12 Frisch gefördert: Tumor-Therapie gegen Pankreaskarzinom / Leukämie im Visier / COVID-19-Rätsel / Das Immunsystem in die Schranken weisen

HINTERGRUND



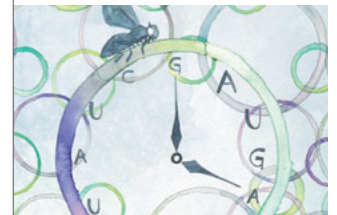
- 14 Zwischen prahlen und tiefstapeln: Der Gender Gap bei Publikationen
- 16 Im Corona-Gespräch mit Christian Drosten: „Wir werden das Virus nicht auslöschen“
- 22 Leserbrief zu SARS-CoV-2-Massentests (mit LAMP-Seq)
- 24 SARS-CoV-2-Mutationen – harmlos oder gefährlich?
- 26 Editoren im Zwielicht: Fehlerhafte Daten bleiben veröffentlicht

SERIEN



- 30 Wissenschaftsnarr (32): Der Peer Review ist tot, lang lebe der Peer Review!
- 33 Erlebnisse einer TA (138): Fremdgehen mit Jagdhundefutter
- 45 Wirkstoff des Monats (10): Dexamethason

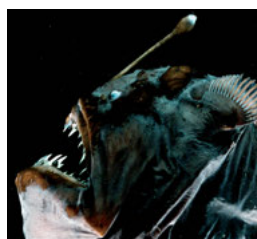
JOURNAL CLUB



- 34 Journal Club kompakt
- 35 Schöne Biologie: Verführerisch einfach
- 36 Einzigartiges Immunsystem in Freiburg: Tiefsee-Anglerfische stellen Immunbiologie auf den Kopf
- 38 Ewiges Leben in Köln: Rätsel um circRNAs gelöst
- 40 Übergewicht in Leipzig: Die überraschende Ursache für entzündetes Fettgewebe
- 42 Stichwort des Monats: Amphisomen



Frauen und Männer kommunizieren ihre Forschung auf ganz unterschiedliche Art und Weise, zeigt eine aktuelle Studie. Wie sich der Gender Gap in wissenschaftlichen Texten bemerkbar macht, woher die Unterschiede kommen und was wir dagegen tun können – lesen Sie ab Seite 14.



Tiefsee-Anglerfische sind faszinierende Tiere. Beim Liebesakt verwachsen manche Arten komplett miteinander, das Männchen wird zum Sexualparasiten. Forscher haben sich aber lange Zeit gefragt, wie die Tiere das überleben, Stichwort Selbst-/Fremderkennung. Das Rätsel ist nun gelöst. Seite 36

„ Unser Titelthema: Corona-Massentests in der Kritik

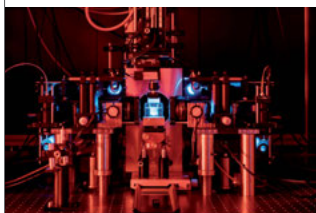
Die Ausbreitung von SARS-CoV-2 allein durch Massentestung unter Kontrolle kriegen? Der Charité-Virologe Christian Drosten zweifelt daran. Im Interview verrät er, warum die Idee in der Praxis nicht funktionieren kann und auf welche Strategie er stattdessen setzt. Mehr ab Seite 16.

WIRTSCHAFT



- 44 Wirtschafts-News
- 46 Im Gespräch mit Peter Bauer von Centogene: „Die Corona-Krise hat gute Ideen freigesetzt“
- 50 Firmenporträt: Berlin Cures (Berlin)
- 52 Produktübersicht: Elektronische Pipetten
- 67 Neue Produkte

METHODEN



- 58 **Methoden-Special:** Lichtscheiben-Mikroskopie
- 62 Tipps und Tricks: Vorsicht bei der Blutentnahme
- 64 Neulich an der Bench: NMR im Westentaschenformat

BUCH ET AL.

UNSERE GENE STEuern!

Rund ums Gen

- 68 Ganz ohne Killertomaten *Gentechnik bei Pflanzen – Chancen und Risiken.* von Frank Kempken
- 69 Große Versprechen *Wir können unsere Gene steuern! Die Chancen der Epigenetik für ein gesundes und glückliches Leben.* von Isabelle M. Mansuy, Jean-Michel Gurret und Alix Lefief-Delcourt

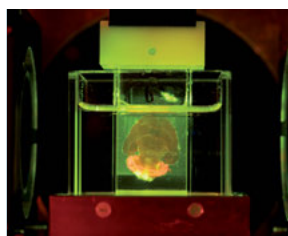
SONSTIGES



- 28 Impressum
- 43 Preisrätsel: Der Wiederzurückspritzer
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 70 Kongresse
- 72 Fortbildungen
- 73 Stellenmarkt



Die Lichtscheiben-Mikroskopie reduziert die Strahlenbelastung der Proben und liefert spektakuläre Bilder ganzer Organismen. Neue Geräte-Varianten erhöhen die Auflösung oder erleichtern Neueinsteigern den Zugang. Lohnt sich der Kauf, oder soll man ein Gerät leihen oder selber bauen? Seite 58

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

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

www.laborjournal.de

Eppendorf AG – 75 Jahre aktiv für eine bessere Welt

Eppendorf unterstützt systemrelevante Unternehmen und Institutionen im Kampf gegen das Coronavirus. Damit kommt das Unternehmen dem Auftrag seiner Gründer im Jahr seines 75. Geburtstages in besonderer Weise nach: die Lebensbedingungen der Menschen zu verbessern.

„Die von den Gründern geprägte Mission unseres Unternehmens ist heute so aktuell und relevant wie damals“, sagt Eva van Pelt, eine der beiden Vorstandsvorsitzenden der Eppendorf AG. Der Auftrag, die Lebensbedingungen der Menschen zu verbessern, verschlug eine kleine Gruppe von Technikexperten um die Unternehmensgründer Dr. Heinrich Netheler und Dr. Hans Hinz in den ersten Wochen nach dem Zweiten Weltkrieg in den Gesundheitsbereich. Sie begannen im August 1945, dringend benötigte, aber defekte medizinische Geräte und Instrumente des Universitätsklinikums Eppendorf (UKE) in Hamburg instand zu setzen. So erfolgreich, dass es schon nach kurzer Zeit zu ersten Entwicklungsaufträgen für neuartige Geräte von den medizinischen Fachbereichen des Krankenhauses kam.

Eppendorf – innovativer Pionier der Medizintechnik

Diese Neuentwicklungen von Eppendorf –beispielsweise das Reizstromgerät „Stimulator“ zur

Anregung von Muskeln und Nerven oder der Ophthalmochirurg, eine Art Vorläufer des Augenlasers zur Behandlung von Netzhautablösungen – können als Urformen moderner

„Die von den Gründern geprägte Mission von Eppendorf ist heute so aktuell und relevant wie damals.“

*Eva van Pelt,
Co-Vorstandsvorsitzende*

Medizintechnik gelten, die heute überall auf der Welt ganz selbstverständlich zum Einsatz kommen. Eva van Pelt verweist auf die bedeutenden Produktentwicklungen von Eppendorf seit seiner Gründung und lässt keinen Zweifel daran, dass sich auch in Zukunft der innovative Geist und der Wille zur technischen Weiterentwicklung in dessen Produkten wiederfinden werden. Heute allerdings nicht mehr im Bereich der Medizintechnik, sondern als global erfolgreicher Laborgeräteproduzent mit rund 4.000 Mitarbeitern auf der ganzen Welt.

„Dabei setzen wir uns in enger und vertrauensvoller Zusammenarbeit mit unseren Partnern und Kunden über die Themen der Zukunft auseinander“, ergänzt Co-Vorstandsvorsitzender Dr. Peter Fruhstorfer. Eppendorf sei getrieben von der Idee, effiziente, qualitativ hochwertige und nachhaltige Labor-

arbeit zu ermöglichen. „Konkret geht es um eine Beschleunigung der Abläufe im Labor bei gleichzeitiger Reduzierung möglicher Fehler. Und das alles soll einhergehen mit einer deutlichen Entlastung der Labormitarbeiter.“ Eine Herkulesaufgabe sei dies, so Fruhstorfer weiter, dazu brauche man die Digitalisierung, die besten Köpfe bei Eppendorf und den besonderen „Spirit“, den es im Unternehmen gebe.

Ein starkes Miteinander für Qualität und Innovationen

„Der ausgeprägte Gemeinschaftssinn im Unternehmen ist ein Schlüssel zum langjährigen Erfolg von Eppendorf“, betont Dr. Fruhstorfer. Das persönliche Wohlergehen eines jeden Mitarbeiters war schon den Gründern von Eppendorf wichtig und hat sich in der ausgeprägten Kultur des Unternehmens bis heute erhalten. Respekt im Umgang miteinander ist ebenso wichtig wie die dem Gegenüber zugewandte Art, die weltweit in der Eppendorf Gruppe anzutreffen ist. Beides ist seit acht Jahrzehnten, die Eppendorf am Markt agiert, die Basis für Dialog, Wissenstransfer, Erfahrungsaustausch und die globale Vernetzung. Diese Faktoren ermöglichen die hohe Zuverlässigkeit, den guten Service und die besondere Qualität der Geräte und Verbrauchsartikel, durch die Eppendorf in vielen Laboren längst unverzichtbar geworden ist.



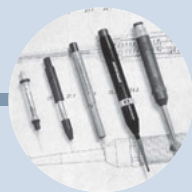
1945

Dr. Heinrich Netheler und Dr. Hans Hinz entwickeln medizindiagnostische Produkte; 1946 firmiert ihr Unternehmen als „Elektromedizinische Werkstätten GmbH“.



1949

Eppendorf entwickelt ein Photometer für klinische Anwendungen. Es wurde im Laufe der Zeit zu einem Weltstandard für chemische und biochemische Analysen.



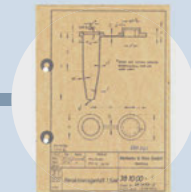
1961

Eppendorf bringt seine revolutionäre Kolbenhub-Mikroliterpipette auf den Markt und läutet damit das Zeitalter des präzisen und schnellen Pipettierens ein.



1963

Ein Mikroliter-System, bestehend aus Reaktionsgefäßen, Mischern, Zentrifugen und Pipetten, wird lanciert. Es erleichtert und verbessert die Laborarbeit enorm.



1963

Das Reaktionsröhrchen „Eppi®“ kommt auf den Markt. Schnell ist es in weltweiten Medizin- und Wissenschaftslaboren nicht mehr wegzudenken.



Vorreiter in puncto Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Innovation

- > Im Liquid Handling reicht die Produktbreite von manuellen Pipetten über elektronische Pipetten bis hin zu umfassenden Pipettiersystemen.
- > Egal ob Reaktionsgefäße, Platten, Pipettenspitzen, Stem Cell Cultureware oder Küvetten: Die einzigartigen Produkteigenschaften der Eppendorf Consumables beschleunigen und vereinfachen Routineaufgaben und sorgen für mehr Verlässlichkeit in jedem Labor.
- > Eppendorf ist einer der Weltmarktführer und Vollsortimenter im Bereich Centrifugation: Das Angebot reicht von Tischzentrifugen über Premium-Standzentrifugen und Ultrazentrifugen bis hin zu klinischen und automatisierten Zentrifugen.

legte. Dieses Vorgehen führt zu modernster Gerätetechnik mit einer ausgefeilten Ergonomie und sorgt dafür, dass Eppendorf Produkte stets auf der Höhe der Zeit sind – oder sogar einen Schritt voraus: wie es die Kolbenhub-Pipette bei ihrer Markteinführung war und es die Eppendorf Zentrifugen mit ihrer bemerkenswerten Langlebigkeit und die Hightech-Kunststoffverbrauchsartikel für die Anwendung im Labor heute noch sind.

„Der ausgeprägte Gemeinschaftssinn im Unternehmen ist ein Schlüssel zum langjährigen Erfolg von Eppendorf.“

*Dr. Peter Fruhstorfer,
Co-Vorstandsvorsitzender*

Modernste Technik und eine ausgefeilte Ergonomie der Labogeräte sorgen für eine leichte und zuverlässige Handhabung, die es dem Anwender erlaubt, sich ganz auf die Forschung zu konzentrieren. Damit leistet Eppendorf jeden Tag einen aktiven Beitrag zu Forschungsarbeiten auf allen Kontinenten und ganz aktuell im Kampf gegen das SARS-CoV-2 – ganz im Sinne seiner Mission, die die Gründer des Unternehmens ihm vor 75 Jahren mit auf den Weg gegeben haben: die Lebensbedingungen der Menschen zu verbessern.

Weitere Informationen unter:
eppendorf.com

Hightech-Entwicklungen gemeinsam mit den Anwendern

Für die Geschäftsfelder von Eppendorf stehen die Bedürfnisse der Anwender im Mittelpunkt aller Überlegungen und Entwicklungen. Die Anforderungen der Kunden bestimmen die Entwicklungsarbeit der Innovationen, die durch agile Arbeitsmethoden mit den Anwendern immer wieder diskutiert und überprüft werden. Ein Verfahren übrigens, das schon in der Anfangsphase von Eppendorf zum Einsatz kam und die Basis für den großen Markterfolg der Eppendorf Geräte



oben
Blick in die Reinraumproduktion: Aus Hightech-Kunststoffen hergestellte hochwertige Labor-Verbrauchsmaterialien

unten links
Produktionshallen und Hochregallager am Eppendorf Standort Oldenburg in Holstein

unten rechts
Eppendorf Zentrifugen der neuesten Generation am Standort Leipzig



1978

Die erste Multipipette® mit Combitips® kommt auf den Markt und wird zu einem Verkaufsschlager.



1996

Eppendorf entwickelt die Luft- und Öl-Mikroinjektoren CellTram® – für die Druckkontrolle bei der manuellen Mikroinjektion und Dosierung von Flüssigkeiten.



2003

Die automatisierten Liquid-Handling-Systeme epMotion helfen, routinemäßige Pipettieraufgaben zu automatisieren und Zeitrressourcen freizusetzen.



2018

Die 4 Liter versatile Multipurpose Centrifuge 5910 R mit Universal Rotor und Adapter und dem kleinsten Footprint im Markt erweitert das Zentrifugenangebot.



heute

Mehr Produktinnovationen online entdecken:
eppendorf.com/75-years

Schnauzer-Frösche



Kaum schaltet man ein Steuerprotein für die Entwicklung von Kopf und Nervensystem aus, wächst Xenopus-Embryonen schon lange vor ihrer Geburt ein Schnauzer. (So gezeigt in Zhang et al., Dev. Cell 32(6): 719-30.)

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Antikörper, ELISA-Kits und Proteine – aus unserem Labor für Ihres

Sämtliche Proteintech-Produkte werden intern hergestellt und validiert. Somit können wir sicherstellen, dass das Produkt auch wirklich funktioniert und Ihnen hilft, schneller und mit reproduzierbaren Ergebnissen zu publizieren.

Unser Produkt-Angebot umfasst:

- Antikörper gegen mehr als 13.000 menschliche Targets
- 20 µl-Probegrößen für 109€ erhältlich
- Mit fluoreszierenden CoraLite-Farbstoffen konjugierte Antikörper
- in humane Zellen exprimierte HumanKine[®] - Proteine
- 150€ Tag/Kontrollantikörper
- Sekundärantikörper
- vorgefärbte Proteinmarker
- ELISA-Kits

Standardmäßige Lieferung am nächsten Tag.

Erkunden Sie unsere umfassende Bibliothek mit Original-Validierungsdaten, produktspezifischen Protokollen und über 70.000 Referenzen unter ptglab.com.

Inkubiert

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

Die Realität sieht anders aus. Hartnäckig geistern zurückgezogene Veröffentlichungen als putzmuntere Zombies weiter durch den Wissenschaftsbetrieb – vor allem durch die Referenzlisten nachfolgender Veröffentlichungen. Meist werden sie noch Jahre später zitiert, manche nach der Retraction sogar noch häufiger als vorher. Beispielsweise listet die Plattform „Retraction Watch“ 228 Zitierungen eines Science-Artikels bis zu seiner Rücknahme im Jahr 2007, danach jedoch sage und schreibe noch 1.096 weitere. Wie gesagt: Ausgelöscht, aber sehr lebendig.

Doch bevor wir jetzt pauschal all diejenigen verurteilen, die zurückgezogene Paper weiterhin zitieren: Manchmal ist es mit solchen Zombie-Papern tatsächlich nicht so einfach. Nehmen wir etwa den speziellen Fall des Zürcher Pflanzenforschers Olivier Voinnet. Im Jahr 2003 beschrieb er mit seinen Leuten erstmals ein Plasmid-Konstrukt zur Expressionssteigerung eingeschleuster Fremdgene (Plant J. 33(5): 949-56). Wegen manipulierter Abbildungen wurde das Paper 2015 zurückgezogen – wie auch einige weitere aus Voinnets Labor. Jedoch hatten es die Kollegen bis dahin bereits 895-mal zitiert. Was nur einen Schluss zulässt: Trotz unzulässiger Manipulationen im Paper funktioniert die Methode.

Doch wen sollte man nach 2015 dafür zitieren? Schließlich gilt die Erstbeschreibung der Methode mit der Retraction als „gelöscht“. Und woanders steht sie nicht in ausreichendem Detail beschrieben, da alle nachfolgenden Anwender zu Recht auf die Erstbeschreibung verwiesen hatten. Soll man die Methode daher jetzt einfach zum allgemeinen Wissen zählen, das man nicht mehr konkret zitieren braucht – und muss wegen der Details trotzdem weiter in das zurückgezogene Paper schielen? Auch auf diese Weise würde es als Zombie weiterleben.

Ein echtes Dilemma also. Viele Kollegen lösten es, indem sie das zurückgezogene Paper trotzdem weiter zitierten.

Ralf Neumann

Fokussiert

Qualität von COVID-19-Veröffentlichungen

Ist wenig Aussagekraft besser als keine Aussage?

Die Qualität wissenschaftlicher Veröffentlichungen sinkt zu Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie. Das legt eine Metastudie aller COVID-19-Publikationen des ersten Halbjahres 2020 nahe (Scientometrics, doi: 10.1007/s11192-020-03675-3). Von 23.634 in Web of Science und Scopus gelisteten Publikationen mussten 1,3 Prozent korrigiert oder binnen kurzer Zeit zurückgezogen werden, trotz vorherigem Peer Review. Vor 2020 traf dieses Schicksal im Durchschnitt nur vier von zehntausend Publikationen, also 0,04 Prozent. Infiziert SARS-CoV-2 zu allem Überfluss auch noch unsere wissenschaftliche Integrität?

Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis

Monday 8th May, 2020, 11:30 AM, from [Nature Reviews Clinical Oncology](#)

Summary

Background Hydroxychloroquine or chloroquine, often in combination with a second-generation macrolide, are widely used for treatment of COVID-19, despite no conclusive evidence of their benefit. Although macrolides are widely used for approved indications such as autoimmune disease or malaria, the safety and level of effectiveness of these regimens are poorly evaluated in COVID-19.

Methods We did a multinational registry analysis of the use of hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19. The registry comprised data from 671 hospitals in 40 countries. We included patients hospitalized between Dec. 20, 2019, and April 14, 2020, with a positive laboratory test for the SARS-CoV-2. Patients who received one of the treatments of interest within 48 h of diagnosis were included in four treatment groups (chloroquine alone, chloroquine with a macrolide, hydroxychloroquine alone, or hydroxychloroquine with a macrolide), and patients who received none of these treatments formed the control group. Patients for whom one of the treatments of interest was initiated more than 48 h after diagnosis or who had any mechanical ventilation, as well as patients who received remdesivir, were excluded. The main outcomes of interest were in-hospital mortality and the occurrence of desmoteventricular arrhythmias or torsades de pointes, ventricular tachycardia or ventricular fibrillation.

Findings 9632 patients (mean age 53·8 years, 46·3% women) with COVID-19 were hospitalized during the study period and met the inclusion criteria. Of these, 6293 patients were in the treatment groups (6588 received chloroquine, 5783 received chloroquine with a macrolide, 6168 received hydroxychloroquine, and 4222 received hydroxychloroquine with a macrolide) and 3339 patients were in the control group. 10498 (11·1%) patients died in hospital. After controlling for multiple comparisons, age, sex, ethnicity, body-mass index, underlying cardiovascular disease and its risk factors, underlying long disease, smoking, immunosuppressed condition, and baseline disease severity), we observed no mortality in the control group (0·3%), hydroxychloroquine (0·0%), chloroquine (0·1%), chloroquine with a macrolide (0·2%), hydroxychloroquine with a macrolide (0·2%), chloroquine (0·4%), chloroquine with a macrolide (0·3%), hydroxychloroquine (0·3%), hydroxychloroquine with a macrolide (0·3%), chloroquine (0·5%), chloroquine with a macrolide (0·5%), and chloroquine with a macrolide (0·5%). 4·0 (1·3–44·4–812) were independently associated with an increased risk of de novo ventricular arrhythmia during hospitalization.

Interpretation There was no evidence to confirm a benefit of hydroxychloroquine or chloroquine, when used alone or with a macrolide, in the treatment of COVID-19. Each of these drug regimens was associated with decreased in-hospital mortality and increased frequency of ventricular arrhythmias when used for treatment of COVID-19.

Handling Editor Prof. Dr. Distinguished Chair in Advanced Cardiovascular Medicine at Brigham and Women's Hospital.

Copyright © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Nicht das einzige COVID-19-Paper, das zurückgezogen wurde. Foto: The Lancet

Bereits Anfang des Jahres hatten Elsevier, Springer Nature und Wiley auf die Corona-Pandemie reagiert und ihre administrativen Abläufe beschleunigt. Peer Review dauert gegenwärtig im Durchschnitt 106,3 Tage, für COVID-19-Manuskripte dagegen nur 11,3. Editoren und Gutachtern sollte dafür applaudiert werden!

Der Chefredakteur von Archives of Virology Tim Skern beschreibt jedoch die Schattenseite dieses Schnelldurchlaufs: „Seit Februar 2020 werden wir überflutet. Bis Ende September erreichen uns sonst siebenhundert Manuskripte. Durch COVID-19 sind es in diesem Jahr dreihundert mehr. Unsere Editoren und Gutachter sind unter immensem Druck, allem nachzugehen. Von den zweihundert Einreichungen zu SARS, MERS und SARS-CoV-2 entsprachen viele nicht unserem Standard. Bis heute haben wir nur ungefähr zwanzig davon veröffentlicht.“

Unter dieser Flut leidet offensichtlich die Aussagekraft von Publikationen. So wurden in The Lancet, New England Journal of Medicine und JAMA zwischen Januar und April 2020 im Vergleich zu 2019 weniger klinische Studien randomisiert, häufiger Beobachtungsstudien und Fallbeispiele publiziert und weniger Veröffentlichungen als hochwertig befunden. Viele COVID-19-Publikationen erhielten sogar den Stempel „niedrige Qualität“.

Editoren ist es hoch anzurechnen, entscheidende Informationen in Zeiten einer Gesundheitskrise schnellstmöglich zugänglich machen zu wollen. Doch fragen sich inzwischen viele, ob durch zwangsläufig gelockerte Qualitätsstandards nicht doch mehr Schaden entsteht.

Bestes Beispiel: Die US-Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) autorisierte das Rheuma- und Malaria-Mittel Hydroxychloroquin zur Behandlung von COVID-19-Patienten auf Basis von „limited in-vitro and anecdotal clinical data“ (BMJ 369: m1335). Eine kleine Kohortenstudie war zuvor nach eintägigem Peer Review und trotz methodischer Mängel publiziert worden (Int. J. Antimicrob. Agents. 56: 105949). Eine Folgestudie hatte dem Medikament dann jedoch eine hohe Patientensterblichkeit beschneigt (Lancet doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6), die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellte daraufhin alle klinischen Versuche mit Hydroxychloroquin ein. Kurze Zeit später zog The Lancet die Veröffentlichung aufgrund eklatanter Mängel wieder zurück – die WHO setzte ihre klinischen Versuche fort. Anfang Juni zeigte dann eine Studie mit 4.500 COVID-19-Erkrankten, dass Hydroxychloroquin bei der Behandlung von COVID-19 nutzlos ist (medRxiv, doi: 10.1101/2020.07.15.20151852). Die FDA widerrufen ihre Genehmigung.

Derartige Tohuwabohu hinterlässt einen fahlen Beigeschmack: „Raubtier-Autoren“ schlagen Kapital aus der Pandemie zugunsten ihres bibliometrischen Ansehens und Fachzeitschriften validieren minderwertige Manuskripte zugunsten ihrer Auflage. Nicht-wissenschaftliche Medienkanäle und politische Entscheidungsträger beteiligen sich an der klinischen Beurteilung von Therapeutika.

Vielleicht sollten Editoren den Peer-Review-Prozess also besser nicht beschleunigen. Auch im Wettlauf gegen die Zeit müssen sich Manuskripte einer rigorosen Auslese unterziehen. Ein löchriges redaktionelles Bollwerk nützt niemandem.

Henrik Müller



**DER NEUE
GESAMTKATALOG
2021 - 2023
JETZT BESTELLEN**

**IHR DIREKTER DRAHT ZU UNS:
0800 4393784 ODER
SALES@THGEYER.DE**

MIT SICHERHEIT DIE RICHTIGE LÖSUNG ALLES FÜR IHREN LABORBEDARF AUS EINER HAND

Wer mehr als 125 Jahre Erfahrung im Laborhandel hat, ist auch in dieser herausfordernden Zeit immer für Sie da. Das Familienunternehmen Th. Geyer ist Ihr Partner rund um die komplette Laborausstattung.

- Verbrauchsmaterial
- Geräte
- Chemikalien
- Life Science Produkte
- Einrichtung
- Services

Unser Webshop hat täglich 24 Stunden geöffnet. Und unsere Laborexperthen sind für Sie da, wenn Sie Beratung wünschen rund um die Produkte von mehr als 200 führenden Herstellern und Marken.

Mit uns sind Sie immer auf der sicheren Seite beim Einkauf für Ihr Labor.

www.thgeyer.de

TH.GEYER
LÖSUNGEN FÜR IHRE IDEEN

Preise kompakt

» Bei Menschen mit *Lupus erythematoses* kann Sonnenlicht oder sogar künstliches Licht die Gesundheit auf unterschiedliche Weise gefährden. Der Grund ist eine Fehlfunktion im angeborenen Immunsystem, bei der neutrophile Granulozyten verstärkt Neutrophile Extracellular Traps (NETs) bilden, selbst wenn keine Infektion vorliegt. **Luise Erpenbeck** von der Universitätsmedizin Göttingen konnte mit ihrem Team zeigen, dass Licht die neutrophilen Granulozyten zur vermehrten NET-Bildung anregt (Front. Immunol. 10: 2320). Von der La Fondation La Roche-Posay wird die Ärztin dafür mit dem Forschungspreis 2019 ausgezeichnet, der mit 25.000 Euro dotiert ist.

» Am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Tübingen erforscht **Mathias Jucker**, wie Abfallstoffe aus dem Gehirn entfernt werden – zum Beispiel amyloide Plaques, die bei Demenzerkrankten für das Absterben von Nervenzellen verantwortlich sind. Für seine Forschung erhält Jucker von der Gertrud-Reemtsma-Stiftung den International Prize for Translational Neuroscience zusammen mit dem Engländer Roy Weller und der Dänin Maiken Nedergaard. Die Auszeichnung beinhaltet ein Preisgeld von 60.000 Euro.

» **Ruedi Aebersold** von der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich und der Uni Zürich bekommt für seine Pionierarbeit in der Systembiologie den Schweizer Wissenschaftspreis Marcel Benoist, der mit 250.000 CHF dotiert ist.

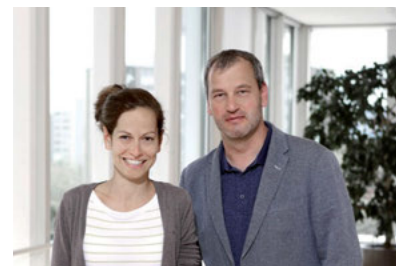
» Mithilfe der Sofja-Kovalevskaja-Preise 2020 können acht internationale Forscher in Deutschland ihre eigene Arbeitsgruppe aufbauen. Ihnen stehen dafür je bis zu 1,65 Millionen Euro zur Verfügung. Die Hälfte der Preisträger beschäftigt sich mit Medizin oder Biologie. Dazu gehören **Marcia de Imeida Monteiro Melo Ferraz**, die an der Uni München künstliche Befruchtung verbessern möchte; **Agnieszka Golicz**, die an der Uni Gießen komplexe Pflanzengenome entschlüsseln will; **André Martins**, der versucht, an der Uni Tübingen Tumore zu verstehen und **Torben Schiffner**, der an der Uni Leipzig computergestützt Impfstoffe (auch gegen das Corona-Virus) entwickeln möchte. -JM-

Frisch gefördert

DFG I

Tumor-Therapie gegen Pankreaskarzinom

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert eine neue Klinische Forschungsgruppe an der Universitätsmedizin Göttingen. Vier Jahre lang und mit rund 5,9 Millionen Euro soll ein Team um **Volker Ellenrieder** und **Elisabeth Heßmann** Bauchspeicheldrüsenkrebs besser verstehen lernen sowie personalisierte Behandlungen entwickeln. Denn die Prognose der Krebserkrankung ist mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von unter acht Prozent weiterhin sehr schlecht. Im Fokus der Gruppe liegen die Charakterisierung von unterschiedlichen Pankreaskarzinom-Subtypen und die molekularen Veränderungen des Tumors.



Elisabeth Heßmann und Volker Ellenrieder möchten Bauchspeicheldrüsenkrebs besser verstehen.
Foto: umg/phla

La-Caixa-Stiftung

Leukämie im Visier

Die spanische Stiftung La Caixa unterstützt ein Projekt zur Bekämpfung der Akuten Myeloischen Leukämie (AML) mit über 800.000 Euro. **Maria Carolina Florian**, die lange Zeit an der Uni Ulm geforscht und inzwischen nach Barcelona gewechselt hat, sowie **Medhanie Mulaw** von der Ulmer Universitätsmedizin möchten mithilfe von Künstlicher Intelligenz histologische Daten aus einem AML-Mausmodell sowie RNA-Sequenzierungen auf Einzelzellebene auswerten. Die Forscher haben dabei besonders im Fokus, wie Leukämiezellen ihre Mikroumgebung so verändern, dass sie sich ausbreiten und eine Chemotherapie überstehen können.

BMBF

COVID-19-Rätsel

Warum SARS-CoV-2-Infektionen so unterschiedliche Krankheitsverläufe hervorrufen, ist immer noch ein Rätsel. Das möchte ein interdisziplinäres Team vom Bonner Universitätsklinikum und der Universität ändern und wird dafür vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit rund zwei Millionen Euro ausgestattet. Die Leitung des Projektes „Verständnis divergierender Wirtsreaktionen auf SARS-CoV-2-Infektionen durch Präzisionsimmunologie“ (COVIMMUNE) übernimmt **Eicke Latz**. Zwei wesentliche Fragen: Wie löst das Corona-Virus eine fehlgeleitete Immunantwort aus und welche Rolle spielt diese bei schweren COVID-19-Krankheitsverläufen?

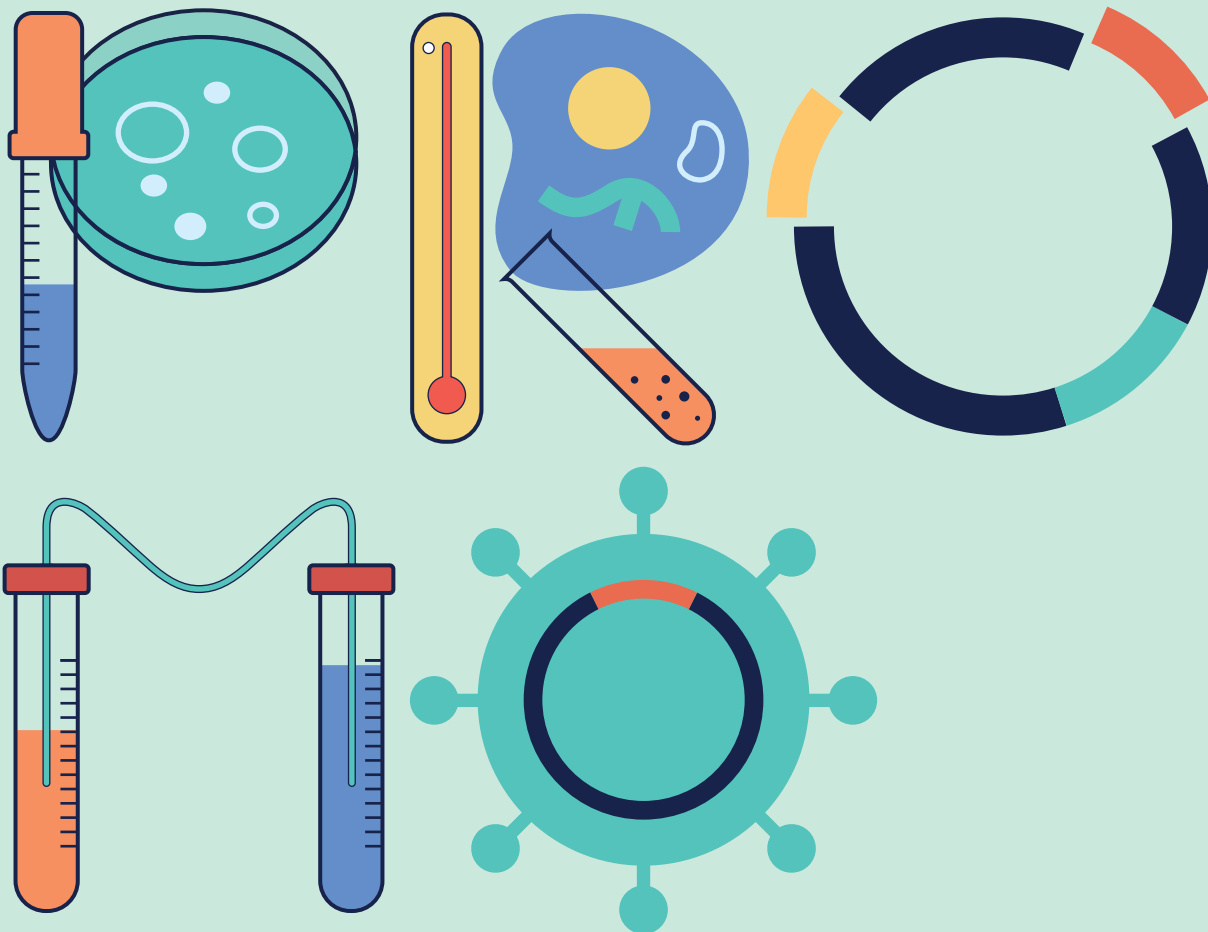
DFG II

Das Immunsystem in die Schranken weisen

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine seltene, chronisch verlaufende Erkrankung, bei der das Immunsystem nicht richtig funktioniert und deshalb eigene Leberzellen zerstört. Die Folgen sind eine Hepatitis (Leberentzündung) oder Leberfibrose. **Matthias Hardtke-Wolenski** von der Uni Duisburg-Essen hat eine Idee, wie man die Erkrankung behandeln kann, ohne die Patienten ein Leben lang mit Cortison zu therapieren. Er setzt auf die adoptive regulatorische T-Zelltherapie, welche das Immunsystem regulieren soll. Um die Therapie auf den Weg zu bringen, forschen Hardtke-Wolenski und Co. an einem Mausmodell, das der menschlichen AIH sehr ähnlich ist. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt das Vorhaben für die nächsten drei Jahre mit rund 340.000 Euro.

Juliet Merz

END OF YEAR



Visit bit.ly/takarabio-EOY20 to choose your products from the featured product list. Check the total value of your selected products and get the corresponding discount:

< € 1,000 / CHF 1,500: 10% off

> €1,000 / CHF 1,500: 20% off

> € 4,000 / CHF 5,000: 30% off

Please cite sales agreement

EOY20

to receive your discount

This offer is valid in Austria, Germany and Switzerland for orders placed from October 1st to December 15th, 2020 and cannot be combined with any other discount. Not for resellers.

Questions? Email us: ordersEU@takarabio.com or give us a call +33 139 046 880.

Zwischen prahlen und tiefstapeln

Der Gender Gap hat sich auch in die geschriebene Sprache von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern eingeschlichen. Das Ergebnis: Männer und Frauen kommunizieren ihre Forschung auf ganz unterschiedliche Art und Weise. Wie diese Unterschiede aussehen, woher sie kommen und was wir dagegen tun können.



Illustr.: Juliet Merz

Frauen haben es im Wissenschaftsbetrieb nicht leicht. Sie verdienen im weltweiten Vergleich zu ihren männlichen Kollegen weniger (und das nicht nur in der Wissenschaft), erhalten seltener Forschungsstipendien und werden nicht so häufig zitiert. Sie veröffentlichen weniger Artikel, und diese erscheinen dann auch noch in weniger bekannten Zeitschriften. Und je weiter wir die Karriereleiter emporklettern, desto weniger Frauen werden uns dort oben begegnen. Die Gründe für den *Gender Gap* verstehen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler allmählich immer besser.

Einen bislang noch wenig beachteten Aspekt hat ein deutsch-US-amerikanisches Forscherteam um den Ökonomen Marc Lerchenmüller von den Universitäten Mannheim und Yale aufgedeckt. „Wir wollten wissen, ob sich Männer und Frauen in der Art und Weise unterscheiden, wie sie Forschungsergebnisse darstellen“, beschreibt Lerchenmüller die Ausgangsfrage. Das Autoren-Trio nahm deshalb die Titel und *Abstracts* von über sechs Millionen Publikationen aus den Medizin- und Biowissenschaften unter die Lupe und suchte in den wissenschaftlichen Texten gezielt nach einem Set von insgesamt 25 als positiv geltenden Begriffen – darunter Adjektive wie *novel*, *unique* und *excellent* (sie-

he Infokasten). Das Geschlecht der Autoren ermittelte das Team mithilfe eines Programms namens Genderize, das dank einer umfangreichen Datenbank die Geschlechter der Personen anhand ihrer Namen vorhersagen kann – ein etablierter Ansatz, um bei einer großen Autorenzahl die Geschlechter schnell und automatisiert einschätzen zu lassen.

Männer prahlen mehr

Das Ergebnis der Textauswertung: Männer nutzten im Gegensatz zu ihren Forscherkolleginnen eine positivere Sprache, um Ergebnisse mit ähnlicher Qualität zu präsentieren (*BMJ* 367: 16573). Man könnte auch salopp sagen: Männer prahlen mehr. In Artikeln, in denen sowohl der Erst- als auch Letztautor weiblich war, tauchten im Schnitt zehn Prozent weniger Begriffe wie *novel* oder *unique* auf. Der Effekt zeigte sich besonders in klinischen Artikeln und in *High-Impact-Journals*. Ebenfalls interessant: Bestand das Autoren-Duo aus einem Mann und einer Frau, schlich sich auch hier eine positivere Ausdrucksweise in die Titel und *Abstracts* ein.

Lerchenmüller und Co. machten noch eine weitere beunruhigende Beobachtung: Der vergleichbaren Qualität zum Trotz erhielten Ar-

tikel mit einer positiveren Sprache mehr Aufmerksamkeit, denn sie wurden häufiger zitiert. Die geschmückten Texte erhielten im Schnitt 9 Prozent mehr Zitierungen, bei den *High-Impact-Journals* waren es sogar 13 Prozent.

Bedeutet das, Frauen sollten sich von ihren männlichen Kollegen eine Scheibe abschneiden? Sollten Wissenschaftlerinnen anfangen, ihre Forschung besser zu verkaufen? „Im Kontext der wissenschaftlichen Forschung herrscht die Norm, objektiv zu sein“, meint Lerchenmüller. „In unserer Untersuchung konnten wir allerdings zeigen, dass in wissenschaftlichen Texten immer häufiger positive Begriffe verwendet werden. Diesen Trend haben auch schon Forscher vor uns erkannt, wir konnten diesen mit neuen Ergebnissen nun noch einmal bestätigen. Es stellt sich deshalb ganz generell die Frage, mit welcher Sprache wir als Wissenschaftsgemeinschaft unsere Forschungsergebnisse in Zukunft kommunizieren wollen.“ Denn Begriffe wie *excellent* hätten eine starke Signalwirkung – nach dem Motto: Wenn der *Review*-Prozess einen solchen Begriff durchgelassen hat, dann muss es vielleicht wirklich exzellent sein, und ich muss den Artikel lesen. „Und so kann es passieren, dass Ergebnisse *overhyped* präsentiert werden.“

Die beiden US-amerikanischen Medizinerinnen Reshma Jagsi und Julie K. Silver greifen in einem Editorial das Thema auf und diskutieren folgenden Lösungsansatz: „[...] *rather than encouraging women to frame their research findings more positively, interventions should be deployed to help men exercise more restraint*“ (*BMJ* 367: l692). Sie ergänzen noch einen anderen wichtigen Punkt: „[...] *caution is warranted as this, fix the women' approach lacks an understanding of the current evidence base on gender equity. We should instead use an approach aligned with experts in equity, diversity, and inclusion who favor fixing the systems that support various types of bias including implicit (unconscious), structural, and organizational.*“ Die beiden Autorinnen sprechen dabei einen Aspekt an, den auch Lerchenmüller kommentiert: „In unserer Untersuchung sehen wir quasi nur das Resultat. Wir sehen aber nicht, ob Frauen schon in ihren Manuskripten eine unterschiedliche Sprache wählen oder ob dies nachträglich durch Reviewer und Editoren verstärkt oder sogar verursacht wurde.“

Tatsächlich lieferte die britische Ökonomin Erin Hengel bereits 2015 ein spannendes Indiz dafür in ihrer Dissertation „*Publishing while female*“. Sie teilte unter anderem über 1.500 Artikel-*Abstracts* eines ökonomischen Journals

anhand des Geschlechts der Autoren in zwei Gruppen und verglich die Lesbarkeit der Texte – und zwar vor und nach dem *Review*-Prozess. Hengels Untersuchungen zeigten, dass die eingereichten Manuskripte von Frauen und Männern vergleichbar in der Lesbarkeit abschnitten. Die *Abstracts* der Frauen waren dann aber nach dem *Peer-Review*-Prozess zwei- bis dreimal lesbarer als die ihrer Kollegen. Hengel fragte sich, wie dieser Unterschied zustande gekommen war. Sie formulierte zwei Hypothesen: Entweder setzen Frauen die Kritik der Begutachter bereitwilliger um oder sie versuchen, hohe Anforderungen der Begutachter durch besser geschriebene Arbeiten zu kompensieren. Hengel ergänzte schließlich ein paar Tests und kam zu einem anderen Schluss: Die klarer formulierten *Abstracts* rührten daher, weil Frauen einfach höheren Standards ausgesetzt waren. Hengel schließt: „*Higher standards hurt women's productivity and labour market outcome. [...] This will reduce women's wages and distort measurement of their productivity.*“

Höhere Standards für Frauen

Eine im August 2020 veröffentlichte Publikation könnte die Schlussfolgerung der britischen Ökonomin stützen. Ein Team um Matthias Egger von der Universität Bern hatte untersucht, ob es im *Peer-Review*-Prozess von Forschungsanträgen geschlechtsbezogene oder andere Verzerrungseffekte gibt (*BMJ* 10: e035058). Die Gruppe analysierte die Berichte von über 12.000 Forschungsanträgen in den unterschiedlichsten Disziplinen. Die Ergebnisse zeigten, dass männliche Bewerber günstigere Bewertungsergebnisse erhielten als weibliche Bewerber. Die Autoren kamen ebenfalls zu dem Fazit, dass Reviewer männliche und weibliche Bewerber an unterschiedlichen Bewertungsmaßstäben messen.

Jagsi und Silver geben in ihrem Editorial schließlich einen Hinweis, wie sich die Unterschiede zumindest in der Wortwahl bei wissenschaftlichen Texten entwickelt haben könnten: „*Girls are socialized from childhood to act with modesty and take up little space, and this norm affects adult behaviors that can have meaningful consequences*“ – und das wohlgernekt auf

Nach diesen 25 positiven Begriffen suchte das Team von Lerchenmüller in wissenschaftlichen Texten: Amazing, assuring, astonishing, bright, creative, encouraging, enormous, excellent, favourable, groundbreaking, hopeful, innovative, inspiring, inventive, novel, phenomenal, prominent, promising, reassuring, remarkable, robust, spectacular, supportive, unique, unprecedented.

allen Seiten; von den Verfassern der Texte zu denen, die sie veröffentlichen.

Für Lerchenmüller steht derweil noch eine weitere Frage im Raum: „In unserer Studie haben wir uns auf die Sprachunterschiede zwischen Männern und Frauen in wissenschaftlichen Titeln und *Abstracts* beschränkt. Ich vermute allerdings, dass der Effekt auch in anderen Bereichen zu finden ist – etwa wenn Forscherinnen ihre Ergebnisse bei *Lab Meetings* oder Konferenzen präsentieren oder sich bei Gehaltsverhandlungen und Jobinterviews positionieren müssen.“ Ob Lerchenmüller mit seiner Vermutung richtigliegt, muss in zukünftigen Studien erst noch geklärt werden.

Ein Indiz dafür liefert ein Arbeitspapier von Christine Exley von der *Harvard Business School* und Judd Kessler von der *University of Pennsylvania* („*The Gender Gap in Self-Promotion*“). Sie befragten über 4.000 Frauen und Männer und stellten dabei fest, dass Frauen ihre eigene Leistungsfähigkeit weniger günstig bewerteten als Männer mit gleicher Leistung.

Die Problematik ist komplex. Eine Angleichung der Sprache trage jedoch nicht zu dessen Lösung bei, steht zumindest für Lerchenmüller fest. „Man würde sich ja wünschen, sowohl als Wissenschaftsbetrieb als auch als Gesellschaft, dass die besten Ideen und Beiträge wahrgenommen werden – und nicht, was am grellsten verkauft wird“, so der Ökonom. Leider sei es ganz intuitiv, dass die Gemeinschaft oft denen zuhört, die am lautesten sind – die internationale Politik zeigt das gerade ganz deutlich. „Natürlich ist es problematisch, wenn ich nur darauf höre, wie etwas kommuniziert wird, und nicht was.“

Wichtig sei es also weniger, das Verhalten korrigieren zu wollen, als vielmehr sich der Unterschiede bewusst zu werden. Jagsi und Silver ziehen in ihrem Editorial einen vergleichbaren Schluss, nehmen aber dennoch auch die *Journal-Redakteure* in die Verantwortung: „*Journal editors must address gender equity within their own organizations and develop training and procedures focused on eradicating implicit bias, as undeniably manuscripts are altered by journal processes from submission to publication. [...] It may be useful for journal editors to work together to establish common standards and more transparent, shared expectations regarding the strength of evidence required to support the use of certain terms when framing research findings.*“ Lerchenmüller: „Ich würde mir wünschen, ich könnte Ihnen sagen, es gäbe die eine oder mehrere Interventionen. Es ist aber wohl viel realistischer, dass ein gradueller Kulturwandel stattfinden muss. Wir brauchen einen offenen, evidenzbasierten Diskurs, um dadurch allmählich Veränderungen hervorzurufen.“ Und das dürfte dann nicht nur die Situation der Frauen verbessern, sondern die Wissenschaft als Ganzes vorantreiben. *Juliet Merz*

COVID-19 Research, Manufacturing & Diagnostic Solutions

Rapid 2019-nCoV IgG/IgM Combo Test

- **RAPID AND CONVENIENT:** Results in 10 minutes. Requires no instruments.
- **SPECIMENS:** Easy sampling, only 2 µl of Serum, Plasma or Whole Blood is needed.
- **OPTIMIZED DETECTION:** Detects antibodies to both the N and S virus proteins for maximal sensitivity.



MPure-12™ System

FAST AUTOMATED VIRAL RNA EXTRACTION FOR SARS-COV-2 DETECTION

- Fully automated platform that offers cost and time savings
- Highest quality and yields of viral RNA for downstream applications
- Reproducibility, lot-to-lot consistency, ease-of-use and convenience



Ask for our
COVID-19
Case Study

MP Bio Europe

diagnostics@mpbio.com

00800.7777.9999



www.mpbio.com

IM CORONA-GESPRÄCH: CHRISTIAN DROSTEN, BERLIN

„Wir werden das Virus nicht auslöschen“

Der Charité-Virologe Christian Drosten erklärt, warum es derzeit nicht möglich ist, die Ausbreitung von SARS-CoV-2 allein durch Massentestung unter Kontrolle zu kriegen – und beschreibt, welche Impferfolge wir stattdessen erwarten können.

Laborjournal: In unserem letzten Heft hatten wir zwei Artikel, in denen verschiedene Molekularbiologen technologisch praktikierbare Strategien zur populationsweiten Massentestung auf SARS-CoV-2 propagieren [LJ 9/2020: 68-71]. Einige von ihnen gehen sogar so weit, dass man bei konsequenter Anwendung flächendeckender Tests samt nachfolgender Isolierung Infizierter die Corona-Pandemie womöglich komplett in die Knie zwingen könnte. Daraufhin hatten Sie, Herr Drosten, bei uns angerufen und angedeutet, dass diese Vorschläge zwar reizvoll sind, aber zum jetzigen Zeitpunkt in der medizinisch-virologischen Diagnostik nicht funktionieren würden. Warum genau?

