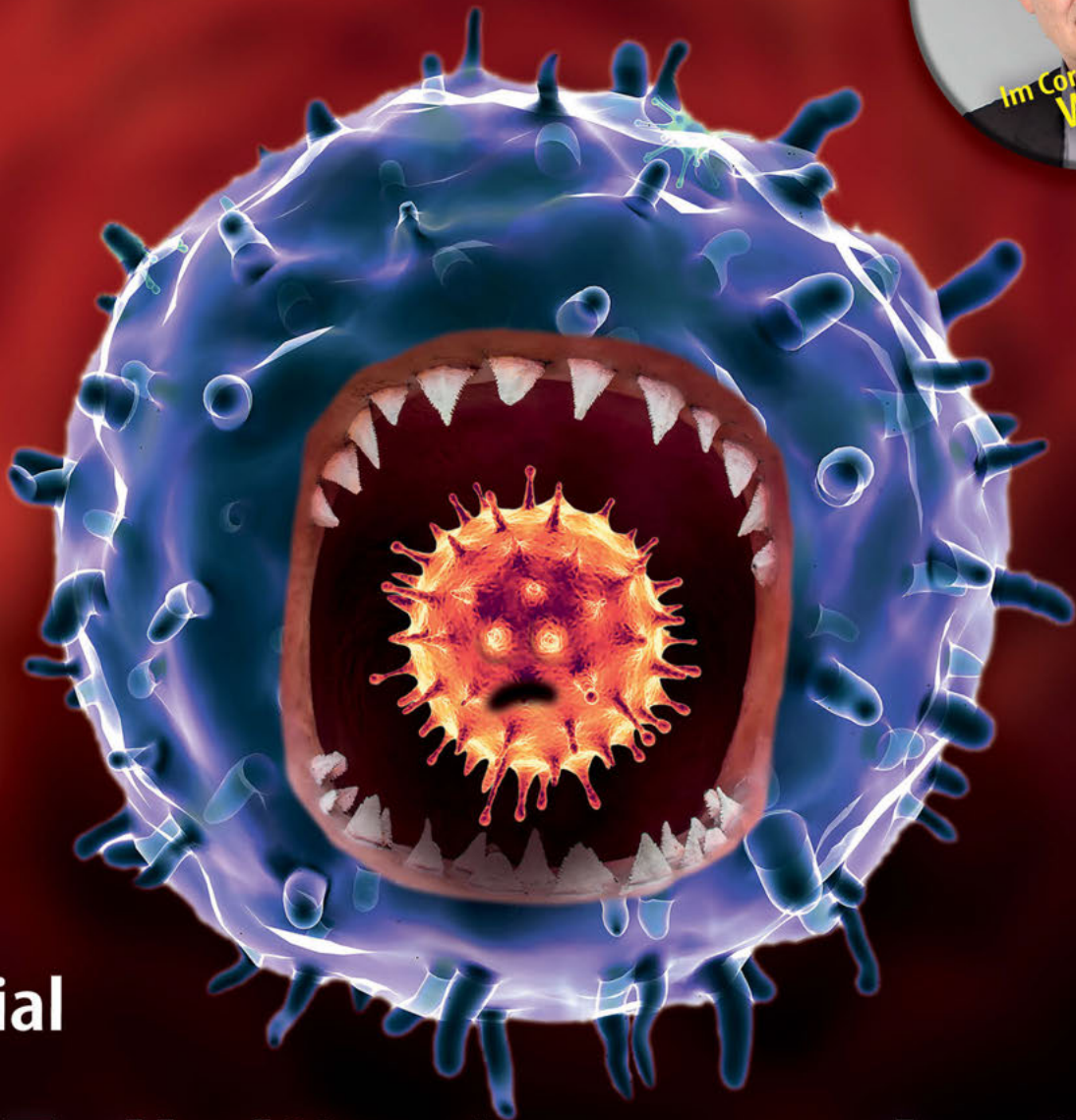


LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin und Biowissenschaften 5/2021



Special

Zelluläre Immunologie

SARS-COV-2

Bekannte Mutationen
schneller aufspüren

KREBS

Die Telomer-Tricks
von Tumorzellen

UNTER VERDACHT

Publikationskonto
aufpoliert?



MIKROLITER- ZENTRIFUGEN

Große Trennkraft für kleine Teilchen

- Höchste Drehzahl von 31.514 RCF in 26 Sekunden.
- Höchster Durchsatz von 60 x 2 ml oder 6 x 50 ml.
- 7 Rotoren und umfangreiches Zubehör für vielfältige Applikationen.

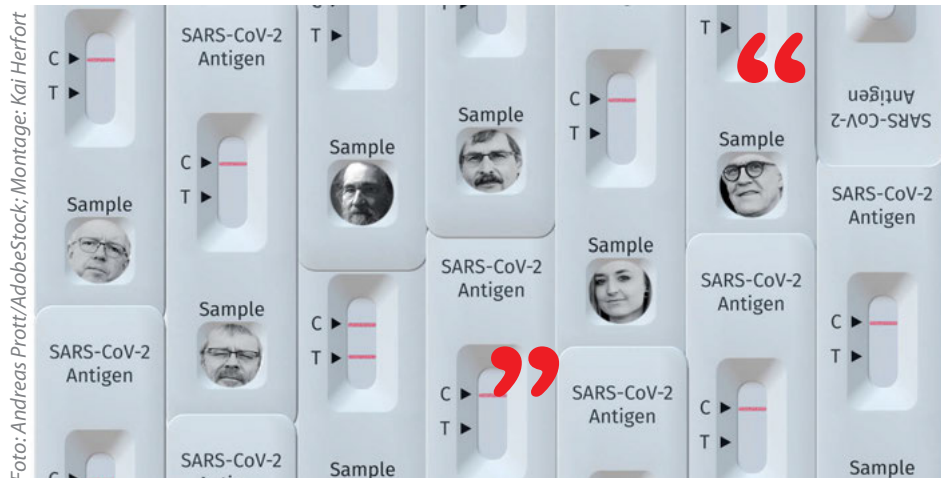


Foto: Andreas Protti/AdobeStock; Montage: Kai Herfort

Für die meisten von uns äußerte sich die Corona-Pandemie bisher vor allem in Maskentragen im Supermarkt, Abstand halten und Kontakte vermeiden. Dazu jeden Tag die neuen Zahlen. Und abends der Lauterbach bei Lanz. Aber je länger sie dauert, die Seuche, desto häufiger werden wir Handelnde – und die Wahrscheinlichkeit steigt, zu Betroffenen zu werden.

Wir zum Beispiel hier in der Redaktion: Wir kaufen und verwenden Selbsttests, wir organisieren uns einen Termin im lokalen Testzentrum – und wir bemühen uns um einen Impftermin mit AstraZeneca. „Du weißt, dass du alt geworden bist, wenn du einen Impftermin bekommst.“ Endlich bewegt sich also etwas. Du kannst selber etwas tun.

Schon Mitte März kamen die ersten Selbsttests in unsere Redaktion. Seither popeln wir uns alle zwei bis drei Tage selbsttätig und völlig ungehemmt in der Nase. „Ich bin negativ!“, ruft's dann irgendwann aus einer Ecke des Büros. „Ich auch!“, schallt's aus der anderen Ecke zurück. Solchermaßen kollektiv beruhigt setzen wir die Masken ab und beginnen – jetzt endlich ausreichend mit Sauerstoff versorgt – zu arbeiten. Die Luftfilter zwischen unseren Schreibtischen säuseln leise, die Tastaturen klappern. Ab und zu reinigt sich die Kaffeemaschine gurgelnd und pumpend selbst, ansonsten herrscht kreatives Schweigen.

Neulich dann der Schock: „Ich bin positiv!“ Verdammte! Schnell setzen alle die Maske wieder auf. „Warst du auf einer Corona-Party, oder was?“ – „Quatsch, ich war die letzten Tage nur zuhause. Und natürlich hier. Aber vor allem bin ich doch geimpft!“ Betretene Gesichter. „Teste dich nochmal!“ Lange zwanzig Minuten vergingen beim Warten auf das Ergebnis. In dieser Zeit konnte man in den Reporterköpfen das Entstehen neuer Axonverbindungen beim Ausmalen verschiedener Szenarien förmlich hören. Ab in die Quarantäne? Wie kriegen wir dann die aktuelle Ausgabe hin? Was ist mit der Familie, dem Partner, der Partnerin, deren Kollegen? Wen habe ich in den letzten Tagen getroffen?

„Der ist auch wieder positiv. Ich gehe jetzt mal wohl besser zum Arzt und lasse einen

PCR-Test machen.“ Allgemeine Zustimmung. Unsere Laune war aber schlechter als mies.

Abends haben dann alle schon mal ihre Familien auf mögliche Folgen vorbereitet, und am nächsten Tag war Home-Office natürlich *the place to be*.

Am Nachmittag kam endlich der Rundruf: Der PCR-Test war negativ. Aufatmen, weiterarbeiten. Entwarnung verbreiten. Was bleibt, sind Zweifel an der Zuverlässigkeit der Selbsttests. Skurril: Der Arzt mit dem PCR-Test meinte, es käme hin und wieder vor, dass er Patienten mit positivem Schnelltest habe, die zuvor Orangensaft getrunken hätten – der PCR-Test sei dann aber negativ. Und tatsächlich hatte auch unser Kollege – eigentlich sehr löblich – eine Orange gefrühstückt. Wahrscheinlich die letzte dieses Winters.

Aber wie kommt der Orangensaft in die Nasenschleimhaut? Die Nase isst mit? Statistisch gesichert sind solche Beobachtungen natürlich nicht. Allgemeines Rätselraten in der Redaktion.

Völlig unbehelligt von Fragen und Zweifeln sind dagegen unsere neuen Büro-Nachbarn. 25 Osteopathen sind zu einer dreitägigen Fortbildung zusammengekommen und sitzen den lieben langen Tag gemeinsam in nur einem 40-Quadratmeter-Raum. Die meisten ohne Masken. Diese wären wohl auch eher sinnlos in dem aerosolgeschwängerten Seminarraum. Wahrscheinlich wischen sie die Viren sowieso einfach weg. Es heißt ja schließlich *Manuelle Therapie*.

Würde er heute noch leben, wäre Ilja Iljitsch Metschnikow für unsere Esoterik-Nachbarn wahrscheinlich der Leibhaftige. Er entwickelte die sogenannte *Optimistische Philosophie*, die der Menschheit eine rosige Zukunft voraussagte – und das allein durch die Errungenschaften der Naturwissenschaften und der Medizin. Altern, Krankheit, Sexualität und Tod seien „Disharmonien“, die man mit Operationen, Impfungen und besserer

Ernährung in den Griff bekommen könnte. Nun, das war Ende des 19. Jahrhunderts – und zumindest das mit dem Sex sieht man heute eher anders. Aber wieso taucht Metschnikow überhaupt hier auf? Nun, er hat als Erster die zelluläre Immunabwehr beobachtet und beschrieben. Er sah – zunächst in Seeigeln – dass es Zellen gab, die sich aufmachen, um eingedrungene Fremdkörper abzubauen. Er nannte sie Makrophagen, und so heißen sie noch immer.

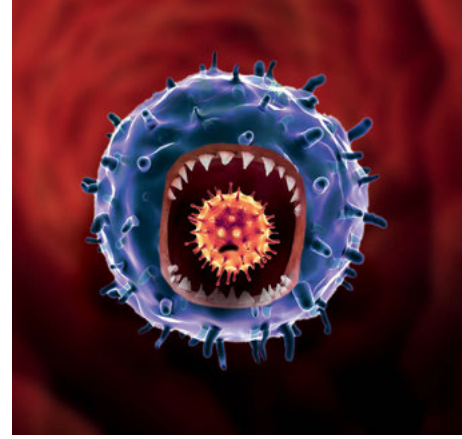
Und da haben wir doch jetzt einigermaßen elegant den Bogen, beginnend bei unserem Abenteuer im Corona-Land, über unsere Esoterik-Nachbarn bis hin zur *zellulären Immunologie* gespannt. Letztere wiederum ist Schwerpunktthema in dem Heft, das Sie gerade in Ihren Händen halten und dessen Lektüre Ihnen hiermit sehr ans Herz gelegt sei.

Zum Abschluss aber noch eine Metschnikow-Anekdote: Er reiste zum Beginn seines Zoologie-Studiums aus dem russischen Kai-

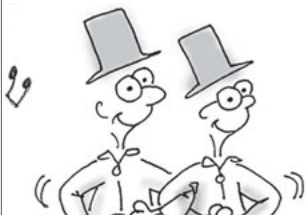


Foto: Svenni/AdobeStock

serreich nach Würzburg, um dort festzustellen, dass er einen ganzen Monat zu früh dran war. Das Semester hatte noch gar nicht begonnen. Enttäuscht reiste er wieder ab und schrieb sich stattdessen an der Universität Charkow ein, wo er zwei Jahre später promoviert wurde. Regelstudienzeit? Damals kein Thema. Online-Seminare aber auch nicht. Zum Forschen kam er dann später doch nach Deutschland. 1908 bekam er den Nobelpreis.



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Maus-Affe“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: Inkubiert / Instituts-Umbenennung
- 10 Frisch gefördert: DFG-Forschungsgruppen und -Schwerpunktprogramme / BMBF-Förderung für forschende Ärzte
- 11 Frisch gepreist: HFSP-Förderpreis / Léopold-Griffuel-Preis / Otto-Warburg-Medaille

HINTERGRUND



- 12 Publikationskonto aufgepoliert? Publikationsverhalten eines Dortmunder Toxikologen geprüft.
- 16 Im Corona-Gespräch: Sportmediziner Wilhelm Bloch (Köln) über das Long-COVID-Syndrom

SERIEN

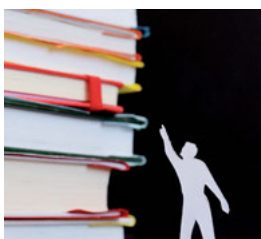


- 21 Erlebnisse einer TA (144): Neues vom Thermoblock
- 22 Wissenschaftsnarr (38): Politikberatung, bis der Elefant mit dem Rüssel wackelt!
- 47 Wirkstoff des Monats (16): Avatrombopag

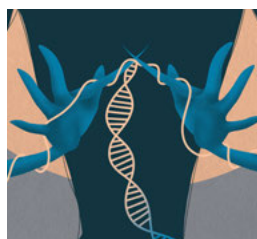
JOURNAL CLUB



- 25 Schöne Biologie: Flüchtige Dogmen
- 26 Journal Club kompakt
- 27 Stichwort des Monats: Synonyme Mutation
- 28 Krebsforschung in Heidelberg: Die Telomer-Tricks von Tumorzellen
- 30 Bioinformatik in Düsseldorf: Das Giga-Genomprojekt



Dass man als Chief Editor mit den Mitarbeitern seiner Gruppe auch im „eigenen“ Fachblatt veröffentlicht, ist nicht verwerflich. Nimmt dies jedoch überhand, kann schnell der Verdacht aufkommen, dass man das Amt zum Aufpolieren des eigenen Publikationskontos ausnutzt. Ein Fallbeispiel ab Seite 12.



Wenn Telomere nach mehreren Zellteilungen zu kurz sind, kann sich die Zelle nicht mehr teilen – was Krebszellen überhaupt nicht in den Kram passt. Einige Tumorarten verfügen jedoch über Methoden, um diesen Kontrollpunkt geschickt auszuhebeln. Seite 28

” Unser Titelthema: Special – Zelluläre Immunologie

Manchmal schlägt unser Immunsystem über die Stränge. Die meiste Zeit macht es aber einen hervorragenden Job, was auch bei COVID-19 zu einem milden Verlauf führen kann. Dennoch greifen Wissenschaftler den Immunzellen gerne unter die Arme, wie Evelyn Ullrich vom Universitätsklinikum Frankfurt/Main anhand der CAR-Technologie im Interview verrät. Andere wie die Firma ActiTrex aus Mainz versuchen, mit regulatorischen T-Zellen Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen zu minimieren. **Mehr ab Seite 32.**

SPECIAL



Zelluläre Immunologie

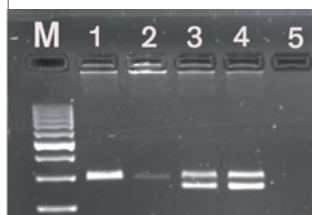
- 32 Mild oder schwer? Was den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung bestimmt
- 36 Falscher Alarm: Wenn das Immunsystem über die Stränge schlägt
- 40 Im Gespräch: Evelyn Ullrich (Frankfurt/Main) über den aktuellen Stand der CAR-Technologie
- 44 Firmenporträt: ActiTrex (Mainz)

WIRTSCHAFT



- 46 Wirtschaft-News
- 48 Gemeinsam größer: Gegen Preissteigerungen bei Versorgungspässen von Labor-Verbrauchsmaterialien
- 52 Produktübersicht: Verbrauchsmaterial für die PCR
- 65 Neue Produkte

METHODEN



- 62 SARS-CoV-2-Methoden: Varianten-Detektion mit SNUPE
- 64 Tipps und Tricks: Der SuperBuffer

SONSTIGES

- 25 Impressum
- 51 Preisrätsel: Der Aggressionsdämpfer
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

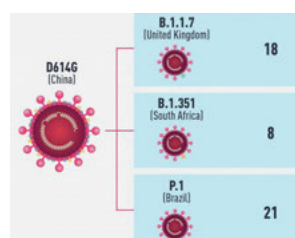
BUCH ET AL.



- 66 Mund auf, Wissenschaft raus *Die souveräne Expertin* von Volker Hahn
- 67 Nuancen der Urzeit *Die Geschichte des Lebens* von Neil Shubin

SERVICE

- 68 Kongresse
- 70 Fortbildungen
- 72 Stellenmarkt



Die Sequenzierung von SARS-CoV-2 ist der sicherste Weg zur Detektion von Varianten – leider ist er aber nicht der schnellste. Bekannte Mutationen kann man mit der Single-Nucleotide-Primer-Extension-Technik wesentlich einfacher und schneller aufspüren. **Seite 62**