Christian Drosten » Ich glaube, das Wichtigste ist erstmal, dass man sich klarmacht: Da kommen Diagnosen zustande. Und eine Diagnose bedeutet ja auch eine ärztliche und rechtliche Verantwortung. Wenn ich also eine Fehldiagnose stelle, dann bin ich verantwortlich, wenn der Patient davon einen Schaden erleidet. Und gerade bei COVID-19 können das ja die unterschiedlichsten Schädigungen sein. Da kann zum Beispiel jemand falsch-negativ diagnostiziert sein und steckt nachfolgend ganz viele Leute an. Der kann dann nichts dafür, aber ich – ich habe ja eine falsche Diagnose gestellt. Und

dafür kann ich verantwortlich gemacht werden. Auch im umgekehrten, also einem falsch-positiven Fall kann es ja sein, dass ein Patient in eine psychische Krise rutscht oder einen wichtigen medizinischen Eingriff zu spät bekommt, weil er erstmal isoliert wird. Und letztlich war die Diagnose dann gar nicht richtig...

»Das Geschehen rund um die Diagnostik ist in vielen Hochdurchsatz-Konzepten nicht bedacht.«

Dies nur mal als Beispiele. Natürlich gibt es noch viele andere Szenarien, die man sich denken kann. Die Frage, die sich jetzt stellt, ist, wie oft ein Befund falsch-positiv oder falsch-negativ sein würde, wenn man die ganze Bevölkerung auf einmal testen will. Wer soll dafür die ärztliche Verantwortung übernehmen?

Dazu kommt noch eine andere Ebene: Abgesehen von der rechtlichen Verantwortung wird in der Medizin ja auch nachgefragt. Man kann also nicht anonym irgendwelche Befunde rausschicken – ob über eine elektronische App oder irgendetwas anderes – und den Patienten dann vollkommen alleine damit las-

sen. Der hat ja vielleicht eine Rückfrage. Zudem steht zwischen dem Patienten und dem Labor häufig noch ein behandelnder Arzt – meistens ein Hausarzt. Und dieser Hausarzt hat ebenfalls eine Rückfrage, weil er womöglich auch nicht ohne weiteres mit diesen Ergebnissen umgehen kann. Der hat vielleicht auch seine Zweifel, ob das Testergebnis stimmt, welche Konsequenzen es hat, was er jetzt konkret tun muss und so weiter.

Und dann sind da ja noch die Ärzte in den Gesundheitsämtern. Auch die müssen damit umgehen – und müssen etwa entscheiden: Isolation ja oder nein, je nach Einschätzung der Situation. Und auch die haben deswegen wieder Rückfragen ans Labor.

Dieses ganze Geschehen rund um die Diagnostik-Labors ist in vielen Hochdurchsatz-Konzepten sicherlich noch nicht bedacht. Lediglich zu den technischen Lösungen der Befund-Übermittlung gibt es bereits Ideen. Doch damit ist natürlich nicht die ärztliche Rolle abgedeckt – damit hat man gerade mal das Fax-Gerät ersetzt, aber nicht den Laborarzt.

Die erwähnten Hochdurchsatz-Testverfahren würden demnach in der Praxis aus juristischen Gründen gar nicht funktionieren können?

Alles für den Western Blot – Geräte & Reagenzien

BlueBlock PF – Proteinfreie Blockierungslösung

- Verbesserte Signalintensität
- Inkubationszeit nur 5 Minuten
- 10fach konzentrierte Lösung
- Für Western Blotting und ELISA
- Für alle Nachweismethoden

Kolorimetrie

Chemilumineszenz

Fluoreszenz



SERVA
www.serva.de



SERVAGe™ H

SERVA BlueE

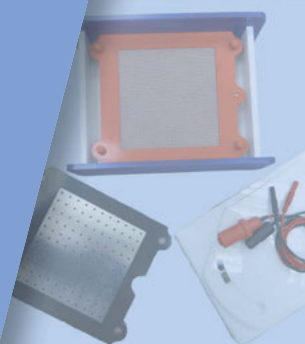




Foto: ZDF/Svea Pietschmann

Christian Drosten zu Gast in der ZDF-Talkshow von Maybrit Illner

Drosten » Nein. Da entstehen ja Diagnosen – ob man will oder nicht.

Tatsächlich werden aber gerade verstärkt Schnelltest-Szenarien für ein breites Infektions-Screening bemüht und beispielsweise auch konkret Schnelltests entwickelt, die man wie einen Schwangerschaftstest selber zu Hause durchführen könnte. Auch das wäre vor diesem Hintergrund gar nicht möglich?

Drosten » Ein Drogerie-Schwangerschaftstest ist keine Diagnose, sondern ein Hinweis für die Patientin, zum Gynäkologen zu gehen und diesen bestätigen zu lassen. Erst da geht dann die ärztliche Verantwortung los. Dazu kommt aber noch: Ein Schwangerschaftstest ist ein Home-Test. Der ist also auf eine Art zertifiziert worden, die ihm eine so hohe Fehlersicherheit bestätigt, dass eine Anwenderin damit klarkommt – und dass er keine falschen Diagnosen in technischer Hinsicht stellt. Diesen Grad der Validierung hat bisher keiner der Corona-Schnelltests erreicht.

Die Massentests, von denen jetzt einige sprechen, sind ebenfalls keine Lösung. Also et-

wa all die Variationen von Amplifikationstechniken wie LAMP samt anschließender Sequenzierung, teilweise in Kombination mit CRISPR-Detektionstechniken und so weiter. Die würden höchstens die PCR ersetzen, aber da liegt nicht unbedingt das Problem im Laborbetrieb.

Es gibt nämlich noch einen anderen Punkt, der bei Massentest-Konzepten keineswegs geklärt ist: Eine bevölkerungsweite Testung oder auch nur eine Testung im Bereich von Hunderttausend am Tag – das ist ein logistischer Aufwand, für den man nicht mal eben Leute einstellt oder ein Unternehmen beauftragt. Das kann man nicht einfach nur so hineinschreiben, das muss im konkreten Fall dann auch wirklich gemacht werden. Man kann auch nicht einfach sagen, da können sich ja vielleicht die Apotheken darum kümmern. Und da drängt sich dann schon die Frage auf: Was will man hiermit der Öffentlichkeit eigentlich suggerieren? Will man suggerieren, dass man damit der Pandemie-Welle schon zum jetzigen Zeitpunkt konkret entgegenzutreten könne? Hat man etwa schon mit einem Logistik-Unternehmen gesprochen, ob die dazu konkret in der Lage wären – ich denke nicht.

Unser
Produkt des Monats

COVIDSafe™

Das Inaktivierungs-Medium
von HiMedia



**Vor-Ort-Inaktivierung
der viralen Virulenz**

**Risiko-freie
Probenverarbeitung**

**Biosafety Level III
nicht erforderlich**

**Kühlkette während des
Transports nicht erforderlich**

NEOFROXX
Solutions for Science

www.neofroxx.com

Tel. +49 6251989 24-0

Die Frage ist also: Welche Verantwortung übernimmt man, wenn man Botschaften in die Öffentlichkeit streut, dass man das jetzt einfach machen könnte? Zumal dabei ja mitschwingt, dass die Politik das bis jetzt verschlafen habe.

»Die molekularbiologischen Analyseverfahren sind momentan nicht der Engpass.«

Ich habe das Gefühl, hinter all dem steckt so eine Art Überlegenheitsgefühl, das man als laborbasierter Molekularbiologe womöglich hat, weil man denkt: Wir haben die besten Techniken im Labor, wir sind dem Alltag da draußen zehn Jahre voraus. Aber die aktuelle Realität ist gar nicht angesprochen damit. Schließlich sind die molekularbiologischen Kern-Analyseverfahren momentan gar nicht der *Bottleneck* bei der Testkapazität.

Auch das häufig proklamierte Szenario, bei Bundesligaspielen alle Besucher schnell vor dem Stadion zu testen, wäre demnach momentan reines Wunschdenken?

Drosten » Also Bundesligaspiele bedeuten eine Zahl von zu Testenden, die ich erstmal für schwer zu bewältigen halte. Es gibt andere Beispiele, etwa bestimmte Kultur-Veranstaltungen, wo Zahlen im Hunderter-Bereich vorliegen. Das wird sicherlich ein Anwendungs-Szenario sein für Tests, die man direkt an die Leute ranbringt. Und damit meine ich konkret die einfachen Antigen-Tests, die wohl auch eine Abschätzung der Infektiosität erlauben werden. Diese sind aber zunächst einmal in erster Linie für Medizin und Pflege gedacht, allen voran beispielsweise eine Eingangstestung

im Altenpflegeheim. Das geht absolut vor! Der medizinische und pflegerische Bereich gerade außerhalb der Kliniken, da muss man mit diesen Tests zuerst hin.

Aber natürlich wird es auch auf gesellschaftlicher Ebene Druck und Wünsche geben. So wird wohl nicht erst irgendwann, sondern schon jetzt im Herbst die Forderung an die Politik gestellt werden, dass Wirtschaftszweige, die sonst gefährdet wären, aufgefangen werden können, wenn man dort die Anwendung von Antigen-Tests zulässt. Und dann werden die Herstellerfirmen sagen: Ja, wir können liefern! Aber auch da werden wieder regulative Probleme auftreten. In der Tat ist dies das größte Problem. Diese Antigen-Tests müssen erstmal technisch-qualitativ mit einem CE-Label zertifiziert werden. Dazu werden sie im Rahmen der Zulassung sicherlich auch hinsichtlich ihrer analytischen Leistungsfähigkeit hinterfragt werden. Das wäre dann also eine Zulassung über das BfArM, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Diese beiden Zulassungen müssen solche Tests erstmal mitbringen. Aber natürlich sind sie damit immer noch nicht dafür qualifiziert, außerhalb der ärztlichen Aufsicht angewendet zu werden.

Das hieße in dem hypothetischen Bundesliga-Szenario: Wenn die Tests zertifiziert sein sollten, müsste vor jedem Stadion immer noch ein Arzt mit dabei sein?

Drosten » Ich glaube nicht, dass das eine Lösung wäre. Die Bundesliga ist wegen der großen Zahlen einfach zu bombastisch, um darüber nachzudenken. Bei Bundesligaspielen würde ich eher sagen: Die finden draußen statt, und da muss man eben gewisse Abstandsregeln einhalten. Das ist ja jetzt politisch schon vorgegeben, und es wird sich sicherlich zei-

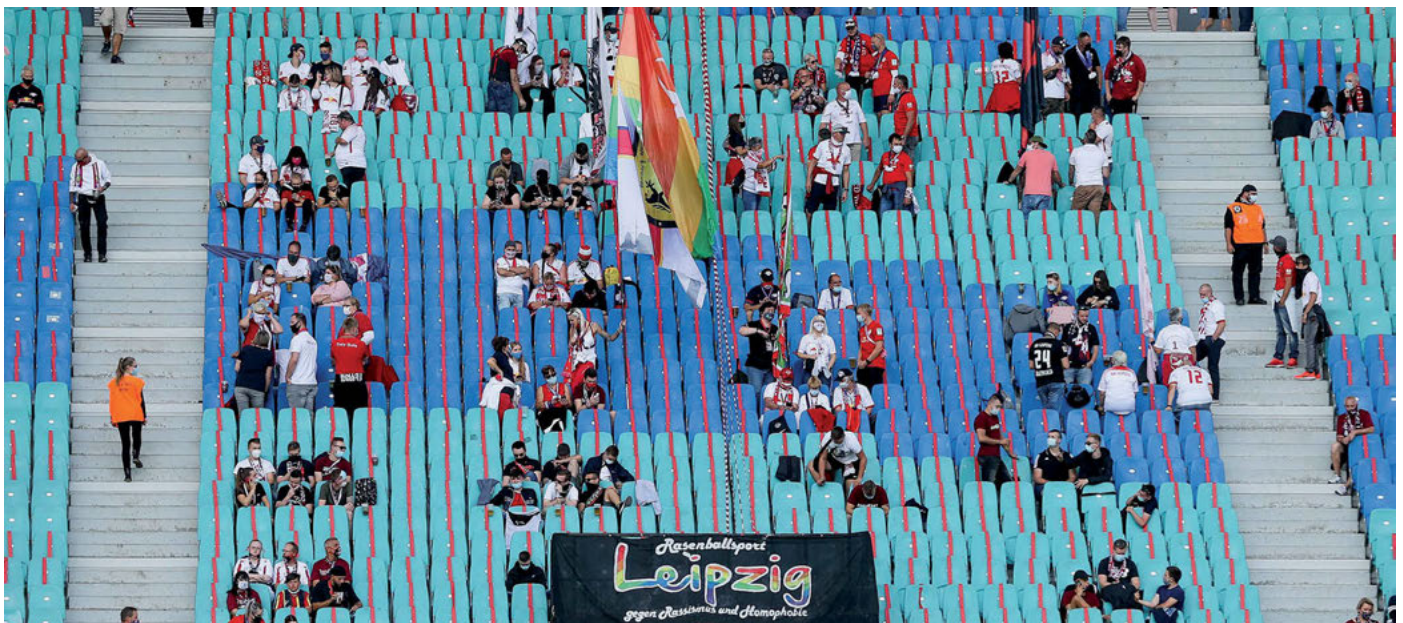
gen, dass es funktioniert. Wir haben aber andere Veranstaltungsbereiche, die zwangsläufig drinnen stattfinden und bei denen es kleinere Teilnehmerkreise gibt. Die Politik ist ja selbst davon betroffen – aber dann eben auch Kul-

»Man müsste auch eine verbindliche Regelung zur Nachttestung machen.«

tur-Veranstaltungen oder die Wirtschaft, die vielleicht ab und an doch wieder Präsenzveranstaltungen braucht. Und da wird man tatsächlich überlegen müssen, ob nicht sinnvolle Kompromisse zu finden sind – jedenfalls in dem Moment, in dem man konstatieren kann, dass es Antigen-Schnelltests gibt, die sich technisch qualifiziert haben und relativ fehlersicher sind. Da könnte man zum Beispiel sagen, es gibt bestimmtes Fachpersonal – zum Beispiel TAs –, die könnte man anstellen, und die müssten die Ergebnislisten dann am Ende von einem Arzt absegnen lassen. Sie könnten die Teststreifen aufbewahren – oder zumindest diejenigen, die grenzwertig sind, sodass eine ärztliche Aufsicht gewährleistet ist.

Man müsste auch eine verbindliche Regelung zur Nachttestung machen. Dass man also beispielsweise sagt, wir verlangen für positive Fälle eine Nachttestung spätestens am nächsten Tag – und bis dahin gilt Heimquarantäne. Zugleich erklärt man im Fall eines negativen Tests schriftlich mit Gegenzeichnung, dass ein negatives Ergebnis nach der Veranstaltung seine Wertigkeit verliert. Dass solch ein Teilnehmer sich also über den kurzen Zeitraum der Veranstaltung hinaus nicht als negativ getestet betrachten darf.

Alle Zuschauer vor dem Stadionbesuch zu testen, bleibt Science Fiction – Bundesliga wird also vorerst nur mit Abstandsregel funktionieren. Foto: ZDF





MOLBIOL

GENOVA

POZNAN

FREEHOLD, NJ

BERLIN

TIB MOLBIOL LLC
PO BOX 190
ADELPHIA, NJ 07710

TEL. (877) 696-5446

FAX (877) 696-5456

WWW.TIB-MOLBIOL.COM

ABOUT US

LIGHTCYCLER PROBES
FLUORESCENT LABELS

ORDER NOW!

DNA@TIB-MOLBIOL.DE

ISO 9001
CERTIFIED QM SYSTEM
ISO 13485

Despite all medical advances infectious diseases are still spreading worldwide.

The four common human Coronaviruses 229E, NL63, OC43 and HKU1 cause mild illness, just like a common cold. The 2003 SARS pandemic made Coronaviridae worldwide known. The 2019-nCoV coronavirus outbreak started end of December 2019 after dozens of visitors of a market developed severe pneumonia. The genome published Jan 11th (Genbank acc. MN908947) shows a high similarity to the SARS 2003 virus. By September 2020 there were 30 million PCR confirmed infections with nearly one million fatalities reported.

We offer the following research-use detection assays :

53-0775-96	E gene (detects also 2003 SARS)
53-0776-96	N gene (detects also 2003 SARS)
53-0777-96	RdRP (SARS-CoV-2 specific)
66-0909-96	EAV extraction control Cy5 channel
40-0770-96	Dual-target E+N gene with extraction control

Instructions are for Roche 480 instruments and LightCycler® Multiplex RNA Virus Master Cat. No. 06754155001. Other instruments tested are LightCycler® 96, LightCycler® 2.0, BioRad CFX96, RotorGene 6000, and SmartCycler. Product is marked as research-use kit.

USA TIB MOLBIOL LLC
PO Box 190
Adelphia, NJ 07710
Tel. +1 (877) 696-5446
Fax +1 (877) 696-5456

DEUTSCHLAND TIB MOLBIOL GmbH
Eresburgstraße 22 – 23
D-12103 Berlin
Tel. +49 30 78 79 94 55
Fax +49 30 78 79 94 99

CE-IVD Workflow (order via Roche Diagnostics)



50-0776-96	09164952001	Dual-target E + N gene (SARS-CoV-2)
53-0101-96	07792182001	Influenza A
58-0102-96	07792212001	Influenza B
61-0110-96	08492018001	RSV A/B
64-0134-96	08492000001	Picornav HRV+EV
66-0909-96	07374330001	EAV extraction control Cy5 channel
40-0776-96		Sarbecovirus E-gene with extraction control

ITALIA TIB MOLBIOL s.r.l.
Largo Rosanna Benzi, 10
I-16132 Genova
Tel. +39 010 362 83 88
Fax +39 010 362 19 38

COLUMBIA TIB Molbiol S.A.S
Carrera 100 # 5-169, Unicentro
760-042 Cali, Valle de Cauca
Tel. +57 2 3472996
Tel. +57 311 6730732

LightCycler® is a trademark from Roche.



Für seine Mitwirkung am NDR-Info-Podcast „Coronavirus-Update“ erhielt Christian Drosten Anfang September den Sonderpreis des Deutschen Radiopreises. Neben weiteren Auszeichnungen kam dann am 1. Oktober das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse dazu. Mit diesem und den anderen jüngeren Ehrungen werden vor allem seine Verdienste als Wissenschaftskommunikator in der Corona-Krise gewürdigt. Für seine Coronavirus-Forschung wurde Drosten bereits 2005 das Bundesverdienstkreuz am Bande verliehen.

Foto: NDR/Morris Mac Matzen

Die Entwicklung von Technologien für potenzielle Massentests scheint aber auch methodische Vereinfachungen für einzelne Schritte der Probenvorbereitung gegenüber dem „klassischen“ Corona-Test via RT-PCR hervorzubringen. So braucht man etwa teilweise keine teuren PCR-Thermocycler mehr oder kann die Probe direkt ohne vorherige RNA-Isolierung testen. Ebenso werden Speichel- und Gurgelproben getestet statt der nicht ganz einfachen Rachenabstriche, für die man ja geschultes Personal braucht. Kann man nicht wenigstens diese Vereinfachungen in die aktuellen Tests implementieren, um die Testdauer zu verkürzen und deren Kapazität zu erhöhen?

»Man kann für zukünftige Pandemien durchaus an solche Massentest-Strategien denken.«

Drosten » Wir haben das im Bereich der professionellen medizinischen Labore natürlich schon längst alles überprüft. Und wir wissen bisher, dass man durch die Testung von Speichelproben und auch durch Mundspül-Proben erheblich an analytischer Sensitivität verliert. Gerade in Kombination mit alternativen molekularbiologischen Verfahren, bei denen man weiß, dass sie etwas weniger sensitiv sind als die RT-PCR, oder bei denen man sich noch

gar keine Gedanken über Sensitivität gemacht hat, ist das natürlich kontraproduktiv. Da würde man sicherlich nicht gleich zu Anfang bei der Probenentnahme zwei bis drei Log-Stufen an Sensitivität opfern wollen.

Gut, wir halten als Fazit also fest: Die Corona-Pandemie über bevölkerungsweite Hochdurchsatz-Massentests in Kombination mit schneller Isolierung Infizierter einzudämmen, ist unter den momentanen Gegebenheiten in der Praxis nicht durchführbar. Was ist dann eine realistischere Alternative? Welche Strategie hätte stattdessen die größten Erfolgsaussichten, die Pandemie zu beenden? Wären das wirklich Impfstoffe? Schließlich gibt es da ja auch noch viele Unsicherheiten...

Drosten » Zunächst will ich dazu gerne eines klarstellen: Ich denke, man kann für zukünftige Pandemien durchaus an solche Massentest-Strategien denken. Nur kriegt man die Logistik und all die anderen Dinge eben nicht für die jetzt laufende Problematik in diesem Herbst und Winter aus dem Boden gestampft. Und ich finde, wenn das jetzt im *Laborjournal* steht, dann ist das super – das ist ein Fachmagazin für die entsprechenden Kreise, da kann man das diskutieren. Wenn das aber in der Tagespresse propagiert wird, finde ich das schwieriger, weil damit eben auch Druck auf die Politik und die Behörden entsteht, der komplett ungerechtfertigt ist.

Was die aktuelle Lage angeht, ist es ganz klar, dass die Strategie in Deutschland und in vielen anderen ähnlichen Ländern diejenige ist, jetzt die Inzidenz niedrig zu halten und im nächsten Jahr eine Impfung zu haben. Jetzt müssen wir uns also darum kümmern, über den Winter zu kommen – bis in eine Zeit hinein, in der wir durch natürliche Gegebenheiten wieder eine geringere Inzidenz kriegen und dann gleichzeitig anfangen können zu impfen.

Was die Impfung angeht, könnte man grundsätzlich zwei Strategien fahren. Wenn wir sehr viel Impfstoff haben, der sehr gut wirkt, könnte man versuchen, mit der Impfung die Pandemie-typische Ausbreitung zu stoppen – also die dritte Welle etwa, die sich bis dahin vielleicht abzeichnet, oder sogar noch die zweite. Das heißt, man würde möglichst viele Personen in der Bevölkerung immunisieren, damit es nicht mehr zu einer exponentiellen Ausbreitung kommt. Die entscheidende Frage dabei ist jedoch, ob wir genug Impfdosen haben werden und auch logistisch verimpfen können, um das in realistischer Zeit zu erreichen. Der Hemmschuh ist folglich die Verfügbarkeit und die Logistik der Verimpfung. Außerdem muss der Impfstoff natürlich auch die Verbreitung eindämmen und nicht nur die Krankheit. Alles das klären momentan die klinischen Studien.

Bei der anderen Strategie, nämlich der Indikations-Impfung, – und ich denke, dass das eher der Weg am Anfang sein wird – würde man versuchen, bevorzugt die Risikogruppen zu impfen.

fen. Dabei käme zuerst das medizinische Personal dran, weil es besonders ausgesetzt ist und die Versorgung aufrechterhalten werden muss. Dazu dann noch ein paar andere kritische Berufe. Der Hauptteil der verfügbaren Impfdosen stünde danach für Patienten zur Verfügung, die Risikokonstellationen haben. Erst dann würde man Patienten ohne Risiko impfen.

Da zu den Risikogruppen Ältere gehören, gibt es einen oft gehörten Einwand: Ältere brauchen bei vielen Impfstoffen, zum Beispiel bei der Influenza-Impfung, mehr Impfantigen als Jüngere für eine gute Reaktion. Die meisten Impfstoff-Kandidaten sind aber sowie so darauf ausgerichtet, mehrfach gegeben zu werden. Derzeit laufen die meisten Studien mit einem zweizeitigen Regime, Tag 0 und Tag 21 ist zum Beispiel typisch. Man kann daher schon optimistisch sein, dass auch ältere Personen geschützt sein werden.

Diese zweite Strategie der Indikations-Impfung würde aber auch bedeuten, dass man das Virus nicht auslöscht, sondern „nur“ unter erträglicher Kontrolle behält.

Drosten » Das ist sowieso klar. Wir werden das Virus wohl kaum ausgelöscht kriegen. Ich

erwarte, dass das ein endemisches Virus werden wird. Die jetzige Frage ist nur, wie schaffen wir es, die Pandemie-typische Ausbreitungsform zu stoppen. Und da gibt es letztendlich drei Maßnahmen. Die eine ist Herdenimmunität, da brauchen wir nicht darüber diskutieren. Die andere ist nicht-pharmazeutische In-

»Die ersten Impfstoffe werden sicher nicht so gut schützen wie etwa eine Masern-Impfung.«

tervention – das lässt sich aber wirtschaftlich nur noch begrenzt weiter durchhalten. Und die dritte ist die Vakzine. Wir haben also gar keine Wahl. Im nächsten Jahr werden wir daher sicherlich noch für längere Zeit eine Kombination aus Vakzine und nicht-pharmazeutische Intervention haben. Dazu gehört dann übrigens auch eine immer bessere Testung!

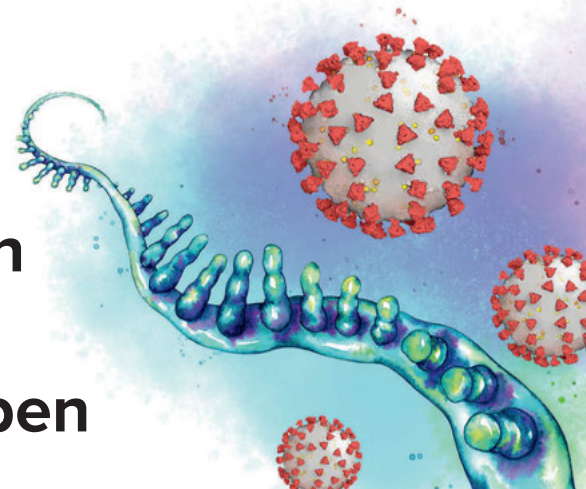
Sie erwarten also, dass wir eine Vakzine bekommen, die einen vernünftigen Schutz bieten wird? Da gibt es ja durchaus auch einige Zweifler.

Drosten » Ich zweifle nicht daran, dass es eine vernünftige Vakzine geben wird. Sicher können in den Studien noch seltene Nebenwirkungen auffallen. Aber die erste Frage ist: Was will man überhaupt von einer vernünftigen Vakzine? Wie stellt man sich die Wirksamkeit vor? Natürlich ist es etwas vermessen, wenn man gleich von der ersten verfügbaren Vakzine verlangt, dass sie so gut schützt wie zum Beispiel eine Masern-Impfung – also ein Schuss und Schutz für den Rest des Lebens. Wir werden wohl eher Vakzinen haben, die ganz erhebliche Bereiche der Pathogenität verhindern. Sagen wir mal, ganz einfach gedacht: Die Lunge wäre geschützt vor der schweren Krankheit, während man durchaus noch erwarten kann, dass man etwas nachweisbare Virus-Replikation in der Nase hat. Das würde mich zum Beispiel gar nicht wundern, wenn es so kommen würde. Wobei natürlich die nächste Frage wäre: Ist diese Rest-Replikation überhaupt noch bedeutend, oder ist das nur ein PCR-Signal und keine infektiöse Viruslast mehr? Jedenfalls könnte man sich so etwas vorstellen. Aber wie gesagt: Diese Diskussion ist schwierig, weil die Studien ja noch laufen.

Gespräch (16.09.2020): Ralf Neumann



Extraktionsfreie Detektion von SARS-CoV-2 und anderen Pathogenen aus Speichelproben



Get a scalable, high-throughput solution with the Advanta RT-PCR Kit

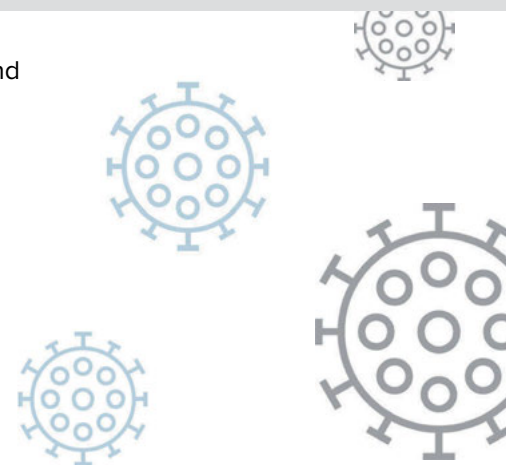
Das Advanta™ RT-PCR Kit-192.24 basiert auf Fluidigm's Microfluidics Technologie und hat folgende Merkmale:

- Speichel basiert: nicht invasiv, praktisch, stressfrei und vor allem hochqualitativ
- Extraktionsfrei: Keine Extraktion viraler RNA erforderlich
- Hoher Durchsatz: skalierbar bis zu 6.000 Proben pro Tag
- Flexibel: Zusätzliche Tests (z.B. auf Grippeviren) parallel möglich

Learn more at: fluidigm.com/virus-detection

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

Fluidigm, the Fluidigm logo, and Advanta are trademarks of Fluidigm Corporation. © 2020 Fluidigm Corporation. All rights reserved.



ZU DEN ARTIKELN „AUF DEM WEG ZU MASSENTESTS“ SOWIE
„LAMP-SEQ RÜCKT MASSENTEST IN REICHWEITE“ (LJ 9/2020, S. 68-69 UND S. 70-71)

Fortschritt? Welcher Fortschritt?

Schön ist es sicher, dass man 9.000 Amplifikations-Produkte von NATs (*Nucleic-Acid-Amplification-Tests*, der Oberbegriff für Reaktionen wie PCR, TMA, NASBA und LAMP) durch eine einzige Sequenzierung auf ihre Spezifität überprüfen kann. Ein Fortschritt mag das auch für manche Fragestellungen in der Forschung sein, aber ob es ein Fortschritt für die SARS-CoV-2-NAT-Diagnostik oder irgendeine andere NAT-Diagnostik ist, bezweifle ich.

Drei bis vier Stunden...

Schauen wir uns erst einmal den *State of the Art* in der NAT-Diagnostik an. Das sind nicht die den meisten Forschern bekannten Thermocycler, sondern Vollautomaten (wie zum Beispiel der Roche 6800 und 8800 oder der Hologic Panther Fusion), in die man ein tatsächlich im Sinne von Strichcode barcodiertes Röhrchen mit einer Patientenprobe schiebt – und das war es dann auch schon mit der manuellen Arbeit. Der Automat liest den Barcode, holt sich aus dem Laborinformationssystem (LIS) die Information, wel-

gefähr drei bis vier Stunden das Ergebnis (meist „negativ“) in das LIS. Fertig!

Solch ein Automat schafft je nach Modell rund 350 bis 1.000 Proben in einer Achtstunden-Schicht beziehungsweise 1.000 bis 3.000 Proben, wenn rund um die Uhr gearbeitet wird. Mit drei solchen Automaten kann man also bis zu 9.000 Proben pro Tag bearbeiten, wobei es bei guter Organisation und ausreichend Personal für einen Drei-Schichten-Betrieb erreichbar ist, dass jedes Ergebnis etwa vier Stunden nach Probeneingang rausgeht.

Und nun zum vermeintlichen „Fortschritt“ (Arbeitsablauf wie in Schmid-Burgk *et al.* beschrieben, *bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.04.06.025635):

Was vor dem ersten Schritt, (1.) der Nukleinsäureextraktion, eventuell noch manuell dokumentiert und organisiert werden muss, lasse ich lieber mal weg. Danach folgt (2.) die RT-LAMP, wobei jede der 9.000 Proben (um es etwas komplizierter zu machen) einen individuellen Mastermix mit individuellen *Primern* (liebevoll „Barcode“ genannt) braucht – also der Pipettieraufwand sich ver-

on laufen und (7.) in eine *Next-Generation-Sequencing*-(NGS)-Reaktion eingesetzt werden (die natürlich auch Arbeit macht), um schließlich (8.) auf den *Sequencer* geladen werden zu können.

Wenn der läuft, gibt es endlich Daten. Wie lange das nun bis hier gedauert hat, mag jeder selbst abschätzen – aber sicher viel länger als nur die eine Stunde und zehn Minuten Reaktionszeit für die RT-LAMP.

... oder doch eher zwei Tage?

Aber halt – „Daten“ heißt nicht, dass da jetzt steht „Probe Nr. X ist negativ“. Jetzt folgen nochmals zwei Schritte (9. und 10.) für die Sequenzdatenanalyse. Uff, und endlich nach riesigem Pipettieraufwand (den auch noch zu entwickelnde Roboter machen können) sowie mit wesentlich höheren Reagenzienkosten und Zeitaufwand (zwei Tage?) hat man endlich die 9.000 Ergebnisse. Vorausgesetzt, man hat sich nicht irgendwo verpipettiert oder ein Roboter war defekt.

Und wie man für diesen ewig langen Prozess jetzt noch adäquate Qualitätskontrolle macht? Viel Spaß dabei.

Ja, aber das ist natürlich „Fortschritt“ wie ihn deutsche Politiker lieben und gerne mit vielen Millionen fördern: Warum denn einfach, wenn es auch umständlich geht?

Viel wichtiger ist aber die Frage, ob man wirklich massenhaft gesunde Menschen auf SARS-CoV-2-RNA testen muss? Eigentlich nicht! Ich möchte das hier aber gar nicht noch ausführen und zitiere dazu nur aus der nationalen Teststrategie des Robert-Koch-Instituts (RKI): „Bei der Anwendung von Tests ist ein zielgerichtetes Vorgehen essenziell. Testen ohne Anlass führt zu einem falschen Sicherheitsgefühl.“ (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Teststrategie/Nat-Teststrat.html) Und verweise überdies auf die Stellungnahme „COVID-19: Wo ist die Evidenz?“ des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (EbM) vom 4. September 2020 (<https://www.ebm-netzwerk.de/de/veroeffentlichungen/pdf/stn-20200903-covid19-update.pdf>).

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Albert Heim
Institut für Virologie,
Medizinische Hochschule Hannover

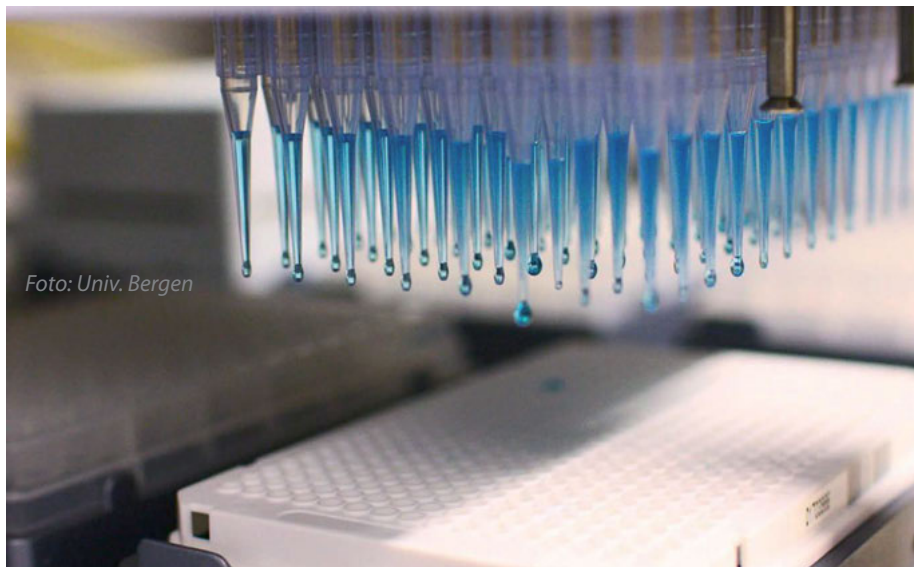


Foto: Univ. Bergen

Allein der Pipettieraufwand dürfte riesig sein...

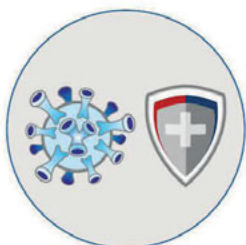
chen Test er machen soll, macht dann die Nukleinsäureextraktion, die NAT sowie die Detektion des NAT-Produktes mit spezifischen Hybridisierungssonden. Er interpretiert das Messergebnis, berücksichtigt die Qualitätskontrollen (Negativ-, Positiv-, interne Kontrolle für Extraktion und Inhibitions-Ausschluss) und überträgt nach un-

9.000-facht. Dann müssen (3.) die 9.000 Reaktionsprodukte gepoolt werden – was leicht klingt, aber bei 9.000 Stück auch schon Arbeit macht. Dann folgt (4.) eine PCR, und weil man ja viel Zeit hat, (5.) gleich noch mal eine PCR – also auch noch zweimal Pipettier-Aufwand. Dann müssen die PCR-Produkte noch einmal (6.) durch eine Nukleinsäureextrakti-

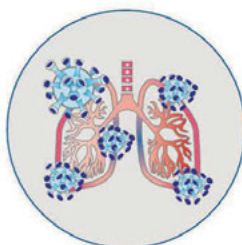
Für die Entwicklung der Therapien von morgen

Wissenschaft und Forschung sind entscheidend, um das Coronavirus (SARS-CoV-2) besser zu verstehen und letztendlich therapeutisch zu bekämpfen.

Mit dem umfassenden Portfolio von BD wird die COVID-19 Forschung in den folgenden Bereichen ermöglicht:



Virale Immunantwort



Zytokin-Analyse



Impfstoff-Forschung



Biomarker und
Therapeutika

Erfahren Sie mehr über unser Portfolio unter: bdbiosciences.com/en-eu

Application & Scientific Support:

Deutschland: +49 6221 305 212

Österreich: +43 1 706 36 60 29

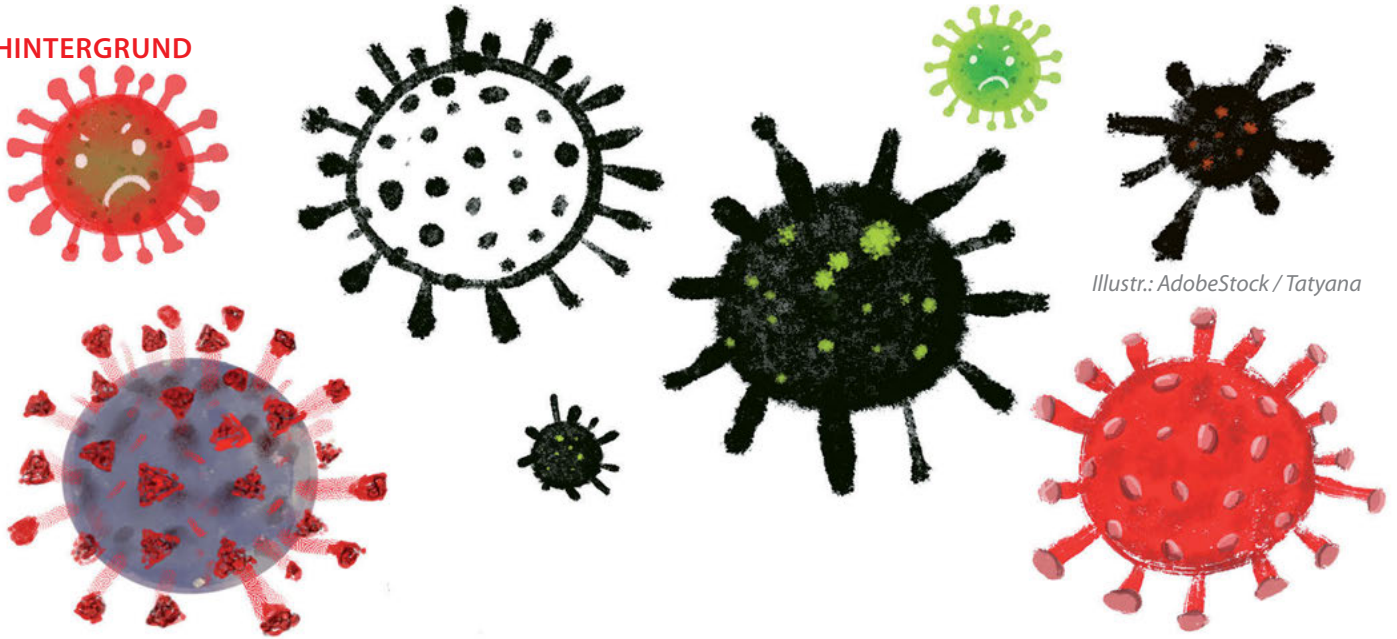
Schweiz: +41 61 485 22 95

E-Mail: flow.support@bd.com

BD und das BD Logo sind Marken der Becton, Dickinson and Company. © 2020 BD und BD-Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten.



HINTERGRUND



Was bedeuten SARS-CoV-2-Mutationen?

Durch Mutationen kann sich das Infektionsverhalten von SARS-CoV-2 verändern. Deshalb beobachten Forscher genau, was sich in den RNA-Genomen der Viren tut.

Das neuartige SARS-Coronavirus Nummer 2 ist weltweit unterwegs und sammelt dabei kontinuierlich Mutationen. Nach der blanken Theorie sollte ein Virus im Laufe seiner Existenz immer weniger gefährlich werden und sich somit seinem Wirt umso besser anpassen. „Das ist aber mehr eine Theorie, als dass es dafür wissenschaftliche Beweise gibt“, erklärte Isabella Eckerle von der Universität Genf Ende September in einem ZDF-Interview. Ein Problem sei, dass man keine „Virusfossilien“ habe, also nicht weit in die Evolution von Viren zurückschauen könne. Natürliche Selektion und zufälliger Gendrift beziehungsweise Genshift, aber auch der Zufall oder geografische Gegebenheiten sind Faktoren, die die Verbreitung von Mutationen in den Genomen humanpathogener Viren unterstützen.

Ob und inwieweit sich Mutationen auf die Infektiosität des Virus und dessen Pathogenität auswirken, muss also für jede Genom-Veränderung einzeln untersucht werden. Bevor wir dies jedoch angehen, betrachten wir erst einmal den klinischen/pharmakologischen Aspekt: Was bedeuten Mutationen für die Entwicklung von Impfstoffen und die Wirkung von Antikörpern?

Im Labor von Jesse Bloom am *Fred Hutchinson Cancer Research Center* in Seattle untersuchen die Forscher nicht nur die Bindung von *Spike*-Mutanten an ACE2-Rezeptoren, sondern auch, wie sich Mutationen auf die Bindung von Antikörpern auswirken (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.09.10.292078). Mit einem Hefe-*Display*-System erzeugten sie fast alle möglichen Austausche von einzelnen Aminosäuren in der 201 Aminosäuren langen *Spike*-Domäne, die an den ACE2-Rezeptor bindet – konkret 3.804 von 3.819 möglichen Varianten.

Mit zehn humanen Antikörpern testeten sie danach das Bindungsverhalten dieser Mutanten. Und tatsächlich fanden sie Mutationen, die die Bindung von Antikörpern verhindern.

Das Bild ist jedoch komplex: Verschiedene Antikörper, die dieselbe Stelle an der Oberfläche des *Spike*-Proteins als Antigen erkennen, zeigten unterschiedliches Bindungsverhalten bei derselben Mutation. Solche „*Escape Mutations*“ sollen gründlich kartiert sowie ganze „*Escape Maps*“ entwickelt werden, um anhand dieser Daten gezielt einzelne Antikörper oder Antikörper-Cocktails entwickeln zu können – für den Fall, dass sich eine neue Virusvariante mit potenziell höherer Virulenz durchsetzen sollte.

Nun zu den Mutanten, die aktuell in unserer Welt unterwegs sind. Zwei Varianten im SARS-CoV-2-Genom weckten bei den Beobachtern besonderes Interesse: die D614G-Mutation an der Position 23.403 sowie eine größere Deletion an der Grenze der *Open Reading Frames* ORF7b und ORF8. Was bedeuten diese Veränderungen? Machen sie das Virus gefährlicher, tödlicher? Haben diese Mutationen Einfluss auf die Wirksamkeit der Impfstoffe, die aktuell entwickelt werden?

Doch nicht gefährlicher

D614G ist ein Tausch von Alanin zu Glycin in einer Untereinheit des *Spike*-Proteins. Wie gesagt, ist dieses Protein in Säugetierzellen für die Bindung an den ACE2-Rezeptor nötig. Daher können Mutationen in diesem Protein die Bindungsaffinität und somit die Infektiosität des Virus beeinflussen. D614G begann, sich weltweit „mit alarmierender Geschwindigkeit“ auszubreiten, wie Bette Korber, Spezialistin für

HIV-Evolution, und Kollegen vom *Los Alamos National Laboratory* Anfang Mai in einem in *bioRxiv* publizierten *Preprint-Paper* schrieben (*bioRxiv*, doi 10.1101/2020.04.29.069054). Die Glycin-Variante habe die Alanin-Variante sogar in geografischen Regionen ersetzen können, in denen zunächst die Alanin-Variante vorherrschte. Daraus schlossen die Autoren, dass G614 „besser übertragbar“ sei als D614 und dass die Mutation daher akut besorgniserregend sei. Dieser Beitrag wurde von manchen Medien mit der Aussage „Das Virus wird gefährlicher“ verbreitet.

Allerdings ist die Prävalenz oder Ausbreitung einer Mutation für sich gesehen noch kein Indiz für eine Veränderung hin zu mehr viraler Fitness und höherer Pathogenität. Ob und wie D614G die Eigenschaften des Virus verändert, ist auch aktuell noch nicht geklärt. *In vitro* vermehrt sich G614 besser als die D614-Variante. Ob das aber auch zu seiner Verbreitung beigetragen hat, ist umstritten.

In Großbritannien sequenzierten Forscher fast 27.000 Isolate und identifizierten dabei viermal häufiger einen G614- als einen D614-Cluster. Auch waren die G614-Cluster zahlenmäßig größer. Auf der Basis von populationsgenetischen Berechnungen glauben Forscher, dass die Mutation die Verbreitung der G614-Variante vorteilhaft unterstützt, jedoch weder Mortalität noch klinische Symptome der infizierten Patienten beeinflusst. Das *Paper* ist noch im *Review*-Prozess (*medRxiv*, doi: 10.1101/2020.07.31.20166082).

Andere Studien unterstützen diesen Befund. Auch Korber und Kollegen haben ihre Interpretation der Daten geändert und den anfänglichen Alarmismus gestrichen (*Cell* 182: 812-27). In dem mittlerweile veröffentlichten

Paper nehmen sie an, dass die Mutation dem Virus einen Fitness-Vorteil verschafft. G614 vermehrte sich bei den untersuchten Patienten anscheinend in den oberen Atemwegen besser und zu höheren Titern – wobei die Betroffenen aber keine stärkeren Symptome zeigten als diejenigen Personen, die mit D614 infiziert waren.

Die Lehren daraus: Höhere Infektionsraten in Zellkulturen müssen nicht die Realität der Pandemie widerspiegeln, eine höhere Konzentration an Virus-RNA in G614-Infizierten muss nicht mit einer höheren Übertragungsrate einhergehen – und höhere Infektiosität ist nicht gleichbedeutend mit höherer Übertragungsrate. Zudem ist nicht bekannt, was bei den asymptomatischen Infizierten passiert, die nie in den Fokus der Forscher gelangten. In einem Kommentar zu diesem *Paper* heißt es ganz richtig: „Die *In-vitro*- wie auch die klinischen Daten zeigen klar, dass G614 einen unterschiedlichen Phänotyp hat. Aber es ist nicht klar, ob dies das Resultat einer Bona-fide-Anpassung an den menschlichen ACE2-Rezeptor ist, ob es die Übertragbarkeit steigert oder ob es keinen deutlichen Effekt hat.“ (*Cell* 182: 794).

Kürzlich wurde in Schweden eine weitere Mutation im *Spike*-Protein gefunden: ein Austausch von Arginin (R) zu Histidin (H) an Position 23.463 der Virus-RNA (*Microbiol. Resour. Anounc.* 9(35): e00934-20). Diese Aminosäure befindet sich auf der Oberfläche der S1-Untereinheit des *Spike*-Proteins. Allerdings, so schreiben die Forscher, ändere der Austausch nichts am Bindungsverhalten des Virus an den ACE2-Rezeptor der Wirtszelle. Trotzdem schließen sie einen Einfluss auf die Infektionseffizienz derzeit nicht aus.

Um herauszufinden, ob man überhaupt durch bestimmte Veränderungen im *Spike*-Pro-

tein die SARS-CoV-2-Virulenz steigern kann, testeten die oben erwähnten Forscher vom *Fred Hutchinson Cancer Research Center* mit ihren knapp viertausend *Spike*-Versionen jeweils auch die Bindung an den ACE2-Rezeptor (*Cell* 182: 1295-1310). Die meisten Mutationen zeigten keine oder sogar negative Effekte, manche aber steigerten tatsächlich die Bindeaffinität. Solche Varianten hatte man bereits bei Patienten gefunden, aber Anzeichen für eine positive Selektion fanden die Wissenschaftler nicht.

RNA-Viren sind anfälliger

Die bereits erwähnte 382 Nukleotide lange Deletion an der Grenze der *Open Reading Frames* ORF7b und ORF8 stellt demgegenüber natürlich eine ungleich größere Veränderung dar. Sie wurde zuerst in Singapur und Taiwan entdeckt. Weitere, allerdings unterschiedlich lange Deletionen im ORF7b/8, konkret zwischen Nukleotid 62 und 345, wurden danach auch in anderen Ländern gefunden (*mBio*: doi 10.1128/mBio.01610-20). Beeinflussen diese Deletionen womöglich das Verhalten der Viren? Die Ergebnisse einer Nachfolge-Studie aus Singapur deuten darauf hin, dass die Deletion die Infektion milder verlaufen lässt und das Virus somit also womöglich weniger gefährlich ist (*The Lancet* 396: 603-11).

Spannend in diesem Zusammenhang ist indes ein Fall in Hongkong: Hier hatte ein bereits von COVID-19 genesener Mensch sich ein zweites Mal infiziert. Das Virus, das dessen erste Infektion verursachte, hatte ein Stopp-Codon an Position 64 im ORF8 – das zweite Virus dagegen nicht. Zusätzlich unterschieden sich die beiden Stämme an 23 Nukleotid-Positionen, was zu 13 Aminosäure-Änderungen in neun Proteinen führte (*Clin. Infect. Dis.*, doi: 10.1093/

cid/ciaa1275). Man kann sich folglich fragen, ob der ORF8 überhaupt eine wichtige Funktion für den Lebenszyklus des Virus erfüllt – und wenn ja, welche. Bisher weiß man jedenfalls noch nichts darüber.