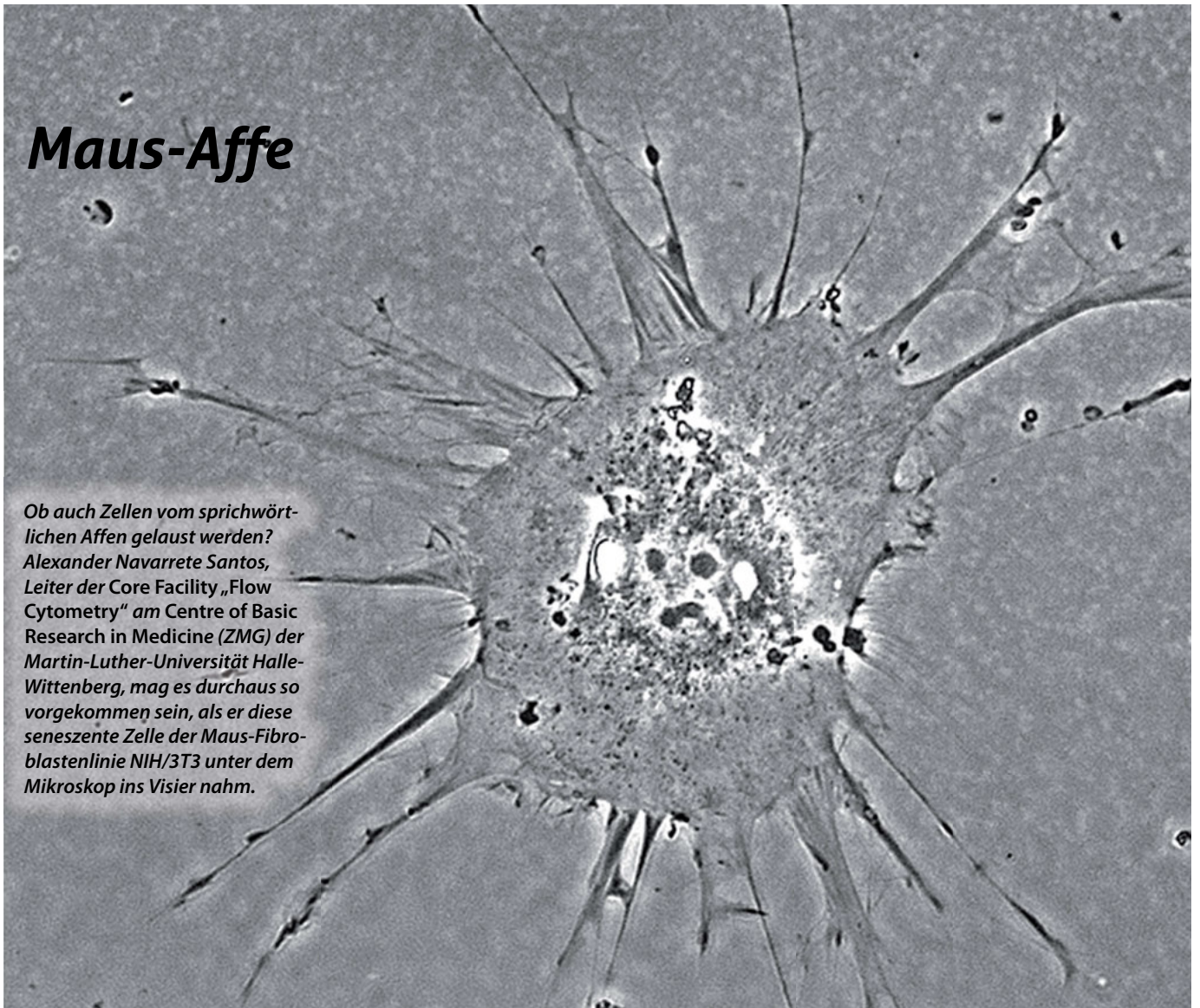
 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Maus-Affe

Ob auch Zellen vom sprichwörtlichen Affen gelaust werden? Alexander Navarrete Santos, Leiter der Core Facility „Flow Cytometry“ am Centre of Basic Research in Medicine (ZMG) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, mag es durchaus so vorgekommen sein, als er diese seneszente Zelle der Maus-Fibroblastenlinie NIH/3T3 unter dem Mikroskop ins Visier nahm.



Forscher Ernst

von Rafael Florés

... NACHDEM DIE BEIDEN AUSGERECHNET HATTEN, WIE VIEL KOHLE SIE BEI DEN PREISEN FÜR EINEN CORONA-PCR-TEST INZWISCHEN MIT IHREN TÄGLICHEN PCRS IM LABOR VERDIENT HÄTTEN, KONNTEN SIE EINFACH NICHT ANDERS ALS ...

THERE'S NO BUSINESS LIKE PCR BUSINESS, LIKE NO BUSINESS I KNOW...



EVERYTHING ABOUT IT IS APPEALING...



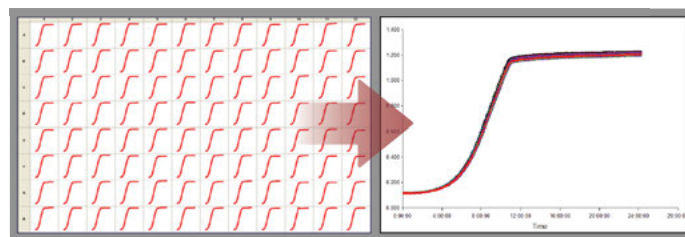
IN PANDEMIC TIMES, WHEN YOU CAN MAKE MONEY A LOT!



Entwickelt für einen Zweck:
**Analyse der mikrobiellen
Wachstumskurven**



- ✓ Benutzerfreundliche App
- ✓ Herausragendes Schütteln
- ✓ Optimierte Temperierung
- ✓ Kompakt
- ✓ Robust
- ✓ Für bis zu 4 Mikroplatten



Für eine bessere Datenqualität und -konsistenz:
www.logphase600.com

Inkubiert

Fast jede ehemalige Doktorandin oder Doktorand hat sich irgendwann einmal gefragt: „Wenn jedes Experiment gleich genauso geklappt hätte, wie es in meiner Doktorarbeit steht – wie schnell hätte ich fertig sein können?“

Sicher, die Art der Arbeit, das experimentelle System oder die Verfügbarkeit der Proben spielen dabei entscheidende Rollen – aber am Ende sind wohl alle zu dem Schluss gekommen: „Viiiiiel eher als die Jahre, die ich tatsächlich gebraucht habe.“

So rechnete uns beispielsweise ein Ex-Doktorand in einer E-Mail detailliert vor, dass er mit „magischen Fingern“ netto gerade mal drei Monate für sämtliche Ergebnisse seiner Doktorarbeit hätte experimentieren müssen – inklusive zweimal reproduzieren.

Natürlich hatte er aber keine „magischen Finger“, und so brauchte er tatsächlich viereinhalb Jahre. Zieht man noch drei Monate fürs Zusammenschreiben ab, kommt er damit bezüglich seiner Zeitinvestition auf eine „Erfolgsrate“ von gut sechs Prozent. So gesehen hätte er also nur etwa jede dritte Woche jeweils am richtigen Tag ins Labor kommen müssen. Sein Fazit daher: „Es sieht so aus, als ob in der experimentellen Forschung die Dinge gewöhnlich nicht funktionieren. Und es scheint, als wäre das ganz normal.“

Dass solche Rechnungen jedoch in der Realität keineswegs aufgehen, dürfte jedem klar sein. Selbst der „Sechs-Prozent-Rechner“ von oben räumte ein, dass die anderen 94 Prozent für das Gesamtergebnis sicher auf andere Weise ebenso essentiell sind – auch wenn deren konkrete Resultate am Ende nicht in Doktorarbeit oder Paper stehen. Warum? Weil man die experimentellen Techniken erst lernen und anpassen muss; weil einem oft genug erst negative Resultate – manchmal sogar Irrwege und Fehler – den richtigen Weg weisen; weil unzählige Vorversuche notwendig sind, um die optimalen Bedingungen für die experimentellen Systeme zu ermitteln; und und und...

Und so machte denn auch unser Ex-Doktorand am Ende seinen Frieden mit der realen Dauer seiner Dissertation. Und ergänzte noch versöhnlich: „Ein Experte ist man sowieso erst dann, wenn man jeden Fehler wenigstens einmal selbst gemacht hat.“

Ralf Neumann

Fokussiert

Instituts-Umbenennung

Schatten der Vergangenheit

Die Aufarbeitung der nationalsozialistischen Herrschaft in Deutschland fördert bisweilen heute noch neue Fakten über Forscher zutage, die einen Schatten auf ihr Lebenswerk werfen. Erfahren musste das gerade das Heinrich-Pette-Institut (HPI) in Hamburg, das sich seit einigen Jahren kritisch mit seinem Institutsgründer und Namensgeber auseinandersetzt.

Im Jahr 1948 gegründet war der Vorläufer des HPI – die „Stiftung zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung“ – eine der ersten Forschungseinrichtungen in Deutschland, die sich dem damals neuen Fachgebiet der Virologie widmeten. Als Stiftung bürgerlichen Rechts handelt

es sich heute um eine gemeinnützige und selbstständige Forschungseinrichtung, die seit 1995 der Leibniz-Gemeinschaft (WGL) angehört. Unter dem Namen „Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie“ fokussiert es sich in Hamburg auf die Erforschung humanpathogener Viren wie beispielsweise den Erregern von AIDS, Grippe und Hepatitis. Aber auch neu auftretende virale Infektionskrankheiten stehen im Fokus – aktuell natürlich SARS-CoV-2.

Einer der Gründungsdirektoren war der Neurologe Heinrich Wilhelm Pette (1887-1964), der dort vor allem die Kinderlähmung (Polio-myelitis) erforschen wollte. Die Infektionskrankheit wird durch ein unbehülltes RNA-Virus aus der Gruppe der Picornaviridae verursacht, das die Motoneurone infiziert und dadurch schwere Lähmungen der Arme und Beine sowie im schlimmsten Fall auch der Atemmuskulatur verursachen kann. In den 1950er-Jahren wurde Pette zu einem der zentralen Akteure bei der Einführung einer Polio-Schutzimpfung, die seitdem unzählige Leben gerettet hat. Kurz nach Pettes Tod wurde „sein“ Institut daher zu seinen Ehren in Heinrich-Pette-Institut umbenannt.

Wie viele Wissenschaftler seiner Zeit trat auch Pette 1933 in die NSDAP ein und unterzeichnete zusammen mit vielen Hochschulangehörigen das „Bekanntnis der deutschen Professoren an den Universitäten und Hochschulen zu Adolf Hitler und dem nationalsozialistischen Staat“. Da er als Direktor der

Neurologischen Universitätsklinik im Eppendorfer Krankenhaus und als zweiter Vorsitzender der Gesellschaft deutscher Neurologen und Psychiater (GDNP) hohe Ämter innehatte, war der Mediziner automatisch Teil

des Systems. Ob und wie sehr er tatsächlich in die Mächenschaften der Nazis verstrickt war, blieb aber lange unklar.

Nach einer ersten Prüfung entschied sich das HPI daher 2015 zu einer ausführlichen Aufarbeitung, die jetzt in ein abschließendes Gutachten der beiden Historiker Axel Schildt und Malte Thießen mündete. Darin kommen sie zu dem Schluss, dass Pette wohl kein überzeugter Nationalsozialist, sondern eher

Mitläufer und Opportunist gewesen sei. So war der Neurologe als Gutachter an sogenannten Erbgesundheitsverfahren beteiligt, die verhindern sollten, dass „erbkrankte“ Menschen Nachwuchs bekommen. In fast der Hälfte der von ihm erstellten Gutachten empfahl Pette tatsächlich die Sterilisierung der betroffenen Personen, die an damals als „erblich“ eingestufte Erkrankungen wie Epilepsie, Schizophrenie oder Alkoholismus litten. An der organisierten Tötung „erbkrankter“ Menschen (Euthanasie) war er laut Gutachten zwar nicht nachweislich direkt beteiligt, er stand aber in Kontakt mit den Verantwortlichen und gab seine Mitwisserschaft nach dem Krieg selbst zu.

Diese Ambivalenz in Pettes Leben habe die Auseinandersetzung mit seiner Person so schwer gemacht, zitiert eine Pressemitteilung den Wissenschaftlichen Direktor des HPI, Thomas Dobner: „Der Auseinandersetzung mit dieser Ambivalenz – seine Leistungen in der Wissenschaft und als Gründungsdirektor des Instituts auf der einen Seite und seine Entscheidungen in den Erbgesundheitsverfahren auf der anderen Seite – mussten wir uns als Institut, das seinen Namen trägt, stellen.“

In enger Absprache mit Kuratorium und Kollegium hat das HPI nun die Konsequenz gezogen und entschieden, den Namen des Institutsgründers abzulegen. Jetzt heißt es vorerst einfach „Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie“ – bis Ende 2022 soll ein neuer Name gefunden sein.

Larissa Tetsch



Heinrich Pette (Foto: DGN)

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

www.bmglabtech.com


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Förderung kompakt

» **Sonia Bejarano** vom Leibniz-Zentrum für Marine Tropenforschung in Bremen beschäftigt sich im neuen Projekt EASMO mit den Auswirkungen des Klimawandels auf die Riffische im tropischen Ostpazifik. Bejarano und ihr Team möchten dabei unter anderem folgende Fragen beantworten: Werden sich Riffische an den Klimawandel anpassen oder durch ihn verdrängt? Können die Tiere die gleichen wichtigen Ökosystemfunktionen abseits ihrer gewohnten Heimat erfüllen? Das Vorhaben erhält im Rahmen des europäischen Forschungsnetzwerks BiodivERsA für drei Jahre rund 900.000 Euro. Die Finanzspritze übernehmen die Deutsche Forschungsgemeinschaft gemeinsam mit schwedischen, norwegischen und portugiesischen Förderinstitutionen. Bejarano arbeitet in dem Projekt mit 13 Partnern aus zehn Ländern zusammen.

» Die Goldgelbe Vergilbung ist eine Rebkrankheit, die von zellwandlosen Bakterien (Phytoplasmen) ausgelöst wird, die wiederum von der Amerikanischen Rebzikade (*Scaphoideus titanus*) übertragen werden. Um der Ausbreitung in Deutschland entgegenzuwirken, fördert das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft die zwei neuen Forschungsprojekte „VectoScreen“ und „PhytoMo“. In beiden Projekten steht die Entwicklung neuer Techniken an erster Stelle, die das Monitoring der Krankheit sowie des Überträger-Insektes verbessern sollen. Die Koordination übernehmen **Christoph Hoffmann** (VectoScreen) sowie **Anna Kicherer** (PhytoMo) vom Julius-Kühn-Institut in Siebeldingen. Insgesamt stehen den Vorhaben über 1,3 Millionen Euro zur Verfügung.

» Die gerade vom Uniklinikum Erlangen nach Freiburg gezogene Nachwuchsgruppe Duxdrug von **Florian Full** möchte neue Medikamente gegen Herpesviren entwickeln. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung greift der Gruppe für fünf Jahre mit 2,34 Millionen Euro unter die Arme. Der Fokus von Duxdrug liegt auf dem zellulären Protein DUX4, das bei der menschlichen Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle spielt. Full und Co. konnten zeigen, dass Herpesviren das entsprechende Gen gezielt anschalten, da sie es für ihre Vermehrung benötigen. -JM-

Frisch gefördert

DFG I und II

Von Pflanzen-Sex über mikrogliale Vielfalt

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet 13 neue Schwerpunktprogramme sowie neun neue Forschungsgruppen und eine neue klinische Forschungsgruppe ein. Die Schwerpunktprogramme können mit einer Förderung in Höhe von insgesamt 82 Millionen Euro für die nächsten drei Jahre rechnen, die Forschungsgruppen erhalten die Hälfte: insgesamt 41 Millionen Euro für höchstens zweimal vier Jahre. Hinzu kommt eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten aus den Projekten. Einige der geförderten Projekte beschäftigen sich mit biologisch-medizinischen Fragestellungen.

Schwerpunktprogramme:

» „Lokale und periphere Faktoren der mikroglialen Vielfalt und Funktion“ – Koordinatorin: **Susanne Wolf**, Charité, FU Berlin und HU Berlin

» „Emergente Funktionen der bakteriellen Multizellularität“ – Koordinator: **Thorsten Mascher**, TU Dresden

» „Die genomischen Grundlagen evolutionärer Innovationen (GEvol)“ – Koordinator: **Erich Bornberg-Bauer**, Universität Münster

» „Nutzung und Entwicklung des maschinellen Lernens für molekulare Anwendungen – Molekulares maschinelles Lernen“ – Koordinator: **Frank Glorius**, Universität Münster

Frisch gebackener Forschungsgruppensprecher: Bernd Löwe.
Foto: UKE

Forschungsgruppen:

» „Integration neuer Methoden zur Verbesserung von translationaler Nierenforschung“ – Sprecher: **Peter Boor**, RWTH Aachen; Klinische Leitung: **Marcus Möller**, Universitätsklinikum Aachen

» „ImmunoChick – Analyse der aviären Immunantwort im Kontext von Infektionen“ – Sprecher: **Benedikt Kauffer**, FU Berlin

» „Reassemblierung von Interaktionsnetzwerken zwischen Arten – Resistenz, Resilienz und funktionale Regeneration eines Regenwaldes“ – Sprecher: **Nico Blüthgen**, TU Darmstadt

» „Innovation und Koevolution in der sexuellen Reproduktion von Pflanzen – ICIPS“ – Sprecherin: **Annette Becker**, Universität Gießen

» „Anhaltende Körperbeschwerden bei verschiedenen Erkrankungen: Vom Risikofaktor zur Modifikation“ – Sprecher: **Bernd Löwe**, Universität Hamburg



BMBF

Bessere Perspektive für forschende Ärzte

Um die biomedizinische Grundlagenforschung möglichst schnell in die klinische Praxis einzusetzen, sind Mediziner gefragt, die sich sowohl in der Wissenschaft als auch in der Patientenversorgung gut auskennen. Davon ist zumindest das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) überzeugt, das deshalb die Rahmenbedingungen für medizinische Forschung an deutschen Unikliniken verbessern will. Dazu gehören zum Beispiel geschützte Forschungszeiten (damit das Privatleben nicht unter Überstunden erstickt) sowie in-

dividuelle Mentoring- und Schulungsprogramme. Das Ziel ist eine langfristige Karriereperspektive in Forschung und Versorgung für forschende Ärzte.

Zu diesem Zwecke stellt das Ministerium einhundert Millionen Euro bereit, um damit einhundert sogenannte *Advanced-Clinician-Scientists*-Stellen zu schaffen. Das Programm findet an den Universitätskliniken in Dresden, Frankfurt/Main, Essen und Hamburg-Eppendorf statt sowie den Universitäten in Frankfurt/Main, Erlangen-Nürnberg, Bonn und Würzburg. -JM-

Frisch gepreist

HFSP-Förderpreis

Bienchen & Blümchen

Benjamin Risse ist Informatiker an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und interessiert sich unter anderem für die Interaktionen zwischen Pflanzen und ihren Bestäubern. Mit Hilfe von KI-Algorithmen und Bildgebungssystemen erforschen er und Kollegen aus Schweden und den USA dieses Zusammenspiel, um neue Wege für eine nachhaltige und effiziente landwirtschaftliche Lebensmittelproduktion aufzutun. Das *Human Frontier Science Program* möchte das Projekt unterstützen und verleiht Risse den Forschungsförderpreis *Program Grant*, der für drei Jahre umgerechnet rund 300.000 Euro bereitstellt. Die Aufgabe von Risse und seiner Arbeitsgruppe ist nun, Erfassungs- und Analysewerkzeuge zu entwickeln, damit Biologen und Ökologen die Daten rund um das Verhalten von Insekten bei der Bestäubung auswerten und besser verstehen können.

Léopold-Griffuel-Preis

Kindliche Tumore

Die französische *Association pour la Recherche sur le Cancer* (ARC) vergibt den diesjährigen Léopold-Griffuel-Preis in der Kategorie Grundlagenforschung an ein Forscher-Duo: **Stefan Pfister** vom Deutschen Krebsforschungszentrum und Universitätsklinikum Heidelberg sowie Michael Taylor vom *Hospital for Sick Children* in Toronto, Kanada. Die mit 150.000 Euro dotierte Auszeichnung erhalten die zwei unter anderem für zahlreiche gemeinsam publizierte Forschungsarbeiten zu den Ursachen sowie neuen Diagnose- und Behandlungsansätzen von Hirntumoren im Kindesalter. Pfister und Taylor entdeckten beispielsweise charakteristische Veränderungen im Erbgut bestimmter Medulloblastome und niedriggradiger Gliome. Kinder mit diesen Mutationen erhalten inzwischen eine gezieltere Behandlung.

Otto-Warburg-Medaille

Preisgekrönter Direktor

Am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen erforscht **Patrick Cramer** auf molekularer und zellulärer Ebene die Transkription und Genregulation. Er und sein Team konnten dabei schon Licht in manch dunkle Wissenslücke bringen: Sie entschlüsselten beispielsweise die dreidimensionale Struktur der RNA-Polymerase II, simulierten, wie SARS-CoV-2 sein Erbgut verdoppelt, und fanden heraus, warum Remdesivir bei COVID-19 nicht den erhofften Behandlungserfolg bringt. Für seine Forschungserfolge überreicht ihm die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie mit ihren Kooperationspartnern *Elsevier* und *Biochimica et Biophysica Acta* die Otto-Warburg-Medaille. Die Auszeichnung ist mit einem Preisgeld in Höhe von 25.000 Euro ausgestattet.