Generell muss man sich vor Augen halten, dass SARS-CoV-2 ein RNA-Virus ist. RNA-Polymerasen arbeiten „schlampiger“ als DNA-Polymerasen, sie produzieren etwa hundertmal mehr Fehler. Deshalb sind RNA-Viren eher anfällig für Mutationen als DNA-Viren. Trotzdem sind die Genome von SARS-CoV-2 sowie auch ihrer nächsten Verwandten, die im Menschen lediglich Erkältungen verursachen, diesbezüglich vergleichsweise stabil (siehe *Cell* 181: 990-6). Deren Diversität ist deutlich niedriger als zum Beispiel diejenige von HI-Viren und Influenza-Viren.

Immerhin – und zu unser aller Glück – hat sich bisher keine Variante herauskristallisiert, die einen deutlich schwereren Krankheitsverlauf von COVID-19 begünstigt. Leider ist aber auch noch keine Variante aufgetaucht, die harmlosere Infektionen verursacht. Alle bisher gefundenen Mutationen lokalisierte Isabella Eckerle im „Grundrauschen der Corona-Viren“.

Aber vielleicht muss man nochmals genauer hinschauen. Forscher vom *Weizmann Institute of Science* in Israel haben gerade erst über die Identifizierung weiterer 23, noch nicht annotierter ORFs im SARS-CoV-2-Genom berichtet (*Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2739-1). Wofür sind die eigentlich zuständig?

Ein Dreivierteljahr nach dem Start der Pandemie in China hat die Wissenschaft also noch sehr viele Fragen an das Virus. Was angesichts dieser kurzen Zeit aber auch kaum verwunderlich ist.

Karin Hollricher



Reagenzien und Kits für den Nachweis von SARS-CoV-2 und die Coronavirus-Forschung

- Skalierbare Lösungen für die RNA-Extraktion: manuell, automatisiert im Bench-Top- oder Hochdurchsatz-Format
- PCR-Reagenzien, einschließlich qPCR und RT-qPCR
- RNase-Inhibitoren zum Schutz vor RNA-Abbau
- Reporter-Technologien für die Virusforschung und Impfstoffentwicklung

www.promega.de/COVID19

Editoren im Zwielficht

Fehler im wissenschaftlichen Publikationsprozess passieren. Daher werden aufgedeckte Mängel korrigiert, Errata gedruckt und notfalls ganze Publikationen zurückgezogen. Die formalen Untersuchungen sind zwar für alle Beteiligten unangenehm, doch am Ende stehen die Reputation von Autoren und Editoren, ja von ganzen Fachzeitschriften auf dem Spiel. Im Korrekturfall sollte daher eigentlich niemand untätig bleiben können. Oder doch?

Typisches Verhalten einiger Journal-Editoren, wenn sie auf fehlerhafte Publikationen hingewiesen werden.

Foto: Chris Brauns



Wie Peer Review hätte funktionieren können, aber dann doch nicht funktioniert hat – das illustriert der *Letter to the Editor* „How to recognize and deal with dubious virus sequences?“ in der Zeitschrift *Infection, Genetics and Evolution* (81: 104242). In zwei Fallbeispielen sorgen sich darin Roland Zell und seine Co-Autoren der *Picornaviridae Study Group* des *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)* um die Qualitätssicherung durch Editoren.

Was war passiert? Die Arbeitsgruppe um Shoujun Li, Professor für Veterinärmedizin an der *South China Agricultural University* in Guangzhou, China, hatte im März 2019 in *Elsevier's Journal Infection, Genetics and Evolution* erstmalig ein Hunnivirus in Katzen vorgestellt. Hunniviren, eine Gattung aus der Familie der *Picornaviridae*, sind „mini“ in jeder Hinsicht: nur dreißig Nanometer klein, unbehüllt und ausgestattet mit weniger als neun Kilobasen einzelsträngiger RNA. In Katzen waren sie bis dato unbekannt. Li und Kollegen attestierten eine 86,9- bis 95,3-prozentige Identität ihrer feline Virussequenzen mit Hunniviren anderer Wirtsorganismen (*Infect. Genet. Evol.* 71: 47-50). Weiter unten im Text verkünden sie dann für

„ihr“ Virus überraschenderweise 70,8 bis 83,5 Prozent Homologie mit hunnivilen Genomsequenzen aus Ratte sowie eine 68,8- beziehungsweise 68,9-prozentige Homologie mit weiteren Hunnivirus-Sequenzen in Rind beziehungsweise Schwein als den einzigen bekannten Wirtsorganismen. Warum waren diese Widersprüche nicht bereits im *Peer Review* aufgefallen?

Eine vermeintliche Virussequenz

Roland Zell, außerplanmäßiger Professor für Virologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, hat zunächst einmal Verständnis: „Jeder, der für eine Fachzeitschrift tätig ist, kennt das: Gutachter erhalten ein Manuskript meist ohne Originaldaten. Vor allem Sequenzdaten sind auf Wunsch der Autoren häufig noch nicht von der *GenBank* freigegeben. Auch existieren in der Virologie oftmals gar keine Virus-Isolate, hochtitrige Virusmengen oder Zweitproben, um die Qualität der Sequenzierung zu verifizieren. Überdies gehen die Gutachter erstmal von der Wahrhaftigkeit der Autoren aus. Nimmt es ein geschickter Autor in diesem Sta-

dium mit der Wahrheit nicht genau, können die Gutachter dies daher nur schwer erkennen. Fallen aber Unregelmäßigkeiten nach der Veröffentlichung auf, müssen wir diesen doch nachgehen.“

Die von Li und Kollegen an die *GenBank* übermittelte, vermeintlich feline Virussequenz (MF953886) erwies sich bald nach Veröffentlichung als identisch mit dem Hunnivirus-Genom aus *Rattus norvegicus* (KJ950971/NC_025671). Roland Zell weiß: „Für SARS-CoV-2 sind identische Genomsequenzen in unterschiedlichen Proben normal, für Picornaviren nicht. Einhundertprozentig identische Genome in fünf Jahre auseinanderliegenden Proben von unterschiedlichen Kontinenten zu finden, ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit unmöglich.“ Alle Nachfragen der *ICTV Picornaviridae Study Group* seit August 2019 ließen die chinesischen Forscher jedoch unbeantwortet.

Zell ergänzt: „Dass auch die *GenBank* bis heute nicht auf unser Anschreiben reagiert hat, verwundert mich ebenso. Vielleicht bietet sie derzeit nur einen eingeschränkten Service an.“ Den doppelten Eintrag verzeichnet die *GenBank* zumindest noch immer.

Existieren feline Hunniviren denn nun tatsächlich? Für Zell gab es nun kein Zögern mehr: Er kontaktierte Michel Tibayrenc, den Gründer und *Editor-in-Chief* von *Infection, Genetics and Evolution*...

Nur zwanzig Codons?

Zunächst jedoch zum zweiten Fallbeispiel in Zells *Letter to the Editor*, denn dieses lässt ebenso viele Fragen offen. Im Jahr 2015 entdeckte die thailändisch-japanische Kooperation um Pattara Khamrin, *Associate Professor* am *Department of Microbiology* der *Chiang Mai University*, Thailand, ein neues Parechovirus (HPeV), ebenfalls eine Gattung aus der Familie der Picornaviren. Dafür hatten Khamrin und Kollegen fünfzig aus Kindern isolierte Nukleotidsequenzen des viralen HPeV-Proteins 1 in den phylogenetischen Baum aller Parechoviren eingeordnet (*Infect. Genet. Evol.* 31: 300-4). Eine ihrer Nukleotidsequenzen (CMH-N185-12) bildete dabei einen monophyletischen Zweig. Ein neues Parechovirus war gefunden, schlussfolgerten die Mikrobiologen.

Deren Publikation verrät allerdings nicht, wie sie den phylogenetischen Baum konstruierten. Den Gutachtern reichte im *Peer Review* die Information: „*The tree was generated by using the neighbor-joining method in MEGA v5.05.*“

Den Virologen um Roland Zell reichte das nicht. Zumindest schlugen alle ihre Versuche fehl, Khamrins phylogenetischen Baum mit den originalen Nukleotidsequenzen zu reproduzieren. Erst als sie die Nukleotid- in Aminosäuresequenzen übersetzten und ihre Rekonstruktionsversuche auf letztere ausweiteten, konnten sie Khamrins Stammbaum nachahmen. Eine derart ausgeprägte phylogenetische Diskrepanz zwischen Nukleotid- und Aminosäuresequenzen war ihnen bisher nicht untergekommen.

Eine Sichtung der von Khamrin in der *GenBank* hinterlegten Nukleotidsequenzen (KM407606-KM407608) ergab indes noch mehr Bemerkenswertes: Sie enthalten nur zwanzig unterschiedliche Codons, sodass jede einzelne Aminosäure gerade nur durch ein Triplet repräsentiert wird. In allen anderen HPeV-Genomen finden sich 45 bis 55 unterschiedliche Triplets. War das neue Parechovirus derart

außergewöhnlich? Oder waren der *GenBank* schlichtweg „rückübersetzte“ Nukleotidsequenzen übermittelt worden?

Editor unternimmt... nichts

Zell beschreibt die Indizienbeweise: „Peter Simmonds, unser Kollege in der *Picornaviridae Study Group* von der *University of Oxford*, inspizierte die auffällige Codon-Nutzung genauer. Er fand heraus, dass sich das thailändische Codon-Muster leicht mit Software zur Codon-Optimierung reproduzieren lässt.“ Die Optimierung von Triplets dient üblicherweise dazu, bedeutungsgleiche Codons in rekombinanten Proteinen auszutauschen, um die Expressionsausbeute in Wirtsorganismen zu verbessern. Wer Khamrins *GenBank*-Sequenzen augenscheinlich manipulierte und warum, bleibt jedoch ein Rätsel. Zells Bitte um Aufklärung ließen die thailändischen Kollegen bisher ohne Antwort.

Im Bestreben nach wissenschaftlicher Klärung und Aktualisierung der fehlerhaften Datenbank-Einträge kontaktierte die *Picornavi-*

INTEGRA

DIESE PIPETTE HAT DEN DREH RAUS VOLUMEN BLITZSCHNELL EINSTELLEN

EVOLVE Manuelle Pipette

Im Gegensatz zu herkömmlichen Pipetten, bei welchen lediglich ein einzelner, rotierender Dosierknopf zur Volumeneinstellung benutzt werden kann, bietet EVOLVE drei individuelle Räder zur direkten Einstellung jeder Ziffer des Volumens. Dieser revolutionäre Ansatz erlaubt Benutzern das Volumen mehr als 10-mal schneller einzustellen.



VIAFLO



VOYAGER



ASSIST PLUS



VIAFLO 96 | 384



www.integra-biosciences.com

IMPRESSUM

Laborjournal
26. Jahrgang | Heft 10/2020

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
Tel. +49-761-28 68 69
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
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:

RapidEye/iStock & KeithJJ/Pixabay
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

ridae Study Group schließlich im August 2019 Michel Tibayrenc, den besagten *Editor-in-Chief* von *Infection, Genetics and Evolution*. Eine Korrekturanfrage seitens des Chefredakteurs an die Autoren der beiden offensichtlich fehlerhaften Publikationen sollte schließlich am ehesten zur Lösung führen.

Doch Tibayrenc sah offenbar keinen Handlungsbedarf. Seine Antwort fiel knapp aus: Beide Publikationen seien vor Annahme des jeweiligen Manuskripts in einem ordnungsgemäßen *Peer-Review*-Verfahren begutachtet worden. Eine nachträgliche Begutachtung sei unnötig. Gerne könne Zell aber einen offiziellen *Letter to the Editor* verfassen.

Wie bitte, Änderungen unnötig?

Am Ende evaluierten gleich drei Gutachter Zells Leserbrief an den *Editor-in-Chief*. Durchweg äußerten sie sich verstört, wie man im ursprünglichen *Peer Review* derartige Widersprüche übersehen konnte – und legten dem *Editorial Board* von *Infection, Genetics and Evolution* die Kontaktaufnahme mit den Autoren der beanstandeten Publikationen nahe. Offensichtlich müssten entweder die Sequenzen korrigiert oder die Artikel zurückgezogen werden.



Überlegt in Zukunft genau, wo er publiziert:
Roland Zell

Foto: privat

Zells *Letter to the Editor* erschien elektronisch im Februar 2020 sowie gedruckt in der Juli-Ausgabe von Tibayrencs Zeitschrift, also elf Monate nach Zells erstem Schreiben (*Infect. Genet. Evol.* 81: 104242). Darin bitten die Autoren: „We implore the *Editor-in-Chief* firstly to initiate a formal investigation in both of these cases and to contact the authors so that the existing sequence errors can be corrected for the benefit of the wider virological community.“

Laborjournal erkundigte sich in der letzten Augustwoche 2020 bei Michel Tibayrenc, ob eine formelle Untersuchung durch Elsevier in Betracht komme. Tibayrenc verwies die Nachfrage an den zuständigen Editor Matthew Scotch, *Assistant Director* des *Biodesign Center for Environmental Health Engineering* der *Arizona State University*, sowie an Mark Gannon, Elseviers Verleger im Portfolio „Mikrobiologie und Mykologie“. Scotch erklärte, dass Elsevier bisher weder die jeweils betroffenen Autoren kontaktiert noch eine formelle Untersuchung eingeleitet habe. Eine Zurücknahme beider Publikationen müsse noch diskutiert werden. Etwaige Änderungen im *Peer Review* des Journals seien unnötig – „as most major concerns are identified in the first round of review by at least one of the independent reviewers.“ Elseviers Ansprechpartner Mark Gannon äußerte sich gar nicht.

Faule Daten bleiben veröffentlicht

Warum weder eine Kontaktaufnahme mit den Autoren noch eine formelle Untersuchung in den beiden Fällen nötig erscheinen, wollte Scotch als zuständiger Editor nicht begründen. Stattdessen verwies er zurück an *Editor-in-Chief* Michel Tibayrenc. Doch dessen Zeit erlaubte es ihm seitdem nicht, Nachfragen von *Laborjournal* zu beantworten.

Fragwürdige Daten bleiben demnach auch nach Jahren veröffentlicht. Die Möglichkeiten der außenstehenden „Kritiker“ scheinen erschöpft, all die Ungereimtheiten dem wissenschaftlichen Verhaltenskodex entsprechend aufzuklären. Zell resümiert daher: „Wenn begründete Fragen zu einem veröffentlichten Manuskript auftauchen, muss doch gehandelt werden. Einige Zeitschriften scheinen sich da allerdings zu sträuben. Meist begnügen sie sich damit, wachsweiße Korrigenda zu veröffentlichen. Wie häufig ziehen sie aber tatsächlich eine Publikation zurück? Ich persönlich ziehe jedenfalls meine Konsequenzen daraus und überlege genau, wo ich in Zukunft publiziere. Und ich denke, andere tun dies ebenso.“

Diejenigen, für deren eigene Forschung der Inhalt relevant ist, haben Zells *Letter to the Editor* hoffentlich gelesen. Alle anderen könnte aber nur ein *Expression of Concern* warnen, der üblicherweise die Verantwortlichkeit der Journal-Editoren betont und in Literatur-Datenbanken direkt mit der Originalpublikation verknüpft ist. Dieser Fall zeigt jedoch, dass es den Fachzeitschriften und Sequenzdatenbanken an einem generischen Mechanismus mangelt, um auf zweifelhafte Daten hinzuweisen. Und selbst dann hängt immer noch alles von der Kompetenz, der Motivation und vielleicht auch dem Wohlwollen der Editoren und Verleger ab.

Henrik Müller

Flexible Mikroplattenreader für die Virologieforschung

Omega Serie

- Reporteragen-Assays
- Immunoassays - ELISA
- DNA-/RNA-Quantifizierung



SPECTROstar® Nano

- A260 DNA-/RNA-Quantifizierung
- Protein-/Cytokin-Quantifizierung
- MTT, MTS, WST Assays



CLARIOstar® Plus

- Lebendzellmessungen
- Bestimmung von CPE und TCiD50
- Virusnachweis mit LAMP-Assay

PHERAstar® FSX

- Screening antiviraler Wirkstoffe
- Protein-Protein Interaktionsassays
- Bestimmung von Antigenbindung und -affinität

30 YEARS

www.bmglabtech.com

**BMG LABTECH**
The Microplate Reader Company



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (32)

Der Peer Review ist tot, lang lebe der Peer Review!

Der Peer-Review-Prozess ist kaum noch zeitgemäß, keine Frage. Nicht zuletzt deshalb findet insbesondere die Qualitätskontrolle von COVID-19-Preprints gerade verstärkt in sozialen Medien statt. Für eine echte Reform des Peer Review müssen wir Wissenschaftler indes auch bei uns selbst Dinge verändern.

Wir alle kennen das: Nach langem Warten und steigender Anspannung trifft endlich eine Antwort des Journals ein. Mit zittrigem Klick öffnet man die E-Mail und liest dort, dass man es sich nicht leicht gemacht habe. Aber angesichts der substantiellen Kritik der Reviewer sehe man sich nicht in der Lage, den Artikel zu veröffentlichen. Dies dürfe man bitte nicht als prinzipielles Urteil über die darin enthaltene Wissenschaft verstehen, aber man erhalte zu viele Manuskripte und müsse deshalb priorisieren. Man wünscht weiterhin frohes Forschen und hofft, dass man dem Journal gewogen bleibe!

»Die Frage, ob Peer Review notwendig, überflüssig oder schädlich ist, kommt jetzt aufs Tablett.«

Nach dem ersten Schock dann ein Blick auf die Reviews im Anhang. Reviewer 1 fand die Arbeit wohl ganz gut – hier eine kleine Beanstandung, dort ein paar wohlmeinende Vorschläge. Aber Reviewer 2! Hat er den Artikel denn überhaupt gelesen? War es vielleicht eine andere Arbeit, und er hat die Reviews verwechselt? In jedem Fall hatte der oder die Unbekannte überhaupt keine Ahnung – und erdreistete sich dennoch, mehrere Seiten lang Gölle über drei Jahre unserer harten Arbeit und deren hochrelevante Resultate zu schütten.

Andererseits haben wir auch dies schon erlebt: Durchaus harte, aber konstruktive Kri-

tik von Reviewern, da sie tatsächlich die eine oder andere Problemstelle identifiziert hatten, die man selbst übersehen hatte oder nicht wahrhaben wollte. Und dann gute Hinweise gaben, wie man nach ein paar zusätzlichen Experimenten und einer textlichen Revision einen viel besseren Artikel daraus machen könnte!

Wir alle haben also vermutlich recht gemischte Erfahrungen mit dem Peer Review, akzeptieren ihn aber dennoch klaglos de facto als Eintrittspforte zu jeglicher wissenschaftlichen Veröffentlichung, die unser Ansehen unter Kollegen steigert oder uns gar einer Entfristung oder Professur näherbringt. Zwar ist sich die Mehrzahl der Wissenschaftler der vielen Schwächen des Peer-Review-Systems bewusst. Aber wer sich von Wissenschaft ernähren will, muss damit leben. Und konzentriert sich daher lieber auf die Experimente und das Schreiben der Paper als auf vertiefte Reflexionen zu möglichen Alternativen der wissenschaftlichen Qualitätskontrolle.

Doch Hand aufs Herz: Würden Sie die Option „Send out for Review“ wählen, wenn Sie bei Einreichung Ihres Papers auch „Publish immediately“ ankreuzen könnten? Momentan kommt jedenfalls tatsächlich etwas Bewegung in die Diskussion. Denn in gewisser Weise bieten die derzeit so populären Preprints genau diese Option. Corona und die damit verbundene Volks- und Wissenschaftler-Aufklärungskampagne in Sachen „Wie funktioniert eigentlich Wissenschaft“ hat das Publizieren ohne Review-Prozess nicht nur den Corona-Forschern, sondern allen Wissenschaftlern und sogar Laien nahegebracht. Und die Frage, ob der Peer Review notwendig, überflüssig oder sogar schädlich ist, kam damit erstmals so richtig aufs Tablett.

Weil es an dieser Stelle schon häufiger Thema war und weil es letztlich auch im (Unter-)Bewusstsein fast aller Akteure innerhalb des Systems präsent ist, hier nur noch einmal eine kurze und unvollständige Auflistung der Schwächen des Peer Reviews:

» Bei Manuskriptenreichung ist das Kind bereits potenziell in den Brunnen gefallen, die Studie nämlich schon durchgeführt, substanti-

elle Verbesserungsvorschläge kommen meist zu spät.

» Peer Review verlängert die Zeit, bis neue Erkenntnisse auf den Markt kommen.

» Er fördert Mainstream-Forschung.

» Er ist völlig intransparent und fördert damit Seilschaften oder Vendettas.

» Er begünstigt Ideenklau.

» Seine Ergebnisse sind nicht reproduzierbar, seine Qualität erratisch. Egal wie schlecht eine Arbeit ist, nach multiplen Einreichungen bei einer Vielzahl von Journalen mit absteigender Reputation (= Impact Factor) wird sie dennoch publiziert.

» Er verhindert Wissenschaftsbetrug nicht.

» Er frisst immense Ressourcen: Unsere eigenen wegen mehrmaligen Überarbeitens



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

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

und Einreichens derselben Sache, dazu generell diejenigen von uns Forschern als *Reviewer* – und nicht zuletzt diejenigen der Steuerzahler. Schließlich finanzieren wir die Lizenzgebühren der Bibliotheken oder die *Open-Access-Gebühren* (*Article Processing Charges, APC*), die die Maschinerie des *Review*-Prozesses bei den Verlagen überhaupt erst aufrechterhalten.

Die Liste der Probleme des *Review*-Prozesses ließe sich noch lange fortsetzen. Und für alle Punkte gibt es solide wissenschaftliche Evidenz.

Zusammengenommen hat dies dazu geführt, dass heutzutage ein nicht unbeträchtlicher Teil der Arbeit an einem *Paper* oftmals darin besteht, den *Peer-Review*-Prozess zu beeinflussen oder sogar zu manipulieren. Da werden Arbeiten zitiert und Formulierungen benutzt, die einem erhofften *Reviewer* schmeicheln, es wird endlos debattiert, welche *Reviewer* man vorschlagen oder besser ausschließen sollte, Journale werden nach „guten Bekannten“ in den *Editorial Boards* ausgewählt und so weiter. Wer diese Klaviatur beherrscht, hat einen kla-

ren Karrierevorteil. Nicht zuletzt deshalb gehören „*Meet-the-Editor*“-Sessions zu den bestbesuchten Veranstaltungen auf Kongressen, da man hofft, dort Tipps und Tricks zu erhalten, wie ich mit dem nächsten Manuskript am ehesten im betreffenden Journal akzeptiert werde.

»Man sagt, dass *Peer Review* so alt sei wie die moderne Wissenschaft. Das stimmt aber nicht!«

Wer das alles für normal hält, ist bereits voll im Wissenschaftsbetrieb sozialisiert. Alle anderen sollten sich allerdings die Frage stellen, was diese Umtriebe letztlich noch mit Wissenschaft zu tun haben. Und warum es trotz all seiner Probleme den *Peer Review* in der jetzigen Form überhaupt (noch) gibt.

Gerüchte besagen, dass er so alt sei wie die moderne Wissenschaft selbst, also quasi

in der DNA der wissenschaftlichen Methode angelegt ist. Was aber nicht stimmt. Der *Peer Review* der *Gentleman Scientists* des 17. Jahrhunderts, der Boyles und Hookes also, hatte sehr wenig zu tun mit dem heutigen Prozedere. Oder glauben Sie etwa, dass „*The Molecular Structure of Nucleic Acids*“ von Watson und Crick 1953 bei *Nature* durch einen *Review*-Prozess gegangen ist? Natürlich nicht, denn das gab es damals noch nicht.

Der *Peer Review* hat sich in seiner heutigen Form erst zwanzig bis dreißig Jahre später richtig entwickelt. Und zwar in Zeiten, in denen viel weniger publiziert wurde, in denen die verwendete Methodik lange nicht so komplex war wie heute – und in denen „das System“ weniger kompetitiv war als heute. „Koryphäen“ ihrer Felder publizierten häufig wenig – und wenn, dann in den Journalen ihrer Fachgesellschaften. Jeder kannte jeden. Exzellenz maß sich nicht an der Zahl von *Nature*-Papern. Wissenschaftliche Fehden wurden mit offenem Visier und häufig auch mit harten Bandagen ausgetragen.

COVID-19 Testing Solutions

Everything from Collection Devices, Nucleic Acid Extraction, rRT-PCR and Antibody Detection

Sample Collection in DNA/RNA Shield™



- Complete pathogen inactivation
- Protect RNA in samples at room temp
- Automation and RNA purification kit compatible

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



- Process 96 samples in 1-2 hours
- Quality RNA for RT-qPCR, NGS, etc.
- Automation-ready

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



- Highly sensitive SARS-CoV-2 rRT-PCR detection
- Simple one-step master mix setup
- Fast turnaround in 1.5 hours

Quick COVID-19 Antibody Detection Kit



- Highly specific detection of antibodies directed against SARS-CoV-2 receptor-binding-domain (RBD)
- Set up to results in only 2.5 hours
- Included Cut-off Control simplifies test validation

Vordergründig gilt *Peer Review* heute als Schlüsselement der wissenschaftlichen Qualitätskontrolle. Wenn wieder einmal spektakuläre Betrugsfälle sogar die Laienpresse beschäftigen, reibt man sich zwar ab und an die Augen, beruhigt sich dann aber gleich wieder damit, dass dies ja nur eine Ausnahme gewesen sei und damit die Regel bestätige. Obwohl *Peer Review* also ganz offensichtlich eine Schlüsselrolle im wissenschaftlichen Prozess zugeschrieben wird, gibt man sich keine Mühe, ihn zu professionalisieren. Obwohl es hier viel zu beachten und noch mehr falsch zu machen gibt, wird gutes *Reviewen* nicht gelehrt. Man *reviewt* einfach munter drauf los, sobald die Anfrage eines Journals kommt.

In Wirklichkeit besteht die wesentlichste Aufgabe des *Peer Reviews* jedoch heute nicht mehr in der Qualitätskontrolle, sondern vielmehr in der Operationalisierung und Quasi-Objektivierung der Hierarchie von wissenschaftlichen Journalen – und zwar durch die Aufrechterhaltung der für diese Hierarchie notwendigen Selektivität. Aufgrund der immens gewachsenen Komplexität von Themen und Methoden haben die Proliferation und Quasi-Industrialisierung der Wissensproduktion samt deren Verbreitung in Form von wissenschaftlichen Artikeln zu einer Überwältigung von Editoren, *Reviewern* und Autoren geführt. Die Zeiten der Generalisten sind vorbei. *Reviewer* können nur noch Teilaspekte der ihnen vorgelegten Arbeiten beurteilen. Um die Qualität der Daten zu überprüfen, sofern diese ihnen überhaupt zugänglich gemacht werden, müssten *Reviewer* sich tagelang mit einem Manuskript herumschlagen. Vor einiger Zeit las ich etwa ein *Cell*-Paper, bei dem allein im *Supplement* Daten auf 15 Abbildungen verstreut waren – davon hatten einige 26 Briefmarken-große Panels, welche von A bis Z gelabelt waren! Wer will sich anmaßen, so etwas zu beurteilen?

»Es kommt nicht darauf an, was in einem Artikel steht – sondern darauf, wo er erschienen ist.«

Die Idee vom *Peer Review* als inhaltlichen Diskurs unter Wissenschaftlern über konkrete Forschungsergebnisse ist edel und plausibel – und hat sich für ein paar Jahrzehnte durchaus bewährt. Damals hat sich *Peer Review* zum Standard entwickelt und sich den Nimbus „Qualitätskontrollinstrument“ verdient.

Heute aber ist er überfordert. Dies auch wegen der mittlerweile im Wissenschaftsbetrieb vorherrschenden Hyperkompetition und der Quantifizierbarkeit des Prestiges der

Journale durch den *Impact Factor* – was letztlich vollends zur Kommerzialisierung des Produkts „Wissenschaftlicher Artikel“ geführt hat. Fachartikel sind zur wichtigsten Währung im Wettbewerb der Wissenschaftler geworden. Die Verlage leben davon, indem sie in ihrer Konkurrenz untereinander den Wechselkurs dieser Währung festlegen. Es kommt also nicht mehr so sehr darauf an, was in einem Artikel steht – sondern vielmehr darauf, wo er erschienen ist. Das Prestige des Journals adelt den Inhalt und bürgt gleichzeitig unabhängig von diesem für seine Qualität. Der *Peer Review* hat in diesem Prozess die Funktion eines quasi-objektiven Steuerungs- und Selektionsinstruments.

»Peer Review kann nämlich tatsächlich wissenschaftlicher Diskurs vom Feinsten sein!«

Dass da auch mal ein Paper verbessert oder großer Mist aussortiert wird, ist zur Nebensache geworden. Aber klar, wenn ein Artikel zur Begutachtung in die richtigen Hände gerät, gibt es oft genug auch konstruktive Hinweise. Und man wird davor geschützt, sich – benebelt von den vermeintlich sensationellen eigenen Ergebnissen – durch Publikation von methodischen Fehlern oder überzogenen Schlussfolgerungen vor der Fachwelt zum Idioten zu machen. *Peer Review* kann nämlich tatsächlich wissenschaftlicher Diskurs vom Feinsten sein!

Wäre es daher also möglich, sich der Stärken des *Peer Reviews* zu bedienen, seine Schwächen aber zu vermeiden? Also den Pelz zu waschen, ohne sich nass zu machen? Ich denke schon! Ein einfacher aber hochwirksamer Ansatz ist es, den *Review*-Prozess vor den Studienbeginn zu verlegen. Also als „Registered Report“, der Narr hat an dieser Stelle bereits ausführlich darüber berichtet (*LJ* 4/2020: 22-24). Sowohl damit aber auch mit klassischem *Peer Review* kombinierbar wäre die Offenlegung der gesamten Korrespondenz des Journals mit den *Reviewern*, um damit Transparenz zu schaffen. Dies kann man weiter treiben bis hin zum „Offenen *Review*“, also *Reviews* gänzlich ohne den Schutz der Anonymität.

Sie werden sich fragen, ob das nicht zu Gefälligkeitsgutachten und Seilschaften führt? Wohl eher nicht, denn die Korrespondenz läge ja für jedermann sichtbar offen! Auch würden wahrscheinlich Argumentationen unter der Gürtellinie sowie offensichtlich inkompetente Kommentare seltener, da sie ja den jeweiligen Gutachter in den mitveröffentlichten *Reviews* kompromittieren würden.

Ein potenzieller Nachteil von offenen *Reviews* kann es jedoch sein, dass insbesondere

junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler fürchten müssten, dass kritische Kommentare ihre Karriere gefährden könnten. Abgesehen davon, dass dies kein gutes Licht auf das System werfen würde, gäbe es auch hierfür Abhilfe – zum Beispiel durch *Co-Review* mit etablierteren Wissenschaftlern. Deren Name würde dann veröffentlicht, natürlich mit dem Hinweis auf die Kollaboration – und die jungen Wissenschaftler könnten über Angebote wie Publons (<https://publons.com>) trotzdem Anerkennung für ihre Arbeit bekommen.

Die spannendsten und besten *Reviews* finden sich aber derzeit ohnehin erst *nach* der betreffenden Publikation – seien es *Preprints* oder reguläre Artikel. Und diese finden inzwischen vor allem in den sozialen Medien statt. Auf gewisse Weise wurde mittlerweile auch die gründliche Qualitätskontrolle dorthin ausgelagert: Fast alle manipulierten oder sonstwie betrügerischen Arbeiten wurden zuletzt von skeptischen Lesern exponiert und dann via Twitter, PubPeer oder Blogs in den internationalen Diskurs gebracht. Und insbesondere wurden auch viele der COVID-19-*Preprints* letztlich auf diese Weise vom „Schwarm“ *ge-reviewt*. Häufig haben die jeweiligen Autoren dann die relevantesten Kommentare in den Revisionen ihrer *Preprints* berücksichtigt oder gleich mit in die reguläre Submission bei einem *Peer-Review*-Journal eingebracht.

Einige Journale praktizieren bereits erfolgreich einige oder sogar alle der oben genannten Modifikationen des *Peer Reviews*. Dazu zählen unter anderem *Elife*, *F1000Research*, das *EMBO Journal*, die *PLoS-Journals*, das *British Medical Journal* und *PeerJ*. Mir würden auch noch weitere Verbesserungen einfallen, davon vielleicht später mal mehr auf diesen Seiten.

»Vor allem müssen wir weniger, dafür aber bessere Artikel schreiben.«

Allerdings: Damit dies alles richtig durchschlägt und der *Peer Review* wieder Instrument des kritisch-konstruktiven Austausches zwischen Wissenschaftlern wird, müssen sich gleichzeitig noch andere Dinge bei uns selbst verändern. Vor allem müssen wir weniger, dafür aber bessere Artikel schreiben. Deren Inhalt und Qualität müssen wichtigere Kriterien in der Beurteilung von Wissenschaftlern und deren *Œuvres* werden als die Namen der Journale, in denen sie veröffentlichen. Und dann könnten durchaus gelten: Lang lebe der *Peer Review*!

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



Erlebnisse einer TA

Fremdgehen mit Jagdhundefutter

Als ich mich nach zwei Wochen Urlaub zum ersten Mal wieder in meinen Uni-Account einlogge, bin ich begeistert. So viele E-Mails. Boah, bin ich wichtig. Die Welt kann ohne mich nicht sein!

Doch unter all die Gruppenbenachrichtigungen über verschiedenste Seminare oder Suchanfragen nach Chemikalien und Paketen mischen sich auch einige seltsame Mails – mit Betreffzeilen wie „Glückwunglückwunsch an Sie“, „Fortbildung gefährdet Betriebsblindheit“ oder „Aktion Jagdhundefutter“.

Tatsächlich ist der letztgenannte Newsletter inzwischen so etwas wie mein persönliches elektronisches Mahnmal geworden.

Er stammt von einem deutschen Saatgutlieferanten, bei dem ich mich vor Jahren mal registriert habe, als ich mit dem Gedanken spielte, unseren langjährigen österreichischen Erbsenlieferanten zwecks Optimierung unserer Ökobilanz mit einem regionalen Anbieter zu betrügen.

Die zehn Euro, die wir pro Lieferung einsparen würden, bestärkten mich zusätzlich in meinem Vorhaben.

Betrügen wegen zehn Euro?

Da der Online-Shop des neuen Saatguthändlers allerdings die seltsame Angewohnheit hatte, nach dem Einloggen die von uns benötigte Erbsensorte nicht mehr anzuzeigen, rief ich in der Geschäftsstelle der Firma an und schilderte mein Problem.

„Das kann nicht sein“, erklärte mir die dortige Dame in einem Ton, der keinen Widerspruch duldete und mir in Erinnerung rief, warum ich mich auf die alljährliche E-Mail-Bestellung bei unserem österreichischen Händler immer so

freue. Der schreibt nämlich stets etwas zurück wie: „Frau Ruprecht, schön von Ihnen zu lesen. Ist es mal wieder so weit? Die Erbsen schicke ich Ihnen gerne zu. Spätestens in vier Tagen sind sie bei Ihnen.“

Und diesen Goldjungen wollte ich mit so jemandem betrügen? Wegen zehn Euro und der Beruhigung meines grünen Gewissens? Nee, lieber international freundlich als regional unfreundlich. Österreich liegt schließlich nicht in Übersee.

„Wenn es nicht sein kann, dann ist es wohl auch nicht so“, verabschiedete ich mich von der Telefonistin und legte auf. Selten hatte ich nach einem unerfreulichen Telefonat so gute Laune. Paradox eigentlich.

Aussichtslose Verführung

Meine Beziehung mit dieser Firma währte somit ganze zehn Minuten, und von dieser flüchtigen Liebelei ist mir nur der monatliche Newsletter geblieben. Ich hätte ihn gleich in der elften Minute unserer zu diesem Zeitpunkt bereits beendeten Beziehung abbestellen können, habe es aber bis heute nicht getan, da er mich monatlich daran erinnert, nichts Lieb gewonnenes für Geld aufzugeben. Erst recht nicht für zu wenig davon.

Diesen Monat wollen sie mich also mit Jagdhundefutter verführen.

Eigentlich wäre ein Kauf desselben kein Problem, da wir bislang keinen festen Lieferanten für Jagdhundefutter haben. Allerdings halten wir trotz zahlreicher Kaninchen auf dem Campus auch keine Jagdhunde. Weshalb ich den Newsletter kurzerhand lösche und mich den Mails mit den wichtigeren Nachrichten widme...

Maike Ruprecht

Über 60 neue Kurse für Laborfachkräfte



Das neue Weiterbildungsprogramm ist da! Freuen Sie sich auf ca. 60 neue Zertifikatskurse für Laborfachkräfte!

Top Zertifikatskurse in unterschiedlichen Bereichen:

- Chemie | Life Sciences: Grundlagen-Kurse auf Bachelor-Niveau
- Biotechnologie: Weiterführende Kurse auf Master-Niveau
- Methodenkurse
- Pharma-Weiterbildung
- Kurse zur Mitarbeiterführung im Labor

Werfen Sie einen Blick in unser neues Programm. Es lohnt sich!

Jetzt informieren

Auch in Corona-Zeiten sicher studieren:

Viele unserer Kurse kombinieren Selbststudium (über Studienhefte & Lehrbücher) mit der Nutzung einer E-Learning-Plattform und Online-Tutorien.

Part of **SPRINGER NATURE**

Infos unter springer-campus.de

Corona-JC

» Zahlreiche Berichte über Geschmacks- und Geruchsverlust waren ein erstes Indiz, dass SARS-CoV-2 auch ins zentrale Nervensystem eindringen kann. Einige Patienten klagen zudem über wochenlange Erschöpfung nach COVID-19, und auch kognitive Einschränkungen und Bewegungsstörungen wurden berichtet. Ein deutsch-französisches Team unter Leitung von **Jay Gopalakrishnan** und **Heiner Schaal** von der Uni Düsseldorf hat sich daher die Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion an Hirnorganoiden angeschaut. Setzt man die dreidimensionalen Modellgehirne den Viren aus, sind diese innerhalb von zwei Tagen in den Neuronen nachweisbar. Unter anderem verändert sich in den infizierten Zellen die Verteilung des Tau-Proteins zwischen Zellkörper und Axon. (EMBO J.: e106230)

» Sphingosin ist der namensgebende Baustein der Sphingolipide, die wiederum Bestandteil der Zellmembran sind. In einem vorab veröffentlichten Manuskript berichtet **Erich Gulbins** von der Uni Duisburg-Essen zusammen mit deutschen und US-amerikanischen Kollegen, dass Sphingosin womöglich den Eintritt von SARS-CoV-2 in die Zelle verhindern kann. Die Autoren hatten pseudovirale Partikel verwendet, die das Spike-Protein der Coronaviren tragen. In Zellkulturversuchen werden die Partikel normalerweise in humane Epithelzellen aufgenommen. Sphingosin aber verhinderte in den Experimenten den Eintritt der Modellviren. Es bindet, so die Ergebnisse, an ACE2 und verhindert so die Interaktion der viralen Spike-Proteine mit der Zellmembran. (J. Biol. Chem., doi: 10.1074/jbc.RA120.015249)

» Wie unterscheiden sich Patienten mit schweren Verläufen von denen, die COVID-19 gut überstehen? **Arne Sattler**, **Stefan Angermair** et al. von der Berliner Charité haben Immunzellen von 39 COVID-19-Patienten isoliert und mit Virusproteinen stimuliert. Spender mit schweren Verläufen lieferten zwar Virus-spezifische T-Zellen, doch exprimierten diese weniger Interferon-Gamma und mehr Interleukin-2 als jene aus Patienten mit milden Verläufen. Viele der verstorbenen Patienten wiederum hatten keine Virus-spezifischen T-Zellen. (J. Clin. Invest.: 140965) -MR-

Karlsruhe

Inversionen invertieren

Große Inversionen, bei denen sich irgendwann ein Chromosomenstück herausgelöst und um 180 Grad gedreht wieder eingefügt hat, können für Pflanzenzüchter ärgerlich sein. Denn Gene innerhalb der Inversion bleiben zwar funktionstüchtig, doch können sie während der Meiose nicht mehr mit gleichen Genen auf Chromosomen ohne Inversion rekombinieren. Eine Pflanzenlinie mit umgedrehtem Erbgutabschnitt kann also durchaus nützliche Eigenschaften tragen, aber die lassen sich nicht mit Wildformen kreuzen, um neue homozygote Linien hervorzubringen.

Im Rahmen einer deutsch-niederländischen Kooperation um **Holger Puchta** vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) haben Forscher nun in die CRISPR/Cas-Trickkiste ge-

griffen, um solch eine Inversion wieder rückgängig zu machen. Dabei nahm sich das Team zwei verschiedene Ökotypen von *Arabidopsis* vor, von denen einer seit etwa 5.000 Jahren solch ein gedrehtes Chromosomenstück mit sich herumträgt. Die Inversion mit der Bezeichnung hk4S liegt in der Nähe des Centromers auf Chromosom 4 und ist mehr als 1,1 Megabasen lang. In *Nature Communications* berichten die Autoren, dass sie das Stück wieder herumdrehten konnten und fortan intrachromosomale Rekombination während der Meiose mit Chromosomen eines Ökotyps ohne diese Inversion möglich war (11: 4418). Sie sehen ein großes Potenzial für chromosomales *Engineering* per CRISPR-Schere bei der Pflanzenzucht. *Mario Rembold*

Dresden/Erlangen

Länger leben dank Alkohol

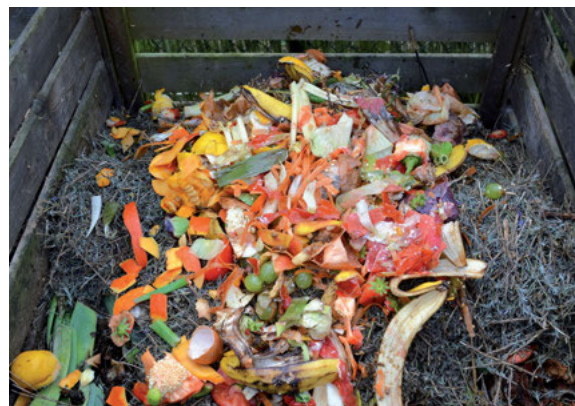
Dauerlarven von *Caenorhabditis elegans* können Ethanol als Energiequelle nutzen, um Kohlenhydrate, Aminosäuren und Lipide herzustellen. Das berichtet ein Forscherteam aus Dresden und Erlangen unter Federführung von **Teymuraz Kurzchalia** vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik (*Aging Cell*: e13214). Eigentlich gilt das Dauerstadium des prominenten Laborwurms als ziemlich abgeschlossenes System: Eine feste Cuticula verhindert ein Austrocknen, aber auch andere Austauschprozesse mit der Umwelt. Die Dauerlarve läuft auf Sparflamme, bei dem kaum neues Biomaterial aufgebaut wird. Als Energiequelle dienen eingelagerte Triglyceride.

Doch die Forscher mit den Erstautoren **Damla Kaptan** und **Sider Penkov** hatten den Dauerlarven in ihren Experimenten Ethanol angeboten. Das Resultat: Die Larven bleiben

zwar im Dornröschenschlaf, regulieren jedoch diverse Proteine hoch – allen voran zwei Aldehyd-Dehydrogenasen, die Alkohol abbauen. Weitere Ergebnisse legen nahe, dass Ethanol den Metabolismus umschaltet: Die Larve muss nicht mehr auf den Triglycerid-Vorrat zurückgreifen und stellt Acetyl-CoA stattdessen aus dem Alkohol her. Damit ist Ethanol letztlich sowohl Energie- als auch Kohlenstoffquelle.

Die Wissenschaftler machten noch eine weitere spannende Entdeckung: Der Wurm nutzt Alkohol, um seine Fettspeicher nachzufüllen. Das Team fand ¹⁴C-markiertes Ethanol in Lipiden der Dauerlarven. Da die Dauerlarven Ethanol aber auch ohne den Umweg über die Lipide nutzen, überleben auch eigentlich kurzlebige Dauerlarven mit *age-1-Knockout* deutlich länger; sie können durch ihre Mutation zwar weniger Lipide aufbauen, aber alternativ den Alkohol verwerten.

Die schlechte Nachricht: Das theoretisch ewige Leben im Alkohol erweist sich doch als endlich, denn früher oder später sterben die Dauerlarven trotzdem. Ein mathematisches Modell der Forscher legt nahe, dass sich mit der Zeit toxische Abfallprodukte aus dem Fettmetabolismus ansammeln. Dennoch können Dauerlarven in der Natur wohl ihr Leben verlängern, wenn sie zum Beispiel in der Nähe von verrottendem Obst liegen. *Mario Rembold*



Die Dauerlarve von *C. elegans* fühlt sich neben verrottendem Obst pudelwohl, denn Alkohol bedeutet für sie ein längeres Leben. Foto: Pixabay/Ben_Kerckx



Schöne Biologie Verführerisch einfach

Grundsätzlich bevorzugt der Mensch möglichst einfache Erklärungen für komplexe Phänomene. Entsprechend groß ist bisweilen auch in der Wissenschaft die Versuchung, diesem Drang zur Einfachheit bereitwillig nachzugeben. Zumal diese uns ja tatsächlich häufig mit der Erkenntnis verblüfft, welche einfachen Strukturen oder Mechanismen sich als Ursachen für komplexe Wirkungen offenbaren.

Mindestens genauso häufig stellt sich allerdings heraus, dass die Dinge am Ende doch nicht so einfach sind, wie es manche Ergebnisse vorgaukeln mögen. Ein nettes Beispiel für solch vorschnelle Verführung zur Einfachheit entpuppte sich zuletzt rund um das durchaus komplexe Phänomen, wie die Honigbienen-Königin überhaupt zur Königin wird. Das Rätsel dahinter ist bekannt: Kein bisschen unterscheidet sich die Königin in ihrer Genomsequenz von den Arbeiterinnen ihres Stocks – und wird dennoch so sehr anders. Das Geheimnis – das weiß man immerhin schon lange – ist ihre Ernährung. Drei Tage lang bekommen die frisch geschlüpften Larven einen Kraftmix aus Proteinen, Zucker, Fetten und Vitaminen, den die zuständigen Arbeiterinnen ordentlich mit eigenen Drüsensekreten aufpeppen. Danach jedoch werden die Larven der künftigen Arbeiterinnen auf ein schlichteres *Workers Jelly* aus Honig, Pollen und Wasser gesetzt, während die angehende Königin weiterhin „Gelée Royal“ schmausen darf. Mit den bekannten Folgen.

Wie oder wodurch aber orchestriert Gelée Royal ein und dasselbe Set an Genen so „königlich“ anders? 2011 schien die Frage auf verblüffend schlichte Weise gelöst: Ein japanischer Forscher namens Masaki Kamakura hatte Gelée Royal bei konstanten 40 Grad aufbewahrt und geprüft, wie lange dessen „Königin-machendes“ Potenzial erhalten blieb. Und siehe da, nach dreißig Tagen bei 40 Grad waren die „königlichen“ Eigenschaften des Gelées dahin. Parallel hatte er via HPLC verfolgt, wie sich die Zusammensetzung des Gelée Royals bei 40 Grad über diese Zeit veränderte. Und da die meis-

ten Gelée-Komponenten schon vorher abgebaut wurden, konnte er nach dreißig Tagen tatsächlich ein prominentes 57-kDa-Protein als „Königinnen-Protein“ namens Royalactin identifizieren.

Weitere Tests schienen das Bild klar zu bestätigen: Gelée Royal ohne Royalactin „machte“ keine Bienen-Königinnen; zudem wuchsen bestimmte *Drosophila*-Mutanten mit Gelée Royal oder purem Royalactin im Futter größer, waren fruchtbarer und lebten länger. Und mehr noch: In Fliegen ohne funktionierenden *Epidermal-Growth-Factor*-Rezeptor (EGFR) blieb der Royalactin-Effekt aus. Kamakuras Fazit daher: Royalactin ist der alleinige „Königinnen-Macher“, indem es den entsprechenden Entwicklungsschalter über den EGFR-Signalweg anwirft. Eine schön schlichte Erklärung, die *Nature* auch umgehend publizierte (473: 478-83).

Fünf Jahre später war es wiederum *Nature*, das mit dem Artikel „*Royalactin is not a royal making of a queen*“ die verführerisch einfache Lösung wieder verwarf (537: E10-12). Ein Team um Robin Moritz von der Uni Halle hatte Kamakuras Versuche nicht reproduzieren können, vielmehr wuchsen bei ihnen auch ohne Royalactin Königinnen heran. Zudem deuteten deren Daten darauf hin, dass schlichtweg die größere Menge des jeweils verfütterten Gelées den Schalter zur Königin-Entwicklung umlegt.

Dies wiederum hat eine Gruppe von US-Biologen jetzt explizit getestet. Und tatsächlich kamen sie zu analogen Ergebnissen – nur drückten sie es andersherum aus: Durch die Gelée-Reduktion werden die „normalen“ Larven unter konstantem Ernährungsstress gehalten – sodass sie zu kleinen und unfruchtbaren Arbeiterinnen heranwachsen. Die Königinnen-Larven bekommen hingegen viel Futter – und werden groß und fruchtbar. Die genaue Zusammensetzung des Gelées ist dabei unwichtig.