Juliet Merz





MAGIO™

Highend-Thermostate für anspruchsvollste Temperieraufgaben

Machen Sie keine Kompromisse! Ausgestattet mit extrem leistungsstarken Pumpen und in gewohnter JULABO Premiumqualität sorgen die neuen MAGIO Thermostate mit modernem Touchscreen für präzise und verlässliche Ergebnisse auch bei anspruchsvollsten Anwendungen.

Dank ihrer außerordentlichen Dynamik und breitem Zubehör-Portfolio lassen sie sich modular und individuell an jede Applikation in der Industrie anpassen.

Alle Modelle entdecken
www.julabo.com/magio 



PUBLIKATIONSVERHALTEN

Brisante Chefsache

Es ist nicht verwerflich, als Chief Editor mit seiner Gruppe im eigenen Fachblatt zu veröffentlichen. Nimmt dies jedoch überhand, kann der Verdacht aufkommen, die Arbeitsgruppe poliere das eigene Publikationskonto damit auf. Ein toxikologisches Fallbeispiel.

Illustr.: AdobeStock / Anastasiia

Am 17. Februar 2021 erhielt die LJ-Redaktion eine E-Mail, in der folgender Verdacht geäußert wurde:

„Ich möchte Sie über einen Sachverhalt informieren, der – wenn er denn so stimmt – bestenfalls eine unethische aber noch legale Methode zur Steigerung von Zitationen [...] darstellt, schlimmstenfalls aber [...] wissenschaftliches Fehlverhalten.“

Auf einer Konferenz [...] ist mir eine Publikation eines Doktoranden aufgefallen, die wie ein *Review* aussah, bei der er aber alleiniger Autor war. [...] Sie hat ganze zwei Absätze, zitiert aber 21 Artikel – 13 davon aus dem Labor von Jan Hengstler. [...] Nach einer kurzen Suche bin ich auf weitere solche Artikel gestoßen – ohne dass Herr Hengstler jemals als Autor auftritt. [...] Auffällig ist auch, dass diese Artikel überwiegend in *Archives of Toxicology* oder im *EXCLI Journal* erschienen. Bei beiden Journalen ist Herr Hengstler der Editor. [...] In einer Zeit, in der Zitate immer wertvoller werden, um Drittmittel zu bekommen, hat Herr Hengstler offensichtlich ein System geschaffen, um sich einen Vorteil zu verschaffen.“

Reine Missgunst?

Natürlich weiß auch der angesprochene Jan Hengstler, Experte für genotoxische und krebserregende Mechanismen sowie wissenschaftlicher Direktor am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo),

um die Bedeutung der Anzahl von Publikationen und Zitierungen für Ruf und Karriere im aktuellen Wissenschaftssystem. Auf Nachfrage äußerte er sich dann auch erst einmal kritisch über die seiner Ansicht nach allzu einseitige Evaluation nach reinen Veröffentlichungszahlen. Er schrieb via E-Mail: „Zur Beurteilung wissenschaftlicher Qualität muss man Publikationen durcharbeiten [...] Es ist wichtig, dass Logik und Qualität einer Arbeit überzeugen.“

Daher hält Hengstler auch reine Publikationslisten offenbar für kein geeignetes Maß zur Evaluation der Qualität von Projekten oder Forschern. Zwar würdigte er noch in einer IfADo-Pressmeldung von 2015 den damaligen *Laborjournal*-Publikationsvergleich „Toxikologie“, bei dem er den ersten Platz belegte, als „eine wichtige Auszeichnung für unser Haus, denn damit wird die Leistung vieler Mitarbeiter am IfADo anerkannt.“ In seiner jetzigen E-Mail bezeichnet er Publikations-Rankings jedoch als „pseudowissenschaftliche Farce“ – und ergänzt: „Wer aus ihnen Konsequenzen über eine wissenschaftliche Wertigkeit ableiten möchte, ist auf dem Holzweg.“

Warum sollte sich jemand, der die Aussagekraft bibliometrischer Kennzahlen derart abstreitet, ausgerechnet hier „einen Vorteil verschaffen“ wollen? Entsprang die Vedachtsäußerung gegen Hengstler womöglich eher niedrigeren Motiven?

Werfen wir zur Klärung zunächst einen Blick in die *Archives of Toxicology*. Die Zeitschrift er-

scheint monatlich. Bereits ein Blick in ihre Oktoberausgabe 2020 erstaunt. Neun der darin enthaltenen 27 Publikationen richten sich als *Letter to the Editor* an Jan Hengstler und wurden von Alleinautoren verfasst – allesamt Mitarbeiter von ihm am IfADo. In den neun Leserbriefen verweisen 113 von 177 Referenzen auf Hengstler. Ein detaillierter Blick auf seine Publikationsdaten scheint demnach gerechtfertigt.

Auffällige Publikationsraten

Die Datenbank *Web of Science* von *Clarivate Analytics* führt insgesamt 659 Publikationen mit Jan Hengstler als Erst-, Mittel- oder Letztautor (Stichtag: 7. März 2021). Als er Anfang 2008 das Ruder von *Arch. Toxicol.* als *Editor-in-Chief* übernahm, hatte er keine seiner damaligen 49 Erst- und Letztautor-Paper dort publiziert. Auch fand sich sein Name bis dahin zwar auf 121 Originalartikeln und 7 *Reviews*, aber nur 4 davon waren mit ihm in mittlerer Autorenposition in *Arch. Toxicol.* erschienen.

Hengstlers Amtsantritt änderte das: 62 seiner nächsten 251 Originalartikel und 7 seiner 22 *Reviews* veröffentlichte er in *Arch. Toxicol.* Insgesamt brachte die Fachzeitschrift 18 Prozent der Originalartikel (66 von 372) und 24 Prozent der *Reviews* (7 von 29) heraus, die Hengstlers Namen in der Autorenliste führen.

Wie sehen zum Vergleich die Publikationsraten anderer *Chief Editors* in ihren „Hausjournals“ aus? Laut dem *SCLImago Journal & Coun-*

try Rank Portal (*scimagojr.com*) rangiert *Arch. Toxicol.* nach bibliometrischen Daten auf Platz 9 von weltweit 124 Toxikologie-Journalen. Die Chief Editors der acht davor platzierten Zeitschriften publizierten durchschnittlich 11 Prozent ihrer Originalarbeiten und 19 Prozent ihrer Reviews in „ihren“ Journalen. Dieses Ranking führt Hengstler demnach um einige Prozentpunkte an, die etwa einen Unterschied von insgesamt 25 Veröffentlichungen ausmachen.

Spielt hierbei womöglich eine Art generelle Publikationsmentalität am IfADo mit hinein? Zwei der anderen drei wissenschaftlichen Direktoren tragen ebenfalls zu Editorial Boards renommierter Zeitschriften bei, wenn auch nicht gleich als Chief Editors: Carsten Watzl beim *European Journal of Immunology* und Michael Nitsche bei *Brain Stimulation*. 12 beziehungsweise 10 Prozent ihrer Originalarbeiten sowie 18 beziehungsweise 25 Prozent ihrer Reviews platzierten sie in diesen beiden Journalen. Auch hier liegt Hengstler um etwa je zwei Dutzend Manuskripte vorn.

Irrelevanter „Zahlenzauber“?

Oder publiziert schlichtweg die Zunft der Toxikologen konzentrierter in einzelnen Zeitschriften als andere Disziplinen? Die vordersten Plätze in den *Laborjournal*-Rankings, „Toxikologie“ der letzten Jahre (LJ 4/2021: 38-41) belegten neben Hengstler noch Rudolf Krska von der Wiener Universität für Bodenkultur sowie Thomas Brüning vom Bochumer Institut für Prävention und Arbeitsmedizin. Der Österreicher publizierte mit 11 Prozent seiner Originalartikel und 15 Prozent seiner Reviews am häufigsten in *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. Der Deutsche bevorzugte für 8 Prozent seiner Originalartikel und 10 Prozent seiner Reviews die *Arch. Toxicol.* Hengstler „gewinnt“ demnach auch diesen Vergleich um jeweils etwa drei- bis vier Manuskripte.

Geschlagen geben muss er sich nur Hermann Bolt, seinem Vorgänger sowohl als IfADo-Direktor wie auch als Editor-in-Chief von *Arch. Toxicol.*, der 70 von 210 Originalartikeln und 6 von 23 Reviews in *Arch. Toxicol.* unterbrachte. Auch nach dessen Emeritierung 2008 berät er Hengstler weiterhin als Deputy Editor-in-Chief der Fachzeitschrift.

Natürlich fungiert Hengstler nicht nur als Chefredakteur von *Arch. Toxicol.* und *EXCLI Journal*, sondern schon länger auch als wissenschaftlicher Mentor. Die drei PhD-Studenten seiner IfADo-Projektgruppe Systemtoxikologie publizierten 15 von 16, 9 von 11 sowie 7 von 11 Veröffentlichungen in *Arch. Toxicol.* und im *EXCLI Journal*. Ahmed Ghallab, ein ehemaliger Doktorand von Hengstler, der seit 2013 IfADo-Nachwuchsgruppenleiter ist und inzwischen auch als Editor bei *Arch. Toxicol.* fungiert,

ist ebenfalls mit 41 von 56 Veröffentlichungen in diesen beiden Zeitschriften vertreten. Darauf angesprochen erklärt er: „A list of publications is a formality that is not important.“

Den in der E-Mail geäußerten Verdacht, dass mit einem solchen Publikationsverhalten womöglich Interessenkonflikte überstrapaziert werden könnten, hält Hengstler selbst für abwegig. Auf Nachfrage von *Laborjournal* antwortet er: „Ist mir entgangen, dass eine Quote eingeführt wurde? [...] Ob solcher Zahlenzauber relevant ist, wage ich zu bezweifeln. [...] Beiträge mit mir als Autor oder Koautor werden einem externen Managing Editor zugeteilt; diese Zuteilung wird nicht von mir vorgenommen.“

Interessenkonflikt?