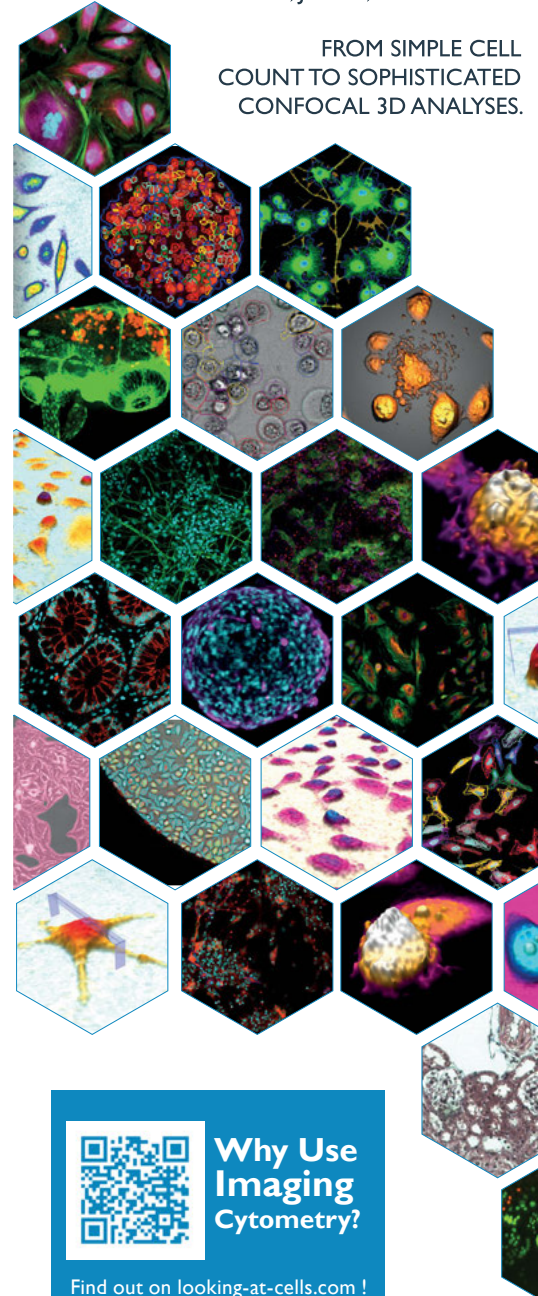
Klingt jetzt zwar auch nicht komplizierter, aber so mancher Teufel dürfte noch in den zellulären Details stecken.

Ralf Neumann

LOOKING AT
CELLS
www.looking-at-cells.com

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

FROM SIMPLE CELL
COUNT TO SOPHISTICATED
CONFOCAL 3D ANALYSES.



Why Use
Imaging
Cytometry?

Find out on looking-at-cells.com !

CENiBRA
life science solutions

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

Abwehr adieu

FREIBURG: Um sich beim Liebesspiel ungestört vereinen zu können, haben Tiefsee-Anglerfische ihr Immunsystem gehörig in die Schranken gewiesen – und stellen dabei das Verständnis der Immunbiologie auf den Kopf.

In den Tiefen der Ozeane ist es dunkel und einsam – da gestaltet sich die Partnersuche durchaus als Herkulesaufgabe. Tiefsee-Anglerfische, von denen über 160 Arten bekannt sind, greifen deshalb auf eine etwas kuriose Form der Fortpflanzung zurück. Die Tiere zeigen nämlich nicht nur einen extremen Sexualdimorphismus, bei dem das Männchen um ein Vielfaches kleiner ist als seine Herzensdame. Treffen die beiden aufeinander, dockt das Zwergmännchen an das übergroße Weibchen an, damit sich die beiden nicht so schnell wieder verlieren. In manchen Taxa fusioniert das Männchen anschließend komplett mit dem weiblichen Körper und koppelt sogar sein Kreislaufsystem an das ihrige. Damit hat sich das Männchen einer lebenslangen Partnerschaft verschrieben, denn ohne das Weibchen ist der kleine Gatte gar nicht mehr überlebensfähig. Das Paar ist zu einer Art selbstbefruchtenden Chimäre geworden.

Dieser als Sexualparasitismus bezeichnete Vorgang wirft eine Frage auf, über die Wissenschaftler schon lange grübeln: Warum stößt das Immunsystem des Weibchens den Körper des Männchens nicht ab? Dieses Rätsel beschäftigte auch die Arbeitsgruppe von Thomas Boehm vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg sowie Theodore Pietsch von der *University of Washington* in Seattle. „Eine ähnliche Verschmelzung von zwei verschiedenen Körpern kennen wir bislang nur von zusammengewachsenen Zwillingen“, ordnet Studienleiter Boehm ein. „Diese sind allerdings im Gegensatz zu Tiefsee-Anglerfischen genetisch identische Individuen. Bei



Ein *Melanocetus-johnsonii*-Weibchen mit ihrem am Bauch verschmolzenen Gatten.
Foto: Edith Widder

den Fischen ist das voraussichtlich nicht der Fall, weshalb es eigentlich zu einer Abstoßungsreaktion kommen müsste, ähnlich wie bei einer Organtransplantation.“

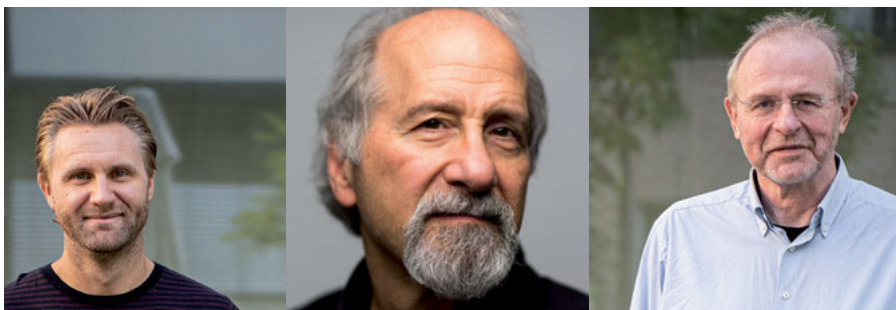
Ob es sich bei den Fischen in Wahrheit nicht doch um Klone handelt, schloss das Forscherteam aber nicht gänzlich aus. Die Gruppe hatte sogar noch weitere Theorien, wie die Tiere fusionieren können, ohne dass ihre Immunsysteme rebellieren. Als zweite Möglichkeit überlegten sie sich, ob Tiefsee-Anglerfische die Immunkompatibilität ihrer Artgenossen olfaktorisch wahrnehmen können. „In vorangegangenen Studien konnten wir zeigen, dass Mäuse und Fische Peptide aus den MHC-Strukturen riechen können und danach ihre Partner wählen“, so Boehm (*Science* 306: 1033-7; *PNAS* 102: 4414-8). MHC steht für *Major Histocompatibility Complex* und ist eine Gruppe von Genen, die bei Wirbeltieren Proteine für die Immunerkennung codiert. In Vertebraten sollte eine derartige Fusion demnach eigentlich eine Immunreaktion gegen die MHC-Antigene auslösen. Bei Organtransplantationen müssen deshalb die MHC-Profile von Spender und Empfänger möglichst ähnlich sein und eine dennoch ablaufende Immunreaktion durch Immunsuppressiva wie beispielsweise Ciclosporin unterdrückt werden.

Aber für die Forscher kamen auch noch zwei weitere Hypothesen in Frage. Möglicherweise könnten die Fische die Gene der adaptiven Immunantwort spezifisch anpassen oder die MHC-Moleküle könnten monomorph sein, sodass alle Tiere ein und dasselbe MHC-Molekül tragen.

Knapp daneben

Doch alle Vermutungen stellten sich schlussendlich als falsch heraus. Denn die Gruppe um Boehm und Erstautor sowie MPI-Forscher Jeremy Swann konnte dank Genomsequenzierung feststellen, dass einigen Tiefsee-Anglerfisch-Arten ganze Teile des adaptiven Immunsystems fehlten (*Science*: eaaz9445). Bei zwei Anglerfisch-Arten war das erworbene Immunsystem sogar gänzlich verschwunden.

Inwiefern das Immunsystem der Tiere abgeschaltet ist, hängt vor allem mit ihrer Fortpflanzung zusammen. Boehm: „Im Prinzip gibt es drei Kategorien, wie sich unterschiedliche Tiefsee-Anglerfisch-Arten paaren. Bei einigen Spezies fusioniert das Männchen nicht komplett mit dem Weibchen, sondern fällt nach dem Paarungsakt wieder ab. Hier ist es theoretisch nicht nötig, das komplette adaptive Immunsystem abzuschalten – was wir auch in unseren Daten sehen konnten.“ Bei Arten mit einer entsprechenden Fortpflanzungsweise fehlte in den Genomsequenzen nur das *aicda*-Gen, dessen Genprodukt (eine Deaminase) für die Reifung von Antikörpern verantwortlich ist. „Wir können uns vorstellen, dass es bei einer solchen temporären Verbindung ausreicht, nur eine unmittelbare Immunantwort zu unterbinden, vor allem bei einer zweiten oder weiteren Verbindung“, vermutet der Freiburger Immunologe. „Die dadurch gewonnene Zeit könnte wohl reichen, um die Paarung zu vollziehen. Bei einer längeren Verbindung oder tiefer gehenden Fusion der beiden Körper würde bei



In Zeiten von Corona bleibt beim Gruppenbild zwischen Jeremy Swann (li.) und Thomas Boehm (re.) noch genug Platz für das Porträt von US-Kollege Theodore Pietsch. Fotos: MPI für Immunbiologie und Epigenetik/Markus Rockoff (Swann und Boehm); University of Washington (Pietsch)

diesen Arten eine Abstoßungsreaktion wahrscheinlich stattfinden.“

Boehm erklärt weiter: „Dann gibt es noch die Möglichkeit, dass das Männchen an das Weibchen dauerhaft fusioniert. Hier unterscheiden wir zwischen Arten, bei denen es eine 1-zu-1-Verpaarung gibt, also ein Männchen und ein Weibchen, und Arten, bei denen ein Weibchen mehrere Männchen als Sexualparasiten zulässt, teils bis zu acht.“

Bei den Arten, die sich 1-zu-1 verpaaren, schlichen sich neben dem fehlenden *aicda*-Gen auch noch Defekte bei den CD8⁺-Zellen, den Killerzellen, ein. Die zytotoxische Abwehrreaktion läuft also entweder gar nicht oder nur schwach ab. „Es ist wichtig zu erwähnen, dass unsere Schlussfolgerungen nur Interpretationen sind, die durch funktionelle Experimente noch bewiesen werden müssen“, wirft Boehm ein.

Das Abschalten der CD8⁺-Zellen scheint also notwendig zu sein, um die permanente Verbindung zu gewährleisten. Was also pharmakologisch bei einer Organtransplantation mit Medikamenten wie Ciclosporin passiert, also die Einschränkung der T-Zell-Funktion, das erledigen die Fische quasi genetisch, indem sie den gesamten Reaktionsweg blockieren. Interessanterweise ist bei diesen Fisch-Arten die Produktion von Antikörpern noch aktiv, nicht aber ihre Reifung. Die Arten, bei denen mit dem Weibchen mehrere Männchen verschmelzen, gehen noch einen Schritt weiter: *Cryptosaras couesii* beispielsweise hat weitere Defekte in der T-Zell-Signalkette, verfügt allerdings laut den Genanalysen ebenfalls noch über Antikörper. *Haplophryne mollis* und *Photocorynus spiniceps* treiben das Spiel auf die Spitze. Sie haben zu den bereits beschriebenen Defekten zusätzlich sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort abgeschaltet, in-

dem sie die *rag*-Gene eliminiert haben. Damit kann die VDJ-Rekombination der Immunglobulin- und T-Zellrezeptor-Gene nicht mehr stattfinden. Den beiden Fischarten fehlen somit die zytotoxischen und T-Helfer-Zellen sowie Antikörper und ihre Reifung. „*H. mollis* und *P. spiniceps* haben den adaptiven Arm des Immunsystems, so wie wir ihn kennen, im Genom komplett ausgeradiert“, staunt Boehm. „Und weil es ein Charakteristikum der Spezies ist, haben nicht nur die Weibchen diese genetischen Defekte, auch bei den Männchen ist das adaptive Immunsystem nicht mehr vorhanden.“

Völlige Überraschung

Besonders im Hinblick auf die evolutionäre Entwicklung sind die Ergebnisse von Boehm und Co. spannend. Das adaptive Immunsystem entwickelte sich vor 500 Millionen Jahren als einzigartiges Merkmal der Vertebraten. Die Tiefsee-Anglerfische sind aber erst vor circa 100 Millionen Jahren entstanden. „Grob gesagt: Die Evolution hatte quasi 400 Millionen Jahre Zeit, das angeborene und adaptive Immunsystem funktionell zu verschränken“, so Boehm. „Es ist eine vollkommene Überraschung, dass man nach so einer langen Zeit diese zwei verwobenen Systeme noch mal auseinander dividieren kann. Wir wissen, dass genetische Defekte im Immunsystem beim Menschen oder auch der Maus dazu führen, dass die Individuen sehr krank werden. Weil sie schlicht nicht die Möglichkeit haben, den Defekt des einen Immunsystem-Arms durch den anderen Teil zu kompensieren.“

Warum die Fische dennoch ganz munter durch die Tiefsee schwimmen, ist den Forschern deshalb ein Rätsel. Aber auch hier hat Boehm eine Vermutung. „Ich kann mir vorstel-

len, dass die Tiere eine permanent erhöhte Aktivität des angeborenen Immunsystems haben, zum Beispiel hohe Interferon-Spiegel. Und sich dadurch eine Art Schutzschild gegen Infektionen zugelegt haben“, meint Boehm und lacht: „Aber mit meinen Hypothesen muss man vorsichtig sein, die sind ja meistens nicht richtig.“

Um herauszufinden, wie das Immunsystem der Fische funktioniert, brauchen die Forscher im nächsten Schritt zumindest RNA der Tiere – diese ist aber unglaublich schwierig zu bekommen. Denn zum einen sind Tiefsee-Anglerfische unglaublich selten. Für die in *Science* erschienene Studie hat das Team aus Freiburg auf die in Formaldehyd eingelegten Tiere der Sammlung von Mitautor Pietsch der *University of Washington Fish Collection* zurückgegriffen, aber auch auf die *Australian National Fish Collection* und das *Australian Museum*. Doch in alten, eingelegten Proben findet man keine RNA. Dafür bräuchten die Immunbiologen bestenfalls frisches Material direkt aus dem Ozean. „Tiefsee-Anglerfische werden häufig als Beifang eher zufällig aus dem Wasser gefischt, wenn zum Beispiel bei Expeditionen mit Schleppnetzen gefangen wird“, so Boehm. „Ich habe alle möglichen Leute engagiert, um an frisches Probenmaterial zu kommen, aber vergebens. Die Chance so etwas zu bekommen, gleicht Lotterien. Es ist völlig unklar, wann uns Probenmaterial in die Hände fällt – vielleicht auch nie.“ Boehm erzählt, er habe erst kürzlich einem Format der *BBC* ein Interview gegeben, das wohl auch von vielen Seefahrern und Fischern gehört wird. „Am Ende des Gesprächs wurden die Fischer unter den Zuhörern darum gebeten, dass sie Tiefsee-Anglerfische direkt konservieren und uns zuschicken sollen, wenn sie welche fangen“, schmunzelt Boehm. „Vielleicht haben wir ja Glück.“

Juliet Merz

PURE VACUUM. NOTHING ELSE.

10⁻³ mbar Vakuumbereich

- + 100% ölfrei
- + Chemiebeständig
- + Keine Verschleißteile

VACUU·PURE®

www.vacuubrand.com/vacuu-pure

vacuubrand®



Verjüngungskur für Tauflieden

KÖLN: Ringförmige RNA-Moleküle sind lange bekannt – was sie machen, weiß keiner so genau. In Tauflieden wurde nun erstmals ein Zusammenhang mit dem Alterungsprozess gezeigt.

RNA kennen wir vor allem aus der Proteinbiosynthese: Boten-RNA (mRNA), Transfer-RNA, ribosomale RNA – sie alle sind (von Rückfaltungen abgesehen) lineare Moleküle. Viel weniger bekannt sind dagegen ringförmige RNA-Moleküle, die – zumindest in eukaryotischen Zellen – meist am Spliceosom in einem als *Back-Splicing* bezeichneten Vorgang entstehen. Dabei wird bei der prä-mRNA das 3'-Ende eines transkribierten Exons an dessen eigenes 5'-Ende oder an das eines stromaufwärts liegenden transkribierten Exons fusioniert.

Obwohl zirkuläre RNA (circRNA) seit dreißig Jahren bekannt und weit verbreitet ist, wurde sie lange Zeit nicht weiter untersucht. Die meisten Forscher hielten sie einfach für ein Nebenprodukt des normalen Spleißvorgangs. „So richtig begonnen hat die Erforschung von circRNAs eigentlich erst vor acht Jahren mit der Entdeckung von CDR1as, dem heute be-

kanntesten Vertreter“, erinnert sich Carina Weigelt, die am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns in Köln bei MPI-Direktorin Linda Partridge über die ungewöhnlichen Moleküle promoviert hat. Damit war sie in der Gruppe circRNA-Vorreiterin, wie ihr Betreuer Sebastian Grönke hinzufügt, der als Postdoktorand bei Partridge arbeitet: „Das Projekt war zuerst eher ein Nebenprodukt unserer Arbeit mit langlebigen Fliegenmutanten. Von diesen standen uns große Datensätze zur Verfügung, die sich auch nach circRNAs durchsuchen ließen.“

Die Idee, dass die RNA-Ringe etwas mit dem Alterungsprozess zu tun haben könnten, kam von der Beobachtung, dass sich bei vielen Organismen mit zunehmendem Alter circRNAs, die von RNasen nicht abgebaut werden können, im Nervengewebe ansammeln. Als Testobjekt wählten die Forscher eine Mutante der Taufliede *Drosophila melanogaster*,

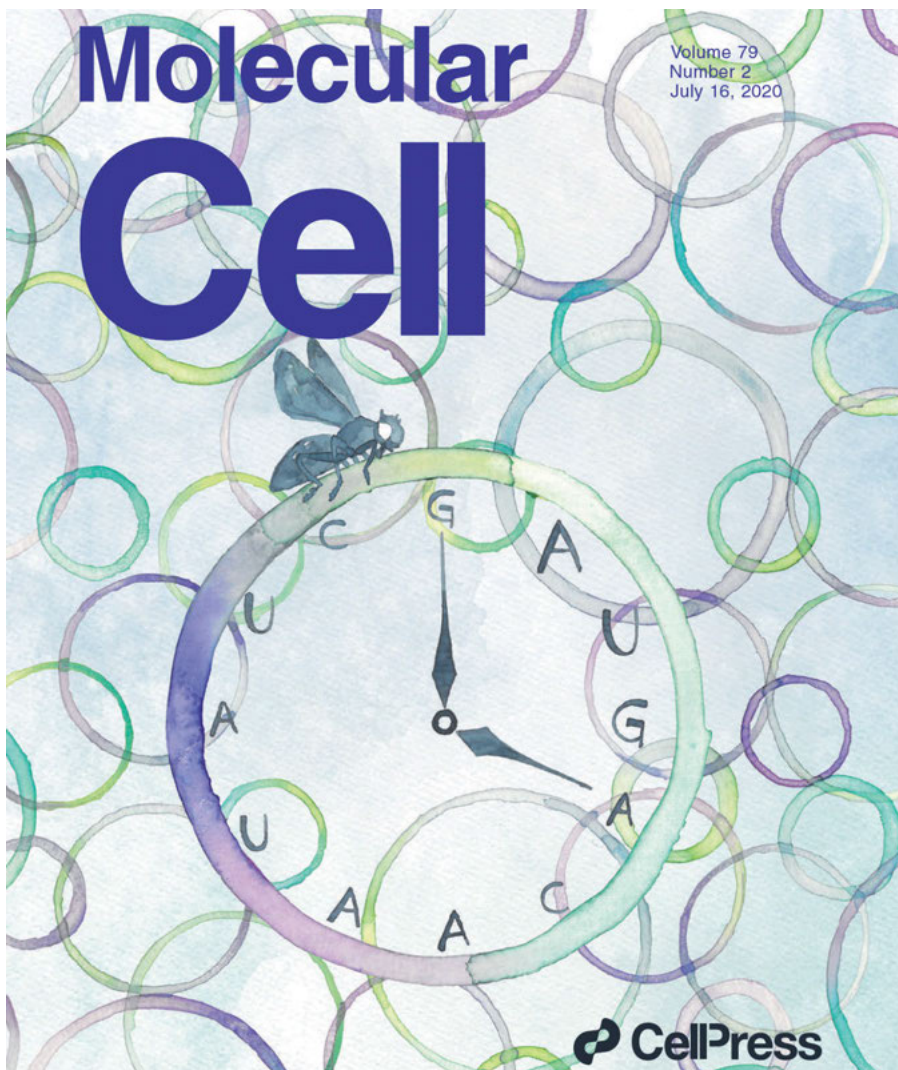
bei der der Insulinweg gestört ist. Dieser evolutiv stark konservierte Signalweg beeinflusst Prozesse rund um Alterung, Stoffwechsel, Fortpflanzung und Wachstum. „Bei unseren Fliegen sind drei von sieben Insulin-ähnliche Peptide ausgeschaltet“, erklärt Postdoktorand Grönke. „Damit erreichen wir eine für Insulin-Mutanten typische Lebensverlängerung.“ Von den langlebigen Fliegen und ihrem Wildtyp-Gegenstück analysierten die Forscher um Weigelt dann das Transkriptom in den vier Gewebetypen Gehirn, Darm, Thorax und Fettkörper – und das jeweils bei jungen, mittelalten und alten Individuen (*Mol. Cell* 79: 268). Insgesamt fanden sie dabei über tausend verschiedene circRNAs, vor allem im Gehirngewebe. „Im Gehirn werden typischerweise besonders viele circRNAs gebildet, vielleicht auch, weil da mehr gespleißt wird“, kommentiert Grönke das Ergebnis.

„Methusalem“-Fliegen

Während im Wildtyp wie erwartet die Menge an circRNAs mit dem Alter zunahm, war dies bei der Mutante weit weniger stark der Fall – ein erster Hinweis auf eine Rolle im Alterungsprozess. Deshalb suchte Weigelt als Nächstes gezielt nach einzelnen circRNAs, die in der Mutante spezifisch reguliert wurden – also unabhängig vom „Wirtsgen“, von dem ausgehend der RNA-Ring gebildet wird. Und sie wurde fündig: circSfl, die zirkuläre RNA des *sulfateless*-Gens (*sfl*) war in den langlebigen Fliegen in allen Geweben, bei beiden Geschlechtern und in jedem Alter hochreguliert. „Das Besondere an circSfl war, dass es anders als andere circRNAs gerade nicht mit dem Alter zunahm“, freut sich Weigelt. Auch bei weiteren langlebigen Taufliedenmutanten, bei denen der Insulinweg manipuliert war, kam circSfl in größerer Menge als beim Wildtyp vor. Basierte die Langlebigkeit dagegen auf anderen Signalwegen, war die Menge an circSfl gegenüber dem Wildtyp nicht verändert.

Mit einer Überexpression von circSfl konnten die Forscher dann auch Wildtypfliegen zu einem längeren Leben verhelfen. Dabei war der Effekt gewebsabhängig und am stärksten, wenn die Überexpression entweder im ganzen Körper oder nur im Muskel stattfand. In-

Die Studie von Weigelt et al. schaffte es sogar aufs Cover. Die Illustration entwarf Partridges Doktorandin Bruna Di Giacomo.
Bild: Molecular Cell





Auf der Spur des ewigen Lebens – zumindest bei Tauffliegen:
Carina Weigelt und Sebastian Grönke.
Fotos: MPI für Biologie des Alterns (li.); privat (re.)

interessanterweise verlängerte circSfl aber nur bei weiblichen Fliegen das Leben. Dies sei im Zusammenhang mit nahrungsabhängigen Signalwegen aber nicht ungewöhnlich, erklärt Grönke: „Generell ist es so, dass viele Effekte des Insulinwegs verstärkt in Weibchen auftreten. Auch Diätingriffe, die wir im Labor durchführen, haben in weiblichen Fliegen viel stärkere Auswirkung. Möglicherweise liegt das einfach daran, dass Weibchen durch die Eiproduktion einen größeren Stoffumsatz haben und mehr fressen, sodass die Ernährung einen größeren Einfluss hat.“

Als Nächstes sollte circSfl ausgeschaltet werden, um seiner Funktion auf die Spur zu kommen. Das gelang aber nur über einen Trick. Dabei machten sich die Forschenden zunutze, dass das lineare *sfl*-Transkript in zwei Varianten vorkommt, die durch alternatives Spleißen entstehen und unterschiedlich gute Vorlagen für die Bildung der circRNA darstellen. Die Varianten unterscheiden sich nur in einem einzigen Exon, das in der nicht-translatierten Region (UTR) am 5'-Ende liegt. Wozu dieses Exon gut ist, lässt sich bislang nur vermuten: „Möglicherweise beeinflusst es die Translation“, so Grönke. „Am Ende wird aber wohl von beiden Transkripten das gleiche Protein gebildet.“

Doch ein Protein?

Auf jeden Fall scheint das entsprechende Exon für die Bildung der circRNA benötigt zu werden: Nachdem Weigelt es entfernte, und entsprechend nur noch eine der beiden Transkriptvarianten gebildet werden konnte, entstand auch nur noch etwa die Hälfte an circSfl. „Wie das zusammenhängt, verstehen wir noch nicht genau“, gibt die Wissenschaftlerin zu. „Wir können uns aber vorstellen, dass ein RNA-Bindeprotein an das Exon andockt und dadurch die Zirkularisierung unterstützt.“ Wurden Fliegen mit defektem Insulinweg zusätzlich genetisch so manipuliert, dass ihnen das für die Bildung von circSfl wichtige Exon fehlte, verloren sie die für sie eigentlich charakteristische Langlebigkeit.

Aber was genau macht circSfl? Von einigen circRNAs ist bekannt, dass sie wie ein Schwamm regulatorische microRNAs binden können. Weil circSfl aber nur wenige entsprechende Bindestellen besitzt, ist diese Funktion wohl auszuschließen. Stattdessen gab es Anzeichen dafür, dass die circRNA translatiert wird – etwa weil sie an Ribosomen gebunden gefunden wurde. Tatsächlich ist bekannt, dass ausgehend von RNA-Ringen Proteine gebildet werden können, wenn sie sowohl das Start-Codon des Wirtsgens aufweisen als auch ein Stopp-Codon, das hinter der Spleißstelle im Leserahmen liegt. Beides ist bei circSfl der Fall. „Das Stopp-Codon von circSfl stammt aus dem 5'-untranslatierten Bereich, wo es (normalerweise) nicht als Stopp-Codon genutzt wird“, erklärt Grönke. „Deshalb waren wir überrascht, dass es bei verschiedenen *Drosophila*-Arten sehr konserviert ist.“

Dieses weitere Indiz deutete also darauf hin, dass ausgehend von circSfl ein Protein gebildet wird und eine wichtige Funktion aufweist. Aus den Sequenzdaten ließ sich schließlich ableiten, dass das hypothetische circSfl-Protein den N-terminalen Teil umfassen sollte, einschließlich der Transmembrandomäne des „normalen“ (also vom linearen Transkript gebildeten) Sfl-Proteins. Durch eine Markierung am N-Terminus gelang den Altersforschern dann auch der Nachweis dieses verkürzten Proteins. Dabei fiel auf, dass das circSfl-Protein wie seine circRNA-Vorlage in der Insulin-Mutante vermehrt gebildet wurde. Mit Hilfe einer Mutante, die nur das circSfl-Protein, aber nicht die circRNA bilden konnte, zeigten die Forscher abschließend, dass das Protein ausreichte, um das Leben der Fliegen zu verlängern.

Ein Blick auf das Sfl-Protein sollte helfen, der Funktion des verkürzten Verwandten näherzukommen. Sfl überträgt Sulfatreste auf den Aminosäure N-Acetylglucosamin und bildet dadurch sogenannte Heparansulfate, die an bestimmte Proteine (sogenannte Proteoglykane) gehängt werden. Diese wiederum sind bei der Tauffliege Bestandteil verschiedener Signalwege, sodass ein Verlust des Enzyms im Nervengewebe für die Fliegen tödlich ist. Auf der anderen Seite ließ eine Überproduktion des Enzyms im Nervengewebe Fliegenweibchen langsamer altern. Dabei schien die enzymatische Aktivität wichtig zu sein, denn der lebensverlängernde Effekt wurde von einem Produkt des Sfl-Proteins vermittelt – dem Proteoglykan Dally. Dem circSfl-Protein fehlt

allerdings genau die C-terminale Domäne des Sfl-Proteins, welche die Enzymfunktion besitzt. Es muss also auf andere Weise wirken.

Einen Hinweis darauf lieferte die Beobachtung, dass eine Sfl-Überproduktion für die Insulin-Mutante, die ja bereits vermehrt circSfl bildet, nicht mehr von Vorteil war. „Unsere Idee ist, dass das circSfl-Protein irgendwie über Sfl wirkt“, spekuliert Weigelt. „Es ist ja genauso in der Membran verankert und hat den gleichen N-Terminus. Einerseits könnte es mit Sfl selbst interagieren oder beispielsweise mit einem Repressor von Sfl. Auf diese Weise könnte es Sfl aktivieren.“

Die Geschichte von circSfl und seinem Protein hat also gerade erst begonnen. „Uns interessiert natürlich, wie beide am Ende wirklich wirken“, fasst Grönke zusammen. „Außerdem wurden von Carina weitere circRNAs in den langlebigen Fliegenmutanten entdeckt, die sich nicht auf die Lebenszeit auswirken, aber dennoch spezifisch reguliert werden, und die wir weiter untersuchen wollen.“ Diese Aufgabe wird Carina Weigelt allerdings einem Nachfolger überlassen, denn sie hat die Uni gegen die Pharmaindustrie eingetauscht. Dort forscht sie nun an altersbedingten Augenerkrankungen – und ist der Altersforschung damit treu geblieben.

Larissa Tetsch

JETZT ONLINE BESTELLEN!

GENAXXON
bioscience

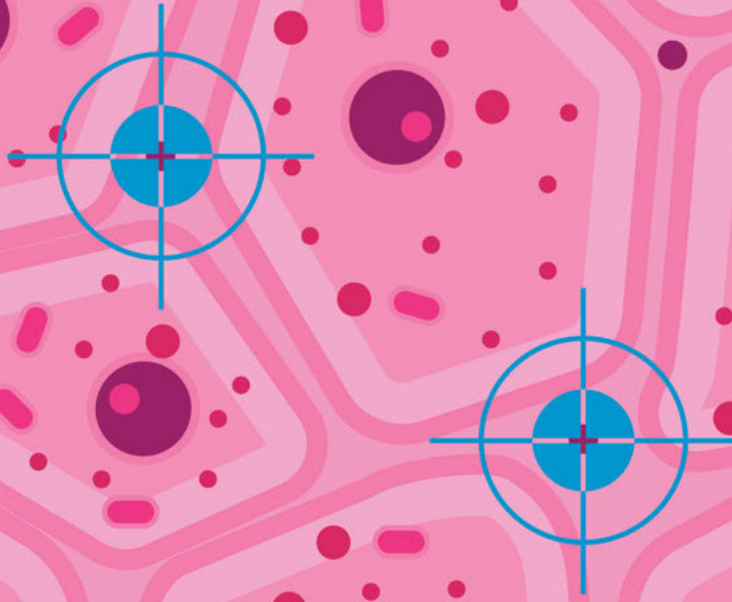
Hotscriptase RT-qPCR
COVID-19 CDC Probe Kit
SCHNELL • EINFACH • SICHER

- ✓ Keine RNA-Reinigung
- ✓ RT-PCR aus Probe-Material
- ✓ „One-Step“ Reverse Transkriptase & DNA-Polymerase in einem Enzym
- ✓ Extreme Thermostabilität: Sekundärstrukturen sind vernachlässigbar

GENAXXON
TESTEN
WWW.GENAXXON.DE/PCR

Söflinger Str. 70 • 89077 Ulm
fon +49(0)731-3608123
E-Mail info@genaxxon.com

Your success ist our aim.
www.genaxxon.com



Illustr.: iStock/Natallia Yatskova; bearbeitet von JM

Bakterien auf Abwegen

LEIPZIG: Menschen mit Adipositas leiden mitunter an Stoffwechselstörungen und Typ-2-Diabetes. Forschende haben nachgewiesen, dass in diesen Patienten vermehrt Bakterien aus dem Darm ins umliegende Fettgewebe gelangen und dort Entzündungsreaktionen auslösen: Je mehr Bakterien sie fanden, umso höher waren die Entzündungswerte und umso kränker die Patienten.

Mehr als die Hälfte der erwachsenen Menschen in Deutschland ist übergewichtig, sie haben also einen Body-Mass-Index (BMI) von über 25 kg/m²; etwa 16 Prozent sind stark übergewichtig (adipös; BMI von mehr als 30 kg/m²). Übergewicht beeinträchtigt die Gesundheit, abhängig davon, wo sich das Fett ansammelt. Insbesondere das sogenannte viszerale Fett, welches im Bauchraum die inneren Organe umgibt und sie vor mechanischen Einflüssen schützt, neigt bei einem Überangebot von Nahrung zur Ausdehnung. Allerdings liegt dieses Viszeralfett nicht einfach nur so herum, es sezerniert auch eine Vielzahl von Hormonen und Adipokinen. Dazu gehören beispielsweise Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-α oder das Peptidhormon Adiponektin, ein Insulinmodulator. Da ist es nachvollziehbar, dass ein Zuviel an viszeralem Fett den menschlichen Stoffwechsel ganz schön aus dem Gleichgewicht bringen kann.

Viszerale Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für zahlreiche Erkrankungen, zum Beispiel Arteriosklerose, Krebs oder Typ-2-Diabetes. In Deutschland leben etwa sieben Millionen Menschen mit Diabetes mellitus. Mehr als 95 Prozent der Erkrankten zeigen den Typ 2, eine Insulinresistenz, die oft im Alter schleichend auftritt. Die Bauchspeicheldrüse produziert anfangs zwar weiterhin ausreichend Insulin – im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes –, aber es wird vom Zielorgan nicht mehr aufgenommen. Das führt zu einem dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegel, was wiederum Organschäden und Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinfarkt begünstigt. Wichtigste Risikofaktoren für Typ-2-Diabetes ist neben genetischer Veranlagung und zu wenig Bewe-

gung Übergewicht. 90 Prozent der Patienten sind übergewichtig, ein Viertel sogar adipös.

Warum aber werden manche Menschen mit Adipositas metabolisch sehr krank und andere nicht? Diese Frage stellten sich die Forscher der Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Leipzig, genauer Studienleiter Peter Kovacs. Er ist Professor für Adipositas- und Diabetesgenetik am integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Adipositas-Erkrankungen. Kovacs kam nach dem Pharmazie-Studium in der Slowakei nach Greifswald, wo er 1998 über die Genetik von Typ-2-Diabetes promovierte. Nach Postdoc-Jahren an den *National Institutes of Health* in Phoenix (Arizona) landete er in Leipzig. Dort traf er auf die Ärztin Rima Chakaroun. Die Endokrinologin arbeitete während ihrer Doktorarbeit an Adipokinen und initiierte später eine Studie zum Effekt des Darmmikrobioms auf Adipositas und Stoffwechselerkrankungen.

Die Suche nach der Ursache

Das klingt nach einer optimalen Kombi, um sich die Verbindung von Adipositas und Typ-2-Diabetes anzuschauen. Besonders rätselhaft erschien den Forschern, dass im Fettgewebe vieler adipöser Menschen inflammatorische Prozesse beobachtet werden. „Andere Forscher hatten Mäuse im Rahmen einer *High Fat Diet* mit Futter versorgt, welches Fluoreszenz-gelabelte Bakterien enthielt. Sie fanden Fragmente dieser Bakterien später im Fettgewebe“, berichtet Chakaroun. Waren Bakterien der Grund für die Entzündungserscheinungen? „Wir haben also angefangen, nach Bakterien

im menschlichen Fettgewebe zu suchen“, sagt Kovacs. Herausgekommen ist eine Publikation in *Gut*, mit Chakaroun und dem (damals noch) Doktoranden Lucas Massier als Erstautoren (69: 1796-806).

Für die Studie rekrutierten die Leipziger Forscher 75 Patienten (BMI im Schnitt 48 kg/m²), die sich einer bariatrischen Operation unterzogen. Die Roux-en-Y-Magenbypass-OP ist eine Art Magenverkleinerung und Dünndarmverkürzung. Die Nahrung nimmt also quasi die Umgehungsschnellstraße durch den Verdauungstrakt. Das soll den Menschen helfen, Gewicht zu reduzieren, unter anderem weil die Nahrung nicht vollständig aufgenommen wird. 33 der Probanden waren zudem Typ-2-Diabetes-Patienten mit deutlich erhöhten Entzündungsparametern sowie auffälligen Werten des Glucosestoffwechsels im Blut.

Während des Eingriffs entnahmen die Chirurgen – so steril wie möglich – Proben subkutanen und viszeralen Fetts an verschiedenen Stellen, etwa dem Omentum (einer netzartigen Struktur am Bauchfell) oder dem Mesenterium (Teil der Darmaufhängung). Aus diesen Gewebeprobe isolierten Massier, Chakaroun und Kollegen DNA sowie RNA und erstellten Gewebeschnitte.

Tatsächlich fanden die Forscher bakterielle DNA im Fettgewebe, allerdings in verschwindend geringer Menge. Nur 0,1 bis 0,5 Pikogramm pro Mikrogramm Gesamt-DNA stammte nicht vom Menschen selbst, sondern von Bakterien. Bei der Sequenzierung des bakteriellen 16S-rRNA-Gens in den Gewebeprobe stießen sie dann auf eine Vielzahl von Spuren. Einige konnten mithilfe bioinformatischer Algorithmen als Kontaminationen ausgeschlossen werden, aber immerhin in 18

Bakteriengattungen unterschieden sich die Patienten mit und ohne Diabetes. Die Forscher nannten dieses Phänomen eine gewebespezifische, taxonomische Bakteriensignatur, die zudem mit dem Auftreten von inflammatorischen Markern und metabolischen Parametern korrelierte.

Beide Patienten-Gruppen wiesen zudem im Fettgewebe sowie systemisch Bakterien der Stämme Proteobacteria und Firmicutes auf. Insbesondere Bakterien des Phylums Firmicutes sind dafür bekannt, im Darmmikrobiom adipöser Menschen überdurchschnittlich häufig aufzutreten. „Wir wissen, dass bestimmte Bakterien des Darmmikrobioms eine Gewichtszunahme fördern und dass die Zusammensetzung des Mikrobioms sowohl von den Genen als auch unserem Lebensstil abhängt“, sagt Chakaroun. Deshalb waren die Forscher nicht überrascht, auf diese Bakterienstämme zu treffen. Ob nun aber die Mikroben tatsächlich durch die Darmwand ins umliegende Gewebe auswandern oder ob sie – quasi als Zelltrümmer – passiv aufgenommen werden, konnten die Ergebnisse nicht beantworten.

Deshalb reichte es den Leipziger Forschern nicht, menschliches Fettgewebe nach Bruchstücken bakterieller DNA zu durchsuchen. Sie wollten zeigen, dass sich im Bauchraum außerhalb des Darms tatsächlich intakte Bakterien befinden. Dafür griffen sie auf eine Methode zurück, die eigentlich in der Umweltanalytik angewandt wird. „CARD-FISH ist deutlich sensitiver als FISH allein, und wir haben gehofft, so auch kleine Mengen von Bakterien im Fettgewebe nachweisen zu können“, sagt Kovacs, und Chakaroun ergänzt: „Da wir keine Experten für Mikroben sind, haben wir diese Untersuchungen gemeinsam mit Niculina Musat vom Umweltforschungszentrum (UFZ) hier in Leipzig gemacht.“

Was ist CARD-FISH? FISH kennen wir als Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung, also eine Hybridisierungsmethode, bei der mit Fluoreszenz-markierten Nukleotid-Sonden etwa auf Gewebeschnitten nach komplementärer

DNA oder RNA gefischt wird. Nun gibt es in vielen Umweltproben aber nicht nur kleinste Haufen von Bakterien, sie sind auch gut verteilt in jeder Menge Dreck. Das bedeutet, dass die Hintergrundsignale oft deutlich größer sind als das eigentliche Fluoreszenzsignal der Sonde. Um das zu umgehen, gesellt sich zum FISH nun CARD, *Catalysed Reporter Deposition*: Ein klassischer Gewebeschnitt für die Immunhistochemie wird mit einer einzelsträngigen DNA-Sonde gegen Eubakterien hybridisiert. Diese Sonde trägt aber kein Fluorophor, sondern das Enzym HRP (*Horseradish Peroxidase*). Die Peroxidase macht in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid aus inaktiven, Fluoreszenz-markierten Tyramiden Tyramid-Radikale. Diese wiederum binden kovalent an aromatische Seitenketten – zum Beispiel von Tyrosin – der Proteine in direkter HRP-Nachbarschaft. Da dieser Prozess enzymatisch abläuft, werden mit der Zeit viele Tyramide „radikalisiert“.

Im Fett versteckt

Statt also einem Fluorophor pro Sonde erhält der Forscher bei der *Tyramide Signal Amplification* (TSA) bis zu 1.000 fluoreszierende Signale. Derart verstärkt springen auch kleinste Spuren bakterieller Materials ins Auge. Mit CARD-FISH können also Bakterien detektiert und quantifiziert werden, ohne sie vorher entnehmen oder anreichern zu müssen. Und genau das haben die Leipziger Forscher geschafft – sie wiesen intakte Bakterien in menschlichem Fettgewebe nach. Außerdem zeigten sie, je mehr Bakterien im Fettgewebe, desto höher die Entzündungswerte und umso kränker die Patienten. Das Fazit, das Chakaroun und Kovacs aus diesen Ergebnissen ziehen: Menge und Zusammensetzung der Bakterien im Fettgewebe tragen bei Typ-2-Diabetes-Patienten und übergewichtigen Menschen zusätzlich zu Entzündungen bei.

Unklar ist, wie genau die Bakterien ins viszerale Fett kommen. „Der Darm ist eine der

größten Verbindungsflächen zu unserer Umwelt“, sagt Chakaroun. „Es ist bekannt, dass bestimmte Ernährungsgewohnheiten oder auch Alkoholkonsum die Darmpermeabilität beeinflussen.“ Außerdem produzieren einige Bakterien – beispielsweise Enterobacteriaceae – toxische Lipopolysaccharide, die ebenfalls die Darmwand durchlässiger machen. Auf diesem Weg könnten Bakterien der Darmflora leicht in umliegendes Gewebe wandern oder geschwemmt werden. „In einem nächsten Projekt werden wir die Darmpermeabilität bei Patienten messen, damit wir auch diesen Punkt belegen können“, sagt Kovacs.

Aber reichen ein paar Bakterien im Fettgewebe wirklich aus, um eine Immunreaktion auszulösen und den Menschen krank zu machen? Schließlich berechneten die Forscher, dass die winzige Menge bakterieller DNA im Fettgewebe in etwa äquivalent ist mit einer Bakterie auf 100 Adipozyten. Deshalb ärgerten sie im Zellkulturmodell Adipozyten mit einer vergleichbaren Menge Bakterien-DNA. Und siehe da – die Zellen reagierten mit einem Sturm der Empörung und schütteten – konzentrationsabhängig – die Entzündungsmarker IL-6 und TNF α aus.

Für die Zukunft planen die Forscher aus Leipzig, sich weitere Gewebeproben anzuschauen. „Wir wollen für dieses Projekt eine Art Biobank erstellen, in der dann natürlich auch Organkontrollen gesunder und normalgewichtiger Probanden gespeichert werden“, sagt Kovacs. Bisher scheiterte dies an ethischen Bedenken. Aber mit dem Klinikum wird über Wege diskutiert, wie es dennoch möglich sein wird, an gesundes Gewebe heranzukommen.

Co-Erstautor der Studie Lucas Massier wird jedoch erst einmal nicht mehr an den Folgeexperimenten teilnehmen. „Diese Studie hat seinen Marktwert in die Höhe getrieben, und so wurde er schon vor der Verteidigung seiner Doktorarbeit nach Stockholm ans Karolinska-Institut rekrutiert“, flachst Kovacs. Aber auch dort beschäftigt er sich weiterhin mit der Biologie des Fettgewebes. *Sigrid März*



Peter Kovacs, Rima Chakaroun und Lucas Massier haben das Rätsel gelöst, warum das Fettgewebe vieler adipöser Menschen entzündet ist.

Foto: Universitätsmedizin Leipzig (li.); Privat (mi. & re.)



Stichwort des Monats

Amphisomen

Die Autophagozytose ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem die Zelle ihren eigenen Hausmüll entsorgt. In einem der ersten Schritte umschließt diese mit einer Membran Teile ihres Zytoplasmas, das dann vollgepackt ist mit abzubauenen Proteinen, Molekülen und mehr. Es entsteht ein Autophagosom. Das Vesikel fusioniert anschließend mit einem Lysosom, das abbauende Enzyme enthält, und bildet ein sogenanntes Autolysosom, das die enthaltenen Bestandteile schlussendlich verdaut. Allerdings kann sich das Autophagosom auch mit einem Endosom vereinen. Das daraus entstehende Vesikel nennen Zellbiologen Amphisom – unser heutiges Stichwort.

Bereits 1988 waren die beiden Autophagie-Forscher Paul B. Gordon und Per O. Seglen vom *Norwegian Radium Hospital* in Oslo auf das Zwischenorganell gestoßen und hatten ihm zu seinem Namen verholfen (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 151(1): 40-7).

Sie hatten damals Lactose mit radioaktivem ^{14}C -Atomen markiert, in das Zytoplasma von isolierten Ratten-Hepatozyten eingeschleust und dessen Abbau mitverfolgt. Zusätzlich gab das Forscher-Duo für den Lactose-Abbau das Enzym β -Galactosidase in das Medium hinzu. Dieses internalisierten die Zellen mittels Endozytose, die Lactose wurde in Autophagosomen verfrachtet. Der Clou an dem Experiment war die Zugabe von Asparagin und dem Chemotherapeutikum Vinblastin. Denn die beiden Zusätze blockieren die Fusion von unterschiedlichen Vesikeln, womit die Autoren mitverfolgen konnten, welchen Weg die Lactose und ihr Abbau-Enzym in der Zelle beschritten.

Als Gordon und Seglen die Hepatozyten schließlich mit beiden Zusätzen gleichzeitig inkubierten, folgte die Überraschung. Der Abbau-Weg war an einer bislang unbekannt Stelle gestoppt. Die Daten zeigten ein Vesikel, das noch nicht mit einem Lysosom verschmolzen war, aber auch kein Autophagosom mehr sein konnte. Denn es enthielt sowohl die Lactose als auch die durch Endozytose aufgenommene β -Galactosidase – und Autophagosomen sind per Definition mit noch keinem Vesikel fusioniert. Gordon und Seglen

hatten ein neues Zwischenorganell entdeckt, das sie Amphisom tauften.

Die beiden US-amerikanischen Mikrobiologen Alexia L. Richards und William T. Jackson vom *Medical College of Wisconsin* fanden Jahre später heraus, dass Viren den Autophagie-Prozess und somit auch die Amphisomen kapern und beeinträchtigen können, um sich zu vermehren. Besonders RNA-Viren wie das Dengue- und Hepatitis-C-Virus scheinen sich den zellulären Abbau-Prozess zunutze zu machen.

Richards und Jackson veröffentlichten 2012 eine Reihe von Experimenten mit Polioviren und HeLa-Zellen (*PLoS Pathog.* 8 (11): e1003046). Ihre Ergebnisse waren überraschend, denn normalerweise hemmen Krankheitserreger die Abbau-Prozesse der infizierten Zellen, um sich selbst davor zu schützen und den Wirt so lange wie möglich am Leben zu halten, ohne dass dieser sein Apoptose-Programm startet.

Das Rollen-Rätsel

Die Mikrobiologen stellten aber fest, dass Polioviren die Autophagie in Zellen stark ankurbeln. Besonders das Amphisom scheint bei der Viren-Vermehrung eine entscheidende Rolle zu spielen. Das Vesikel hat durch die Fusion von Autophagosom und Endosom ein saures Lumen, vermutlich verursacht durch vakuoläre ATPasen, die vom Endosom mitgebracht werden. Richards und Jackson zeigten, dass das saure Zellkompartiment die Kapsidproteine des Virus spaltet, um infektiöse Viren zu erzeugen. Allerdings scheint der Autophagie-Prozess für die Virenproduktion nicht essenziell zu sein, schreiben die Autoren. Dennoch waren Forscher lange Zeit davon ausgegangen, Polioviren vermehrten sich ausschließlich zytosolisch.

Trotz dieser spannenden Befunde blieb lange Zeit ein Rätsel, ob es sich bei dem Amphisom wirklich nur um ein Zwischenorganell handelt, das keinerlei zelluläre Rolle übernimmt. Die beiden Neurobiologen Anna Karpova und Michael R. Kreutz vom Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magde-

burg konnten diese Jahr gemeinsam mit Kollegen aus Magdeburg, Hamburg und Cambridge Licht ins Dunkle bringen. Sie untersuchten in Zellkultur- und Maus-Studien, wie bei der Kommunikation zwischen Nervenzellen Signalmoleküle transportiert werden (*Nat. Commun.* 10: 5448). Ihr Augenmerk legte die Gruppe auf den Wachstumsfaktor BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*) und dessen Rezeptor TrkB (*Tropomyosin Receptor Kinase B*). Die BDNF/TrkB-Signalübertragung ist für eine Vielzahl von neuronalen Funktionen erforderlich, einschließlich Neurotransmission und synaptischer Plastizität. Während der Bindung wird der Komplex in vesikuläre Kompartimente internalisiert und weitergeleitet, es entsteht ein sogenanntes Signalendosom – dachte man lange Zeit. In Wahrheit handelt es sich dabei aber um ein Amphisom, wie Karpova, Kreutz und Co. jetzt herausgefunden haben. Sie zeigten, dass auf dem Weg vom Axon zum Soma die Amphisomen plastische Prozesse regulieren, die die Effizienz der synaptischen Neurotransmission erhöhen. Die Amphisomen transportieren also gleichzeitig Proteinmüll und Signalmoleküle – die Zelle verbindet quasi die Hauspost mit der Müllabfuhr.

In nichtneuronalen Zellen reifen Amphisomen eigentlich schnell zu Autolysosomen. Bei Neuronen hingegen werden (abzubauenen) Proteine an den Axonen aufgenommen und müssen dann erst mal durch die ganze Zelle zum Zellkörper befördert werden, bevor dort in Lysosomen das letzte Stündlein für sie geschlagen hat. In Axonen sind Lysosomen hingegen (wenn überhaupt) nur in ganz geringen Mengen vorhanden.

Die Forscher konnten außerdem zeigen, dass bei dem Prozess das Rap-GTPase-aktivierende Protein SIPA1L2 einen wichtigen Part einnimmt, indem es das Amphisom an den Motorprotein-Komplex Dynein koppelt. Verhaltenstests mit *sipa1l2*-Knockout-Mäusen zeigten, dass die Transportprozesse gestört sind, wodurch die Tiere schlechter lernen.

Das Amphisom ist demnach also kein Aufgaben-loses Zwischenorganell, sondern beeinflusst das Zellleben mehr als Forscher anfangs gedacht hatten.

Juliet Merz



Kennen Sie ihn?

Der Wiedezurückspritzer

Wer etablierte Konzepte und Prinzipien widerlegt, muss bisweilen sehr lange auf positive Resonanz warten. Bei unserem Gesuchten war es damit allerdings nicht ganz so schlimm.

Die Geschichte der Biowissenschaften ist voll von Erzählungen, wie die Fachwelt gewisse Entdeckungen zunächst nicht wahrhaben wollte, die sich später als richtig und wichtig herausstellen sollten. Ein Paradebeispiel bietet seit jeher Barbara McClintock, die in den 1940ern begann, „springende Gene“ zu beschreiben, wegen des heftigen Gegenwinds der Fachkollegen jedoch ab 1953 nichts mehr dazu publizierte. Erst in den 1960ern und 1970ern wurden ihre damaligen Erkenntnisse wegen einer Vielzahl „passender Ergebnisse“ aus anderen Gruppen schließlich vollends akzeptiert und gewürdigt.

Ähnlich ausdauernder und starker Gegenwind blies Stanley Prusiner mit seinen Prionen sowie Günter Blobel mit seiner Signaltheorie des intrazellulären Proteintransports entgegen. Und Lynn Margulis berichtete beispielsweise, dass 15 Journale nacheinander ihren Pionieraufsatz „*On the origin of mitosing cells*“ zur Endosymbiontentheorie abgelehnt hatten, bevor er schließlich doch noch im *Journal of Theoretical Biology* erschien.

Auch von unserem Gesuchten wird berichtet, dass ihm zunächst einmal Unglauben entgegenieß, als er mit Ergebnissen um die Ecke kam, die heftig an der Gültigkeit eines lange etablierten Prinzips kratzten, welches schließlich kein Geringerer als Paul Ehrlich mehr als vierzig Jahre zuvor aufgestellt hatte. Allerdings sollten sich in diesem Fall Dauer und Stärke des erzeugten Gegenwinds zumindest im Vergleich zu den oben erwähnten Beispielen eher in Grenzen halten.

Dies wiederum war zu einem guten Teil auch dem Chef des damaligen medizinischen Doktoranden (MD) zu verdanken, der zuvor selbst bei einem Schüler von Paul Ehrlich über Gewebespezifität und Blutgruppen-Antigene

gearbeitet hatte. 1933 war dieser vor den Nazis zuerst in die Schweiz und zwei Jahre später weiter in die USA geflohen, wo er es schließlich zum Professor einer Universität im US-Bundesstaat New York gebracht hatte. Als sein Doktorand ihm damals seine ersten Ergebnisse präsentiert hatte, soll er gesagt haben: „Das ist verrückt, das wird keiner glauben. Wie kann das sein?“ Und so ließ er ihn erstmal die Experimente mit äußerster Sorgfalt wiederholen, da er zunächst einen Fehler vermutete – etwa dass das Schlüsselprotein bei den kritischen Versuchen denaturiert vorlag.



Doch was hatte unser Gesuchter damals konkret gemacht? Nun, das ist eigentlich kaum zu beschreiben, ohne dass man ihn danach durch schnelles Googeln leicht identifizieren könnte – aber sei's drum, wir wollen hier ja auch was lernen:

Der Endzwanziger hatte ein prominentes Protein eines gewissen Organs aus mehreren Säugetieren sowie dem Menschen gereinigt und zusammen mit einem Immunverstärker in ein anderes Säugetier gespritzt. Wir wissen heute, was daraufhin passiert: Die Akzeptor-Tiere entwickelten eine Immunantwort und produzierten Antikörper gegen das Protein. Dasselbe geschah jedoch auch, wenn er das gereinigte Protein einem anderen Individuum derselben Spezies spritzte – womit wir bei dem Ergebnis wären, das sein Chef als „crazy“ bezeichnete.

Doch nachdem unser Gesuchter das Ergebnis erfolgreich wiederholt hatte, schlug dessen Chef weitere Experimente vor, mit denen es noch heftiger kommen sollte. An deren Ende stand folgendes Bild: Entnahm unser Doktorand das halbe Organ, reinigte daraus das Protein und spritzte es demselben Tier zurück in die Blutbahn, bildete es Antikörper dagegen, die letztlich auch das verbliebene „Halborgang“ angriffen.

Damit war Paul Ehrlichs Prinzip widerlegt. Allerdings relativierte unser Gesuchter dies später selbst, indem er darauf hinwies, dass Ehrlich *nicht* postuliert hatte, dass es dieses

Phänomen nicht geben könne – sondern vielmehr, dass es schlimme Folgen haben würde, wenn es dieses gäbe. Und damit hatte Ehrlich wiederum recht, denn unser Gesuchter und sein Chef hatten mit ihren Erkenntnissen nicht weniger als einen völlig neuen und – wie sich in der Folgezeit herausstellen sollte – weit verbreiteten Krankheitsmechanismus offenbart.

Dennoch brauchten die beiden vier Jahre, bis ein Journal die ersten Ergebnisse überhaupt veröffentlichte. Den Bann der skeptischen Ungläubigkeit brach schließlich die Erkenntnis, dass eine bestimmte Krankheit japanischen Namens mit denselben Symptomen wie bei den Tierversuchen des Doktoranden tatsächlich über das von ihm entdeckte Krankheitsprinzip verursacht wird.

Der steilen Forschungskarriere unseres Gesuchten stand damit nichts mehr im Weg. Ihren Höhepunkt fand sie schließlich an einer Edeluni im Nordosten der USA – nach weiteren wichtigen Erkenntnissen insbesondere zur genetischen Basis des neuen Krankheitsprinzips und der potenziell mitverursachenden Rolle von Infektionen. Einmal war er gar für den Nobelpreis nominiert, bekommen hatten ihn dann aber doch andere. Er starb in diesem Sommer im Alter von 92 Jahren.

Wie heißt er?

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 6/2020 suchten wir **Margaret Bastock**. Gewonnen haben **Andrea Kröger** (Magdeburg) und **Céline Costa** (Freiburg).

Auflösung aus LJ 9/2020:

Die „Küchentrück-Profiteure“ sind **Fanny Angelina** und **Walther Hesse**, die mit der Einführung von Agar-Agar eine effektive Plattenkultivierung in der Mikrobiologie überhaupt erst ermöglichten.

CureVac, Tübingen

Viel los am Neckar

Ein Gewinner der Corona-Pandemie ist der Tübinger RNA-Impfstoffentwickler CureVac. Dementsprechend überschlugen sich in den vergangenen Monaten die Ereignisse. Ende Juli verlautbarte CureVac den erfolgreichen Abschluss einer Finanzierungsrunde in Höhe von 560 Millionen Euro. Der Bund stieg über die Kreditanstalt für Wiederaufbau (KfW) mit 300 Millionen Euro ein, der Pharmariese GlaxoSmithKline (GSK) mit 150 Millionen Euro. Weitere Investoren – darunter auch die Qatar Investment Authority (QIA) – stellten den Rest.

Jetzt erhielt CureVac vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) weitere 252 Millionen Euro für die Entwicklung der Corona-Impfung. Das Geld stammt aus einem Sondertopf, der zur Beschleunigung Corona-assoziiertes Forschung eingerichtet worden war. Nur wenige Wochen zuvor hatte sich die EU den Zugriff auf insgesamt bis zu 405 Millionen Dosen des potenziellen Impfstoffs gesichert. Damit reißen sich die Tübinger in eine illustre Runde ein: Mit Janssen Pharmaceutica NV (Johnson & Johnson) sowie Sanofi-GSK und – demnächst – AstraZeneca hatte die EU



Foto: iStock/ RECSTOCKFOOTAGE

bereits ähnliche Absprachen getroffen beziehungsweise arbeitet darauf hin.

Aus reiner Nächstenliebe handelt CureVac bei der Entwicklung und möglichen Produktion eines Impfstoffs – wenig überraschend – allerdings nicht. Anfang August teilte das Unternehmen mit, den Impfstoff nicht zum reinen Selbstkostenpreis anzubieten. Grund: Die Investoren und Aktionäre sollen auch etwas von dem Erfolg haben. Nur wenige Tage zuvor hatte CureVac einen fulminanten Start an der US-Technologiebörse Nasdaq hingelegt. Bereits der Eröffnungskurs der Aktie lag mit 44 US-Dollar deutlich über dem Ausgabepreis von 16 US-Dollar. Inzwischen hat sich die Aktie bei etwa 52 US-Dollar eingependelt (Stand: 18.09.2020). Das dürfte nicht nur den Hauptinvestor Dietmar Hopp freuen, der nach wie vor knapp 50 Prozent des Unternehmens hält. Das

über den Börsengang (*Initial Public Offering*, IPO) eingespielte Kapital soll die Entwicklung und Zulassung des potenziellen Impfstoffs beschleunigen. Aktuell wird der mRNA-basierte Kandidat CvnCoV in einer Phase-1-Studie in Deutschland und Belgien getestet, Phase 2 ist in Vorbereitung.

CureVac konnte gleich zu Beginn der Pandemie auf seine funktionierende Plattform zur Vakzin-Entwicklung zurückgreifen. Der Tollwut-Impfstoff CV7202 überzeugte in einer Phase-1-Studie bereits ab einer Dosis von nur einem Mikrogramm mRNA – ein großer Vorteil der mRNA-basierten Impfstoffe. Denn so lassen sich Impfstoffdosen schnell, günstig und in großen Mengen herstellen.

Ach ja, und „nebenbei“ hat CureVac gemeinsam mit der deutschen Tesla-Tochter Grohmann Automation einen RNA-Drucker entwickelt, mit dem innerhalb weniger Wochen hunderttausend Impfstoffdosen hergestellt werden können. Das Patent für den „Bioreaktor für RNA-*in-vitro*-Transkription“ hatten die beiden Partner bereits im Juni 2019 eingereicht (Patentnummer: WO2020002598).

-SM-

BioNTech, Mainz

Auf der Zielgeraden?

BioNTech peilt derweil bereits die Zulassung seines ebenfalls mRNA-basierten Impfstoffs BNT162b2 an – und hat dabei mit dem Pharmaunternehmen Pfizer einen finanzstarken und Zulassungs-erfahrenen Partner an der Seite. Ende Oktober 2020 soll es so weit sein. Bis zum Jahresende könnte BioNTech nach eigenen Angaben bis zu 100 Millionen Impfstoffdosen produzieren, bis Ende 2021 mehr als 1,3 Milliarden. Die USA haben mit BioNTech/Pfizer ein Lieferabkommen für zunächst 100 Millionen Dosen im Wert von rund 1,68 Milliarden Euro abgeschlossen. Auch Großbritannien, Japan und Kanada stehen auf der Impfstoff-Verteilungsliste.

Anfang September hatte das Paul-Ehrlich-Institut die klinische Phase-2/3-Studie auch für Deutschland genehmigt. Bereits seit Juli laufen vergleichbare Studien in zahlreichen anderen Staaten, wie zum Beispiel den USA. Insgesamt sollen weltweit bis zu 30.000 gesunde Probanden 30 µg des vielversprechendsten der vier BioNTech-Impfstoffkandidaten namens BNT162b2 beziehungsweise ein Placebo erhalten, um Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs zu testen.

BNT162b2 hatte vor kurzem den *Fast-Track*-Status der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA erhalten, welcher ein deutlich schnelleres Zulassungsverfahren ermöglicht. Der potenzielle Impfstoff codiert für das SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein (S), welches den „Strahlenkranz“ auf der Oberfläche des Virus bildet.

-SM-

Qiagen, Hilden

Nö – ja – nee, doch nicht

Was für ein Hin und Her! Nachdem Qiagen Ende 2019 noch allen Übernahmeangeboten die kalte Schulter gezeigt hatte, schien Anfang 2020 der Verkauf an Thermo Fisher Scientific unter Dach und Fach. Für 11,5 Milliarden US-Dollar (etwa 10 Milliarden Euro) sollte Qiagen vom US-amerikanischen Technologieriesen geschluckt werden. Aber sie hatten die Rechnung ohne die Aktionäre gemacht. Mitte August war klar, dass die einem Wechsel nicht zustimmen. Qiagen bleibt also erst einmal Qiagen.

Dabei hatte Thermo das Übernahmeangebot noch einmal erhöht, von ursprünglich 39 auf 43 Euro pro Aktie. Bereits zuvor hatte Qiagen seinen Aktionären empfohlen, ihre Aktien zum Verkauf anzubieten. Knapp 53 Prozent waren aber anderer Meinung. Damit ist der Deal geplatzt.

Grund für die aktuelle Entwicklung dürfte sicherlich SARS-CoV-2 sein, denn Qiagen gilt als einer der großen Gewinner der Corona-Pandemie. Die Nachfrage nach Nukleinsäure-Aufreinigungskits und SARS-CoV-2-Tests ist nach wie vor ungebrochen. Qiagen hatte deshalb bereits im April die Produktion hochgefahren. Zuletzt hatte das Molekulardiagnostik-Unternehmen zweistellige Umsatzsteigerungen für 2020 prognostiziert. Da schienen den Aktionären 43 Euro pro Aktie wohl doch zu mickrig.

Qiagen muss für den gescheiterten Handel 95 Millionen US-Dollar Entschädigung an Thermo zahlen. Die Trauer darüber hält sich aber offenbar in Grenzen, denn gleichzeitig verkündeten die Rheinländer, für 248 Millionen US-Dollar die US-amerikanische Diagnostik-Firma NeuMoDx Molecular Systems zu übernehmen. Damit holen sie sich eine automatisierte PCR-Plattform ins Haus.

-SM-

T-knife, Berlin

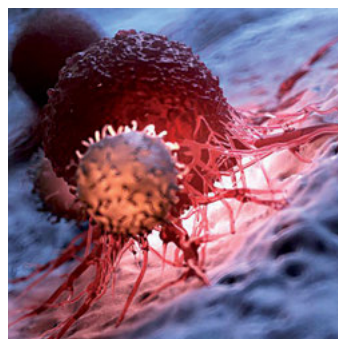
Mensch-Rezeptoren aus der Maus

Im Corona-Jahr 2020 gibt es doch noch gute Nachrichten aus der Biotech-Start-up-Szene: Mit einer Serie-A-Finanzierung von durchaus beachtlichen 66 Millionen Euro sollte die Forschung des Berliner Jungunternehmens T-knife über die nächsten Jahre gesichert sein. Investoren sind Versant Venture, RA Capital Management, Boehringer Ingelheim Venture Fund und der Seed-Investor Andera Partners.

T-knifes Technologie – humanisierte T-Zell-Rezeptoren (HuTCR) für die adoptive T-Zell-Therapie – basiert auf Forschungsergebnissen der Arbeitsgruppe um Thomas Blankenstein vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin. Die Berliner nutzen mit TCR $\alpha\beta$ -Loci ausgestattete transgene Mäuse, die einen bunten Strauß humaner T-Zell-Rezeptoren (TCR) exprimieren. Diese binden hochaffin an menschliche Antigene, da eine negative Thymusselektion in der Maus entfällt

(der Maus-Thymus „entscheidet“, dass die T-Zellen für die körpereigenen, murinen Peptide ungefährlich sind). Wird eine solche Maus nun mit einem humanen, tumorspezifischen Antigen immunisiert, stürzen sich die entsprechenden TCR-tragenden Lymphozyten auf den Eindringling. Vielversprechende TCRs werden anschließend charakterisiert sowie auf *Off-Target*-Effekte hin abgeklopft. Nach optimalerweise sechs bis neun Monaten gibt es dann einen neuen Kandidaten für eine T-Zell-basierte Krebstherapie.

Die Technologie verspricht, besonders bei ansonsten schwer zugänglichen soliden

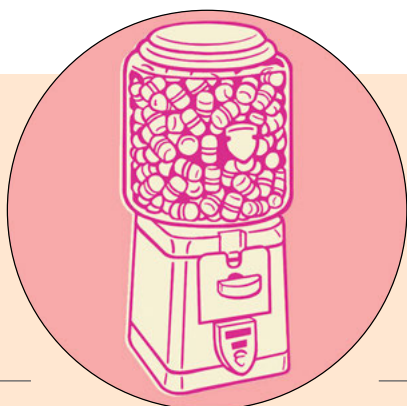


T-Lymphozyt attackiert Tumorzelle

Tumoren zum Erfolg zu führen. Denn nicht nur tumorspezifische Oberflächenproteine werden von den TCRs erkannt, sondern auch die sie umgebenden Stromazellen. Letztere verhindern mitunter eine erfolgreiche Krebstherapie, indem sie die Tumorzellen gegen die Immunantwort abschirmen.

2018 gründete die heutige Geschäftsführerin Elisa Kieback zusammen mit Thomas Blankenstein und Holger Specht das Unternehmen als Spin-off des Max-Delbrück-Centrums. Unterstützung erhielten sie dabei von der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

-SM-



Wirkstoff des Monats

Dexamethason

Bei der Suche nach einem Medikament zur Therapie von COVID-19-Patienten mit schweren Symptomen landete das sogenannte britische RECOVERY-Team einen Treffer. In einer offenen Studie (ClinicalTrials.gov, Nummer NCT04381936) beobachteten die beteiligten Forscher bei 6.425 an COVID-19 erkrankten Patienten in 176 Kliniken in Großbritannien, dass das Glucocorticoid Dexamethason die Mortalität von intubierten, intensivmedizinisch behandelten Patienten im Schnitt um dreißig sowie diejenige von lediglich mit Sauerstoff versorgten Patienten um immerhin noch zwanzig Prozent senken kann. Der Beobachtungszeitraum betrug 28 Tage (N. Eng. J. Med., doi: 10.1056/NEJMoa2021436).

Glucocorticoide wirken dämpfend auf starke Immunreaktionen – also eben jene Prozesse, die man bei SARS-CoV-2-Infizierten mit schweren Symptomen sieht. Insofern ist es wenig überraschend, dass der positive Effekt von Dexamethason vor allem bei den sehr schwer kranken, intubierten Patienten deutlich wurde. Im Rahmen der Studie starben von insgesamt 1.007 Patienten 41,4 Prozent der Kontrollgruppe (283 von 683) sowie 29,3 Prozent der Dexamethason-Gruppe (95 von 324). Der Unterschied beläuft sich demnach auf zwölf Prozentpunkte. Bei Patienten, die zwar klinisch behandelt wurden, aber weniger schwere Symptome hatten und keinen Sauerstoff benötigten, zeigte Dexamethason fast keine therapeutischen Vorteile. Wie sich die Therapie langfristig auch auf den Anteil der Erkrankungen auswirkt, ist noch nicht bekannt.

Aufgrund des RECOVERY-Berichts nahm sich die WHO-Arbeitsgruppe Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) sieben randomisierte Studien für eine Metaanalyse vor, bei denen die Patienten ebenfalls mit Corticosteroiden behandelt worden waren – und zwar mit den Wirkstoffen Dexamethason, Hydrocortison oder Methylprednisolon (JAMA, doi:10.1001/jama.2020.17023). Auch hier profitierten die intensiv beatmeten Personen am meisten, wobei sich Dexamethason am wirksamsten und Prednisolon am wenigsten effektiv zeigten.

Interessant ist die Analyse der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dexamethason-Dosierung. In den Studien mit den Acronymen CoDEX und DEXA-COVID 19 wurden mit 20 mg täglich eher hohe Dosen verabreicht. Der Behandlungserfolg lag bei drei Prozentpunkten – im Gegensatz zu den zwölf Prozentpunkten der RECOVERY-Studie, bei der die Patienten mit 6 mg täglich niedrige Dosen erhielten. Inwieweit diese Zahlen für den Therapieerfolg nur in Abhängigkeit der Symptome und unabhängig von anderen Faktoren belastbar sind, müssen noch weitere Studien zeigen.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V. empfiehlt jetzt in ihrer Therapieleitlinie jedenfalls den Einsatz von niedrig dosiertem Dexamethason bei beatmungspflichtigen Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion.

Karin Hollricher

IM GESPRÄCH: PETER BAUER, CENTOGENE

„Die Corona-Krise hat gute Ideen freigesetzt“

In den letzten Wochen hat das Diagnostik-Unternehmen Centogene mehr und mehr Corona-Testzentren übernommen. Wie und warum das bei ihnen so gut funktioniert, erklärt deren Chief Genomic Officer (CGO) Peter Bauer.



Peter Bauer hat Medizin in Freiburg und Berlin studiert. Nach einem Abstecher in die Neurologie machte er 2006 seinen Facharzt für Humangenetik und leitete das molekular-diagnostische Labor am Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik des Universitätsklinikums Tübingen. Seit 2016 ist er Chief Genomic Officer (CGO) bei Centogene.

Foto: Centogene

Centogene wurde im Jahr 2006 von dem Neurologen Arndt Rolf gegründet und widmete sich ursprünglich der Diagnose seltener genetischer Erkrankungen. Bereits seit dem 18. März bietet die Rostocker Firma auch Corona-Tests an. Ende Juni eröffnete die Firma dann in Frankfurt die erste Corona-Teststation auf einem deutschen Flughafen. Mittlerweile sind noch Hamburg und Düsseldorf dazugekommen, außerdem die Bahnhöfe München und Nürnberg.

Centogene sammelt aber nicht nur Proben, sondern analysiert sie auch – und hat damit den gesamten Prozess von Probennahme bis Befundmitteilung unter einem Dach. Allein in Frankfurt prozessierte Centogene bis Anfang September 166.000 Proben, von denen 0,9 Prozent positiv waren. Etwa 102.000 der getesteten Menschen fielen in das vom Bund geförderte Rückkehrerprogramm. Wer das Ergebnis etwas schneller haben wollte, hatte es für 139 Euro bereits nach vier bis sechs Stunden schwarz auf weiß.

Statt aber die Proben an zertifizierte Labore weiterzureichen, gründete Centogene im März 2020 kurzerhand die Dr. Bauer Laboratoriums GmbH, mit deren Chief Genomics Officer (CGO) Peter Bauer als ärztlichem Leiter. So wurden alle regulatorischen Anforderun-

gen erfüllt (siehe hierzu auch unser Interview mit Christian Drostens ab Seite 16) – und Centogene beziehungsweise Dr. Bauer Laboratoriums liefern seitdem auch die medizinischen Befunde der Analysen.

In den letzten Wochen hat Centogene mehr und mehr Testzentren übernommen. Vielleicht haben die Rostocker hier also ein zweites Standbein aufgetan und überziehen Deutschland bald mit einem Netzwerk von Testzentren. Denn offenbar funktionieren ja die Abläufe. Warum das so ist, erklärt Peter Bauer im folgenden Gespräch:

LJ: Herr Bauer, Centogene ist eigentlich ein Diagnostikunternehmen für seltene angeborene Krankheiten. Jetzt testen Sie – unter anderem an den Flughäfen Frankfurt, Hamburg und Düsseldorf – auf SARS-CoV-2. Warum?

Peter Bauer » Im Frühjahr war ziemlich schnell klar, dass wir ein signifikantes Problem bei der Diagnostik von nicht-symptomatischen Infizierten haben beziehungsweise haben werden. Also haben wir uns daran gemacht, entsprechende Kapazitäten zu schaffen. Schließlich ist es eine gesellschaftliche Herausforderung, dass unsere Wirtschaft auch in der Pandemie weiter funktioniert. Und dazu zählen

auch private und geschäftliche Reisen. Davon waren wir bei Centogene ja selbst betroffen. Nicht zuletzt deshalb haben wir schon früh angefangen, präventiv zu testen – und machen es bis heute.

Auch an den Flughäfen testet Centogene hauptsächlich Menschen ohne Symptome. Ist das sinnvoll?

Bauer » Auf jeden Fall. Zu Beginn der Pandemie hatten die meisten infektiösen Menschen gar nicht den Eindruck, krank zu sein. Wir hatten es mit einer weitestgehend symptomlosen Virusverbreitung zu tun. Gerade junge Menschen hatten oft einen milden Verlauf, waren aber Überträger. Deshalb ist es wichtig zu wissen, wenn jemand infiziert ist – insbesondere wenn er keine Symptome zeigt. Mittlerweile wird sehr viel mehr getestet und es werden mehr Infizierte entdeckt. Das ist – meiner Meinung nach – der richtige Ansatz. Nur so lassen sich Infektionsketten früh identifizieren und ohne großen Aufwand unterbrechen. Über Tests kann man das gut steuern.

Seit August wurde deutlich mehr getestet. Für Reiserückkehrer aus Risikogebieten ist der Corona-Test verpflichtend, für andere war er bis zum 15. September kosten-

los möglich. Was war bei Ihnen los, als klar wurde, dass auf einmal erheblich mehr Proben eintrudeln würden?

Bauer » Freitagnachmittag rief das Hessische Sozialministerium an und sagte: Wir brauchen die Tests am Montag. Also haben wir versucht, die Produktion über das Wochenende zu verdoppeln. Das war eine Herausforderung, aber nicht die erste in diesem Zusammenhang. Man braucht ein akkreditiertes Labor, das zudem für den Umgang mit bestimmten Gefahrstoffen zugelassen ist. Außerdem benötigt man zertifizierte Tests sowie Verbrauchsmittel, und am Ende natürlich auch genug qualifizierte Ärzte, die die Befunde erstellen und kommunizieren. Schließlich handelt es sich bei den Corona-Tests um eine diagnostische Leistung, die unter ärztlicher Aufsicht geschehen muss. Das ist eine aufwendige Infrastruktur mit baulichen, logistischen und personellen Voraussetzungen, die man eigentlich nicht von heute auf morgen auf die Beine stellen kann.

Centogene sagt, dass im August 97 Prozent aller Tests innerhalb von 24 Stunden prozessiert wurden, mehr als 60 Prozent sogar innerhalb von 12 Stunden. Andere Testzentren geraten immer wieder in die

Kritik, weil Testergebnisse auch nach Tagen noch nicht da sind. Wieso kriegen Sie das hin und andere nicht?

Bauer » Wir betreiben den entsprechenden Aufwand, damit das klappt. Ein Rachenabstrich ist bei uns innerhalb von 30 Minuten im Labor. Im besten Fall haben wir in weniger als vier Stunden ein Ergebnis. Für die Infekti-

»Die Prozesse an sich stabiler zu machen, ist ein Ziel für den Herbst.«

onsdiagnostik ist das relevant, denn nur so lassen sich zeitnah die richtigen Konsequenzen ziehen. Reiserückkehrer aus Risikogebieten sind verpflichtet, sich in Quarantäne zu begeben, bis sie ein negatives Testergebnis haben. Aber man kann sich auch freiwillig testen lassen – etwa nach der Rückreise aus einem Nicht-Risikogebiet oder weil man fürchtet, Kontakt mit einer infizierten Person gehabt zu haben. Wenn man dann erst nach mehr als 24 Stunden erfährt, dass man SARS-CoV-2-positiv ist, war man vielleicht schon viel un-

terwegs. Wir haben also gesagt, dass wir die Verantwortung übernehmen, Testergebnisse schnell zu liefern.

Vorgenommen hatten sich die anderen Labore das sicherlich auch. Woran haperte es?

Bauer » Wir haben alle keine unendlichen Ressourcen. Wenn die Regierung sagt: Spanien wird zum Risikogebiet, dann verdoppelt sich vielleicht von heute auf morgen die Zahl derer, die getestet werden müssen. Das muss man erst einmal auffangen können. Die Prozesse an sich stabiler zu machen, ist ein Ziel für den Herbst, denn die Testzahlen werden in den nächsten Wochen nicht sinken. Wir haben dafür die technischen Vorkehrungen getroffen. Andere Labore haben vielleicht einen Laborautomaten, der hundert Proben pro Stunde schafft. Wenn sie nun 2.500 Proben bekommen, wissen sie, dass dieses Gerät für die nächsten 24 Stunden durchlaufen muss. Schon bei 4.000 Proben kommen sie nicht mehr hinterher. Wir nutzen für unsere Prozesse mehrere Hochdurchsatz-Plattformen parallel und sind dadurch wesentlich flexibler, wenn es temporär zu hohen Probenzahlen kommt.

phcbi A safe place to GROW



CO₂- und Multigas-CO₂/O₂-Inkubatoren
Bereitstellung einer stabilen und kontaminationsfreien Umgebung für jederzeit reproduzierbare Ergebnisse.

2-Fach Kontaminationsschutz:

- UV-Hintergrundsterilisation
- Kupfer-Edelstahl Legierung im gesamten Innenraum

H₂O₂-Sterilisation in 3 Stunden

Präzise wartungsfreie Sensoren mit langer Lebensdauer

Homogene Temperaturen sowie zügige Erholzeiten (CO₂ + O₂)



Warum besorgen sich die anderen Labore dann keine weiteren Geräte?

Bauer » Die Versorgung mit Laborgeräten wurde bereits im März und April knapp. Sie können Hersteller anrufen und sagen, wir brauchen eine Maschine. Aber das haben viele andere auch gemacht. Mit ein wenig Glück bekommt das Labor zwei Monate später ein zweites Gerät – damit verdoppelt es seine Kapazitäten. Aber das ist trotzdem nicht ausreichend, um 20.000 oder 30.000 Proben am Tag zu bearbeiten.

Fehlende Ressourcen waren und sind also offenbar nach wie vor ein großes Problem. Kritiker haben Ihnen vorgeworfen, durch präventives Testen dringend benötigte Rohmaterialien zu verbrauchen. Geht den Laboren in Deutschland das Verbrauchsmaterial aus?

Bauer » Ich sehe nicht, dass all das in den nächsten Wochen knapp wird. Ganz im Gegenteil, die Versorgung ist eher besser geworden. Wir könnten 10.000 Tests am Tag machen, die sind momentan aber nicht angefragt. Polymerase gibt es literweise, Primer-Synthese ist auch kein Problem. Plastikware war zwischendurch problematisch: Mikrotiterplatten, Pipettenspit-

zen, Spatel,... Aber wir haben unsere Prozesse inzwischen so optimiert, dass wir zum Beispiel fast keine Pipettenspitzen mehr benötigen. Und unsere RNA-Präparation läuft über Magnet-Transfers, dadurch können wir viele Proben parallel bearbeiten, ohne Unmengen an Plastik zu verbrauchen. Deswegen sage ich auch ganz klar: Wir verknappen die Ressourcen für die medizinische Diagnostik nicht. Zudem beliefern uns nicht dieselben Hersteller, die die akkreditierten Labore beliefern. Wir haben alternative Hersteller gefunden.

»Spannend ist auch, wie sich die Technologie jetzt entwickelt.«

Zum Beispiel für Abstrichspatel.

Bauer » Genau, das ist eigentlich eine wirklich schöne Geschichte. Im März wollten wir 100.000 Spatel bei unserem Hersteller bestellen. Der sagte uns: Ich kann euch 5.000 liefern, und die nächsten 5.000 in vier Wochen. Das war natürlich viel zu wenig. Aus China kam zu diesem Zeitpunkt auch nichts mehr in Euro-

pa an, weder Spatel noch Masken oder sonst irgendetwas. Also haben wir uns eine deutsche Mittelstandsfirma gesucht, die medizinischen Plastikspritzguss macht. Die haben für uns ein Werkstück angefertigt und konnten dann schnell 20.000 Spatel am Tag produzieren. Nicht nur für uns, logischerweise – auch für andere Labore. Eine Krise ist immer eine Herausforderung, und manchmal braucht es unkonventionelle Lösungen. Spannend ist auch, wie sich die Technologie jetzt entwickelt. RT-PCR ist momentan der Goldstandard. Aber das Verfahren ist aufwendig, teuer und langsam. Selbst im optimalen Workflow dauert es vom Eintreffen der Probe bis zur Rausgabe des Befunds mindestens 2,5 Stunden. Ich hätte das aber gern in zwanzig Minuten. Die isothermale Amplifikation ist dagegen eine Technologie, die in der Erregerdiagnostik schon lange eine Rolle spielt. Jetzt zeigt sich, dass die Methode durchaus auch für die SARS-CoV-2-Diagnostik skalierbar ist. Daher arbeiten auch wir an verbesserten, sensitiven Ansätzen der isothermalen Amplifikation.

Unkonventionelle Lösungen kann Centogene ja offenbar. Statt sich auf bestehende Abläufe zu verlassen, haben Sie kurzer-

CORONA-TESTS

Testen in Deutschland

Die langen Ferien in Deutschland sind vorbei, so langsam sind auch die letzten Menschen aus dem Sommerurlaub zurückgekehrt. Ende September schloss deshalb das Durchfahrtsland Bayern die Corona-Teststationen an seinen Autobahnen wieder. Andere Zentren in Bahnhöfen und Flughäfen sollen dagegen bleiben, da sind sich Politiker, Gesundheitsämter und Wissenschaftler weitgehend einig.

Gerade die Reisezeit war im Vorfeld mit Argwohn beobachtet worden. Schleppen Urlauber und Heimkehrer aus Risikogebieten vermehrt SARS-CoV-2 ein? Tatsächlich sind die Fallzahlen hierzulande kurz danach gestiegen. Durch präventives Testen sollten daher Infizierte möglichst früh erkannt und isoliert werden. Die Hoffnung war und ist, dass Deutschland ein zweiter Lockdown dadurch erspart bleiben könnte.

Dafür greift Deutschland tief in den Geldbeutel: Die Kosten für einen PCR-Test – und gegebenenfalls auch einen Wiederholungstest – tragen die Krankenkassen beziehungsweise der Bund über einen erhöhten Zuschuss zur Krankenversicherung sowie zu Teilen auch die Länder über ihre öffentlichen Gesundheitsdienste.

Labore meldeten Lieferschwierigkeiten

Die Testlabore melden dem Robert-Koch-Institut (RKI) auf freiwilliger Basis ihre wöchentlichen Analysezahlen. Bis zum 15. September 2020 waren dies 14,6 Millionen PCR-Tests, die von insgesamt 252 Laboren übermittelt wurden. Etwa 300.000 davon, also zwei Prozent, waren positiv (Positivquote). Zu bedenken gilt, dass in die-

sen RKI-Zahlen auch Mehrfachtestungen derselben Personen erfasst werden und dass nicht alle Labore ihre Daten immer zurückmelden. Deshalb weicht der Wert von der tatsächlichen Zahl bekannter Infizierter ab (laut RKI lag die Fallzahl für COVID-19 am 21. September bei 272.337 bestätigten Fällen) und ist nur in Relation mit der Gesamtzahl gemeldeter Tests aussagekräftig.

Die Positivquote war bereits deutlich höher. Ende März lag sie bei neun Prozent (allerdings bei nur etwa 400.000 Tests pro Woche), nahm dann stetig ab und schwankt seit Juli zwischen 0,6 und 1 (aktuell: 0,86 Prozent). Laut WHO gilt eine Positivquote von unter fünf Prozent als ausreichende Testhäufigkeit, um die Situation epidemiologisch unter Kontrolle zu halten. Das scheint in Deutschland so weit zu funktionieren.

Die Zahlen offenbaren aber noch mehr: Zwischen der Kalenderwoche 31 und 32 stiegen sowohl die Anzahl an Tests wie auch die absoluten Zahlen positiver Tests. Inzwischen hat sich die Zahl der von den Laboren gemeldeten Tests fast verdoppelt. Anfang September waren dies 1,1 Millionen Tests pro Woche. Laut RKI liegen die aktuell möglichen Testkapazitäten bei 1,46 Millionen Tests.

Mit der Erhöhung der Testzahlen stieg auch der Proben-Rückstau. Dies war insbesondere in den ersten Augustwochen der Fall, da ab dem 8. August die vom Bundesgesundheitsministerium auferlegte Testpflicht für Reiserückkehrer aus Risikoländern galt. Zeitweise stauten sich mehr als 35.000 Tests.

Dazu kam, dass private Firmen, die mit der Zeit die öffentlichen Labore und Hilfsorganisationen beim Betrieb der Teststationen ab-



hand eine eigene App sowie eine Registrierungsplattform entwickelt. Warum?

Bauer » Menschen, die einen COVID-19-Test machen lassen wollen, können sich dort schon Tage vorher registrieren. Wenn Sie also wissen, dass Sie am Samstag von Ihrer Geschäftsreise aus Spanien zurückkommen, melden Sie sich bei uns an. Bei Ihrer Rückkehr müssen Sie nur noch den Abstrich bei uns am Testzentrum machen lassen und Ihren Barcode scannen. Das dauert drei Minuten, dann ist Ihre Probe mit Ihrer Person verbunden. Sie müssen keine Formulare ausfüllen, es gibt keine Zahlendreher, wir müssen keine Daten manuell eingeben. Wenn die Probe im Labor durchgelaufen ist, wird der Befund erstellt und Sie werden per E-Mail benachrichtigt. Den Befund können Sie sich dann einfach als PDF herunterladen – kein Brief, kein Telefonanruf. Aber auch das war natürlich mit Aufwand und Investitionen verbunden. Seit März waren zehn Entwickler dauerhaft mit App und Registrierungsplattform beschäftigt. Bei einem positiven Testergebnis haben Sie übrigens direkt einen Barcode für die Corona-Warn-App auf dem Befund. Das macht bisher auch kein anderes Labor, soviel ich weiß. Bei der Übertragung der Daten an die App gab es ja in der

Vergangenheit erheblichen Verzug, weil die Befunde erst einmal eine Schleife über die Gesundheitsämter genommen haben. Die haben dann die Daten an die Warn-App weitergereicht. Das ist mühselig und langsam. Die Digitalisierung der Gesundheitsämter hat eigentlich auch erst im März begonnen, wird aber hoffentlich nun weiter voranschreiten. Dann sind wir zumindest bei COVID-22 oder dergleichen vorbereitet *[lacht]*.

Na, wir hoffen erst einmal, dass es dazu nicht kommt.

Bauer » Es kommt ganz sicher dazu. Das ist der Preis, den wir dafür zahlen, überall hinfahren zu können. Dass MERS- oder SARS-CoV nicht so dramatische Auswirkungen hatte wie jetzt SARS-CoV-2, war einfach eine Kombination glücklicher Zufälle. All das hätte schon vor acht Jahren passieren können. Allerdings hat diese Krise jetzt auch viele gute Ideen freigesetzt, auf denen wir nun konsequent aufbauen müssen. Wir können nicht einfach zum Tagesgeschäft übergehen, zumal wir gar nicht wissen, wann überhaupt wieder so etwas wie Normalität herrschen wird. Natürlich gab es Verluste, aber auch viele Chancen. Nutzen wir sie!

Gespräch: Sigrid März

CENTOGENE-Teststation am Frankfurter Flughafen

Foto: Lufthansa

lösen oder zumindest unterstützen sollten, nicht ausreichend qualifiziertes Personal zur Hand hatten – weswegen unter anderem auch die Ergebnisse nicht schnell genug kommuniziert werden konnten. Anfang September meldeten zudem 44 Labore Liefer Schwierigkeiten für verschiedene Reagenzien oder Materialien.

Kurzum: Der Test-Apparat in Form von Laboren und Testzentren war zeitweise überfordert. Da stellt sich schon die Frage, wie das klappen soll, wenn die Testkapazitäten voll ausgeschöpft sind?

In der Zeit der deutschen Sommerferien galt das Angebot eines kostenlosen Corona-Tests auch für Menschen, die sich nach der Rückkehr aus dem Urlaub freiwillig testen lassen wollten. Damit ist seit dem 15. September Schluss. Vermutlich werden nun auch die Testzahlen wieder zurückgehen. Gleichzeitig steigt seitdem aber auch die Zahl der offiziellen Risikogebiete, insbesondere in Europa. Es bleibt also spannend.

Aber wer testet denn überhaupt? Die Antwort: Jeder, der kann. Hausärzte nehmen ebenso Rachenabstriche wie Ärzte des öffentlichen Gesundheitssystems oder nationale Verbände wie das Deutsche Rote Kreuz und die Caritas. Am Flughafen Berlin-Tegel testen Mitarbeiter der Charité und von Vivantes, einem kommunalen Krankenhausbetreiber in Berlin.

In Bayern hatte bis vor kurzem der Militär-Dienstleister Ecolog die Flughafen-Hoheit und koordinierte – beauftragt vom Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) – in München, Memmingen und Nürnberg die Probenahme. Ecolog International hat seinen Hauptsitz in Dubai und eine deutsche Niederlassung in

Düsseldorf. Der Dienstleister betreibt weitere Corona-Testzentren in Brüssel (Belgien) und Eindhoven (Niederlande).

Am Flughafen München gibt es parallel die Möglichkeit, sich bei Medicare, einer Tochtergesellschaft der Flughafen München GmbH, Testergebnisse innerhalb von fünf Stunden zu sichern – für schlapp 190 Euro (zuzüglich potenzieller Wochenend- und Nachtzuschläge). Das ist zum Beispiel für Geschäftsreisende interessant, deren Arbeitgeber daran interessiert sind, dass ein Mitarbeiter nicht für Tage in Quarantäne hockt, sondern nach einem negativen Testergebnis bereits am folgenden Tag wieder im Büro erscheinen kann.

Antigen-Schnelltests im Anflug?

Aber nicht jeder, der Abstriche nimmt,prozessiert die Proben auch. Eine Ausnahme ist die Rostocker Firma CENTOGENE, die Testzentren an mehreren Flughäfen, Bahnhöfen und Autobahnen eingerichtet hat – inklusive Probenanalyse und Befundmitteilung (*siehe Interview ab Seite 46*). In anderen Fällen gehen die Abstriche zur weiteren Prozessierung an die – mindestens 252 – zertifizierten Labore. Eines davon ist zum Beispiel die Firma Eurofins, ein Bioanalytik-Unternehmen mit Sitz in Luxemburg. Eurofins betrieb an einigen Bahnhöfen und Autobahnen auch eigene Testzentren.

Dies alles ist jedoch allenfalls eine Momentaufnahme. Schließlich stehen die ersten Antigen-Schnelltests kurz vor der Anwendung. Und damit dürfte sich die Testlandschaft nochmals stark verändern.

Sigrid März

FIRMENPORTRÄT BERLIN CURES, BERLIN

Wenn SARS-CoV-2 am Herzen liegt

Berlin Cures steht gegenwärtig für Aptamere plus Drug Repurposing plus SARS-CoV-2-Therapeutikum plus Prophylaxe-Spray. Aber selbst die Summe dieser Aspekte wird der Entwicklungsgeschichte des kleinen Pharmaunternehmens im BiotechPark Berlin-Buch nicht gerecht.

Die Hälfte ihrer gegenwärtigen Geschäftsausrichtung verdanken Berlin Cures „einem Glücksgriff auf Verdacht“, wie es ihr Prokurist Peter Göttel nennt. „Eine antiinfektiöse Anwendung unserer Aptamere entspricht eigentlich nicht unserem ursprünglichen Firmenziel. Aptamere, die die Replikation von HI-Viren hemmen, sind allerdings lange bekannt. Deshalb haben wir einfach auf Verdacht geprüft, ob unser Aptamer BC007 die Vermehrung von SARS-CoV-2 hemmt. Und wir wurden fündig.“

Noch bis Jahresanfang war das *Life-Science*-Unternehmen in einem völlig anderen Feld der Biomedizin tätig. „Nämlich in der Therapie chronischer Herzmuskelschwäche“, erklärt Göttel. „Am Deutschen Herzzentrum Berlin untersuchten Johannes Müller und ich vor zehn Jahren Herzinsuffizienz-, Transplantations- sowie Kunstherz-Patienten, als wir bei den meisten von ihnen auf Autoantikörper gegen β 1-Adrenozeptoren stießen. Diese Familie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) sind die primären Ansprechpartner auf der Oberfläche von Herzmuskelzellen. Werden sie durch Autoantikörper chronisch aktiviert, schädigt das auf Dauer den Herzmuskel. Eine Herzinsuffizienz, meist des linken Ventrikels, ist die Folge.“ Neben einer solchen idiopathischen Kardiomyopathie treiben GPCR-Autoantikörper zudem auch die Herzinsuffizienz von Schwangeren sowie die Trypanosomen-verursachte Chagas-Krankheit an.

Bereits 1987 hatte Gerd Wallukat derartige Autoantikörper am jetzigen Standort des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin-Buch beschrieben. Göttel fährt fort: „Zusammen mit Gerd befreiten wir Patientenblut daraufhin mit einer spezifischen

Blutwäsche von den pathogenen Immunglobulinen. Kosten und Logistik limitierten unsere Immun-Adsorption aber auf gut ausgestattete Standorte. Als uns hier dann 2013 Ingolf Schimke und Annekathrin Haberland Aptamere zeigten, die die Autoantikörper ebenfalls selektiv binden, kam alles zusammen. Die Ausgründungsidee war geboren.“

Eigentlich gegen Autoantikörper gerichtet

Seit September 2014 setzt Firmengründer Johannes Müller diese zusammen mit den Erfindern Haberland, Schimke und Wallukat in einem mittlerweile zehnköpfigen Team um – als *Spin-off* des Max-Delbrück-Centrums und der Charité Berlin. Unter allen getesteten Aptameren zeigte eine fünfzehn Nukleotide lange Einzelstrang-DNA mit der Nummer sieben den größten Effekt. In Kardiomyozyten neugeborener Ratten neutralisierte BC007 *in vitro* eine Vielzahl von GPCR-Autoantikörpern, deren menschliche Spender unter Kardiomyopathien bis hin zu Diabetes mellitus oder der Alzheimer-Krankheit litten. Auch in einer *Ex-vivo*-Blutwäsche befreite es die Seren von Herzinsuffizienz-Patienten von Autoantikörpern gegen β 1-Adrenozeptoren. Die Herzmuskeln der Patienten zeigten eine anhaltende Verbesserung ihrer Pumpleistung – wenn auch keine vollkommene Genesung. Noch ein Jahr später verblieben die pathogenen IgGs bei den meisten Patienten unter der Nachweisgrenze (*Atherosclerosis* 244: 44-7).

BC007 scheint Autoantikörper also nicht nur zu entfernen, sondern zudem ihre erneute Expression durch B-Zellen auch über Mo-

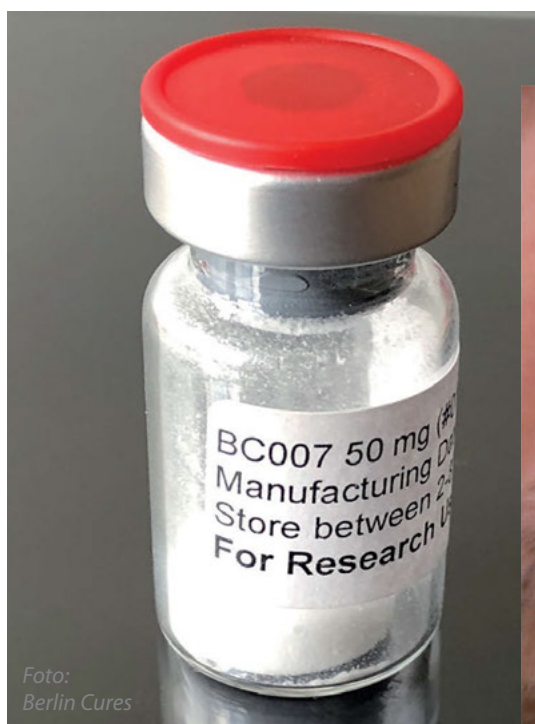


Foto: Berlin Cures

Offenbar hemmt das Aptamer BC007 von Berlin Cures den Zelleintritt von SARS-CoV-2. Da es wasserlöslich ist, könnte man es als simples Spray in Mund und Nase applizieren.



Foto: iStock / Wakila

nate zu verhindern. Andere Zellrezeptoren, Kanäle oder Antikörper bindet es dafür nicht, berichtet Göttel – und vermutet, dass Autoantikörper selbst Antigene darstellen und BC007 diesen Kreislauf unterbricht. Es wirkt also nicht nur gegen die Symptome, sondern auch gegen die mögliche Ursache von Herzmuskelschwäche.