Unter der Vermutung, dass sich ein solcher „externer Editor“ aus dem Editorial Board von *Arch. Toxicol.* rekrutiert, lohnt sich auch hier ein genauer Blick. Mit 7 von 10 Associate Editors und 15 von 35 Advisory Editors publizierte Hengstler bereits gemeinsam. Ähnliches gilt für das *EXCLI Journal*, das Hengstler 2002 mitgründete, als Chief Editor leitet und seit seinem Amtsantritt am IfADo im Jahr 2007 von der hausinternen Bibliothek herausgeben lässt. Mit 12 von 22 Editoren publizierte Hengstler bereits gemeinsam. Im Editorial Board, für dessen Besetzung im Springer-Verlag der Editor-in-Chief verantwortlich ist, findet sich neben Hengstlers oben zitiertem Ex-Doktoranden Ahmed Ghallab auch Jörg Reinders, der am IfADo die Serviceabteilung für Analytische Chemie leitet. Dazu, dass diese beiden ein Hengstler-Manuskript für das Journal prüfen, kommt es laut Hengstler jedoch nicht: „Der Managing Editor darf keine gemeinsamen Publikationen mit Autoren haben. Manuskripte meiner Mitarbeiter bekomme ich nicht zu sehen.“

Darüber hinaus sieht Hengstler auch generell keinen Interessenkonflikt: „Die Zahl an Reviewers ist in der Toxikologie klein. Falls ich meine Arbeit an ein anderes toxikologisches Journal schicke, habe ich mit deren Editoren meist auch schon publiziert. Sie würden die Arbeit an denselben kleinen Personenkreis zum Begutachten schicken.“ Trotz weltweit mindestens 124 toxikologischen Peer-Review-Journalen (*scimagojr.com*) scheint es schwer, dem Geflecht früherer Kooperationspartner als Editor und Gutachter zu entkommen.

Letztendlich entscheidet über Wissenschaftskarrieren aber oftmals weniger die Anzahl eigener Veröffentlichungen, sondern vielmehr, wie häufig diese zitiert werden. Für Jan Hengstler listet *Clarivate Analytics' Web of Science* insgesamt 12.522 Zitationen, darunter 376 Selbstzitationen (Stichtag: 7. März 2021). Nur 97 Selbstreferenzen entstammen seinen beiden Fachzeitschriften. Das ist vorbildlich.

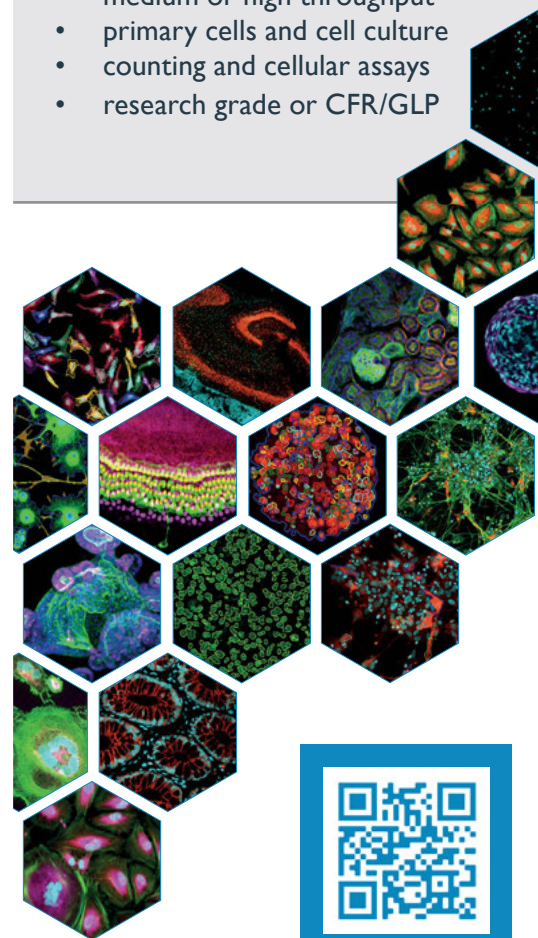


Cellaca™ MX

Cellometer®

Cellometer and Cellaca Automated Cell Counting

- precision and speed
- medium or high throughput
- primary cells and cell culture
- counting and cellular assays
- research grade or CFR/GLP



FIND OUT MORE 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

Für die Selbstzitationsrate von *Arch. Toxicol.* galt das nicht immer. Mit Hengstlers Amtsantritt 2008 verdreifachte sie sich von 7,4 auf 21,5 Prozent. Gleichzeitig kam auch Leben in den *Impact*-Faktor des Journals (JIF). Lag er im Jahrzehnt zuvor bei 2, schnellte er bis 2012 auf 6,6 hoch und pendelte sich in den Folgejahren bei 6 ein. Die Selbstzitationsrate sank wieder auf unter zehn Prozent.

Ist es Autoren demnach egal, ob sie in einem Journal mit JIF 2 oder 6,6 publizieren? Autoren aus der Toxikologie offenbar nicht. Jedenfalls verdreifachte sich von 2007 bis heute die Anzahl der Manuskripte in *Arch. Toxicol.* auf etwa 300 pro Jahr (springer.com/journal/204/).

Dabei ist der JIF eigentlich ein unaufrichtiges Biest. Sein Zähler enthält jegliche Zitierung einer Fachzeitschrift der vorhergehenden

Mittelfeld auftaucht, wurden von seinen Mitarbeitern dagegen nur zwanzigmal zitiert. Unterscheiden sie sich thematisch so sehr von Hengstlers Erst- und Letztautorschaften, dass der IfADo-Forschungsbereich Toxikologie fast keinen Bezug zu ihnen hat? Gleichzeitig erhielt dessen Erst- und Letztautorschaften 1.191 von 4.578 Zitierungen aus Veröffentlichungen in *Arch. Toxicol.* und dem *EXCLI Journal*. Insgesamt sammelte er 2.381 Zitierungen aus den beiden Fachblättern ein.

Diese Zahlenwerte schließen den Kreis zur *Arch.-Toxicol.*-Ausgabe vom Oktober 2020, deren neun Leserbriefe mit 113 ihrer 177 Referenzen auf Hengstler verweisen. Tatsächlich finden sich in *Arch. Toxicol.* und dem *EXCLI Journal* seit 2008 mindestens 159 derartige *Letters to the Editor*, *Highlight Reports* und *Editorials*. Im Jahr 2020 erbrachte jedes dieser Elaborate durchschnittlich zwölf Zitierungen für Hengstler. In vergleichbaren *Editorials* anderer Fachzeitschriften erwähnten ihn seine Mitarbeiter dagegen insgesamt nur zweimal seit 2008. Ihr diesbezüglicher Zitiereifer scheint sich also auf die von Hengstler geführten Journale zu beschränken.

All diese Leserbeiträge wurden von einem, selten zwei oder drei, von insgesamt 25 Autoren mit Adresse am IfADo verfasst. Nur IfADo-Projektgruppenleiter Ahmed Ghallab und seine Mitarbeiterin Reham Hassan bilden die Ausnahme. Für ihre 41 *Editorials* und Leserbriefe nutzten sie ihre Zweit-Affiliation an der *South Valley University* in Qena, Ägypten. Auf ihre Anstellung am IfADo deutet nichts hin.

Aus Journal Club wird Letter

Die meisten dieser Beiträge sind nach dem gleichen Schema aus zwei Absätzen aufgebaut und verwenden in 300 bis 500 Worten wiederkehrende Formulierungen. Laut zweier IfADo-Mitarbeiter des Forschungsbereichs Toxikologie entspringen sie regelmäßigen Literaturseminaren im Institut. In diesen *Journal Clubs* stellen Doktoranden Fremdpublikationen vor und werden vom Umfeld am Institut ermutigt, ihre Vorträge dann als *Highlight Report* oder *Letter to the Editor* zusammenzufassen. Niemand fordere sie dazu auf oder setze sie gar unter Druck. Allerdings kennen sie es von früheren Doktoranden nicht anders.

Ihre Vorliebe für *Arch. Toxicol.* begründen sie damit, dass es das Hauptjournal der angewandten Toxikologie-Forschung mit dem höchsten *Impact*-Faktor sei, dass es auch Diskussionsbeiträge von *Junior Scientists* ermögliche – und dass sie sich überdies in Publikationsfragen auf die Erfahrung ihrer Seniorautoren verlassen. Wegen Jan Hengstlers Position als *Editor-in-Chief* von *Arch. Toxicol.* sei die Fachzeitschrift im Haus natürlich auch bekannter. Beide



Der Dortmunder Toxikologe Jan Hengstler erklärt, dass der Sachverhalt rund um die Vorwürfe gegen ihn wegen möglichen Fehlverhaltens jetzt extern untersucht wird.

Foto: Falk Foundation

Generell ist es für Fachzeitschriften riskant, ihre Zitationsmetriken durch Selbstzitationen zu verbessern. *Clarivate Analytics* straft solch ein Vorgehen ab Überschreiten einer bestimmten Quote mit dem Entzug des *Impact*-Faktors ab. Im letzten Jahr geschah das etwa bei Selbstzitationsraten von mehr als 26 Prozent (jcr.help.clarivate.com/Content/title-suppressions.htm).

Biestige Impact-Faktoren

Hengstler kommentiert: „Die Selbstzitationsrate des Journals liegt entsprechend dem *Journal Citation Report* von 2019 bei 9,3 Prozent. Dies ist aus Sicht der bibliographischen Experten beim Springer-Verlag im grünen Bereich. Auch kann eine Selbstzitationsrate von etwa zehn Prozent den Anstieg des JIF von 2 auf 5 nicht erklären. Aus meiner Sicht sind das aber müßige Betrachtungen. Ob der JIF nun 2 oder 5 ist – das sind beides relativ niedrige bibliographische Indikatoren.“

zwei Jahre. In seinem Nenner finden sich dagegen nur die Originalartikel und *Reviews* eines Jahres. Redaktionelle Beiträge und Leserbriefe beispielsweise schlagen sich entsprechend nur über dem Bruchstrich nieder. Zitieren diese ein Journal, verbessert sich folglich dessen JIF. Zitieren deren Autoren dabei andere Kollegen, horten auch die bibliographischen Experten von *Clarivate Analytics* nicht auf – schließlich sind es keine Selbstzitationen. Ein *Editor-in-Chief*, dessen Publikationen von anderen Wissenschaftlern in solchen Gastkommentaren zitiert würden, gewänne demnach doppelt, indem der JIF „seiner“ Fachzeitschrift steigt und zugleich sein eigenes Zitationskonto wächst.