Im November 2014 war die Zeit für den nächsten Schritt gekommen, der ebenfalls Erfreuliches mit sich brachte: „Die intravenöse Gabe von bis zu 1.900 Milligramm BC007 zeigte in einer klinischen Wirksamkeitsstudie der Phase 1 nur eine einzige Nebenwirkung: BC007 bindet Thrombin und verlangsamt damit die Blutgerinnung um eine halbe Minute. Allerdings normalisiert sich das direkt nach Verabreichungsende wieder, da Exonukleasen im Blut die Halbwertszeit von BC007 auf zehn Minuten beschränken.“ Die resultierenden Nucleobasen werden unmittelbar zu Harnsäure und β -Aminoisobuttersäure verstoffwechselt und im Urin ausgeschieden.

Wie neutralisiert das Aptamer SARS-CoV-2?

BC007s klinische Verträglichkeit war keine Überraschung, so Göttel – schließlich sind von unmodifizierten Einzelstrang-DNA-Pharmaka kaum Nebenwirkungen bekannt: „Im Vergleich zu einhundertfünfzig Kilodalton schweren Antikörpern, die die Natur evolviert hat, um zu vernetzen und mit ihrem Fc-Teil gezielte Reaktionen zu bewirken, ist BC007 mit seinen fünf Kilodalton sehr unscheinbar.“

Diesen Vorteil des seit April 2019 in einer klinischen Phase-2-Studie befindlichen Wirkstoffs hebt Göttel besonders hervor. „Sequenzmodifikationen verbessern je nach ihren Seitenketten zwar die Pharmakokinetik von Aptameren, jedoch erhöhen sie auch deren Immunogenität. Deshalb verfolgen wir keinerlei Derivatisierungs-Strategien und vermeiden so Nebenreaktionen wie etwa Allergien. Da wir BC007 intravenös infundieren, können wir seine Verweildauer im Körper elegant steuern, indem wir die Infusionsdauer entsprechend den Bedürfnissen anpassen. All das erlaubt es uns außerdem, andere Indikationen schnell ins Visier zu nehmen.“

Womit Göttel nichts Geringeres als SARS-CoV-2 und COVID-19 meint. „Wir waren extrem überrascht, dass BC007 Coronaviren *in vitro* davon abhält, Zellen zu penetrieren und sich zu vervielfältigen – und zwar in Konzentrationen, die wir bereits in klinischen Tests angewandt haben.“ Wie das Aptamer Coronaviren neutralisiert, ist allerdings noch Gegenstand von Berlin Cures' Grundlagenforschung. „Laut NMR-spektroskopischen Daten bindet BC007 an Proteine der Aufnahme und Replikation von SARS-CoV-2. Wie schon mit GPCR-Autoantikörpern verändert es dabei seine lineare Konformation auf charakteristische Weise hin zu einer Sesselstruktur.“

Doch neutralisiert es während seiner kurzen Verweildauer im Körper tatsächlich alle Viren? „Genau diese Frage wollen wir in einer klinischen Phase-2/3-Studie klären“, so Göttel. „Wahrscheinlich sind wiederholte Infusionen innerhalb eines oder mehrerer Folgetage nötig, um einen entsprechenden Wirkspiegel in einem ausreichenden Zeitfenster zu erreichen.“

Außerdem könnte BC007 als eine Art „Erstkontakt-Hemmer“ dienen, deutet Göttel an. „Dank seiner Nucleinsäure-Natur ist es wasserlöslich, könnte als Spray also leicht über Mund und Nase inhaliert werden, sobald erste Infektionssymptome ein Therapeutikum nötig oder eine infektiöse Umgebung eine Prophylaxe wünschenswert machen.“

Die Fragen, die eine inhalative Verabreichung aufwirft, sind allerdings vielfältig. Die effektive Tröpfchengröße für den bestmöglichen Wirkungsort muss gefunden, Dosierung und Wirkstoffverteilung quantifiziert, offene Dampf-Inhalatoren mit geschlossenen Inhalationssystemen verglichen und Unverträglichkeitsreaktionen

wie Husten oder Bronchospasmen ausgeschlossen werden. Dazu gilt es, potenzielle Risiken wie etwa für eine Kontamination der Umgebungsluft abzuschätzen. Reicht die Zeit für all diesen Aufwand?

Noch sind die Macher von Berlin Cures optimistisch und wissen nicht nur die leichte Synthetisierbarkeit, Effektivität und Verträglichkeit von BC007 auf ihrer Seite. „Der finanzielle Aufwand, ein bereits in klinischer Phase 2 befindliches Medikament im *Repurposing*-Ansatz auf Wirksamkeit bei COVID-19 zu testen, ist – zum Beispiel im Vergleich zur Impfstoffentwicklung – gering“, berichtet Göttel. „Unsere größte Herausforderung ist logistischer Natur. Wir benötigen eine mittlere dreistellige Anzahl von Corona-Patienten. In Deutschland und Europa ist dieser Personenkreis schon von anderen Studien rekrutiert worden. Wir müssen also ins entferntere Ausland gehen, wo die Pandemie noch exponentiell verläuft, also etwa nach Südamerika oder Indien. Eine Studie dieser Größenordnung auf verschiedenen Kontinenten ist für eine kleine Firma wie uns aber logistisch nicht machbar.“

Nur in Kooperation mit einem großen Partner, der über entsprechende Ressourcen verfügt, könnte Berlin Cures eine solche Wirksamkeitsstudie realisieren. „Das muss im nächsten Vierteljahr geschehen“, weiß Göttel. „Leider werden in der öffentlichen Debatte fast nur Impfungen diskutiert, antivirale Therapeutika aber vernachlässigt. Was passiert jedoch, falls Vakzinen nicht zu einer breiten Immunität in der Bevölkerung führen oder sie nicht ausreichend akzeptiert werden, um die Pandemie unter Kontrolle zu bringen? Werden Therapeutika diesen Rückstand dann noch aufholen können?“

Henrik Müller

20 PlasmidFactory®
20 YEARS

The better way to DNA

Kundenspezifische *Minicircle*- und Plasmid-Produktion
High Quality Grade DNA für die GMP-Produktion von viralen Vektoren, RNA und CAR-T-Zellen
 In Stock Service für AAV Helfer und Verpackungsplasmide
 QC inkl. CGE Service zur Analyse von DNA-Topologien

PlasmidFactory.com



PRODUKTÜBERSICHT: ELEKTRONISCHE PIPETTEN

Vielseitige Tröpfchenspender

Elektronische Pipetten sind wahre Alleskönner, die mehr zu bieten haben als einfache Pipettieren. Ganz Mutige hacken sogar ihre Elektronik, um sie fernzusteuern.

Für Außenstehende dürfte die Routinearbeit in biowissenschaftlichen Laboren manchmal ziemlich befremdlich wirken: Da stehen oder sitzen Menschen in weißen Kitteln an ihren Arbeitstischen und pipettieren den lieben langen Tag winzige Flüssigkeitstropfen von einem Gefäß in das nächste. Wüsste man nicht, dass das Hin- und Herpipettieren, zumindest in den meisten Fällen, vom Verstand geleitet ist, könnte man meinen, das wichtigste Körperteil von Biowissenschaftlern sei nicht das Gehirn, sondern der Daumen, der die Pipette bedient.

Umso wichtiger ist es, diesen während des Pipettierens nicht über Gebühr zu strapazieren. Am einfachsten gelingt dies mit elektronischen Pipetten, bei denen ein sanfter Druck auf ein *Touchpanel* oder *Softkey* genügt, um das gewünschte Volumen mit Motorunterstützung aufzunehmen und wieder abzugeben.

Elektronische Pipetten bieten aber nicht nur ergonomische Vorteile. Da der Elektromotor den Verdrängerkolben mit der Präzision eines Schweizer Uhrwerks verschiebt, werden individuelle Eigenheiten der Pipettennutzer nahezu vollständig eliminiert. Zu diesen zählen zum Beispiel die Geschwindigkeit und die Konstanz der Kolbenbewegung beim Pipettieren. Bei manuellen Pipetten hängen diese Parameter vom mehr oder weniger gleichmäßigen Druck des Daumens ab. Selbst kleine Unterschiede können hier zu Schwankungen bei den aufgenommenen oder abgegebenen Volumina führen, die sich im schlimmsten Fall negativ auf die Reproduzierbarkeit eines Experiments auswirken.

Programm auf Knopfdruck

Ein weiterer Pluspunkt, der ebenfalls dazu beiträgt Pipettierfehler zu vermeiden, sind abgespeicherte Pipettierprotokolle. Die meis-



Sieht ziemlich wild aus, funktioniert aber: Gehackte elektronische Pipette, die zum Pipettierkopf für eine selbstgebaute Workstation umgestaltet wurde.

Foto: iGEM-Team Grenoble

ten elektronischen Pipetten enthalten automatische Vorgaben für verschiedene Pipettier-Modi zum Beispiel Rückwärts-Pipettieren, Mehrfachabgaben, Verdünnen, Titrieren oder Gel-Taschen füllen. Per Knopfdruck gibt man die nötigen Parameter ein, etwa ein bestimmtes Volumen oder die Zahl der Dispensierschritte, den Rest erledigt die Elektronik der Pipette. Zu guter Letzt erleichtert das kleine Elektronengehirn in den Griffen der Pipetten auch die Kalibrierung. In der Regel muss man dazu nur den einzelnen Schritten des Kalibrier-Modus folgen, die auf dem Display der Pipette angezeigt werden.

Es spricht also vieles dafür, elektronische statt manuelle Pipetten im Labor zu verwenden. Ganz ohne Makel sind aber auch elektronische Pipetten nicht. Da ist zum einen der deutlich höhere Preis – im Schnitt kosten elektronische Pipetten etwa das Doppelte ihrer manuellen Pendanten. Zwischen knapp 300 und 600 Euro muss man für eine elek-

tronische Einkanalpipette einkalkulieren, für übliche Mehrkanalpipetten um die 1.000 Euro. Lieblingen man mit elektronischen Mehrkanalpipetten mit verstellbarem Spitzenabstand sind in der Regel fast 2.000 Euro fällig.

Das zweite Manko ist die etwas umständlichere Handhabung bei der Sterilisation. Manuelle Pipetten schiebt man dazu einfach bei 121 °C für zwanzig Minuten in den Autoklaven. Einer elektronischen Pipette würde eine Dampfbad-Behandlung zwar rein äußerlich auch nichts anhaben, die Elektronik in ihrem Inneren wäre aber mit ziemlicher Sicherheit hinüber. Um diese vor dem heißen Dampf zu schützen, muss man den Schaft der Pipette demontieren und separat autoklavieren. Das ist in der Regel kein großes Hexenwerk. Die Fummelerei beim Auseinander- und wieder Zusammenbauen kostet dennoch Zeit und birgt zudem die Gefahr, dass man dabei schon mal eine Gummidichtung oder ein anderes Kleinteil vergisst.

Um den hohen Kosten elektronischer Pipetten aus dem Weg zu gehen, könnte man auch auf die Idee kommen, sie mit *Do-it-Yourself*-Verfahren selbst herzustellen. Im Gegensatz zu manuellen Pipetten, die relativ einfach mit Teilen aus dem 3D-Drucker zusammengebastelt werden können, ist dies aber kein leichtes Unterfangen. Meist scheitert es an der Integration der elektronischen Steuerung in die Pipette.

Externe Steuerung

Man kann die Elektronik aber auch auslagern und außerhalb der Pipette unterbringen. Nach diesem Konzept konstruierte die Gruppe des koreanischen Bioingenieurs Sungyoung Choi von der *Hanyang University* in Seoul eine programmierbare *Open-Source* (OS)-Pipette (*RSC Adv.* 9: 41877-85). Als Basis der OS-Pipette, die Chois Gruppe für die Befüllung von Mikrofluidik-Systemen einsetzt, dient eine manuelle 250-Mikroliter-Direktverdrängungs-Pipette. Bei dieser bewegt sich ein Einwegkolben innerhalb einer Kapillare und hat dabei direkten Kontakt mit der Flüssigkeit. Die Kolbenbewegung erzeugt hierdurch eine sehr gleichmäßige

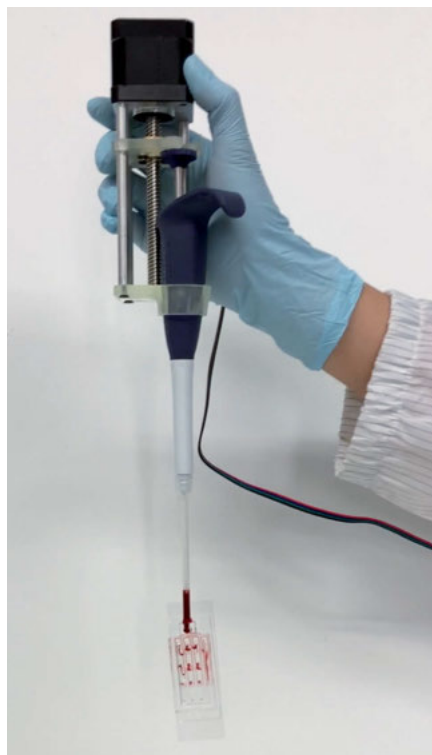
ge Flussrate sodass auch problematische Flüssigkeiten vollständig dispensiert werden, ohne Tröpfchen zu hinterlassen. Der grundsätzliche Aufbau der OS-Pipette sollte aber auch mit einer üblichen Luftverdrängungs-Pipette funktionieren.

Am Handgriff der Pipette wird ein kleines Gestell befestigt. Dieses besteht aus zwei senkrechten Aluminiumsäulen sowie zwei waagrecht an den Enden der Säulen angeordneten Plastikscheiben mit quadratischer Grundfläche aus dem 3D-Drucker. Parallel zu den Säulen verläuft in der Mitte des Gestells eine etwa zehn Zentimeter lange Gewindestange, die mit der Antriebsachse eines darüber sitzenden Schrittmotors verbunden ist. Die untere Plastikscheibe ist fest mit den Säulen verbunden, die obere lässt sich hingegen mithilfe zweier Bohrungen, durch die die Säulen geführt werden, parallel zu diesen verschieben. Im Zentrum dieser beweglichen Plastikscheibe sitzt eine Schraube, durch die die Gewindestange läuft. Dreht sich das Gewinde, bewegt sich die Plastikscheibe parallel zu den Säulen nach oben oder nach unten. Jetzt muss man das Gestell nur noch so an dem Griff der Pipette anordnen, dass eine Ecke der Plastikscheibe direkt über dem Pipettierknopf liegt. Setzt sich die Gewindestange durch eine Drehung des Schrittmotors in Bewegung, drückt die Plastikscheibe den Knopf nach unten oder gibt ihm den Weg nach oben frei.

Sehr gleichmäßiger Fluss

Die Steuerung der Pipette übernimmt ein Mikrocontroller, den man für knapp zwanzig Euro im Elektrohandel erhält, in der gleichen Preislage liegen auch der Schrittmotor und die zwei Alusäulen. Zusammen mit der Direktverdrängerpipette, die mit etwas mehr als 300 Euro zu Buche schlägt, kostet die selbstgebastelte OS-Pipette über den Daumen gepeilt 400 Euro. Ihre präzisen Flussraten prädestinieren sie insbesondere als flexibles und portables Pumpsystem für Mikrofluidik-Chips, das genauso exakt arbeitet wie die hierfür meist eingesetzten, aber wesentlich teureren Spritzenpumpen. Chois Team pumpte mit der OS-Pipette zum Beispiel Blut durch einen mikrofluidischen Blutplasma-Separator, um es für Flüssigbiopsien aufzubereiten.

Wer mit dem LötKolben umgehen kann und keine Scheu davor hat, eine elektronische Pipette aufzuschrauben, um an ihre Steuerplatine heranzukommen, kann auch ihre Elektronik hacken, um sie für gewünschte Aufgaben umzuprogrammieren. Wie das geht, zeigt zum Beispiel das 2018er iGEM-Team aus Grenoble auf seiner Webseite (<http://2018.igem.org/Team:Grenoble-Alpes>). Die Franzosen hatten damals ein ziemlich ehrgeiziges iGEM-Projekt:



Die koreanische Open-Source-Pipette eignet sich durch ihre präzisen Flussraten für das Befüllen von Mikrofluidik-Systemen.

Foto: Gruppe Choi

Mit einer kleinen karussellförmigen *Workstation* wollten sie automatisch Bakteriophagen isolieren, die für eine Therapie gegen Antibiotika-resistente Keime in Frage kommen. Als Pipettierkopf der *Workstation* verwendete die Gruppe eine elektronische Pipette, die sie mit einer 3D-gedruckten Halterung über dem Karussell der *Workstation* montierte. Die Steuerung der Pipette manipulierte das Team mit einem raffinierten Trick: Die Jungforscher löteten dünne Kabel an die sechs verschiedenen Druckschalter, mit denen die Pipette normalerweise bedient wird, und schlossen diese an einen sogenannten Optokoppler an, der mit einer externen Steuerplatine verbunden ist.

Optokoppler bestehen aus einer Leuchtdiode sowie einem Fotosensor und funktionieren wie elektrische Schalter, die auf Licht reagieren und Strom ohne direkte elektronische Verbindung übertragen. Die Schalteinheit auf der Steuerplatine ist hierdurch elektrisch von der internen Schalteinheit der Pipette getrennt und beeinflusst diese nicht. Erreicht ein von der Platine ausgehender Strom eine der Leuchtdioden, strahlt diese Licht aus. Der Fotosensor wandelt das Licht in einen elektrischen Strom um, der durch den jeweiligen Druckschalter fließt und die gewünschte Reaktion der Pipette auslöst.

Nicht immer muss man jedoch die Pipette modifizieren, um sie für eine spezielle Technik einsetzen zu können, manchmal genügt es, einfach nur die Pipettenspitzen etwas zu

frisieren. Ein schönes Beispiel hierfür ist der ELISA-*in-a-tip*-Assay, den die Gruppe des Chemikers James F. Rusling an der *University of Connecticut* entwickelte (*Anal. Chem.* 91(11): 7394-02). Ruslings PhD-Student und Erstautor des Papers, Mohamed Sharafeldin, war offensichtlich so genervt von der ewigen Wascherei bei den klassischen, in Mikrotiterplatten durchgeführten ELISA-Assays, dass er nach einer schnelleren Alternative suchte – und dabei auf die Idee kam, den ELISA in Pipettenspitzen durchzuführen.

Spitzen aus dem 3D-Drucker

Eigentlich müsste der Assay ELISA-*in-a-3D-printed-tip* heißen, denn die hierfür nötigen Spitzen kommen aus dem 3D-Drucker. Ruslings Team hat sowohl eine Spitzen-Variante für Einkanal- als auch eine für Mehrkanalpipetten konzipiert, der Aufbau ist bei beiden Ausführungen aber gleich. Die Spitze ist in drei Hohlräume eingeteilt: einer Pipettenaufnahme, die zu verschiedenen Pipettenspitzen passt; der eigentlichen Immunoassay-Kammer, in der der ELISA stattfindet, sowie einem dünnen Einlasszylinder. Letzterer hat ein Füllvolumen von fünf Mikrolitern, in die ELISA-Kammer passen 50 Mikroliter. Damit die Primär-Antikörper an der Plastikwandung der ELISA-Kammer anhaften, wird diese zunächst mit Chitosan beschichtet, indem man einfach eine Chitosan-Lösung in die Spitze aufzieht und drei Stunden in dieser inkubiert. Danach wird die Lösung wieder ausgepustet und die Spitze getrocknet. Nach dem gleichen Prinzip wird das Chitosan anschließend mit einer Glutaraldehyd-Lösung aktiviert, wobei funktionelle Gruppen entstehen, an welche die Primär-Antikörper binden, die im letzten Schritt aufgenommen werden.

Der in den mit Primär-Antikörpern dekorierten Spitzen ausgeführte ELISA-Assay verläuft analog zu einem Sandwich-Assay in Mikrotiterplatten. Die Spitzen werden mit den Proben befüllt, 30 Minuten inkubiert, dreimal gewaschen und dann mit dem Sekundär-Antikörper inkubiert. Die Detektion erfolgt entweder kolorimetrisch mit Meerrettich-Peroxidase und dem üblichen Tetramethylbenzidin-Farbstoff oder mit einem Chemilumineszenz-Assay.

Nach den Angaben der Gruppe liefert der ELISA-*in-a-tip* genauso exakte Ergebnisse wie ein als Vergleich durchgeführter traditioneller ELISA. Er spart aber ein Viertel der Reagenzien und ebenso viel Zeit ein. Der Assay könnte also einen Versuch wert sein – das eingesparte Geld können Sie dann gleich in eine der vielen elektronischen Pipetten auf den nächsten Seiten investieren.

Harald Zähringer

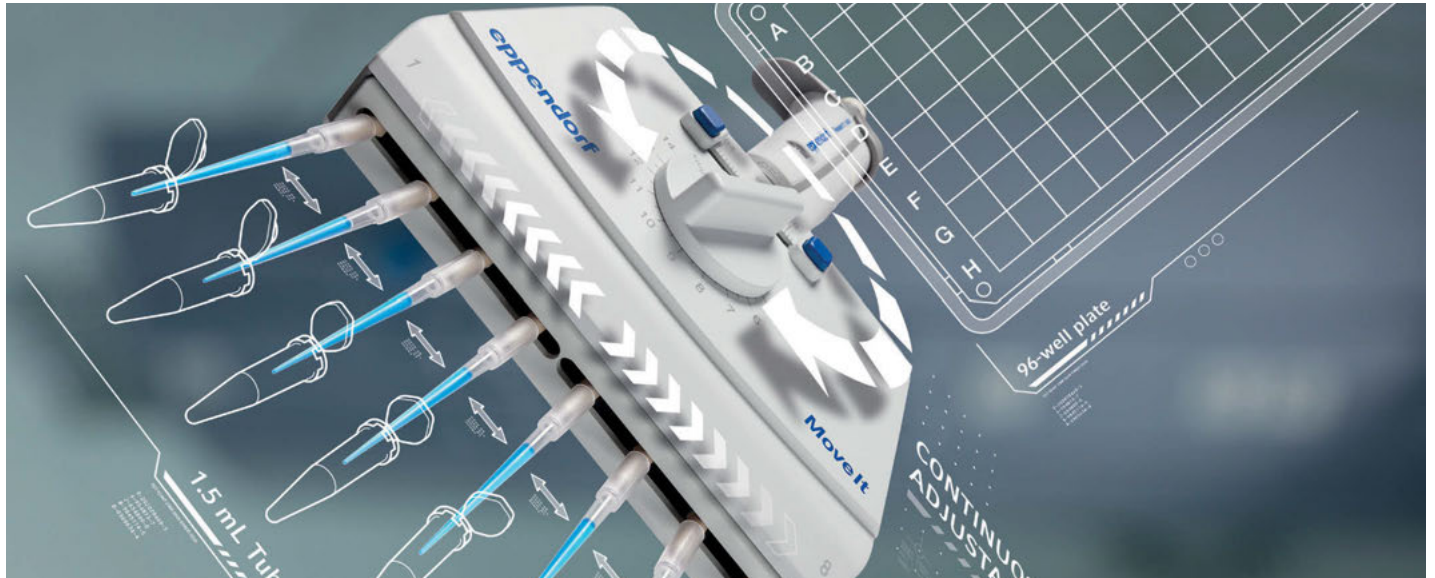
Elektronische Pipetten

Tabelle 1: Elektronische Einkanalpipetten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
AHN Nordhausen www.cappahn.com Kontakt: Tel. +49 3631 65242 0 info@cappahn.com	CAPPMaestro	0,2–10 µl; 5–100 µl; 10–200 µl; 50–1.000 µl; 500–5.000 µl	Farbiger OLED-Bildschirm Leichte Konstruktion Großer Spitzenauswerfer	Auf Anfrage
	ahn pipet4U Revolution	0,2–10 µl; 5–100 µl; 10–200 µl; 50–1.000 µl; 100–5.000 µl	Einfache Bedienung mit einem Knopf 6 unterschiedliche Bedienprogramme Einfache Selbstkalibrierung der Pipette	Auf Anfrage
Brand Wertheim www.brand.de Kontakt: Tel. +49 9342 808 0 info@brand.de	Transferpette electronic	0,5–10 µl; 2–20 µl; 10–200 µl; 50–1.000 µl; 250–5.000 µl	Ergonomisches Design mit verstellbarem Fingerbügel Pipettieren, Revers Pipettieren, Mischen, GEL-Modus, Easy-Calibration Pipettenschaft komplett autoklavierbar	318,40 / 302,- (mit/ohne Netzteil)
	HandyStep touch	1 µl – 50 ml	Touchbedienung mit intuitiver Menüführung HandyStep touch: Multi-Dispensieren, Auto-Dispensieren und Pipettieren Automatische Größenerkennung der Brand PD-Tips II und automatischer Spitzenabwurf	633,- 699,- (inklusive Ladestation)
	HandyStep touch S	1 µl – 50 ml	Touchbedienung mit intuitiver Menüführung HandyStep touch: Multi-Dispensieren, Auto-Dispensieren und Pipettieren, Sequentielles Dispensieren, Multi-Aspirieren und Titrieren Automatische Größenerkennung der Brand PD-Tips II und automatischer Spitzenabwurf	795,- 878,- (inklusive Ladestation)
Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Nadine Baumann Tel. +49 721 5606182 n.baumann@carlroth.de	Transferpette electronic von Brand	0,5 µl – 5 ml	Pipettieren, Mischen, Reverses Pipettieren, Dispensieren, Gelelektrophorese-Modus 8 Stunden Dauerpipettieren möglich Während des Ladevorgangs funktionsbereit	322,- 306,- (ohne Netzteil)
Corning BV Amsterdam (NL) www.corning.com Kontakt: Tel. +31 20659 6051 CSEurope@corning.com	Labnet Excel Elec- tronic Pipettes	1–10 µl; 10–200 µl; 2–20 µl; 100–1.200 µl	Vollmotorisierter Kolbenantrieb Multifunktional mit sechs Betriebsarten Beseitigt praktisch die Pipettierkraft Außergewöhnliche Präzision	300,45
Dunn Labortechnik Asbach www.dunnlab.de Kontakt: Tel. +49 2683 43094 info@dunnlab.de	Capp Maestro	0,2–10 µl 5–100 µl 10–200 µl 5–1.000 µl 500–5.000 µl	Einfache, intuitive graphische Bedienung Großes benutzerfreundliches, farbiges OLED-Display Vielfältige Funktionen, z.B. Multi-Dispensieren, Verdünnen oder Mischen	Auf Anfrage
Eppendorf Hamburg www.eppendorf.com Kontakt: Tel. +49 40 53 8010 eppendorf@eppendorf.de	Xplorer	6 Volumenvarianten von 0,5 µl bis 10 ml	Multifunktionswippe funktioniert nach dem Prinzip „up is up“ und „down is down“ Wahlrad zur schnellen und einfachen Auswahl der Pipettiermodi Selbsterklärendes Farbdisplay ohne Untermenüs und mit ergonomischem Winkel für optimale Lesbarkeit in jeder Position	Auf Anfrage
	Xplorer plus	6 Volumenvarianten von 0,5 µl bis 10 ml	s.o. Individuelle Programmierung, feste Volumeneinstellungen, Passwortschutz An-/Aus-Schalter, zusätzliche Anwendungen, Anzeige von Wartungsintervallen	Auf Anfrage
Gilson International Limburg www.gilson.com Kontakt: Tel. +49 6431 212150 sales-de@gilson.com	Pipetman M Con- nected	0,5–10.000 µl; 0,5–10 µl; 2–20 µl; 5–100 µl; 20–200 µl; 20–300 µl; 100–1.200 µl; 500– 5.000 µl; 1.000–10.000 µl	Einfache 2-Knopf-Bedienung Immer einsatzbereit auch während des Ladevorgangs Bluetooth-Konnektivität möglich mit Mikrotiterplatten-Trackingsystem	525,-
Integra Biosciences Zizers (CH) www.integra-biosciences.com Kontakt: Tel. +41 81286 9530 info@integra-biosciences.com	Viaflo	0,5–12,5 µl; 2–50 µl; 5–125 µl; 10–300 µl; 50–1.250 µl; 100–5.000 µl	10 programmierte Pipettierprogramme GripTip-Pipettiersystem Einfache Bedienung	Auf Anfrage
Mettler Toledo Gießen www.mt.com/rainin Kontakt: Tel. +49 641 507 444 MTVerkaufD@mt.com	E4-XLS+	0,5–10 µl; 2–20 µl; 10–100 µl; 20–200 µl; 30–300 µl; 100–1.000 µl; 200–2.000 µl; 500–5.000 µl; 1–10 ml; 2–20 ml	Standardpipettieren, Multidispensieren und Mischen, Volumen-Sequenzieren, Fixvolumen, Titrieren, Verdünnen, Reverses Pipettieren Echtzeitsteuerung von Pipettiergeschwindigkeit und -richtung Unabhängige Steuerung von Ansaug-, Dispensier- und Mischgeschwindigkeit, Ergonomischer Fingerhaken und Joystick, kennwortgeschützte Pipetteneinstellungen, RFID-fähig Zubehör: Pipettenstation, PipetteX-Verwaltungssoftware, Lithium-Ionen-Batterie, Micro-USB-Kabel	615,- bis 655,-
Sartorius Göttingen www.sartorius.com Kontakt: Tel. +49 551 3080 info@sartorius.com	Picus	0,2–10 µl; 5–120 µl; 10– 300 µl; 50–1.000 µl; 100– 5.000 µl; 500–10.000 µl	8 Pipettiermodi sowie 6 weitere Modi Einfache Kalibrierung Ladezeit etwa eine Stunde	Auf Anfrage
	Picus NxT	s.o.	9 Pipettiermodi sowie 7 weitere Modi Passwortschutz für gespeicherte Pipettierprogramme Wiederholtes Ausblasen	Auf Anfrage

Be prepared to Move It®

Wünschen Sie sich eine effiziente und sichere Lösung für das synchrone Pipettieren mehrerer Proben zwischen unterschiedlichen Gefäß-Formaten? Dann machen Sie sich startklar für Eppendorf's Neuerung der Adjustable Tip Spacing-Pipette und für eine echte Performance-Steigerung!



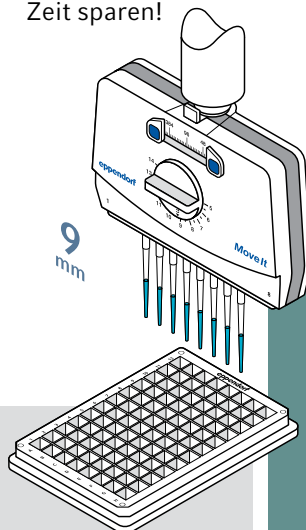
Doppelte Performance

Das regelmäßige Hin- und Herpipettieren individueller Proben zwischen verschiedenen Gefäßformaten ist mit Einkanalpipetten eine notwendige, aber mühsame und zeitaufwendige Prozedur. Wenn der Durchsatz steigt, sinkt die Performance: Bis zu 384 Mal konzentriertes Hin- und Herpipettieren erfordert zum Beispiel ein Proben transfer von oder in 384-Well Mikrotiterplatten. Eppendorf hat den Kundenwunsch nach einer effizienten und sicheren Lösung zum Mehrfachproben transfer erfüllt und die Adjustable Tip Spacing-Pipette neu definiert.

Die neue Eppendorf Move It® bietet Ihnen doppelte Performance durch maximale Effizienz und gleichzeitig sicheren Proben transfer.

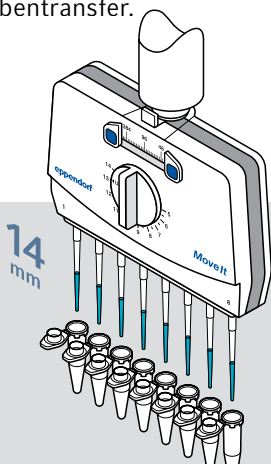
Drei Mal so schnell wie mit einer Einkanalpipette

Move It® Adjustable Tip Spacing-Pipetten beschleunigen und erleichtern Ihren Arbeitsablauf bei häufigen Formatwechseln signifikant. Machen Sie sich bereit, bis zu 12 individuelle Proben zwischen verschiedenen Gefäßformaten synchron zu hin- und her zu pipettieren. Ihre Bearbeitungs geschwindigkeit wird im Vergleich zur Verwendung von Einkanalpipetten dadurch erheblich verbessert und Sie können bis zu 70 % Ihrer wertvollen Zeit sparen!



Sicherheit beim Proben transfer – Für Sie und Ihre Probe

Konus und Kolbenzylindersystem sind in einer einzigartigen Konstruktion direkt und ohne Schlauchverbindungen miteinander verbunden. Weniger bewegliche, oft verschleißanfällige Teile erhöhen die Präzision Ihrer Ergebnisse und die Langlebigkeit Ihrer Pipette. Eine mögliche Einflussnahme auf den physikalischen Zustand des Luftpolsters wird minimiert, was die Präzision der pipettierten Volumina zusätzlich verbessert. Eine völlig vibrationsfreie Einstellung der Spitzenabstände per manuell bedienbarem Drehknopf sorgt für einen tropfenfreien, sicheren Proben transfer. Move It® ist autoklavierbar und unterstützt damit zusätzlich die Sicherheit in Ihrem Labor.



Bereit für Move It®?

Move It ist jetzt mit 4, 6, 8 und 12 Kanälen, mechanisch oder elektronisch, erhältlich.

Mehr Information unter www.eppendorf.com/move-it

Tabelle 1: Elektronische Einkanalpipetten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	VOLUMEN-BEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Socorex Isba Ecublens, Schweiz www.socorex.com Kontakt: Tel. +41 21 6516000 socorex@socorex.com	Acura electro 926 XS	0,1–2 µl; 0,5–10 µl; 0,5–10 µl (200-µl-Spitzen); 1–20 µl; 2,5–50 µl; 5–100 µl; 10–200 µl; 50–1.000 µl	Ein einfacher Doppelklick zeigt die Zahl der absolvierten Pipettierzyklen seit der letzten Nulleinstellung an Änderung der Pipettiergeschwindigkeit auch während eines Arbeitsprozesses Einfache Umstellung der Anzeige für Rechts- oder Linkshänder	Auf Anfrage
	Acura electro 936	0,1–2 ml; 0,25–5 ml; 0,5–10 ml	s.o. Einstellbarer Spitzenabwurf Einfache Wartung	Auf Anfrage
Starlab International Hamburg www.starlabgroup.com Kontakt: info@starlab.de Tel. +49 40 675 99 390	ErgoOne E	0,5–10 µl bis zu 500–5.000 µl	Funktionales, ergonomisches Design, geringes Gewicht Individuell einstellbarer Fingerbügel, intuitive Menüführung, programmierbar Pipettieren, Reverses Pipettieren, Mischen, Dispensieren und Elektrophorese Langlebiger Akku (4.000 Pipettierzyklen mit einer Akkuladung) mit Regenerationsfunktion	373,80
Thermo Fisher Scientific Langenselbold www.thermofisher.com Kontakt: info.labequipment.de@thermofisher.com Tel. 0800153176 (DE)	Finnpipette Novus	1 µl – 10 ml	Intuitive, gut ablesbare Benutzeroberfläche in 7 Sprachen, 10 Pipettierfunktionen und 9 Ansaug-/Dispensiergeschwindigkeiten Geringes Gewicht und Soft-Touch-Spitzenabwurf Einfache Kalibrierung, langlebiger Akku	657,- (inklusive Ladekabel)
	E1-ClipTip	0,5–1.250 µl	ClipTip-Spitzensystem: leichtes Einrasten der Tips und vollständige Abdichtung Elektronischer Spitzenabwurf und Zeigefingerbedienung Intuitive personalisierte Benutzeroberfläche Webbasierte Pipettier-App für das Erstellen von Programmen am PC	722,- (inklusive Ladekabel)
VWR Part of Avantor Darmstadt https://de.vwr.com Kontakt: Thomas.Feulner@avantorsciences.com Tel. +49 6151 39 720	Variables Volumen	0,5–10 µl; 2–20 µl	Inkrement: 0,01 µl	443,-
		5–100 µl; 20–300 µl	Inkrement: 0,1 µl	443,-
		100–1.200 µl	Inkrement: 1 µl	455,-

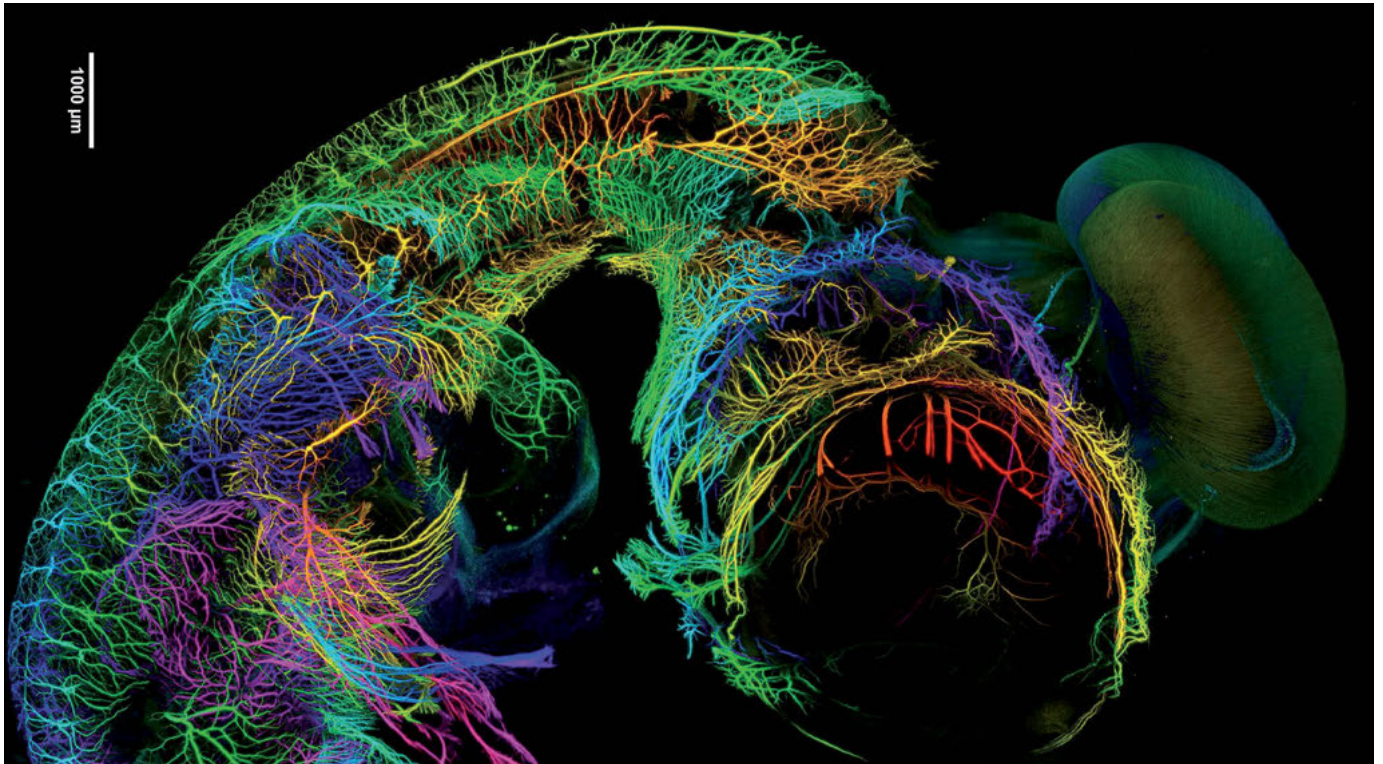
Tabelle 2: Elektronische Mehrkanalpipetten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	KANÄLE/VOLUMENBEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
AHN www.cappahn.com Kontakt: siehe Tabelle 1	ahn pipet4U Revolution	8-Kanal, 12-Kanal 0,2–10 µl; 2,5–50 µl; 5–100 µl; 15–300 µl	Einfache Bedienung mit einem Knopf 6 unterschiedliche Bedienprogramme Einfache Selbstkalibrierung der Pipette	Auf Anfrage
	CAPPTronic	8-Kanal 2–200 µl; 10–200 µl; 100–1.200 µl	Langlebige Lithium-Batterie Kompatibilität mit einer breiten Spitzenauswahl	Auf Anfrage
Brand Wertheim, www.brand.de Kontakt: siehe Tabelle 1	Transferpette -8/-12 electronic	8-Kanal, 12-Kanal 0,5–10 µl; 1–20 µl; 5–100 µl; 10–200 µl; 15–300 µl	Ergonomisches Design mit verstellbarem Fingerbügel Pipettieren, Revers Pipettieren, Mischen, GEL-Modus, Easy-Calibration Komplett autoklavierbare Pipettiereinheit mit austauschbaren Einzelschäften, Kolben und Dichtungen	643,30 (8-K) 743,30 (12-K)
Carl Roth www.carlroth.de Kontakt: siehe Tabelle 1 Hersteller: Brand	Transferpette -8/-12 electronic von Brand	8-Kanal, 12-Kanal 0,5–10 µl; 1–20 µl; 5–100 µl; 10–200 µl; 15–300 µl	Pipettieren, Mischen, Reverses Pipettieren, Dispensieren, Gelelektrophorese-Modus 8 Stunden Dauerpipettieren möglich Während des Ladevorgangs funktionsbereit	676,- (8-K) 783,- (12-K)
Corning BV www.corning.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Labnet Excel Electronic Pipettes	8-Kanal, 12-Kanal 1–10µl, 2–20µl, 10–200µl, 100–1.200 µl	Vollmotorisierter Kolbenantrieb Multifunktional mit sechs Betriebsarten Beseitigt praktisch die Pipettierkraft Außergewöhnliche Präzision	695,50 (8-K) 716,13 (12-K bis 200 µl) 818,32 (12-K 1.200 µl)
Dunn Labortechnik www.dunnlab.de Kontakt: siehe Tabelle 1	CappTronic	8-Kanal 2–20 µl; 10–200 µl; 100–1.200 µl	Höchste Genauigkeit und Reproduzierbarkeit Funktionen für Seriendosieren, Verdünnen, Mischen usw. Umfangreicher Speicher (9 individuelle Programme)	Auf Anfrage
Eppendorf www.eppendorf.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Xplorer	8-Kanal, 12-Kanal 6 Volumenvarianten: 0,5 µl bis 10 ml	Multifunktionswippe funktioniert nach dem Prinzip „up is up“ und „down is down“ Wahlrad zur schnellen und einfachen Auswahl der Pipettiermodi Selbsterklärendes Farbdisplay ohne Untermenüs und mit ergonomischem Winkel für optimale Lesbarkeit in jeder Position	Auf Anfrage
	Xplorer plus	8-Kanal, 12-Kanal 6 Volumenvarianten: 0,5 µl bis 10 ml	s.o. Individuelle Programmierung, feste Volumeneinstellungen, Passwortschutz An-/Aus-Schalter, zusätzliche Anwendungen, Anzeige von Wartungsintervallen	Auf Anfrage

Tabelle 2: Elektronische Mehrkanalpipetten

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	VOLUMEN- BEREICH	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Gilson International www.gilson.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Pipetman M Connected Multi	8-Kanal, 12-Kanal 0,5–10 µl; 1–20 µl; 10–100 µl; 20 µl–200 µl; 10–300 µl; 50–1.200 µl	Einfache 2-Knopf-Bedienung Immer einsatzbereit auch während des Ladevorgangs Bluetooth-Konnektivität möglich mit Mikrotiterplatten-Trackingsystem	900,- 995,-
Integra Biosciences www.integra-biosciences.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Viaflo	8-, 12-Kanal 0,5–12,5 µl; 2–50 µl; 5–125 µl; 10–300 µl; 50–1.250 µl; 100–5.000 µl 16-Kanal 0,5–12,5 µl; 2–50 µl; 5–125 µl	10 programmierte Pipettierprogramme GripTip-Pipettiersystem Einfache Bedienung	Auf Anfrage
	Voyager	4-, 6-Kanal 10–300 µl; 50–1.250 µl 8-Kanal 0,5–12,5 µl; 2–50 µl; 5–125 µl; 10–300 µl; 50–1.250 µl 12-Kanal 0,5–12,5 µl; 2–50 µl; 5–125 µl	10 programmierte Pipettierprogramme GripTip-Pipettiersystem Einfache Bedienung Stufenfreies Anfahren der Spitzenposition von 4,5 bis 33 mm auf Knopfdruck	Auf Anfrage
Mettler Toledo www.mt.com/rainin Kontakt: siehe Tabelle 1	E8-XLS+ E12-XLS+	8-Kanal, 12-Kanal 0,5–10 µl; 2–20 µl; 5–50 µl; 20–200 µl; 20–300 µl; 100–1.200 µl	LTS-Pipetten, Multidispensieren und Mischen, Echtzeitsteuerung von Pipettiergeschwindigkeit und -richtung, Volumen-Sequenzieren, Fixvolumen, Titrieren, Verdünnen, Reverses Pipettieren Unabhängige Steuerung von Ansaug-, Dispensier- und Mischgeschwindigkeit, ergonomischer Fingerhaken und Joystick, kennwortgeschützte Pipetteneinstellungen, RFID-fähig Zubehör: Pipettenstation, PipetteX-Verwaltungssoftware, Lithium-Ionen-Batterie, Micro-USB-Kabel	1.061,- bis 1.310,- (8-K) 1.230,- bis 1.490,- (12-K)
	E4 - Adjustable Spacer 6-Kanal	6-Kanal 20–300 µl; 100–1.200 µl	s.o. Stufenlose Einstellung des Spitzenabstands: 9 bis 19 mm	2.400,-
	E4 - Adjustable Spacer 8-Kanal	8-Kanal 5–50 µl; 20–300 µl; 100–1.200 µl	s.o. Stufenlose Einstellung des Spitzenabstands: 9 bis 14 mm	2.530,-
Sartorius www.sartorius.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Picus	8-Kanal, 12-Kanal 0,2–10 µl; 5–10 µl; 10–300 µl; 50–1.200 µl	8 Pipettiermodi sowie 6 weitere Modi Einfache Kalibrierung Ladezeit etwa eine Stunde	Auf Anfrage
	Picus NxT	s.o.	9 Pipettiermodi sowie 7 weitere Modi Passwortschutz für gespeicherte Pipettierprogramme Wiederholtes Ausblasen	Auf Anfrage
Socorex Isba www.socorex.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Acura electro 956	8-Kanal, 12-Kanal 0,5–10 µl; 2,5–50 µl; 10–200 µl; 20–350 µl	Geringes Gewicht und optimale Handergonomie Stufenweiser Spitzenabwurf Modulares System, konvertierbar mit Einkanal-Volumeneinheiten	Auf Anfrage
Starlab International www.starlabgroup.com Kontakt: siehe Tabelle 1	ErgoOne E	8-Kanal, 12-Kanal 0,5–10 µl bis zu 15–300 µl	Funktionales, ergonomisches Design, geringes Gewicht Pipettieren, Reverses Pipettieren, Mischen, Dispensieren und Elektrophorese Langlebiger Akku (4.000 Pipettierzyklen mit einer Akkuladung) mit Regenerationsfunktion Autoklavierbarer Pipettenschaft Made in Germany	657,60 (8-K) 786,10 (12-K)
Thermo Fisher Scientific www.thermofisher.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Finnpipette Novus	8-, 12-, 16-Kanal	Intuitive, gut ablesbare Benutzeroberfläche, 7 Sprachen, 10 Pipettierfunktionen, 9 Ansaug-/Dispensiergeschwindigkeiten Geringes Gewicht und Soft-Touch-Spitzenabwurf Einfache Kalibrierung, langlebiger Akku Inkl. Ladekabel	1.069,- 1.211,- 1.404,-
	Finnpipette E1 Clip-Tip	8-, 12-, 16-Kanal Mehrere Modelle für 0,5–1.250 µl	Clip-Tip-Spitzensystem: leichtes Einrasten der Tips und vollständige Abdichtung Elektronischer Spitzenabwurf und Zeigefingerbedienung Intuitive personalisierte Benutzeroberfläche Webbasierte Pipettier-App für das Erstellen von Programmen am PC Inklusive Ladekabel	1.206,- 1.383,- 1.603,-
	Finnpipette E1 Clip-Tip Equalizer	8-, 12-, 16-Kanal Mehrere Modelle für 0,5–1.250 µl	s.o. Einstellbarer Spitzenabstand	1.617,- 1.741,- 1.400,-
VWR Part of Avantor https://de.vwr.com Kontakt: siehe Tabelle 1	Variables Volumen	8-Kanal 0,5–10 µl; 1–20 µl 10–100 µl; 10–300 µl	Inkrement: 0,01 µl Inkrement: 0,1 µl	860,-
		8-Kanal 50–1.200 µl	Inkrement: 1 µl	895,-
		12-Kanal 0,5–10 µl; 1–20 µl; 10–100 µl; 10–300 µl	Inkrement: 0,01 µl Inkrement: 0,1 µl	959,-
		12-Kanal 50–1.200 µl	Inkrement: 1 µl	1.010,-



Lichtscheiben-Mikroskope liefern spektakuläre Bilder. Diese Aufnahme zeigt das Nervensystem eines sieben Tage alten Hühnerembryos

Foto: mesoSPIM

Methoden-Special: Lichtscheiben-Mikroskopie

Macht Platz für die Objektive

2014 war die Lichtscheiben-Mikroskopie für die Editoren von *Nature Methods* die Methode des Jahres. Was gibt es Neues und wohin geht die Reise?

Schlagende Herzen oder die Bewegung von Leukozyten *in vivo* aufnehmen, Gehirnaktivität darstellen, Pflanzenwurzeln beim Wachsen oder die Entwicklung eines tierischen Embryos live beobachten, nur einzelne Zellen oder gar einzelne Moleküle anschauen – das alles und viel mehr kann man mit einem Lichtscheiben-Mikroskop (LSM) bewerkstelligen. Denn es ist erstens sehr schnell und kommt zweitens mit wenig Laserlicht aus, schont also die Proben und die Fluorophore – die meisten Anwender machen schließlich Lichtscheiben-Fluoreszenz-Mikroskopie. Damit kann man insbesondere in der Zell- und Entwicklungsbiologie vielen biologischen Fragen nachgehen, die man mit anderen Methoden nicht untersuchen kann.