Jan Hengstlers insgesamt 109 Originalartikel und *Reviews* als Erst- oder Letztautor erbrachten 4.578 seiner 12.164 Fremdzitierungen. 704 dieser 4.578 Zitierungen entspringen Publikationen seiner wissenschaftlichen Mitarbeiter. Weitere 292 Originalartikel und *Reviews*, in deren Autorenlisten sein Name im

Mitarbeiter wünschten, dass das *Laborjournal* ihre Originalzitate nicht verwendet.

Wie hoch ist der wissenschaftliche Neuwert dieser Leserbeiträge? Dreiviertel der 372 Originalartikel, zu denen die Arbeitsgruppe Hengstler beitrug, wurden jeweils mindestens zehnmal zitiert, nur vier Prozent wurden nirgendwo erwähnt. Im Gegensatz dazu blieb die Hälfte aller *Arch.-Toxicol.-Editorials* und -Leserbriefe seiner Mitarbeiter komplett unzitiert. Ein weiteres Viertel wurde ein- oder zweimal erwähnt. Nur sieben Prozent – nämlich neun *Editorials* seit 2008 – fanden andere Autoren mehr als zehnmal der Erwähnung wert. Letztere stammten selbst teilweise aus dem IfADo.

Welche Funktion haben solche Gastkommentare, die demnach fast nicht beachtet werden, aber überproportional den *Editor-in-Chief* einer Fachzeitschrift zitieren? Hengstler klärt auf: „Ich sehe die Vorteile eines offenen Diskussionsforums größer, als den Nachteil, dass dadurch etwas Schwaches erscheinen kann. Es gibt sehr gute und kritische Kommentare, zum Beispiel einen, der auf einen Fehler hinweist, der beim *Review*-Prozess übersehen wurde. Kommentierende und diskutierende Beiträge sind willkommen, aber auch eindeutig als solche gekennzeichnet; bisher ist keiner dieser Beiträge abgelehnt worden.“

Wer sieht die Manuskripte?

Letzteres überrascht nicht, denn die Richtlinien von *Arch. Toxicol.* verraten zweierlei: „*Letters and guest editorials represent personal opinion and will therefore not be peer-reviewed.*“ Da die Kontrollinstanz einer wissenschaftlichen Begutachtung entfällt, obliegt es also dem *Editorial Board*, solche Beiträge zu akzeptieren. Weiter heißt es: „*We accept a maximum of three references.*“ Diese Regel wiederum hält keiner der Gastkommentare von Hengstlers Mitarbeitern ein, die *Laborjournal* untersucht hat. Das *Editorial Board* toleriert es.

Als Motivation hinter den Leserbriefen beschreiben die beiden befragten IfADo-Mitarbeiter des Forschungsbereichs Toxikologie den Wunsch, wissenschaftliche Diskussion anzuregen. Im Zuge dessen sei ein wenig Selbstwerbung ja durchaus auch üblich, damit sich mehr Leute die eigenen Originalarbeiten anschauen.

Hengstler stellt dazu klar: „Alle Kommentare sind als *Editorial Material* ausgewiesen. Ein Bibliograph kann sehr einfach Referenzen aus Originalarbeiten und Kommentaren auseinanderhalten.“ Prinzipiell ist das natürlich möglich. Bei der Ermittlung der *Impact*-Faktoren von Fachzeitschriften wie *Arch. Toxicol.* und dem *EXCLI Journal* geschieht es nachweislich nicht. Fraglich ist auch: Ob Einstellungskomitees die Zitationen ihrer Bewerber nach diesem Schema nach Artikelarten sortieren? Oder ob die

Bewerber selbst ihre bibliometrischen Kennzahlen wie etwa ihren h-Index entsprechend nach unten korrigieren?

Hengstler hält fest: „Bei weniger als zehn Prozent der 350 bis 500 Publikationen am IfADo pro Jahr bin ich Autor/Koautor. Manuskripte ohne mich als Autor/Koautor werden mir häufig freiwillig gegeben. Ich lese sie, um informiert zu sein, bin aber nicht für den Inhalt verantwortlich.“ Zusätzlich erklärt der wissenschaftliche Direktor: „Am IfADo fungiere ich als Projektgruppenleiter, verrete das Institut nach außen, habe aber den anderen Projektgruppenleitern nicht zu sagen, was sie zu tun und zu lassen haben.“ Laut der beiden kontaktierten IfADo-Mitarbeiter sieht Hengstler als Leiter des Forschungsbereichs Toxikologie jegliches Manuskript vor der Einreichung – sowohl Originalartikel wie auch *Editorials* und *Letters to the Editor*. Beide Mitarbeiter erachten es als schlechten Stil, etwas mit ihrer Affiliation rauszuschicken, ohne dass Hengstler es gesehen hätte.

Wer klärt auf?

Aus der Nachfrage von *Laborjournal* aufgrund der erwähnten kompromittierenden E-Mail-Zuschrift zog Jan Hengstler jedenfalls direkte Konsequenzen: „Bei einem Vorwurf möglichen Fehlverhaltens bin ich einem bestimmten Prozedere verpflichtet und habe wie vorgelesen Ihre Nachricht der zuständigen Person weitergeleitet, sodass der Sachverhalt jetzt extern untersucht wird.“

Wer diese zuständige Person sei und welche Funktion sie in welcher Institution ausübe, wollte Hengstler allerdings nicht mitteilen. Die Leibniz-Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis schreiben dem IfADo indes vor, bei Vorwürfen möglichen Fehlverhaltens zunächst die dezentrale Ombudsperson des Instituts zu involvieren. Weder bei dieser noch bei dessen Stellvertreterin waren eine Nachricht oder ein Verdachtsmoment eingegangen. Auch dem zentralen Ombudsgremium der gesamten Leibniz-Gemeinschaft in Berlin lag keine Anfrage vor.

Bleibt der Springer-Verlag als Herausgeber von *Arch. Toxicol.* Dessen *Research Integrity Group* verriet *Laborjournal* aus Gründen der Vertraulichkeit nur so viel: „*We can confirm that concerns have been logged by the journal's internal editor. We will review the relevant publication record and check that the submissions were handled appropriately and independently of the Editor in Chief.*“

Dass Hengstler die Leserbriefe seiner Mitarbeiter nicht selbst weiterprozessiert, hat dieser ja bereits erklärt. Ob die vom Springer-Verlag genannten Kriterien daher geeignet sein werden, die in der E-Mail geäußerten Verdachtsmomente tatsächlich aufzuklären?

Henrik Müller



ICH GLAUB',
ICH STEH' IM
WALD!

LIFE SCIENCE SPECIAL JETZT REIN DIGITAL

Es gibt einen Grund zu Feiern – denn unser Life Science Special ist erstmals rein digital und das bedeutet weniger Papier und CO₂-Ausstoß.

Das ist für uns aber noch nicht genug: Deshalb pflanzen wir zusätzlich im heimischen Wald neue Bäume und sorgen so für grünere Wälder.

Sie wollen die Baumpflanzaktion unterstützen und keine Aktionsangebote verpassen? Melden Sie sich einfach gleich für unseren e-Newsletter an.

Entdecken Sie Life Science Produkte von Top-Marken zu Aktionspreisen so nachhaltig und klimaschonend wie noch nie.

Schauen Sie jetzt gleich vorbei unter www.thgeyer.de/LSS

 TH.GEYER

IM CORONA-GESPRÄCH:
WILHELM BLOCH, KÖLN



Foto: Deutsche Sporthochschule Köln

„Selbst milde Verläufe von COVID-19 ziehen Langzeitfolgen nach sich“

Wilhelm Bloch leitet die Abteilung „Molekulare und zelluläre Sportmedizin“ an der Deutschen Sporthochschule Köln. In unserem Gespräch gewährt er einen Einblick in das Long-COVID-Syndrom und erklärt, wie unterschiedlich es sich unter Profi-, Hobby- und Nicht-Sportlern manifestiert.

Laborjournal: Was verbirgt sich hinter dem Begriff „Long COVID“?

Wilhelm Bloch » Dahinter verbirgt sich ein Spektrum an Langzeitfolgen, sobald Patienten von der Akuterkrankung COVID-19 genesen sind. Manche Betroffene zeigen noch Wochen bis Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion chronische Ermüdungserscheinungen, Kurzatmigkeit oder Leistungsminderungen – und zwar selbst nach milden COVID-19-Verläufen. Manchmal treten sogar neue Symptome erstmals nach einem beschwerdefreien Intervall auf. Ein einheitliches Krankheitsbild existiert allerdings noch nicht. Auch wie schwerwiegend und gefährlich die Spätfolgen sind, können wir noch nicht einschätzen. Dafür müssen wir die nächsten zwei bis drei Jahre abwarten.

Die meisten Long-COVID-Patienten leiden vermutlich unter einer verminderten Lungenfunktion?

Bloch » Tatsächlich hängt das von der COVID-19-Schwere ab. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Lungengewebe schwerer COVID-19-Fälle sehen zweifelsohne schlimm aus. Dort wo normalerweise Pneumozyten

und Kapillar-Endothelzellen aneinander liegen, wächst bei COVID-19-Patienten Bindegewebe und unterbindet den Sauerstoffübergang aus dem Alveolarraum in die Kapillaren. In schweren Fällen einer solchen Fibrose droht ein akutes Lungenversagen, das nur mit einer Herz-Lungen-Maschine verhindert werden kann.