Die Lichtscheiben- oder auch Lichtblatt-Mikroskopie fand ihren Durchbruch mit dem bahnbrechenden *Science*-Paper von Jan Huisken und Kollegen der Arbeitsgruppe Ernst Stelzer aus dem Jahr 2004. Sie stellten diese Technologie darin als *Selective Plane Illumination Microscopy* (SPIM) vor (*Science* 305: 1007-09). Zehn Jahre später war die Lichtscheiben-Mikroskopie in der Biologie zwar etabliert,

aber noch weit davon entfernt, Alltagsmikroskopie zu sein. Es gebe keinen Zweifel daran, dass Biologen Unterstützung durch Technologieentwickler benötigten, um die Lichtscheiben-Mikroskopie in ihrem vollen Umfang nutzen zu können, konstatierten 2015 Huisken und Co-Autoren in ihrem Übersichtsartikel „*Guide to light-sheet microscopy for adventurous biologists*“ (*Nat. Methods* 12: 30-4).

Lohnt sich die Anschaffung?

Inzwischen sind weitere fünf Jahre vergangen. Haben die Gerätedesigner ordentlich gearbeitet und die Lichtscheiben-Mikroskope benutzerfreundlicher gemacht? Soll man sich eines kaufen, und wenn ja, welches? Oder ist man doch lieber sparsam und baut sich ein eigenes? Wie viel Abenteuer muss man dafür aushalten können? Liefern Lichtscheiben-Mikroskope jetzt schärfere Bilder, haben sie eine höhere Auflösung? Wenn ja, wie wurde das erreicht? Diesen Fragen gehen wir hier nach.

Lichtscheiben-Mikroskopie (LSM) ist eine ideale Technik, um durchsichtige und geklärte Proben abzubilden. Aktuell haben etliche Fir-

men Geräte mit unterschiedlichen optischen Designs auf dem Markt. „Bevor man sich für ein Gerät entscheidet, muss man sich darüber klar werden, welche Art von Probe man damit untersuchen will und wer mit dem Gerät arbeiten wird“, betont LSM-Experte Fabian Voigt vom *Brain Research Institute* der Universität Zürich.

Steht das LSM in einer zentralen Service-Abteilung und wird vom *Power-User* bedient? Arbeitet daran ein unerfahrener Doktorand oder ein erfahrener Postdoc, mit dessen Jobwechsel auch das Wissen um die Bedienung des Mikroskops verloren geht? Ist ein LSM doch nur was für Technologie-affine Biologen?

Und was ist mit der Probe: Ist sie dick oder dünn, groß oder klein, fixiert oder lebend? Will man ein ganzes Organ anschauen oder mehr ins Detail gehen, subzelluläre Strukturen oder sogar einzelne Moleküle untersuchen? Das muss man wissen, denn am Lichtscheiben-Mikroskop kann man nicht mal schnell durch Wechsel des Objektivs und per Drehen am Objektivrevolver vom Großen ins Kleine zoomen.

Dass man die Objektive nicht einfach wechseln kann, liegt am Aufbau des Instruments. Die ursprüngliche und auch heute noch verkaufte Version hat zwei oder mehr Objektive: Ein oder zwei Objektive erzeugen die Lichtscheibe, das dritte, welches das Bild generiert, steht senkrecht zur Lichtscheibe und den anderen Objektiven. Da jedes Objektiv ein gewisses räumliches Ausmaß hat, ist es einleuchtend, dass man sie nicht beliebig eng zueinander anordnen kann. Aufgrund des vergleichsweise großen Arbeitsabstands muss man Objektive mit kleiner numerischer Apertur (NA) verwenden.

Die NA beschreibt die Lichtstärke und das Auflösungsvermögen des Objektivs. Bei kleiner NA bleibt die Auflösung des Mikroskops vergleichsweise gering. Damit kann man Gewebe abbilden, aber für einzelne Zellen reicht es kaum. „Das war und ist eine der echten Limitierungen der klassischen Lichtscheiben-Mikroskopie“, sagt Anita Jannasch, Physikerin am Zentrum für Pflanzenmolekularbiologie der Universität Tübingen.

Die Auflösung eines LSM hängt nicht nur von der NA des Detektionsobjektivs ab, sondern auch von der Dicke der Lichtscheibe. Diese ist zwar planar, aber nie überall gleich dick und hat eine bikonkave Form. An der schmalsten Stelle, die man Strahltaile (*beam waist*) nennt, wird detektiert.

Hauchdünnes Lichtblatt

Sehr dünne Lichtscheiben zu erzeugen, ist nicht trivial. Eric Betzig und seine Kollegen am *Janelia Research Campus* des *Howard Hughes Medical Institute* fanden mit dem *Lattice Light Sheet Microscope* (LLSM) eine Lösung für dieses Problem. Sie verwendeten Bessel-Strahlen zur Beleuchtung und kombinierten sie mit der hochauflösenden Strukturierten Illuminationsmikroskopie (SIM). SIM ist eine schon länger bekannte Technologie, mit der man Auflösungen um die 200 Nanometer in der x/y-Ebene erreichen kann. Der Bessel-Strahl hat zwei wesentliche Vorteile: Er ist zum einen in seinem Zentrum schmaler als der sonst verwendete Gauß-Strahl. Zum zweiten kann er sich nach einer Störung durch ein Objekt in „dessen Schatten“ durch Interferenz selbst „heilen“ und hat eine größere Fokustiefe.

Alles in allem erreicht man damit eine höhere Auflösung oder kann mit geringerer Lichtintensität arbeiten. Die Leistungsfähigkeit ihres LLSM mit Lichtscheiben von erstmals weniger als einem Mikrometer dokumentierten Betzig *et al.* in einem phantastischen Paper an zwanzig biologischen Proben (*Science* 346: 1257998). „Das war super, jeder wollte dann ein *Lattice-Light-Sheet*-Mikroskop haben“, erinnert sich Markus Sauer von der Universität Würzburg, Spezialist für höchstauflö-

sende Mikroskopie. Es war zwar ein Jahr Arbeit, aber dann hatte er auch eines.

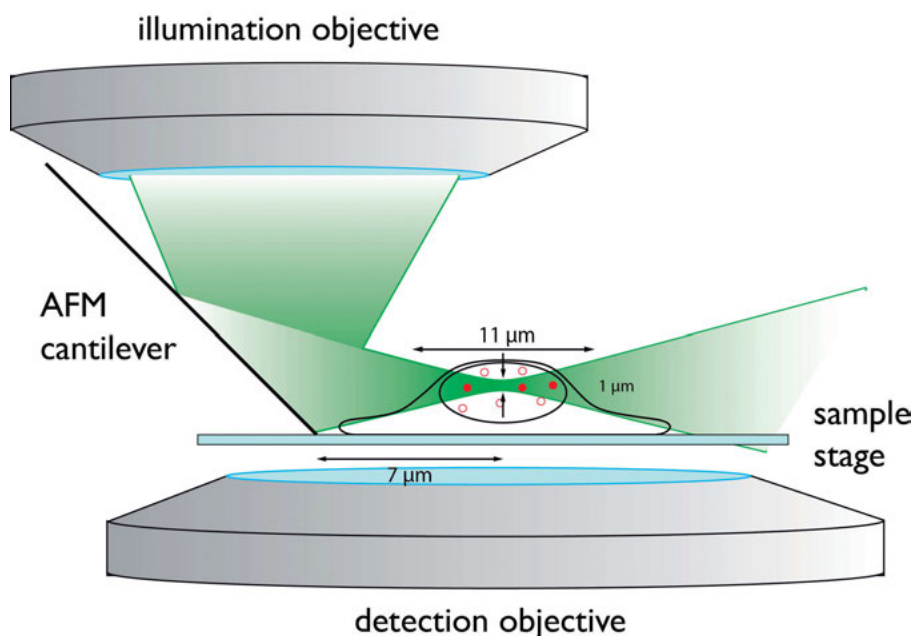
Auch Jannasch und ihre Kollegen brauchen dünne Lichtscheiben, denn sie wollen Moleküle in einzelnen Zellen dreidimensional anschauen. Dafür benötigen sie außerdem Objektive mit geringem Arbeitsabstand und hoher NA. Gewöhnliche Lichtscheiben-Mikroskope eignen sich dafür nicht. Also entwickelten sie ein reflektierendes LSM weiter (*bioRxiv*, doi: 10.1101/2020.06.26.174102).

Die Idee für dessen Aufbau kam ursprünglich von Christof Gebhardt, der heute an der Universität Ulm forscht. Er baute im Labor von Sunney Xie an der *Harvard University* ein *Reflected Lightsheet Microscope* (RFLM), und mikroskopierte damit Einzelmoleküle (*Nat. Methods* 10: 421-6). Der Clou an dem Gerät ist, dass die Lichtscheibe zwar durch ein Objektiv erzeugt wird, das senkrecht zur Probenoberfläche steht, danach aber über einen beweglichen Spiegel oder einen AFM-Cantilever um 90 Grad gespiegelt wird, so dass die Lichtscheibe horizontal durch die Probe läuft. Durch die Verschiebung des Spiegels/Cantilevers kann man sie entlang der z-Achse durch die Probe bewegen. Unter der Probe befindet sich das Objektiv zur Detektion, ähnlich wie in ei-

ter.“ Um dreidimensionale Bilder zu generieren, bewegt Jannasch die Lichtscheibe mittels eines Piezo-getriebenen, sehr schnell verkipptbaren Spiegels. Die Fokusebene des Detektionsobjektivs ändert sie nicht, indem sie den Objektstisch rauf und runter bewegt – das könnte die Probe beeinflussen. Sie nutzt dafür verstellbare Linsen. „Die Frage war nun: Wie schnell sind wir damit eigentlich?“, sagt Jannasch. Antwort: „Auf jeden Fall schneller als die konfokale Mikroskopie und auch schneller als die Lichtscheiben-Mikroskopie mit *Bessel-Beam*. Wir sind so schnell, dass wir die Diffusion einzelner Moleküle detektieren können, obwohl wir von der optischen Auflösung her kein *High-Resolution*-Gerät haben.“

Sehr schnelle Methode

Als *Proof-of-Principle* machten die Forscher Aufnahmen künstlicher Vesikel, bei denen sie die Diffusion von Lipiden in 3D sehen konnten. Jannasch: „Wir wollen das Gerät zur Beobachtung von Pflanzenzellen benutzen. Die haben leider eine sehr hohe Autofluoreszenz, sodass man selbst mit konfokaler Mikroskopie oft nicht weit kommt. Bei der Lichtscheiben-Mikroskopie wird die Probe von der Seite



Beim reflektierenden Lichtscheiben-Mikroskop wird der Licht-Vorhang durch einen Spiegel um 90 Grad umgelenkt, wodurch er parallel zur Bildebene verläuft. Anita Jannaschs Gruppe entwickelte das Gerät weiter, um schnelle dreidimensionale Aufnahmen der Proben zu erhalten

Illustration: Universität Ulm

nem invertierten Mikroskop. Da sich die beiden Objektive sterisch nicht behindern, kann man Typen mit großer NA bei geringem Arbeitsabstand verwenden und erhält Bilder mit hoher Auflösung.

Jannasch: „Wir arbeiten bei unserem Gerät mit einer NA von 0,8 und erreichen eine Lichtblattlänge von zehn Mikrometern bei einer Höhe von weniger als einem Mikrome-

ter mit einer fokussierten Lichtscheibe angeregt, während das Fluoreszenzlicht senkrecht zur Beleuchtungsebene detektiert wird. Daher ist die Autofluoreszenz-Anregung außerhalb der Bildebene minimiert. Deshalb eignet sich diese Methode für unser Vorhaben viel besser.“

Ein anderer Aufbau, der dünne Lichtscheiben erzeugt, sowie sehr schnell und obendrein benutzerfreundlich ist, basiert auf dem Kon-

zept des *Remote Focusing Microscope*. Diese Methode wurde von Edward Botcherby und Kollegen an der Universität Oxford (UK) entwickelt (*Optics Comm.* 281: 880-7). Das in der fokalen Ebene des ersten Objektivs erzeugte Bild wird über Linsen in ein zweites Objektiv hineinprojiziert. Dabei werden die vom ersten Objektiv erzeugten sphärischen Abbildungsfehler wieder „gelöscht“. Diese sehr benutzerfreundliche Technologie, die sich besonders für konfokale Mikroskopie und Multiphotonen-Mikroskopie eignet, erlaubt sehr schnelles Scannen, da weder die Probe noch das erste Objektiv bewegt werden müssen.

Den Aufbau verwendeten zunächst Chris Dunsby vom *Imperial College* in London für die Lichtscheiben-Mikroskopie (*Opt. Express* 16, 20306-16). Anschließend entwickelte ein Team um Andrew York und Alfred Millett-Sikking (Calico Life Sciences, San Francisco) gemeinsam mit der Gruppe von Reto Fiolka (*University of Texas Southwestern*, Dallas) das Gerät weiter. Dunsby taufte die Technologie *Oblique Plane Microscopy*. Die Amerikaner nannten ihre Version *Single Objective Lightsheet Microscopy* – obwohl man drei Objektive braucht. Das ist ein bisschen verwirrend. „Stimmt“, gibt Fiolka zu. „Die Zahl ‚eins‘ bezieht sich auf das Objektiv, das der Probe am nächsten ist. Dieses wird nämlich sowohl für die Beleuchtung wie auch die Detektion des Signals verwendet.“

Das ist ein großer Vorteil dieses Instruments, denn zur Detektion kann man ein Wasser- oder Öl-Immersionsobjektiv mit hoher NA und sehr kleinem Arbeitsabstand verwenden. Außerdem kann man seine Probe auf

einem gewöhnlichen Objektträger oder in einer Multiwellplatte platzieren, wie bei einem ganz normalen Lichtmikroskop. Komplizierte Probenmontierungen, wie man sie von Lichtscheiben-Mikroskopen mit „klassischem“ Design kennt, sind nicht nötig. Die Lichtscheibe ist so dünn, dass sie nur einen kleinen Bereich der Objektivlinse benötigt und unter einem flachen Winkel die Probe beleuchtet. Mit einem beweglichen Spiegel wird sie durch das Objektiv gelenkt und damit über die Probe gesannt. Das Signal wird mit einer verkippten Fokalebene abgebildet – und zwar jeweils durch einen Teil der Linse, den die Lichtscheibe gerade nicht beleuchtet. So kommen sich die beiden Strahlen nicht ins Gehege.

Spezielles Objektiv

Das sekundäre Objektiv ist ein Luftobjektiv. Das dritte Objektiv ist etwas Besonderes: Es ist verkippt zum zweiten Objektiv angeordnet, so dass seine Fokalebene wieder parallel zur Lichtscheibe verläuft. Es kann besonders viel Licht einfangen, selbst extrem schräge Strahlen. Verantwortlich hierfür ist ein auf die Objektivlinse aufgeklebtes Stück Glas, das an einer Seite teilweise schräg abgeschnitten ist und an ein Prisma erinnert.

Fiolka schmunzelt: „Wegen gewisser Ähnlichkeit wurde das Objektiv ‚Mister Snouty‘ getauft. Auf deutsch wäre das Herr Schnauze oder Herr Schnute. Klingt übersetzt etwas doof, vielleicht müssen wir uns da etwas anderes überlegen. Aber der Name ist uns im Englischen ans Herz gewachsen.“ Das Design arbei-

tet mit über 420 Millionen Voxel pro Sekunde extrem schnell – tatsächlich bestimmt die Kamera die Geschwindigkeit. Es ist daher für drei- und vierdimensionale Mikroskopie bestens geeignet. Die Auflösung leidet nicht unter der Geschwindigkeit: Sie wird nur durch die Physik begrenzt und erreicht weniger als 300 Nanometer bei Verwendung von grüner Fluoreszenz (*bioRxiv* doi 10.1101/2020.04.07.030569).

Die Entwickler sind von ihrem Design außerordentlich überzeugt. Sie glauben, dass ihr Gerät mit der Scanning-Option für zellbiologische Untersuchungen die viel verwendeten *Laser Scanning-* und *Spinning-Disk-Konfokal-*mikroskope ergänzen oder gar ersetzen kann – sowohl in einzelnen Laboren wie auch in Mikroskopiezentren. Wie das Gerät funktioniert, ist auf der Webseite von Andrew York ausführlich erklärt (https://andrewgyork.github.io/high_na_single_objective_lightsheet).

Ein unter Mikroskopikern bekannter Trend, nämlich die Verknüpfung verschiedener analytischer Technologien, hat seit kurzem auch die Lichtscheiben-Mikroskopie erreicht. Korrelative oder multimodale Mikroskopie heißt es im Fachjargon. Hier sind zwei Beispiele.

Markus Sauer und sein Team kombinieren Lichtscheiben-Mikroskopie und Nanoskopie. „Lokalisationsmikroskopie liefert ein Bild davon, wo sich einzelne Moleküle befinden und wie sie sich verhalten. Allerdings sieht man dabei nur die Moleküle an der unteren Oberfläche einer Probe“, erklärt Sauer. Jahrelang habe er sich daher gefragt, ob die beobachtete Clusterbildung bestimmter Rezeptoren ein Effekt auf den Kontakt mit dem Glas des Objektträgers ist oder tatsächlich *in vivo* stattfindet. Um einzelne Rezeptoren an lateralen Membranen, beispielsweise zwischen zwei Zellen, zu beobachten, verwendet man im Sauer-Labor ein *Lattice-Light-Sheet-Mikroskop* – original nach dem Betzig-Aufbau – sowie die *Direct Stochastic Optical Reconstruction Microscopy* (dSTORM).

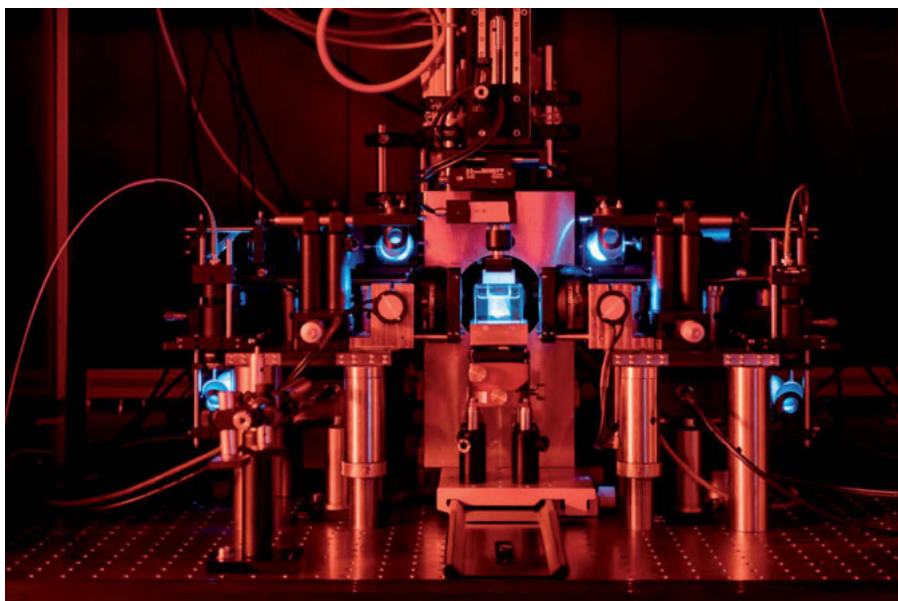
Kein Artefakt

Die Lichtscheiben-Technologie bietet hier den Vorteil, dass nur die Fluorophore bestrahlt werden, die gerade lokalisiert werden, wodurch das Photobleichen der Fluorophore minimiert wird. Über das Ergebnis der Analysen freut Sauer sich sehr: „Was viele befürchtet hatten, dass wir nämlich bisher ein Artefakt beobachteten, ist nicht eingetreten, das heißt, der Kontakt zur Glasoberfläche induziert kein *Clustering*, es werden aber auf der dem Glas zugewandten Seite weniger Rezeptoren detektiert. Zusätzlich fanden wir eine Akkumulation von CD56-Rezeptoren an Zell-Zell-Kontaktflächen (*Nature Comm.* 11: 887).“ Diese korrelative 3D-LLS-dSTORM sei eine „einzigartige“ und „robuste“ Methode, um Rezeptoren in der



Markus Sauer, Inhaber des Lehrstuhls für Biotechnologie und Biophysik der Universität Würzburg, kombiniert die Lichtscheiben-Mikroskopie mit der höchstauflösenden Mikroskopie.

Foto: Markus Sauer



Die mesoSPIM-Initiative stellt der Mikroskopie-Gemeinde Baupläne und Anleitungen für den Bau eines Open-Source-Lichtscheiben-Mikroskops zur Verfügung, das für große geklärte Proben geeignet ist.

Foto: mesoSPIM

Plasmamembran bei Zell-Zell-Interaktionen zu studieren, meinen die Forscher.

In völlig anderer Kombination praktiziert man Lichtscheiben-Mikroskopie in Süddeutschland: Am Helmholtz-Zentrum München verbinden sich LFSM und bildgebende Massenspektrometrie zu einem multimodalen *Imaging* (*Sci. Rep.* 10: 14461). Während die zerstörungsfreie Mikroskopie die morphologischen Strukturen einer gefärbten, markierten oder auch nur geklärten Probe abbildet, liefert die anschließende bildgebende Massenspektrometrie die Information darüber, welche Moleküle räumlich wo lokalisiert sind.

Senior-Autor Axel Walch sieht einen großen Vorteil: „Die Stärke dieses Verfahrens ist, dass der Nachweis weder auf eine Markierung noch auf eine Klasse von Molekülen festgelegt ist. Wir können außer Proteinen und Lipiden auch kleine Moleküle wie therapeutische Wirkstoffe oder endogene Steroide in ihrem dreidimensionalen Zusammenhang auf Organebene verstehen.“

Die Technologie werde weiterentwickelt, um im hohen Durchsatz viele Proben schnell zu messen und somit beispielsweise für Analysen von Wirkstoffen und metabolischen Veränderungen zu verwenden, fügt Co-Autorin Annette Feuchtinger hinzu. Ebenfalls Autor der *Proof-of-Principle*-Studie ist Achim Buck. Er wird das Verfahren bei der Firma Theratype, einer Ausgründung der Helmholtz-Gemeinschaft und des Zentrums, zukünftig anwenden und weiterentwickeln.

Inzwischen bieten viele Firmen Lichtscheiben-Mikroskope in unterschiedlichen Designs an. Darunter *Lattice-Light-Sheet*-Varianten für hochauflösende Aufnahmen sowie

Geräte mit geringer Vergrößerung für die Mikroskopie großer fixierter oder lebender Proben. Man kann sich aber auch ein Gerät leihen oder nach öffentlich zugänglichen Beschreibungen eines selber bauen.

Leih-Mikroskop Flamingo

Die Variante „leihen“ bietet Jan Huisken vom *Morgridge Institute for Research* in Madison (USA) an. Er setzte mit seinem Team die Idee vom „Mikroskop auf Reisen“ um. „Flamingo“ heißt das kleine, mobile und modulare Gerät, das man sich bei Huisken für seine Experimente borgen kann – ohne es kaufen zu müssen. Man könne es in einem Koffer verstauen, wirbt Huisken, und das sei sinnvoll, denn ein Mikroskop könne leichter verreisen als empfindliche Proben. Er ist überzeugt, dass es der Reproduzierbarkeit der Daten diene, wenn alle Nutzer denselben Geräte-Typ benutzen.

Auch Fabian Voigt hat in Zürich ein Lichtscheiben-Mikroskop entwickelt, das man nachbauen kann: das mesoSPIM. Die Bauanleitungen für die Hardware und die nötige Software sind frei zugänglich (*Nat. Methods* 16: 1105-8). Zwölf Arbeitsgruppen haben damit bisher ein mesoSPIM zusammengeschraubt. Hinter dem Begriff mesoSPIM verbirgt sich ein LSM, das für große Proben geeignet ist. Das Sehfeld (*Field of View*) ist etwa einen Quadratzentimeter groß. „Damit lässt sich beispielsweise ein Mausgehirn in einem Bild vollständig darstellen. Dank unserer technischen Ausstattung gelingt dies innerhalb von weniger als zehn Minuten mit einem vergleichsweise kleinen, nämlich 12 bis 16 Gigabyte umfassenden Datensatz“, berichtet Voigt. Mit dem Gerät könne

man innerhalb weniger Minuten 3D-Bilder generieren. Es eigne sich auch für einen schnellen Durchsatz, denn die Proben werden mit ihren Haltern magnetisch fixiert. Trotz der Eigenarbeit müsse man 150.000 bis 250.000 Euro auf den Tisch legen, so teuer seien die benötigten Komponenten. „Wir arbeiten gerade an einer 100K-Version“, so Voigt. Seine Idee: Er möchte ein *Bench-Top*-Gerät mit den Ausmaßen einer mittelgroßen Zentrifuge entwickeln – also ähnlich groß wie das Flamingo.

Auch das *Single-Objective*-LSM eignet sich für den Zusammenbau in Heimarbeit. „Man muss sich nicht extra ein einige Hunderttausend Euro teures neues Mikroskop kaufen, um *Lightsheet*-Mikroskopie zu machen, denn man kann diesen Aufbau nachträglich wie ein Modul an jedes Lichtmikroskop anbauen, sofern dort noch ein Port frei ist. Das ist super für den *End-User*“, ist Fiolka überzeugt.

Diese Initiativen sollen die Lichtscheiben-Mikroskopie in der Biologen-Szene noch mehr verbreiten. Voigt ist in Sachen Eigenbau allerdings vorsichtig. „Ein Einsteiger sollte eher ein kommerzielles Gerät kaufen. Nicht weil es unbedingt so viel besser ist als ein eigenhändig angefertigter Nachbau, sondern weil man damit auch den nötigen Support bekommt. Geräte wie das mesoSPIM selber zu fertigen, ist eher was für erfahrenere Wissenschaftler und *Power-User*, die von der Vielseitigkeit und *Performance* eines Eigenbaus profitieren.“

Egal ob gekauft oder selber gebaut: Um mit einem LSM schöne Bilder anzufertigen, muss man sowohl das Präparieren der Proben als auch das Mikroskopieren trainieren. Hat man keine durchsichtige Probe, muss man ein jeweils passendes Klärungs-Verfahren finden und es üben. „Von einer geklärten Probe zu etwas, das man quantifizieren kann, ist es ein großer Schritt“, betont Voigt. Obendrein liegen die Proben bei vielen Designs nicht flach auf einer Schale, sondern „hängen“ senkrecht in einer wie auch immer gearteten Fixierung. Voigt: „Das muss man wirklich üben, weil die Ansicht, die man bekommt, ganz anders ist als gewohnt. Beim Suchen nach der richtigen Stelle kann man schon mal Sachen finden, nach denen man gar nicht gesucht hat.“ Diese Erfahrung machte er selber: Er entdeckte perfekt gelabelte Purkinje-Neuronen im Kleinhirn einer Mauslinie, in der eigentlich ganz andere Zelltypen markiert sein sollten.

Die hier vorgestellten Beispiele sind nur eine Auswahl der Lichtscheiben-Mikroskopie und -Technologien, die in den letzten Jahren gebaut wurden. Die Geräteentwickler sind aber noch längst nicht am Ende. Welche Variante sich durchsetzen wird, ist noch nicht entschieden. Wahrscheinlich werden es verschiedene sein, die man passend zur jeweiligen biologischen Fragestellung einsetzen kann.

Karin Hollricher



Ich kenne da einen Trick...

Besser keine Tricks bei der Blutentnahme von Mäusen

Nicole Linklater von der Tierphysiologie der Universität Marburg wies uns auf einen veralteten Tipps & Tricks-Artikel zur Blutentnahme bei Mäusen und Ratten im Laborjournal-Archiv hin. Zusammen mit ihren Kollegen von der deutschen Gesellschaft für Versuchstierkunde erklärt sie, was bei der Blutentnahme zu beachten ist.

Für die Entnahme von Blutproben bei Tieren gibt es viele Wege. Bevor man einen davon beschreitet, sollte man genau abwägen, welche Technik am sinnvollsten ist. Zu berücksichtigen sind die wissenschaftliche Fragestellung, die resultierenden Belastungen durch die Maßnahme, der allgemeine Versuchsplan, das benötigte Blutvolumen und nicht zuletzt auch die eigenen Fähigkeiten. Und natürlich darf man nicht vergessen, dass die praktische Ausbildung bei der Blutentnahme ein anzeigepflichtiger Tierversuch ist, der nicht durch Ausprobieren in Eigenregie ersetzt werden kann.

Die Anforderungen an die durchführenden Personen hinsichtlich ihrer Fertigkeiten und Kenntnisse sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Etliche Methoden, die über Jahre hinweg von Mitarbeiter zu Mitarbeiter weitergegeben wurden, sind heute nicht mehr zeitgemäß beziehungsweise obsolet und/oder die Belastung des Tieres wird heute komplett anders eingestuft.

Umso wichtiger ist es, die im Labor durchgeführten Praktiken regelmäßig auf Aktualität zu prüfen. Eine Übersicht über Techniken, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen, findet sich auf der Homepage der deutschen Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS, www.gv-solas.de; „Empfehlung zur Blutentnahme bei Versuchstieren, insbesondere kleinen Versuchstieren“, 2017).

Die kontinuierliche Weiterbildung aller Personen, die mit Versuchstieren umgehen, ist seit 2013 im Tierschutzgesetz und der zugehörigen Verordnung verankert und somit rechtlich bindend – auch wenn der Rahmen dieser Weiterbildung nicht definiert ist. Hierfür kommen versuchstierkundliche Weiterbildungskurse kommerzieller Anbieter in Frage, aber auch hausinterne Veranstaltungen, die spezifische Fragestellungen sehr zielgerichtet bearbeiten können. Schon bei der Überlegung, welche Methode bei der Gewinnung



Die nötigen Handgriffe für die Blutentnahme oder intravenöse Injektion über die Schwanzvene der Maus müssen zunächst an einem Kunststoffmodell geübt werden.

Foto: Nicole Linklater

von Blutproben am geeignetsten ist, geht es um viel mehr als die Auflistung von Materialien, Fixierungshilfen oder Handgriffen. Da mit lebenden Tieren gearbeitet wird, muss größtmögliche Sorgfalt im Vordergrund stehen und jede neue Technik unter guter praktischer Begleitung im Rahmen einer Ausbildungsanzeige trainiert werden.

Kein Learning-by-Doing

Hier hat sich in den letzten Jahren ein mehrstufiger Lern- und Lehransatz etabliert, bei dem die Techniken zunächst an Modellen und toten Tieren geübt werden. Ein *Learning-by-Doing* auf Kosten lebender Tiere verbietet sich aus Gründen des Tierschutzes und ist nicht erlaubt. Vor der Arbeit mit einem Versuchstier ist eine Eingewöhnungsphase nötig,

in der das Tier die Möglichkeit zur Adaptation erhält, zum Beispiel nach dem Transport von einer Tierhaltung zur anderen. Wenngleich die Tierhaltung üblicherweise standardisiert ist, wird jeder Wechsel durch die Tiere wahrgenommen und kann zu Veränderungen führen, etwa in Verhalten, Physiologie oder Biochemie. In dieser Eingewöhnungszeit sollten *Handling*-Übungen mit den Tieren stattfinden, um die geplanten Maßnahmen vorzubereiten und zu trainieren. Dieses Training muss nicht sehr lang sein – schon mit wenigen Minuten pro Tier und Tag lassen sich positive Effekte erzielen. Die Belastung für die Tiere während der Versuche kann hierdurch reduziert werden, was auch dazu beiträgt, Varianzen in den Ergebnissen zu verringern.

Die Art der Blutentnahme kann die zu messenden Parameter verändern. Diese Ein-

flussfaktoren müssen insbesondere bei wiederholten Probennahmen von Einzeltieren bedacht werden. Zu ihnen zählen unter anderem die anatomischen Verhältnisse (venöses Blut, arterio-venöses Mischblut), die Dauer der notwendigen Fixierungsmaßnahmen samt einer daraus resultierenden Stressreaktion oder der Einfluss einer möglicherweise notwendigen Anästhesie.

Kleine bis mittlere Volumina lassen sich bei Maus und Ratte aus einer der Schwanzvenen gewinnen. Dabei muss man darauf achten, die auf der Unterseite des Schwanzes liegende Arterie nicht für Blutabnahmen zu verwenden. Venen, die gut punktiert werden können, befinden sich auf der rechten und linken Seite des Schwanzes. Meist sind sie ohne weitere Hilfsmaßnahmen, etwa eine moderate Hyperämisierung durch Wärme, gut sichtbar und können am wachen Tier durch Punktion mit einer Lanzette (für einzelne Tropfen) oder einer Kanüle genutzt werden. Auch wiederholte Probennahmen in kurzen Abständen, zum Beispiel bei Glucose-Toleranztests, sind hier möglich.

Nur mit Narkose

Eine seit Jahrzehnten eingesetzte und intensiv untersuchte Methode ist die Punktion des retro-bulbären Venenplexus, also des Gefäßsystems, das sich hinter dem Augapfel befindet. Generell muss bei dieser Entnahmemethode eine kurzzeitige Narkose erfolgen, zum Beispiel durch eine Inhalationsnarkose mit Isofluran oder Sevofluran. Die Entnahme selbst wird mithilfe eines kleinen Kapillarröhrchens durchgeführt, beispielsweise einem Hämatokritröhrchen. Für die Blutgewinnung ist es notwendig, die zuführenden Blutgefäße im

Halsbereich leicht zu stauen und den Stau unmittelbar vor dem Entfernen der Kapillare auch wieder zu lösen. So kommt die Blutung in der Regel sofort zum Stillstand. Bevor der Käfig mit den beprobten Tieren wieder zurück an seinen Platz gestellt wird, ist unbedingt zu kontrollieren, ob die Blutung gestillt ist.

Bei der Maus wird alternativ auch häufig die Vena facialis punktiert. Auch hierzu ist es erforderlich, das Tier durch einen Nackenfaltengriff zu fixieren und dabei zugleich die zuführenden Blutgefäße im Halsbereich zu stauen. Die Vene ist bei dieser Technik nicht sichtbar, man nutzt äußere Orientierungspunkte am Kopf des Tieres. Die Punktion selbst wird mit einer speziellen Lanzette durchgeführt, die zu tiefe Einstiche verhindert. Das auf diese Weise gewonnene Blut kommt in Kontakt mit dem Fell des Tieres. Üblicherweise stoppt auch diese Blutung sofort nach dem Lösen des Zwangsgriiffs.

Um größere Volumina zu erhalten, werden terminale Techniken genutzt. In tiefer Narkose kann eine Herzpunktion vorgenommen werden oder eine Punktion des Venenwinkels. Bei diesen Verfahren wird das Tier noch in der Narkose getötet.

Dies sind die gängigsten Methoden der Blutentnahme. Wir haben sie bewusst nur kurz vorgestellt, ohne die jeweilige Durchführung exakt zu beschreiben. Das praktische Training mit einem erfahrenen Anwender kann und soll dieser Artikel keinesfalls ersetzen. Im Zweifelsfall empfiehlt es sich immer, Kontakt mit der Tierhausleitung oder dem Tierschutzbeauftragten aufzunehmen und sich hinsichtlich geeigneter Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten beraten zu lassen. Ist die Entnahme von Blutproben Teil eines Tierversuchs, darf sie nur von Personen durchgeführt werden, die

dafür nachgewiesenermaßen die notwendige Sachkunde besitzen. Diesen Fachkundenachweis erhält man zum Beispiel durch die Teilnahme an zertifizierten versuchstierkundlichen Trainingskursen, die vielerorts angeboten werden. Eine Übersicht der von der deutschen Gesellschaft für Versuchstierkunde zertifizierten Kurse ist auf der Webseite der GV-SOLAS zu finden.

Gute Ausbildung ist essenziell

Tipps und Tricks sind beim Arbeiten mit Versuchstieren nur bedingt möglich. Abkürzungen der Ausbildungswege oder der Verzicht auf essenzielle Kenntnisse und optimale Arbeitsbedingungen stehen nicht im Einklang mit dem Tierschutzgedanken und widersprechen der guten wissenschaftlichen Praxis. Im Rahmen von Tierexperimenten besteht zudem eine Festlegung auf die im Tierversuchsantrag dargelegten Versuchspläne und Techniken zur Durchführung des Versuches.

S. Kimmina, K. Ebert, N. Linklater, S. Buchheister, G. Gruber, R. Plasenzotti, F. Pohlig, R. Sanchez-Brandelik & J. Schenkel

(Die Autoren sind Mitglieder im Ausschuss für Ausbildung der GV-SOLAS)

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de
(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



Code



NEULICH AN DER BENCH (200): MICRO-NMR

NMR im Westentaschenformat

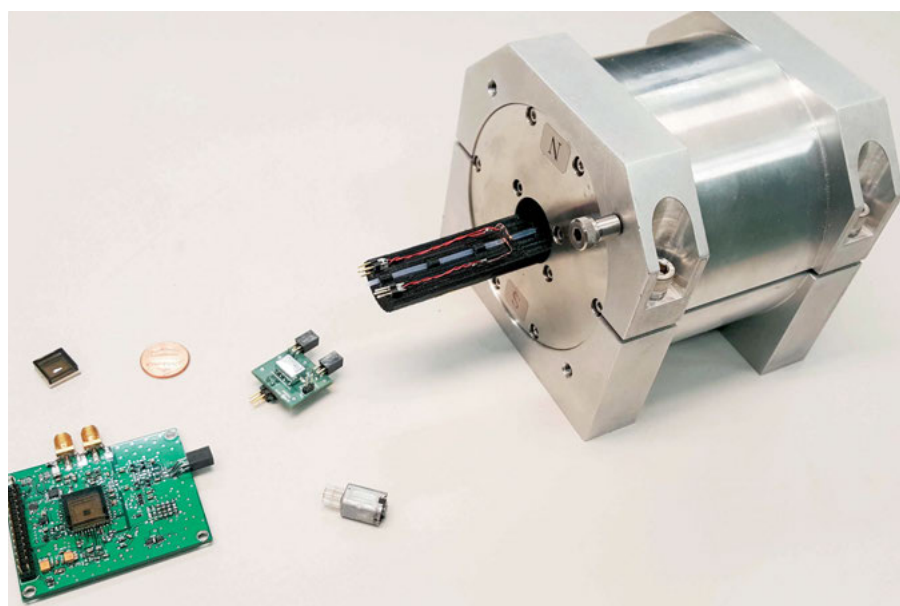
In der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) führt scheinbar kein Weg vorbei an quantenmechanischem Expertenwissen, empfindlichen Hochfeld-Magneten und Anschaffungskosten in Millionenhöhe. Dass NMR auch anders geht, beweisen miniaturisierte μ NMR-Spektrometer für Zellanalyse und Point-of-Care-Diagnostik.

Einer der μ NMR-Pioniere ist der Exildeutsche Ralph Weissleder an der *Harvard Medical School* in Boston. Seit zwei Jahrzehnten entwickelt seine Arbeitsgruppe Laborprototypen tragbarer NMR-Systeme. Ihr größter Baustein ist ein Permanentmagnet von der Größe einer Kaffeetasse. Im Vergleich zu zimmerhohen und kryogengekühlten Schwergewichten wie den 28,2-Tesla-Forschungsmagneten der ETH Zürich oder des Göttinger MPI für Biophysikalische Chemie erscheint seine Magnetfeldstärke von 0,5 Tesla nichtig.

Die Sensitivität von NMR-Spektrometern hängt aber unter anderem von der Stärke des magnetischen Feldes ab. Was können μ NMR-Spektrometer also leisten? Zur Aufklärung von Struktur und Dynamik biologischer Makromoleküle taugen sie jedenfalls nicht. Sie sind eher darauf spezialisiert, Zielstrukturen wie etwa zirkulierende Tumorzellen (CTC) oder Pathogene in Körperflüssigkeiten und Biopsien aufzuspüren – in Echtzeit und nicht-invasiv. Zirkulierende Tumorzellen zu detektieren, ist eine große Herausforderung: In einem Milliliter Vollblut befinden sich neben Millionen Leukozyten und Milliarden Erythrozyten nur eine Handvoll CTCs. Um Infektionen mit Pathogenen zu diagnostizieren, müssen Proben oft über Tage kultiviert und durch einen Experten ausgewertet werden.

Schnelle Diagnose

Weissleders μ NMR-System kann dank der Messung des Relaxationsverhaltens spezifischer Zielmoleküle schon nach einer Stunde eine Diagnose stellen, und zwar mit einer Genauigkeit, die herkömmliche Plattformen zur Zelldetektion wie etwa CellSearch nicht gewährleisten (*Neoplasia* 14(5): 388-95). Einfachere Zielstrukturen wie zum Beispiel Antikörper gegen Influenzaviren übersieht das μ NMR-System selbst in pikomolarer Konzentration nicht (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 47(22): 4119-21).



Bauteile eines μ NMR-Geräts, das Forscher von der University of Macau sowie der Harvard University Anfang des Jahres vorstellten. Herzstücke sind der Halbleiter-Chip mit der Transceiver-Einheit sowie der kleine portable 0,51 Tesla Permanentmagnet.

Foto: University of Macau

Das Geheimnis dieser sogenannten NMR-Relaxometrie verrät Jens Anders, Leiter des Instituts für Intelligente Sensorik der Universität Stuttgart: „Geringe Konzentrationen von Biomolekülen können mittels spezifisch funktionalisierter Nanopartikel detektiert werden.“ Ein Beispiel hierfür sind monoklonale Antikörper, die über inverse Diels-Alder-Chemie zwischen trans-Cycloocten und einem Tetrazin kovalent gebunden werden. Diese bioorthogonale Klick-Reaktionen lösen weder toxische Nebenreaktionen in biologischen Proben aus, noch werden sie von Biomolekülen beeinflusst. Mit Geschwindigkeitskonstanten von bis zu $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ holen sie zudem fast Enzyme ein. Anders fügt hin-

zu: „Prinzipiell kann so ein breites Spektrum an Biomolekülen erfasst werden.“

Die Funktionalisierung mit Antikörpern ist natürlich auch das Herzstück anderer Messmethoden. Die Detektionssensoren der NMR-Relaxometrie arbeiten aber noch mit einem zweiten Trick: Die Nanopartikel sind aus magnetisierbarem Material wie zum Beispiel Eisen(I,III)-oxid gefertigt. Wieso ist das ein Vorteil? NMR-Relaxometer messen, ähnlich wie klinische Kernspintomographen, die transversalen (T_2) Relaxationszeiten von Protonen. Antikörper-konjugierte Nanopartikel wirken daher gleichzeitig als Näherungssensor und Kontrast-Reagenz. Sie machen das lokale Magnetfeld in der Nähe erkannter Biomarker inhomogener und zerstören dadurch die Kohärenz der T_2 -Zeiten benachbarter Wasserprotonen.

Markierte Zielstrukturen zeigen ein entsprechend schnelleres Abklingen ihres NMR-Signals. Daraus können die Expressionslevel gebundener Zelloberflächenmarker quantifiziert werden. Die eigentliche μ NMR-Messung dauert nur Minuten – Probenentnahme und Inkubation mit Antikörper-konjugierten Nanopartikeln sind die zeitaufwendigsten Schritte NMR-relaxometrischer Untersuchungen.

Nur einzelne Biomarker zu detektieren, führt in der Krebsdiagnostik jedoch schnell zu falsch-positiven oder falsch-negativen Aussagen. Deshalb wertet die Quad- μ NMR mehrere Tumormarker wie etwa EpCAM, HER2, EGFR und MUC1 simultan aus, wodurch sich entartete Zellen selbst in Vollblut und ohne jegliche Reinigung in 99 Prozent aller Patienten identifizieren lassen. Zur korrekten Diagnosestellung reichen wenige Mikroliter Körperflüssigkeit (*Nanomedicine* 3: 821-8).

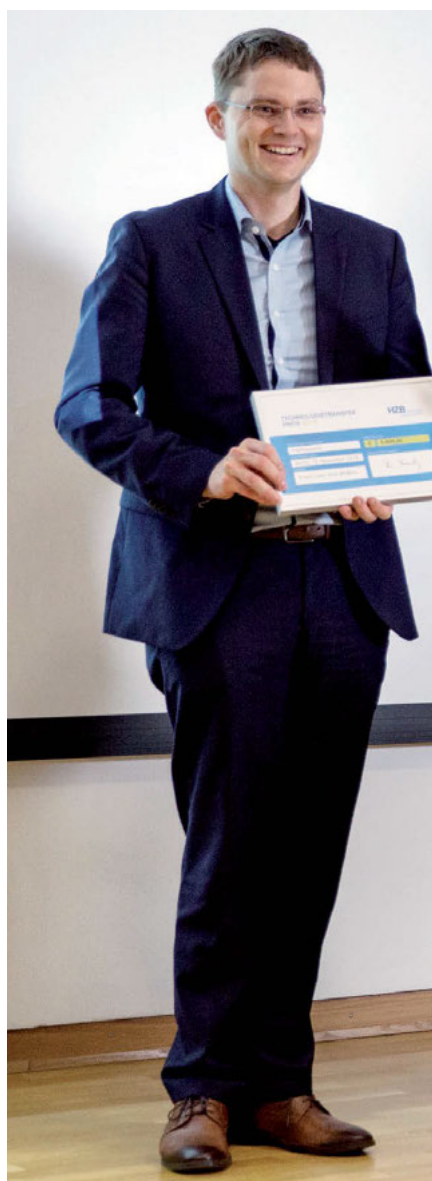
Anders bringt die Messmethodik auf den Punkt: „Sie steht und fällt mit der Verfügbarkeit entsprechend funktionalisierter, magnetischer Nanopartikel.“ Was andeutet, dass mehr als nur entartete Zellen detektiert werden können, nämlich auch virale, bakterielle und mykotische Pathogene. Klinisch nützlich sind insbesondere Analysemethoden, die ein ganzes Spektrum von Krankheitserregern erkennen.

Antikörper und Oligo-Sonden

Weissleders Arbeitsgruppe kombinierte deshalb magnetische Nanopartikel mit Oligonukleotid-Sonden gegen bakterielle 16S-rRNA-Abschnitte. Je nach Sondensequenz können gleichzeitig bis zu dreizehn klinisch relevante Bakteriengattungen von *Escherichia* über *Klebsiella* bis hin zu *Staphylococcus* detektiert werden. Dafür reichen schon einige wenige Bakterien in einem zwei Mikroliter-Aliquot und zwei Stunden Zeit. Noch müssen die Bakterien allerdings lysiert und ihre RNA extrahiert werden (*Nat. Nanotechnol.* 8: 369-75).

Die μ NMR-Spektroskopie ist indes nicht auf Oberflächenmarker oder lysierte Zellen beschränkt. Kennzeichen vieler Krebszellen ist der Warburg-Effekt, also die Umstellung des Zellmetabolismus hin zu einer Glykolyse mit anschließender Milchsäuregärung, selbst in Gegenwart von Sauerstoff. Das verleiht zum einen dem Krebsgeschwür einen Proliferationsvorteil. Zum anderen fördert das angesäuerte Mikro-Umfeld des Tumors dessen Metastasierung. Anhand des intrazellulären Laktatgehalts kann somit auf die Entartung von Gewebeproben geschlossen werden.

Die dazu notwendige Analyse dauert auf einer μ NMR-Plattform zwei Minuten. Für ihren Machbarkeitsbeweis fütterten Bioingenieure um Kayvan Keshari vom New Yorker *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* Suspensio-



Jens Anders von der Universität Stuttgart hat gut lachen. Für die Entwicklung eines Elektronenspin-Resonanz-Chips, der ganz ähnlich funktioniert wie ein μ NMR-Chip, erhielt er zusammen mit Klaus Lips vom Helmholtz-Zentrum Berlin den HZB Technologie Transfer Preis.

Foto: HZB/Nadine Zilliges

nen von Nierentumor-, Leukämie- und Kontroll-Zelllinien auf einem 3D-gedruckten Mikrofluidik-Chip mit ^{13}C -markiertem Pyruvat. Je zwei Aliquots mit einem Mikroliter Probe transferierten sie in eine 1,05 Tesla-Mikrospule. Schließlich quantifizierten sie die intrazelluläre Verstoffwechslung von ^{13}C -Pyruvat in Echtzeit anhand der NMR-Signalzunahme von ^{13}C -Laktat. Bereits zehntausend Zellen reichten aus, um Tumore anhand ihres metabolischen Charakters zu identifizieren (*Sci. Adv.* 3: e1700341).

Noch gibt Anders aber zu bedenken: „Aufgrund der eingeschränkten Konzentrationsempfindlichkeit derartiger NMR-Fingerprints

lassen sich bisher nur hochkonzentrierte Moleküle detektieren. Relevante Biomoleküle und pharmazeutische Wirkstoffe liegen im menschlichen Körper oft noch zwei bis drei Größenordnungen unterhalb der Detektionsschwelle tragbarer NMR-Geräte. Um deren Konzentrationsempfindlichkeit zu verbessern, beschäftigen wir uns mit der Miniaturisierung der Hyperpolarisations-Hardware. Denn sobald wir den einstelligen mikromolaren Bereich erreichen, eröffnen sich in der personalisierten Medizin viele Möglichkeiten!“

Bereits marktreife Geräte

μ NMR-relaxometrische Techniken scheinen dagegen bereits reif für den klinischen Alltag zu sein. So bietet T2 Biosystems, ein 2006 von Ralph Weissleder mitgegründetes Bostoner Medizintechnikunternehmen, ein vollautomatisches μ NMR-Tischgerät an (*t2biosystems.com*). Es diagnostiziert Infektionen mit *Candida*-Pilzen, Borrelien und Sepsis-verursachenden Bakterien. Im August 2020 erhielt es außerdem eine US-Notfallzulassung für einen SARS-CoV-2-Test nasopharyngealer Abstriche.

Die ebenfalls in Boston ansässige Firma Waveguide vermarktet das derzeit kleinste μ NMR-Gerät mit nur 1,4 Kilogramm Gewicht bei 30 x 13 x 8 Zentimetern Größe (*waveguidecorp.com*). Wie auch T2 Biosystems T2Dx kombiniert das batteriebetriebene WaveGuide Formula ein digitales NMR-Spektrometer auf einem Mikrofluidik-Chip mit 0,5-Tesla-Permanentmagnet und misst das Relaxationsverhalten flüssiger Bioproben in Gegenwart von Antikörper-konjugierten Nanopartikeln. Es kann drahtlos über Smartphone oder Tablet, etwa am Patientenbett, gesteuert werden.

All diese Anwendungsbeispiele ließen sich – so effizient und komfortabel handtellergröße μ NMR-Geräte auch sein mögen – ebenso mit den Hochfeld-NMR-Spektroskopen der biomedizinischen Strukturaufklärung bewerkstelligen. Deren Schwachstelle liegt allerdings in ihrer mangelnden Sensitivität im Vergleich zu anderen biophysikalischen Methoden, die von der Magnetfeldstärke, Proben temperatur und Anzahl magnetisierbarer Isotope im Detektionsvolumen abhängt.

„Bis vor zehn Jahren waren miniaturisierte Magnete, die eine für die NMR-Spektroskopie benötigte Feldhomogenität von weniger als eins aus einer Million (ppm) erzielen, die größte Herausforderung“, erinnert sich Anders. Mittlerweile können Tischgerät-taugliche Permanentmagnete mit Feldstärken von bis zu zwei Tesla aus Neodym-Eisen-Bor- und Samarium-Cobalt-Legierungen angefertigt werden.

Den Magnetfeldstärken ihrer großen Brüder hinken sie aber noch immer hinterher. Laut Mazin Jouda, Experte für MRI- und NMR-Mikroelektronik am Karlsruher Institut

für Technologie, existiert allerdings kein ingenieurtechnisches Hindernis für tragbare μ NMR-Spektrometer mit Feldstärken im zweistelligen Tesla-Bereich (*J. Magn. Reson.* 306: 112-7). Abgesehen von Magnetfeldstärke und Feldhomogenität beschränkt aber auch ihre Temperaturinstabilität noch die erreichbare NMR-Auflösung und -Sensitivität. Die Permanentmagnete reduzieren zumindest aber schon jetzt die Betriebskosten dramatisch, da sie nicht von flüssigem Helium und Stickstoff abhängen.

Miniaturisierte NMR-Detektorspulen punkten dafür bereits heute mit ihren Vorteilen: Das Signal-Rausch-Verhältnis einer Magnetspule verdoppelt sich, wenn ihr Durchmesser halbiert wird. Gleichzeitig verringert sich die notwendige Anregungsleistung um den Faktor vier. Allein durch eine nur noch 1,4 Millimeter breite Mikrospule erreichten die New Yorker Bioingenieure um Kayvan Keshari eine tausendfach höhere Sensitivität ihres μ NMR-Systems (*Sci. Adv.* 3: e170034). Genauso entscheidend für die Messsensitivität ist der Füllfaktor des Detektionsvolumens, der Mikrospulen nicht nur bei wertvollen Proben wie Gewebebiopsien, Rückenmarkextrakten und schwer synthetisierbaren Biomolekülen einen Vorteil verschafft. Innere Spulendurchmesser von nur noch dreißig Mikrometern sind bereits realisierbar.

Mini-Detektorspulen werden entweder *Off-Chip* verbaut, also außerhalb der NMR-Stuerelektronik-Mikrochips. Oder NMR-Transceiver-Elektronik und Detektorspule werden *On-Chip* in einem einzigen Schaltkreis integriert. Die erste Bauweise ermöglicht neben einer besseren spektralen Auflösung, bestimmte Probenbestandteile spezifisch mit homogenen Radiofrequenzpulsen anzuregen. Waveguides μ NMR-Chip ist dafür ein Beispiel. Mit der *On-Chip*-Konstruktion sind sensitive μ NMR-Sensoren für Kleinstvolumina realisierbar, wie etwa der des Schweizer Start-ups Annaida von der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne (*annaida.ch*).

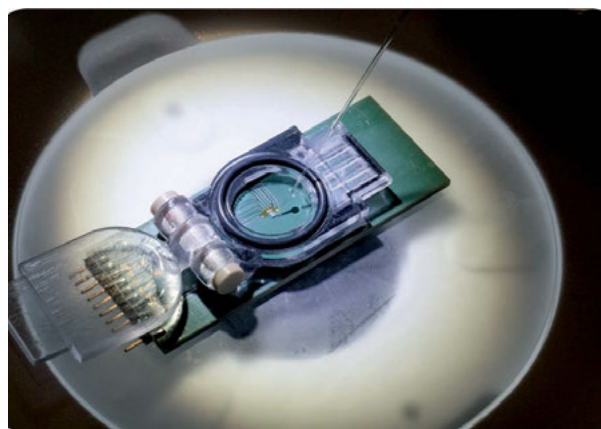
Alles auf einem einzigen Chip

In *On-Chip*-Technologien sieht Anders einen der wichtigsten Fortschritte hin zur *Point-of-Care*-NMR-Diagnostik: „Mikroelektronisch integrierte NMR-*on-a-chip*-Transceiver bringen die gesamte NMR-Elektronik auf einem einzelnen Mikrochip unter, der eine Fläche von nur einem Quadratmillimeter hat. Das lässt bereits ultrakompakte und batteriebetriebene NMR-Spektrometer zu. Mit ihren Permanentmagneten erzielen sie zwar nur relativ niedrige Feldstärken und in Folge geringe Konzentrationsempfindlichkeiten. Derzeit ist nur die Detektion von Biomolekülen im Bereich von Hunderten Mikromol pro Liter möglich. Da

NMR-*on-a-chip*-Transceiver neben ihrer Hauptfunktionalität, also dem Anregen und Auslesen des NMR-Signals, aber auch Zusatzfunktionen übernehmen können, wie zum Beispiel Temperaturstabilisierung, periodische Systemkalibration und Hyperpolarisation der Kernspinensembles, sind sie der Schlüssel für zukünftige tragbare NMR-Spektrometer.“

Geschrumpfte NMR-Steuerung

Auch die Steuerkonsolen tonnenschwerer Forschungsmagnete könnten mit NMR-*on-a-chip*-Ansätzen bereits von der Größe eines Schanks auf Smartphone-Größe geschrumpft werden. Diese Miniaturisierung wäre auch möglich, wenn die Signalverarbeitung auf Softwareseite verwirklicht würde. Die hierfür benötigten sogenannten *Software-Defined-Radio*(SDR)-Platinen sind bereits



Das von dem Schweizer Start-up Annaida konstruierte EmbryoSpin-Gerät detektiert Merkmale einzelner Zellen.

Foto: École Polytechnique Fédérale de Lausanne

für zweihundert Euro pro Stück zu haben. Eine Spektrometerkonsole mit vier Kanälen zur simultanen Messung von beispielsweise ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N - und ^{31}P -Isotopen würde dann nur noch wenige Tausend Euro kosten.

Ein weiterer Schlüssel zur Miniaturisierung liegt in der Installation von μ NMR-Magnetspulen auf mikrofluidischen Plattformen. Denn neben der Detektorsensitivität ist eine weitere Herausforderung, kleinste Volumina überhaupt in einem Detektor positionieren zu können. Die Kanälchen mikrofluidischer NMR-*on-a-chip*-Systeme können mit PolyJet-3D-Druckern mit einer Genauigkeit von wenigen Kubikmikrometern aus Photopolymeren modelliert werden. Sie können aber auch mit dünnen Lötdrähten aus viskoelastischen Biomaterialien wie Polydimethylsiloxan (PDMS) herausgeschmolzen oder durch 3D-Laserlithographie mikrometergenau in Quarzglas geschnitten werden.

Bereits geringfügige Abweichungen im Durchmesser der Mikrokanäle lassen diagnostische Mikrofluidik-Plattformen jedoch versagen. Digitale Mikrofluidik-Chips kommen deshalb ganz ohne Mikrokanäle aus. Sie bewegen Mikrotropfen durch die sogenannte Elek-

trobenetzung, bei der elektrische Felder die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten ändern, um sie zu manipulieren. Tröpfchen können so „programmiert“ werden, sich zu vereinigen oder sich zum Detektor zu bewegen.

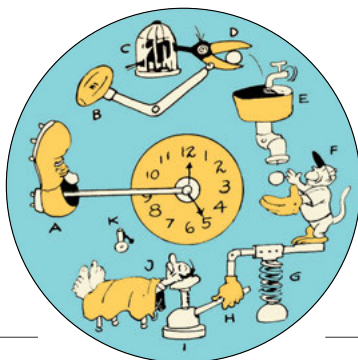
So konstruierte das Start-up Annaida beispielsweise einen NMR-Sensor von der Größe eines Objektträgers, der 3D-gedruckte Mikrokanäle mit *On-Chip*-integrierten NMR-Transceiver- und Detektor-Schaltkreisen kombiniert. Er kann Volumina von zehn Nanolitern bis einhundert Pikolitern auslesen, das Detektionslimit liegt bei fünf Pikomol Protonen. Der NMR-Sensor wurde für den Einsatz in konventionellen, supraleitenden NMR-Magneten entworfen, denn bei entsprechend starkem Magnetfeld muss er nicht mehr über ein Zielstruktur-Ensemble mitteln, sondern detektiert individuelle Merkmale einzelner Zellen oder Organismen wie *C. elegans* nicht-invasiv und quan-

titativ. Das könnte beispielsweise *In-vitro*-Fertilisationszentren dabei helfen, die Kulturbedingungen besser zu überwachen und würde ihnen die Embryonenauswahl erleichtern. Nicht zufällig trägt Annaidas NMR-Sensor den Namen EmbryoSpin.

μ NMR-Gerät auf Nachttisch

Noch hat die μ NMR-Gemeinschaft den heiligen Gral der μ NMR aber nicht gefunden, der aus dem NMR-*Fingerprinting* einzelner Zielstrukturen mithilfe von Permanentmagneten besteht. Den gegenwärtigen Stand miniaturisierter NMR-Hardware erörtert im Detail ein Review, zu dem auch der Aachener Makromolekülchemiker Bernhard Blümich beitrug, Anders enger Kooperationspartner und Mitvisionär (*Chem. Rev.* 114 (11): 5641-94). Beide stimmen darin überein: „Mittelfristig wird die *Point-of-Care*-NMR-Diagnostik Einzug in die personalisierte Medizin halten. In zehn Jahren wird vielleicht bei vielen ein kleines NMR-Spektrometer auf dem heimischen Nachttisch stehen.“

Henrik Müller



Neue Produkte

ZENTRIFUGIEREN

Minizentrifuge

Name und Hersteller:
Centrifuge 5425 R von Eppendorf

Technik: Das Kühlsystem ist sofort startbereit mit einer Vorkühlzeit von acht Minuten (21°C auf 4°C). Die sechs verschiedenen Rotoren decken unterschiedliche Anwendungen ab – wie zum Beispiel DNA-/RNA- oder Proteinaufreinigung in 1,5- oder 2,0-mL-Gefäßen oder Spin Columns; das Pelletieren von Bakterien-, Hefe- und Zellkulturen in 5-mL-Gefäßen sowie Mikrovolumen-Protokolle wie Prä-/Post-PCR- und qPCR-Set-ups in 0,2-mL-Gefäßen, 8er-Streifen oder teilbaren 96-Well-Platten.



Vorteile: Der QuickLock-Verschluss des Rotordeckels sorgt für eine schnelle und ergonomische Handhabung – ebenso wie der Soft-Touch-Deckel, der sich mit nur einem Finger verschließen lässt.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 4180
www.eppendorf.com/
cool-in-tough-situations

VAKUUM

Schraubenpumpe

Name und Hersteller:
VACUU PURE 10C von Vacuubrand

Technik: Die Pumpe erreicht ein Vakuum von 10^{-3} mbar und hat ein Saugvermögen von 9 m³/h. Die spezielle Konstruktion mit zwei fliegend gelagerten Spindeln und einem magnetischen Getriebe ist vollständig ölfrei. Für die Arbeit mit aggressiven Gasen oder Dämpfen sind die medienberührten Materialien im Inneren der Vakuumpumpe durchgehend aus chemiebeständigen Kunststoffen gefertigt.

Vorteile: Die Pumpe ist die ideale Lösung für Prozesse, bei denen aggressive Gase oder Dämpfe gepumpt werden und zudem ein sauberes Vakuum benötigt wird.

Mehr Informationen:
Tel. +49 9342 808 5550
www.vacuubrand.com



SEQUENZIERUNG

Kapillar-Elektrophorese-System

Name und Hersteller:
Spectrum Compact von Promega

Technik: Das 4-Kapillaren-Elektrophorese-System für bis zu 6-Farben-Detektion ist für die flexible Analyse von bis zu 32 Proben geeignet. Es ist zudem kompatibel mit Kit-Systemen anderer Hersteller. Es ist mit sofort einsetzbaren Verbrauchsmaterialien befüllt.



Vorteile: Das Gerät ist kompakt, einfach zu handhaben und über eine intuitive Touchscreen-Oberfläche steuerbar. Es unterstützt Anwendungen wie Mikrosatelliteninstabilitätsanalyse, Analyse von Mischproben, forensische STR-Analysen oder Zelllinienauthentifizierung.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6227 6906 291
www.promega.de

ZELLKULTUR

Flüssigkeitspumpe

Name und Hersteller:
TopStream 400 safe in von Fastbiotec

Technik: Die Liquid-Pumpe wird einfach und schnell in der Seitenwand der Sicherheitswerkbank HeraSafe 2030i montiert und bleibt auch nach der Anwendung fest installiert. Die Sicherheit und der ausgewogene Luftstrom werden damit nicht beeinflusst. Das Pumpen-Modul aus Aluminium ist von außen und im Inneren der Pumpe mit einer Desinfektionslösung desinfizierbar. Optional ist die Desinfektion mit Wasserstoffperoxid möglich.

Vorteile: Die Pumpe kann mit jedem gewünschten Auffangbehälter kombiniert werden. Große Tanks und Flaschen werden von außen angeschlossen. Die Behälter können am Untergestell der Sicherheitswerkbank eingehängt werden.

Mehr Informationen:
Tel. +49 69 972048 40
www.fastbiotec.com



Ganz ohne Killertomaten

Von DNA bis hin zu (mehr oder minder) riskanten Freilandversuchen – dieses Lehrbuch schafft einen umfassenden Überblick über Pflanzengenetik und -gentechnik. Neu und aktuell ist der Buchabschnitt über moderne Methoden der Genom-Editierung.

Mit der Landwirtschaft wurde der Mensch sesshaft, schließlich musste er dem Essen nicht mehr hinterherlaufen. Eng damit verknüpft ist die Pflanzenzucht; durch gezielte Auswahl entstanden aus Wild-Getreide die heute gängigen Getreidearten und -sorten. Die haben mit den mickrigen Hälmschen und Körnern der ursprünglichen Arten nicht mehr viel gemein. Allein in den 100 Jahren bis 1987 hat sich der Ertrag von Winterweizen pro Hektar versechsfacht (Seite 8 im PDF). Dies lernt der interessierte Leser in der fünften Auflage des 2020 erschienenen Springer-Lehrbuchs „Gentechnik bei Pflanzen – Chancen und Risiken“. Erstmals seit der ersten Auflage aus dem Jahr 2000 ist Frank Kempken – Inhaber des Lehrstuhls für Botanische Genetik und Molekularbiologie an der Universität Kiel – alleiniger Autor; bisher leistete ihm seine Frau Renate Kempken als Co-Autorin auf dem Buchcover Gesellschaft.



Frank Kempken: **Gentechnik bei Pflanzen – Chancen und Risiken**. Springer Spektrum (2020), 5. Auflage
Sprache: Deutsch,
291 Seiten
Preis: 29,99 Euro (E-Book), 37,99 (Softcover)
(für die Rezension stand eine PDF-Ausgabe zur Verfügung)

Zu Beginn klärt der Autor über gen- und biotechn(olog)ische Methoden sowie die traditionelle Pflanzenzüchtung auf: „Im öffentlichen Sprachgebrauch ist häufig von natürlichen und konventionellen Nahrungsmitteln die Rede, die zum Beispiel den gentechnisch veränderten gegenübergestellt werden. Eine derartig strikte Trennung ist jedoch nicht korrekt, wenn man die Entwicklung unserer Kulturpflanzen betrachtet, die die heutigen Nahrungsgrundlagen bildet“ (Seite 1). Denn natürlich werden auch bei der klassischen Pflanzenzucht spontan Gene verändert, und das deutlich zufälliger als bei gerichteten molekularbiologischen Methoden.

Dennoch herrscht in Deutschland große Skepsis gegenüber Veränderungen des pflanzlichen Erbguts. 2018 hat der Europäische Gerichtshof entschieden, dass auch mittels Genom-Editierung veränderte Pflanzen gentechnisch veränderte Organismen (GVO) sind. Damit schmeißt der Gesetzgeber transgene und Genom-editierte Pflanzen in einen Topf. Das erschwert die Nutzung solcher Pflanzen in Europa ungemein und die Hürden für Freisetzungsversuche – also dem Anbau von GVOs – sind abschreckend hoch. 2012 fanden in Deutschland die letzten Freilandversuche statt.

Peinlicher Fauxpas

Die Krux: Weder optisch noch auf DNA-Basis lassen sich Genom-editierte von (traditionell) gezüchteten Pflanzen unterscheiden. Nach der kürzlich veröffentlichten, vielfach kritisierten Studie mit dem Titel „A Real-Time Quantitative PCR Method Specific for Detection and Quantification of the First Commercialized Genome-Edited Plant“ (Foods 9: 1245) stellten deshalb nicht nur die offiziellen Behörden klar, dass zwar eine Punktmutation nachgewiesen wurde (was experimentell jetzt auch nicht wirklich eine Glanzleistung ist), aber mitnichten klar ist, wie diese entstanden ist. Ironischerweise hatte das Forscherteam mittels qPCR in sogenanntem Cibus-Raps eine bekannte Spontanmutation nachgewiesen, und keine mittels Oligonukleotid-gesteuerter Mutagenese (ODM) erstellte.

Hätten die Autoren der Studie mal dieses Buch gelesen, dann wäre ihnen dieser wissenschaftliche Fauxpas nicht passiert. Denn „Gentechnik bei Pflanzen“ umreißt einmal (gefühl) alles: von den Basics der Genetik bis zu aktuellen Erkenntnissen der Genom-Editierung. Gera-

de am Anfang ist das wenig Pflanzen-spezifisch, denn es geht um DNA, PCR und Sequenzanalyse, um Promotoren, Transkription und Translation sowie spezielle Methoden wie Mutagenese-Verfahren sowie immunologische Protein-Nachweise wie ELISA oder Western Blot. Hier und da werden kleine Informationshäppchen eingearbeitet, die den Stoff anekdotisch aufbereiten; beispielsweise der historische Exkurs, wie Forscher zufällig die erste sequenzspezifische Endonuklease entdeckten. Das war der Grundstein für einen umfangreichen Katalog an Restriktionsenzymen, die auch heute noch in Laboren weltweit mehr oder weniger bereitwillig DNA zerschneiden.

Die hinteren zwei Drittel des Buchs sind „rein pflanzlich“. Es geht um Transformations-Methoden, Selektions- und Reporter-gensysteme. Neu ist der Buchabschnitt zur Genom-Editierung, in dem erwartungsgemäß CRISPR/Cas vorgestellt wird, aber auch das bereits oben erwähnte ODM oder Zinkfinger-Nukleasen. Das Kapitel „Nachweis von Genom-Edierungen“ (sic) sei den Autoren der Foods-Studie ans Herz gelegt: „Da derartige minimale Veränderungen in einer Pflanzenart zufällig auftreten können, kann man Genom-Edierungen als solche nicht von natürlichen Mutationen unterscheiden, selbst wenn man mittels Genom-Sequenzierung das komplette Erbgut einer Pflanze analysiert“, schreibt Kempken auf Seite 143. Warum man überhaupt Pflanzen(genome) verändert, erfährt der Leser auf den folgenden Seiten ebenso wie Hintergründe zur Freisetzung und kommerziellen Nutzung transgener Pflanzen und – das verrät ja bereits der Titel – die Risiken der pflanzlichen Gentechnik.

„Gentechnik bei Pflanzen“ ist ein Übersichtswork, eben ein Lehrbuch, geeignet sicherlich nicht nur für Studierende. Manch technischer Assistent, Doktorand oder Professor wird ebenso zu dem Buch greifen, um vielleicht noch einmal die Grundlagen nachzuschlagen. Dazu lädt auch die übersichtliche Struktur ein: Boxen fassen wissenswerte Informationen zusammen, puristische Abbildungen visualisieren die Inhalte anschaulich. Jedem Kapitelkomplex sind am Ende eine Zusammenfassung sowie weiterführende Literatur zur Seite gestellt. Durch die neuen Kapitel ist „Gentechnik bei Pflanzen“ zudem so aktuell wie bei einem Lehrbuch eben möglich.

Grid März

Große Versprechen

Epigenetik bietet uns die Chance, nicht nur unser Leben, sondern auch das unserer Nachkommen zu beeinflussen. Die Empfehlungen der Genetiker – gesunde Ernährung, wenig Stress und viel Bewegung – sind allerdings nichts Neues.

„Das Genom ist kein unabwendbares Schicksal“ – diese Aussage leitet das erste Kapitel von „Wir können unsere Gene steuern!“ der französischen Professorin für Neuroepigenetik Isabelle M. Mansuy ein und ist gleichzeitig eine Art Quintessenz des Sachbuchs. Nicht nur diese Überschrift, auch Buch- und Untertitel „Die Chancen der Epigenetik für ein gesundes und glückliches Leben“ dürften beim Leser große Erwartungen wecken. Zwar wissen wir inzwischen, dass „wir mehr sind als unsere Gene“, dass die Umwelt einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung unserer Eigenschaften ausüben kann und dass dies wohl überwiegend über epigenetische Mechanismen verläuft. Aber haben wir es wirklich in der Hand, diese epigenetischen Prozesse zu steuern?

Doch erst einmal zurück zum Buch: Die Autorin beginnt eher unvermittelt mit dem



Isabelle M. Mansuy mit Jean-Michel Gurret und Alix Lefief-Delcourt: **Wir können unsere Gene steuern! Die Chancen der Epigenetik für ein gesundes und glückliches Leben.** Berlin Verlag (2018)
Sprache: Deutsch,
240 Seiten
Preis: 22 Euro (gebunden), 19,99 (E-Book)

Wesen und den Auswirkungen der Epigenetik, während die Grundlagen der klassischen Genetik in den Anhang ausgelagert sind. Zwar vermeidet man so langatmige Erklärungen von komplizierten Prozessen der Genomorganisation und Genregulation, man versäumt jedoch auch, dem Leser ein stabiles Fundament mitzugeben, auf dessen Grundlage er sicher einordnen kann, was Epigenetik ist oder eben nicht. So wird diese dafür verantwortlich gemacht, dass sich verschiedene Zelltypen trotz dasselben Genoms phänotypisch nicht gleichen – die Bedeutung der differentiellen Genregulation, von Promotoren und Transkriptionsfaktoren wird dagegen im gesamten Buch nicht behandelt.

Ins Methylnkapital investieren

Interessant wird „Wir können unsere Gene steuern!“ vor allem durch die vielen vorgestellten, aktuellen Studienergebnisse, die verdeutlichen, wie verschiedene Umweltfaktoren das Epigenom konkret beeinflussen. Auf dieser Basis werden anschließend Empfehlungen zur Verbesserung des persönlichen Epigenoms ausgesprochen. Dieser ganzheitliche Ansatz spiegelt sich auch in der Wahl der beiden Koautoren wider: Jean-Michel Gurret beschäftigt sich als Verhaltenstherapeut unter anderem mit der Auflösung von Traumata und Alix Lefief-Delcourt hat sich als Journalistin auf die Themen Gesundheit und Wohlbefinden spezialisiert.

Nachdem die ersten beiden Buchkapitel also die Bedeutung der Epigenetik herausarbeiten und die Mechanismen der epigenetischen Übertragung erklären, widmet sich das dritte Kapitel einer gesunden Lebensweise, um das sogenannte „Methylnkapital“ zu verbessern. Denn nur, wenn dieses ausgeglichen sei, könne die Methylierung des Genoms fehlerfrei ablaufen. Nach einer kurzen Einführung in den sehr komplexen Methylstoffwechsel werden deshalb nach Manier eines Ernährungsratgebers Quellen für Methionin, Vitamine und Mineralstoffe aufgelistet. Zum Abschluss folgt eine Abhandlung anderer Faktoren mit Einfluss auf das Epigenom wie körperliche Betätigung oder der Einfluss von Traumata sowie ihrer Behandlung.

Auf den bereits erwähnten Anhang, der mit der Zusammenfassung genetischer Grundlagen am Ende seltsam deplatziert wirkt, fol-

gen ein kleines Wissensquiz mit Fragen und Antworten zum Buchinhalt, ein Glossar sowie ein Stichwort- sowie Literaturverzeichnis. Durchweg im Text unterbrechen ergänzende Informationen im eingerückten Satz den Lesefluss – hier wäre eine stärkere Absetzung durch Kästen oder eine farbliche Hinterlegung sinnvoll gewesen. Störend ist zum Teil auch die sperrige Sprache, die vermutlich auf die Übersetzung aus dem Französischen zurückzuführen ist.

Neue Erklärung, alte Tatsachen

Am problematischsten findet die Rezensentin jedoch, dass das Buch neben großen Erwartungen wohl auch großen Druck auf den Leser ausüben kann. Denn immer wieder wird betont, und anhand von Beobachtungen an Menschen oder Tierversuchen belegt, dass Einflüsse, die in der Großelterngeneration wirksam waren, unter bestimmten Umständen selbst noch bei den Enkeln gesundheitliche Einschränkungen und Verhaltensänderungen auslösen können. Wer das – wie wohl die meisten Laien – nicht richtig einordnen kann, wird möglicherweise mehr Angst vor den Auswirkungen seines eigenen Lebensstils bekommen als sich ermutigt zu fühlen, seine oder ihre Gene zu steuern.

Am Ende bleiben dann die Tipps für ein gesundes Leben, die wir alle kennen: eine gesunde Ernährung, wenig und vor allem keinen chronischen Stress, gute Beziehungen, Sport und möglichst wenig Schadstoffe. Eigentlich ist das banal. Andererseits vielleicht auch wieder genial, weil es uns zeigt, dass die Epigenetik keine „ganz neue Sache ist“, sondern stattdessen eine wissenschaftliche Erklärung für Zusammenhänge bietet, die wir schon lange kennen!

Larissa Tetsch

Online unter laborjournal.de/rubric/buch erwarten Sie nicht nur zwei weitere „Rund ums Gen“-Buchbesprechungen – „Blueprint“ von Nicholas Christakis und „Das Gen“ von Siddhartha Mukherjee –, sondern auch alle bisherigen LJ-Rezensionen zu Büchern, Spielen und mehr.

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

noch immer fallen wegen Corona viele Veranstaltungen aus oder werden verschoben. Verstärkt wurden und werden Kongresse und Workshops in den virtuellen Raum verlagert, Gleiches gilt für Fortbildungen und Kurse. Einige Anbieter haben sogar wieder den regulären Kursbetrieb in ihren Räumen aufgenommen. Trotzdem weisen wir darauf hin, dass außer den virtuellen Veranstaltungen alle im Service-Teil veröffentlichten Ankündigungen immer noch mit einem Fragezeichen versehen sind. Schauen Sie bitte sicherheits- halber auf der Webseite der Organisatoren oder auf unserer Webseite (www.laborjournal.de, Rubrik „Termine“) nach, ob die Veranstaltungen auch tatsächlich stattfinden – 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

21.10.–24.10. Online

EMBO | EMBL Symposium: Organoids – Modelling Organ Development & Disease in 3D Culture | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia

28.10. Hamburg

Omnilab-Messe: Lab-Supply Hamburg | Info: www.omnilab.de/messen-veranstaltungen.html

30.10. Frankfurt/M.

Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | Info: www.jobvector.de/karrieremesse

2.11.–4.11. Weimar

24th Meeting on Signal Transduction | Info: <https://sigtrans.de/meeting>

3.11.–4.11. Online/Neubiberg

Symposium & Workshop zum Ersatz von Fötalem Kälberserum (FKS) in Forschung und Entwicklung | Info: www.tierschutzbund.de/termine

4.11.–5.11. Online

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

16.11.–19.11. Online

EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology | Info: www.embl.de/training/events/2020

16.11.–19.11. Online

Virtual Medica 2020 | Info: www.medica.de

20.11. Düsseldorf

Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | Info: www.jobvector.de/karrieremesse

23.11.–25.11. Online

“Signalling across Scales” – 1st International Symposium of the Centre for Integrative Biological Signalling Studies (CIBSS) | Info: www.signallingacrosscales.com/home

27.11.–28.11. Online

EMBL Conference: 22nd EMBL PhD Symposium | Info: <http://phdsymposium.embl.org>

24.12.–25.12. Wien (AT) / Online

14. International Conference on Computational Cell Biology (ICCCB 2020) | Info: <https://waset.org/computational-cell-biology-conference-in-december-2020-in-vienna>

2021

18.1.–20.1. Berlin

GlycoBioTec 2021 – 3rd International GlycoBioTec Symposium | Info: www.mpi-magdeburg.mpg.de/events/24581/2311

26.1.–28.1. Frankfurt/M.

Conference on Advances in Chemical Biology | Info: <https://dechema.de>

1.2.–4.2. Online

5th HBP Student Conference on Interdisciplinary Brain Research | Info: www.humanbrainproject.eu

15.2.–19.2. Wien (AT)

5th International Congress on Invertebrate Morphology (ICIM 5) | Info: <https://icim5-2020.univie.ac.at>

24.2.–26.2. Heidelberg

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

1.3.–4.3. Bonn

6th German Pharm-Tox Summit – Jahrestagung 2021 der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) | Info: www.dgpt-online.de

2.3.–5.3. Heidelberg

EMBO | EMBL Symposium: Life at the Periphery – Mechanobiology of the Cell Surface | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021

4.3. München

Job Vector Career Day – Karrieremesse für Ingenieure, Informatiker, Mediziner und Naturwissenschaftler | Info: www.jobvector.de/karrieremesse

4.3.–6.3. Hannover

Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen | Info: www.dpg-akbont-kongress-2021.de

10.3.–13.3. Heidelberg

EMBO | EMBL Symposium: Friend or Foe – Transcription and RNA Meet DNA Replication and Repair | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-02/

17.3.–19.3. Köln

Spring Meeting 2021/3rd Cologne Aging Conference „From Mechanisms to Disease“ | Info: <https://spring-meeting2021.uni-koeln.de>

18.3.–19.3. Online

Jahrestagung 2021 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) | Info: <https://vaam.de/aktivitaeten/jahrestagung>

17.3.–20.3. Online

EMBO | EMBL Symposium: Synthetic Morphogenesis – From Gene Circuits to Tissue Architecture | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia

24.3.–26.3. Online

EMBL Conference: Visualizing Biological Data (VIZBI 2021) | Info: www.embl.de/training/events/2021

24.3.–26.3. Online

14th International Symposium on Ticks and Tick-borne Diseases | Info: www.ittbd-symposium.com

24.3.–27.3. Göttingen

Göttinger Tagung der Neurowissenschaftlichen Gesellschaft 2021 | Info: <https://nwg-info.de/de/meetings/jahrestagung>

25.3.–27.3. Mosbach/Baden
72nd Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

29.3.–30.3. Aachen
10th International Meeting of the Stem Cell Network North Rhine-Westphalia | Info: www.congress.stemcells.nrw.de

6.4.–10.4. Sölden (AT)
22nd International Neuroscience Winter Conference | Info: www.winterneuroscience.org/2020

8.4.–10.4. München
3rd International Conference on Lymphocyte Engineering | Info: <https://lymphocyte.kenes.com>

14.4.–18.4. Ascona (CH)
Conference on Constraints on Species' Ranges and Niche Evolution | Info: <https://duw.unibas.ch/de/csf-2020>

21.4.–23.4. Heidelberg
EMBL-Wellcome Genome Campus Conference: Proteomics in Cell Biology and Disease Mechanisms | Info: www.embl.de/training/events/2021/PRO21-02

27.4.–29.4. Frankfurt/M.
Trends in Metabolomics (Dechema Meeting) | Info: <https://dechema.de/Metabolomics2021.html>

28.4. Heidelberg
CONTACT 2021 – 20th Life Science Job Fair | Info: www.biocontact.info/contact2020

1.5.–7.5. Les Diablerets (CH)
Cilia, Mucus and Mucociliary Interactions – Gordon Research Seminar and Conference | Info: www.grc.org/cilia-mucus-and-mucociliary-interactions-conference/2021

4.5.–6.5. Hannover
Labvolution 2021 – Die ganze Welt des Labors | Info: www.labvolution.de

5.5.–7.5. Freiburg
3D Cell Culture Conference 2021: Models, Applications and Translation | Info: <https://dechema.de/3DCC2021.html>

5.5.–8.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: The Identity and Evolution of Cell Types | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-05

6.5.–7.5. Halle (Saale)
IPB Plant Biochemistry Symposium on Plant Cell Walls | Info: <https://events.ipb-halle.de/event/60>

8.5.–12.5. Hamburg
40th Blankenese Conference – Evolutionary Medicine | Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences

8.5.–14.5. Les Diablerets (CH)
Dendrites: Molecules, Structure and Function – Gordon Research Seminar and Conference | Info: www.grc.org/dendrites-molecules-structure-and-function-conference/2021

11.5. Marburg
Synmikro Symposium on Antibiotics, Drugs and Rock'n'Roll: Natural Products and Synthetic Biology | Info: <https://synmikro.com/news/events/natural-products-and-synthetic-biology.html>

11.5.–14.5. Wien (AT)
12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology | Info: www.worldmeeting.org

17.5.–18.5. Mainz
Neuro4D Conference 2021: Drug Discovery for Proteopathic Neurodegenerative Diseases – New Disease Models, Latest Technologies and Innovative Targets | Info: www.neuro4d.com

17.5.–20.5. Heidelberg
EMBL Conference: Chromatin and Epigenetics | Info: www.embl.de/training/events/2021/CHR21-01

22.5.–28.5. Les Diablerets (CH)
Modulation of Neural Circuits and Behavior – Gordon Research Seminar and Conference | Info: www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2021

25.5.–27.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XVII – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.de/training/events/2021/BMP21-01

Workshops

2020

25.10.–30.10. Ettal
Spring School on Immunology 2020 | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-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.–30.10. Online
EMBL Workshop: Neuroepigenetics – From Cells to Behaviour and Disease | Info: www.embl.de/training/events/2020/NEG20-01

23.11.–25.11. Reisenburg/Ulm
5th AEK Autumn School: Replication Stress in Cancer | Info: www.aek-conferences.org/autumnschool2020

6.12.–8.12. Online
EMBO Workshop: In situ Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling | Info: www.embl.de/training/events/2020/ISS20-01

2021

28.2.–5.3. Ettal
Spring School on Immunology 2021 | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

28.4.–30.4. Heidelberg
EMBL Workshop: The Epitranscriptome | Info: www.embl.de/training

19.5.–22.5. Wien (AT)
EMBL Workshop: Awakening of the Genome – The Maternal-to-zygotic Transition | Info: www.embo.org

20.5. Frankfurt/M.
Workshop Channeling – An Engineering Tool in Biotechnology? | Info: <https://dechema.de>



Symposium und Workshop

Ersatz von Fötalem Kälberserum (FKS) in Forschung und Entwicklung

Symposium:

- ▶ 03.11.2020
- ▶ Online-Veranstaltung

Workshop:

- ▶ 04.11.2020
- ▶ Akademie für Tierschutz, Zellkulturlabor, Neubiberg

Anmeldung & Informationen:

- ▶ www.tierschutzbund.de/termine

Veranstaltet von:

- ▶ Deutscher Tierschutzbund e. V.
- ▶ cellasys GmbH

Unterstützt durch:

- ▶ Renate Benthlin-Stiftung für Nutztierschutz

cellasys
 your partner in microphysiometry

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

1.11.–28.2. Online
Springer Campus: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

1.11.–31.1. Online
Springer Campus: Biochemie für Chemiker | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

9.11. Augsburg
Springer Campus: LC-MS Kopplung & deren Anwendungen | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

10.11. Augsburg
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) in LC-MS | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

11.11. Augsburg
Springer Campus: HILIC, SFC und weitere polare Trenntechniken | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

16.11.–30.11. Online
Springer Campus: Design of Experiment (DoE) in LC-MS | Info: www.springer.com/gp/springer-campus

IMMUNOLOGIE

9.11.–10.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie | Info: www.lab-academy.de

MIKROBIOLOGIE

11.11.–12.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

19.11.–20.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobielle Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de

23.11.–26.11. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Spezielle klinische Mikrobiologie mit exemplarischer Befundinterpretation | Info: <https://diw-mta.de>

MIKROBIOLOGIE

24.11.–25.11. Berlin
Klinkner-Seminar: Mikrobiologie und Hygiene | Info: www.klinkner.de

24.11. Berlin
Klinkner-Seminar: Mikrobiologie und Hygiene – Grundlagen der Mikrobiologie | Info: www.klinkner.de

IN SILICO

2.11.–5.11. Berlin
EcSeq-Kurs: DNA Methylation Data Analysis Workshop | Info: www.ecseq.com/workshops/ngs-data-analysis-courses

16.11.–16.6. Frankfurt/M.
Dechema-Weiterbildung: Explorative Datenanalyse | Info: <https://dechema-dfi.de/EDA.html>

KARRIERE

3.11. Mannheim
DHV-Seminar: Antragstellung für EU-Forschungsprojekte | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

3.11. Bonn
DHV-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur | Info: www.dhvseminare.de

5.11. Bonn
DHV-Seminar: Drittmittelwerbung und -verwaltung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

9.11. Mannheim
DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de

17.11. Berlin
DHV-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

19.11. Bonn
DHV-Seminar: Wissenschaftszeitvertragsgesetz und TV-L | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

23.11.–24.11. Online
DHV-Live-Online-Seminar: Social Media in der Wissenschaftskommunikation | Info: www.dhvseminare.de

KARRIERE

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

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

LABOR-MANAGEMENT

6.11. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Weiterbildungstag Labor 4.0 für Technische Angestellte und Laboranten/innen | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

10.11.–13.11. Leimen
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <http://lab-management.embo.org/dates/ell-gl-2020>

10.11. Bonn
DHV-Seminar: Projektmanagement an der Hochschule | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

MOLEKULARBIOLOGIE

9.11.–20.11. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Fachkraft für Molekularbiologie (TÜV-Zertifikat) | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

PCR

17.11. Mannheim
Klinkner-Seminar: Quantitative PCR (qPCR) – Grundlagen, Durchführung, Interpretation und Troubleshooting | Info: www.klinkner.de

ZELLEN UND GEWEBE

13.11. Online
Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentransfer | Info: www.lab-academy.de

16.11.–18.11. München
Lab-Academy-Grundkurs: Assays in der Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

2.11.–4.11. Freising
Klinkner-Seminar: Messunsicherheit & Validierung | Info: www.klinkner.de

2.11. Freising
Klinkner-Seminar: Messunsicherheit und Validierung – Statistische Grundlagen | Info: www.klinkner.de

3.11. Freising
Klinkner-Seminar: Messunsicherheit und Validierung – Ermittlung von Messunsicherheiten | Info: www.klinkner.de

4.11.–4.11. Freising
Klinkner-Seminar: Messunsicherheit und Validierung – Praktische Anwendung | Info: www.klinkner.de

13.11.–14.11. Online
DIW-MTA-Weiterbildung: Zeit- und Selbstmanagement | Info: <https://diw-mta.de>

13.11.–15.11. Dortmund
DIW-MTA-Weiterbildung: Hygienemanagement – Grundlagen | Info: <https://diw-mta.de>

24.11. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Protecting your Innovation – Intellectual Property and Regulatory Exclusivity in Biotech and Pharma | Info: www.glaesernes-labor-akademie.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:

LJ-Verlag, Merzhauser Str. 177, 79100 Freiburg, E-Mail: verlag@laborjournal.de

Stellenanzeigen

Am **Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie** der Medizinischen Fakultät der **Universität des Saarlandes** in Homburg, wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt für die Beschäftigungsdauer von 3 Jahren

eine Wissenschaftliche Mitarbeiterin/ ein Wissenschaftlicher Mitarbeiter (m/w/d)

mit Abschluss in Pharmazie oder in einem verwandten Studiengang zur Durchführung einer Dissertationsarbeit (zum Dr. rer. nat.) zum Thema „Pharmakologische Beeinflussbarkeit der zellulären Ca^{2+} -Homöostase“ gesucht.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte an Herrn Dr. Andreas Beck (andreas.beck@uks.eu), Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universität des Saarlandes, Campus Homburg, UKS Gebäude 46, 66421 Homburg.

Homburg mit seinem Universitätsklinikum liegt im Grünen, bietet hohen Freizeitwert und Gelegenheit, sich total auf eine erfolgreiche Promotionsarbeit zu konzentrieren: Hier ist der Euro noch 2 Euro wert!

Am **Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie** der Medizinischen Fakultät der **Universität des Saarlandes** in Homburg, wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt

eine biologisch-technische Assistentin / ein biologisch-technischer Assistent (BTA)

gesucht.

Ihre Aufgaben sind u.a.:

- FACS-Analysen
- Herstellung von Lenti- und Adenoviren
- Tierexperimentelles Arbeiten
- Zellkultur: Primärzellen und Zelllinien/S1/S2
- Labororganisation und Anleitung von Studierenden
- Molekularbiologische und proteinbiochemische Methoden (z.B. Western blot, ELISA)

Idealerweise haben Sie Ihre Ausbildung zur/zum BTA abgeschlossen. Mitarbeiter/innen mit einer anderweitigen Ausbildung (z.B. MTA oder CTA) müssen Fortbildungen im Bereich molekularbiologischer und proteinbiochemischer Methoden sowie Zellkultur nachweisen können. Weiterhin von Vorteil ist eine Weiterbildung in experimentellem Arbeiten mit Nagern, Erfahrung mit (immun)histochemischen Methoden und praktische Erfahrung in der Labororganisation.

Die Stelle erfordert Englisch, fließend in Wort und Schrift.

Ihre Bewerbung richten Sie bitte per eMail an Frau Daniela Yildiz (daniela.yildiz@uks.eu), ZHMB-Gruppe Molekulare Pharmakologie, Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Gebäude 46, Universität des Saarlandes, Campus Homburg

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 11-2020 (erscheint am 11.11.2020) **28.10.2020**

Ausgabe 12-2020 (erscheint am 10.12.2020) **26.11.2020**

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (<https://www.laborjournal.de/stellen>) 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.

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:
November 30, 2020

Next deadline:
May, 2021

- > Epigenetics
- > Neurobiology
- > Quantitative biology

www.fmi.ch

Affiliated with the University of Basel

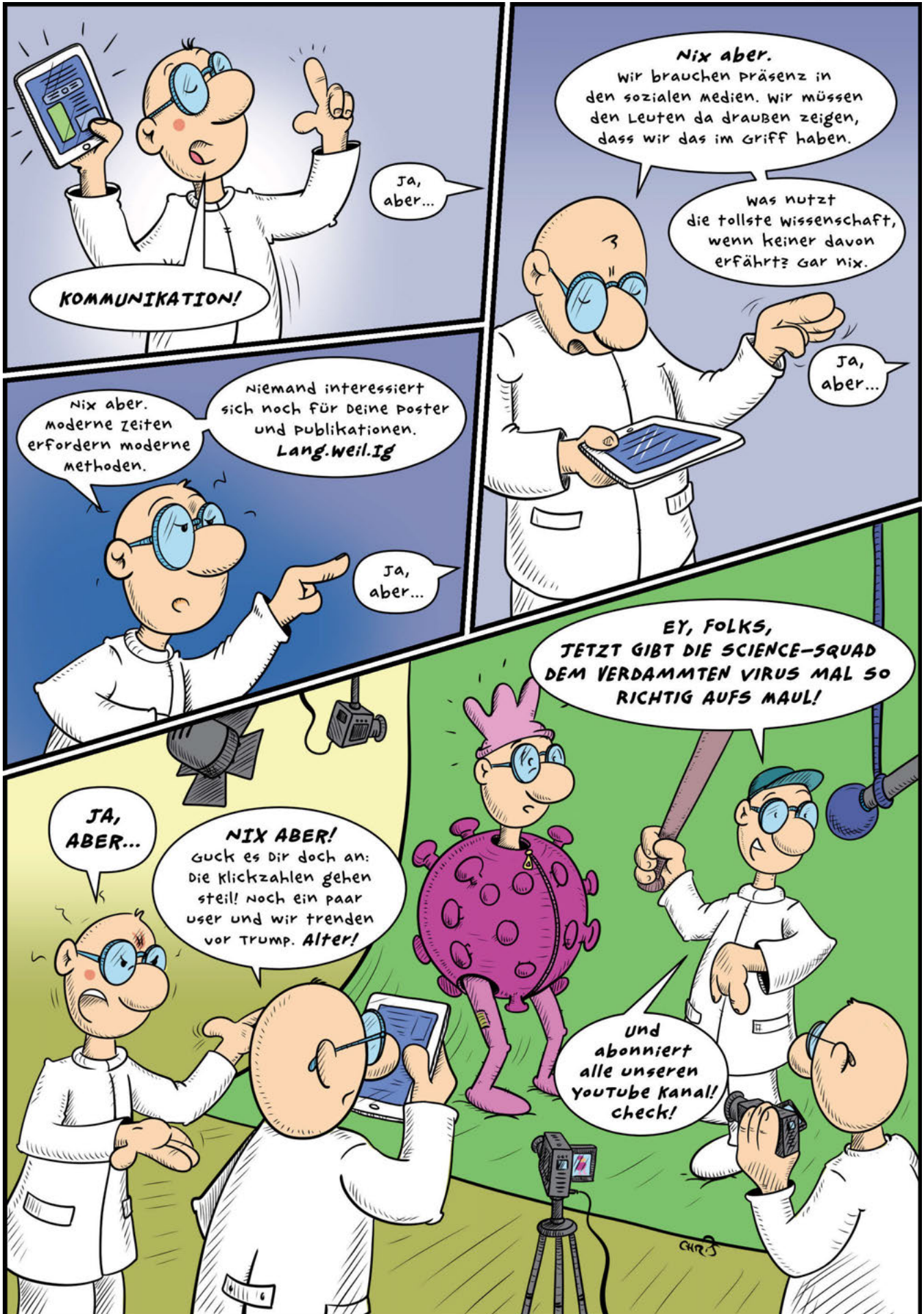
Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research

Die Junge Akademie sucht 10 Mitglieder

Im kommenden Jahr wählt die Junge Akademie zehn neue Mitglieder.

Bis zum 16. November 2020 bewerben unter zuzahl.diejungeakademie.de

Die Junge Akademie



30% geschenkt.

Und ...



... das ist noch
nicht alles!

Bis zu **30%** geschenkt*
und wir legen eine
Körperanalyse Waage noch dazu.

Und so geht's: Bestellen Sie bis
zum 30. November 2020 eine
Laborwaage. Schicken Sie uns eine
Mail mit Ihrer Rechnungsnummer
an gewinnen@carlroth.de und
nehmen Sie so automatisch an
unserer Verlosung teil.

carlroth.de



More for less
für Ihr Labor.



* auf ausgewählte Produkte unter www.carlroth.de/blog/30geschenkt

The heart of the matter

NEBNext® Ultra™ II DNA & RNA Library Prep

Die NEBNext Ultra II Kits für die Illumina Plattformen sind das Herzstück Ihrer NGS Library Preparation: mit den speziell formulierten Mastermixen und vereinfachten Arbeitsabläufen erstellen Sie selbst aus geringstem Input-Material und in kürzester „Hands-on“ Zeit exzellente und komplexe Libraries.

Der NEBNext Ultra II DNA Workflow ist dabei der Kern – leicht skalierbar und bereits für diverse Roboter-Plattformen automatisiert.

Diesen zentralen Workflow finden Sie auch in weiteren NEBNext Lösungen wieder: z.B. im Fragmentation System, in RNA-seq, Single Cell/Low Input RNA-seq oder in den NEBNext EM-seq Kits für Bisulfit-freie Epigenetikanalysen. Oder Sie kombinieren ihn einfach mit den entsprechenden NEBNext Modulen.

Besser und einfacher kann Library Prep nicht sein!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/ultra2

NEBNext® Ultra™ II DNA Library Prep Kit for Illumina®:
Ein zentraler Workflow für eine Vielzahl an Applikationen.

ULTRA II DNA WORKFLOW:



Kompletter Workflow



- < 15 Minuten „Hands on“ Zeit
- nur 2:30 bis 3:00 Stunden gesamt

- wird eingesetzt für Whole Genome, Standard & Low Input, Exome Capture, ChIP-seq, Nice-Seq, Cut&Run-Seq, FFPE-Material, cfDNA ...

EBENFALLS DAS HERZSTÜCK IN:

Enzymatic Methyl-Seq ohne Bisulfit-Conversion

Directional & non-directional RNA-seq

Enzymatic DNA Fragmentation System

Single Cell/Low Input RNA Library Prep