»Das ist der zweite gefährliche Pathomechanismus, und der betrifft auch jüngere Menschen.«

Können Sie unterscheiden, ob Spätfolgen tatsächlich vom Virus ausgelöst werden oder vielmehr Folgeerscheinungen dieser extrakorporalen Lungenunterstützung sind?

Bloch » Das ist schwierig. Monatelang intubierte Patienten zeigen natürlich einen Körperabbau gefolgt von Leistungsabnahmen. Trotzdem gehen auch asymptomatische COVID-19-Verläufe mit physiologischen Ver-

änderungen im Immun-, Blut- und Gefäßsystem einher, die sich erst nach Monaten ausprägen. Lehrreich ist der Vergleich mit SARS-CoV. Dessen Ausbruch 2003 machte ehemalige Patienten acht bis zehn Jahre später empfänglicher für neurodegenerative Erkrankungen. Vermutlich wird SARS-CoV-2 ähnliche Langzeitschäden zeigen, wie sie uns auch von SARS- und MERS-CoV bekannt sind. Deren Pathomechanismen sind schließlich ähnlich.

Nervenschädigungen spielen bei Long COVID also auch eine Rolle?

Bloch » Ja, SARS-CoV-2 greift auch das Nervensystem an. Wie lange es dort persistiert, ist momentan nicht darstellbar. Die Viruslast im Gehirn ist zwar niedrig, Fälle milder Enzephalopathien sind aber bekannt. Beispielsweise wissen wir, dass SARS-CoV-2 die Nervenscheiden attackiert, was neurodegenerative Prozesse auslöst. Manche Patienten klagten noch nach Monaten über Gedächtnisverlust, Schlaf- und Koordinationsstörungen.

Welchen evolutiven Vorteil erlangt SARS-CoV-2 dadurch?

Bloch » Ein solcher Vorteil erschließt sich mir nicht. Ich glaube, etwas anderes ist ausschlaggebend. In schweren COVID-19-Fällen schießt das unspezifische Immunsystem über und die Akutsymptomatik prägt sich aus. Da sich das Immunsystem jüngerer Menschen besser selbst bremsen kann, sind die Altersklassen unterschiedlich von einer schweren Symptomatik betroffen. Diese Zytokinsturm-Geschichte ist aber nur eine Seite der Medaille. Die Eintrittspforte von SARS-CoV-2 ist das Renin-Angiotensin-System, also das wichtigste blutdruckregulierende System im menschlichen Körper. Das virale *Spike*-Protein bindet an den ACE2-Rezeptor, dessen enzymatische Untereinheit Angiotensin II in Angiotensin (1-7) konvertiert. Während Angiotensin II Lungenfibrose, Vasokonstriktion und Inflammationsgeschehen fördert, wirkt Angiotensin (1-7) vasodilatatorisch und gewebeschützend. Im Fall einer SARS-CoV-2-Infektion bleibt die Umwandlung zu Angiotensin (1-7) aber aus. Das ist folglich der zweite gefährliche Pathomechanismus, und der betrifft auch jüngere Menschen.

Was nicht erklärt, warum SARS-CoV-2 dem Immunsystem bei Long COVID über Monate entkommt...

Bloch » Entkommt es denn? Das Virus ist in den meisten COVID-19-Patienten nach drei bis vier Wochen nicht mehr nachweisbar. Im Fall von *Long COVID* finden sich im Körper keine viralen Partikel mehr. Eine Ausnahme besteht allerdings: Es ist unbekannt, ob das auch fürs

»Das Virus löst nicht nur eine Lungenfibrose aus, sondern eine systemische Endotheliitis.«

Gehirn gilt. Was das Virus aber auf jeden Fall hinterlässt, sind Spuren. Und damit meine ich nicht nur erkrankungsbedingte Schäden, sondern auch epigenetische Modifikationen im Immunsystem. Mehrere Arbeitsgruppen berichten mittlerweile bei schweren COVID-19-Fällen von Hyper- und Hypo-Methylierungen in Zytokin- und Inflammationsgenen.

Verbindet irgendetwas dieses Spektrum an Modifikationen, Schäden und Symptomen? Existiert eine gemeinsame Komponente?

Bloch » Ich glaube, ja. Meines Erachtens ist der zentrale Punkt, dass SARS-CoV-2 unse-

re Gefäße angreift. Das Virus löst nicht nur eine Lungenfibrose aus, sondern eine systemische Endotheliitis, also eine Entzündung aller Gefäße in Lunge, Herz, Nieren, Darm und Hirn.

Was passiert dabei auf Zell- und Gewebeebene?

Bloch » Das Virus aktiviert das Endothel und induziert eine Angiogenese, lässt also Querausläufer in die Gefäße hineinwachsen. Das behindert den Blutfluss im gesamten Körper, was schließlich zu Multiorganversagen und Tod führt. Unsere Publikation, die das im Detail beschreibt, erscheint demnächst.

Als Todesursache schwerer COVID-19-Fälle gelten doch aber akutes Lungenversagen oder Myokarditis? Wo ist der Zusammenhang zu Gefäßentzündungen?

Bloch » Der existiert zweifach. Zum einen fördert aktiviertes Endothel die Aktivierung von Blutzellen. In der Literatur häufen sich beispielsweise Beschreibungen von Thrombozyten, die in COVID-19-Patienten thromboembolische Ereignisse auslösen. Ob das über entzündliche Faktoren oder direkte Endothelinteraktion läuft, lassen wir mal noch dahingestellt sein. Zum anderen zeigen Herz-Au-

Upgrade your Sample Collection with DNA/RNA Shield™



- Inactivates infectious agents.
- DNA/RNA transport and storage for any biological sample.
- Preserves the genetic integrity and expression profiles of samples.
- Nucleic acid can be isolated directly without precipitation or reagent removal.
- Convenient transport and storage at room temperature.

COVID-19 Detection using the Quick SARS-CoV-2 Multiplex Kit

Cat. # R3013, R3013-1K, R3013-10K

- High sensitivity: Limit of Detection as low as 10 GEC/reaction (167 GEC/ml)
- Ready-to-use Master Mix, just add sample
- Processing time less than 2 hours
- Compatible with automated and high throughput workflows



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

Cat. # R2140, R2141, R2140-E, R2141-E

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



COVID-19 Testing for Wastewater Zymo Environ™ Water RNA Kit

Cat. # R2042

- Enhanced viral enrichment; get 8x more viral RNA
- Pathogen inactivation for safe handling
- PCR inhibitors removed in one spin
- ≥ 6 µl elution improved limit of detection

Learn more at www.zymoresearch.de/pages/covid-19-efforts

topsien von COVID-19-Patienten disseminierte Mikrovernarbungen als Folge der Gefäßentzündungen. Zwar können die sich auch regenerieren, werden es aber zu viele, leidet die Funktion des betroffenen Organs – mit fatalen Folgen.

Stellt eine Lungenfibrose auch eine Art Mikrovernarbung dar?

Bloch » In gewisser Weise ist eine Bindegewebsbildung auch eine Vernarbung. Die Lunge ist aber eine Besonderheit, da in schweren COVID-19-Fällen zwischen Alveolar-Epithel und Kapillar-Endothel – also dort, wo eigentlich nur eine Basalmembran sein sollte – eine Kollagenmatrix plus nicht-fibrillärem Extrazellulärmaterial eingebaut wird. Unterm Strich erklären die disseminierten Mikrovernarbungen in allen Organen aber gut die Gesamtheit an beobachteten Symptomen. Das Gefäßsystem findet sich schließlich überall.

»Viele COVID-19-Patienten zeigen nach sechs Monaten noch mindestens ein Symptom.«

Neben Angiogenese und Mikrovernarbungen haben Sie virale Effekte auf die Bluteigenschaften untersucht. Was haben Sie beobachtet?

Bloch » SARS-CoV-2 lässt Erythrozyten schrumpfen und Membranausläufer bilden, weil das Virus vermutlich die zytoskelettale Struktur der roten Blutkörperchen beeinflusst. Diese Formveränderungen verbessern die Aggregationseigenschaften der Erythrozyten, was zwar nicht in einer klassischen Thrombose resultiert, diese aber unterstützt und den Kreis zu den vorhin erwähnten thromboembolischen Ereignissen schließt. Noch verfeinern wir aber unser biophysikalisches Modell dazu, sodass ich keine Details nennen kann. Parallel beobachten wir, dass das Hämoglobin von Long-COVID-Patienten Sauerstoff um bis zu sieben Millimeter Quecksilbersäule stärker bindet, was mit der Formveränderung zusammenhängen könnte. Das würde erklären, warum Betroffene noch nach Monaten mit Kurzatmigkeit kämpfen. Übrigens beobachten wir das alles nicht bei schweren COVID-19-Verläufen, sondern bei Hochleistungssportlern Monate nach einer milden Erkrankung.

Gibt es Unterschiede in der Art der Long-COVID-Symptome bei milden oder schweren COVID-19-Verläufen?

Bloch » Nur in ihrem Schweregrad. Langzeitfolgen sind bei schweren Verläufen natürlich wahrscheinlicher. Intensivpatienten erholen sich selten in nur ein paar Wochen,

wenn sie sich infolge ihrer vielen Organschäden überhaupt komplett erholen. Aber auch symptomlose Patienten können nach Wochen feststellen, dass sie weniger leistungs- und konzentrationsfähig sind und schnell ermüden. Zwanzig bis fünfzig Prozent aller COVID-19-Patienten zeigen nach sechs Monaten noch mindestens ein Symptom.

Wie viele milde beziehungsweise schwere Verläufe tragen zu diesen Prozentzahlen bei?

Bloch » Bei schwerem Verlauf ist jeder zweite Patient von Long COVID betroffen, bei mildem Verlauf sind wir sicher auch bei einer Größenordnung von fünfzehn bis zwanzig Prozent. Die Frage ist natürlich, wie viele Menschen achten auf schwache Symptome? Beispielsweise erzählte mir gestern ein Sport-Weltmeister, dass er seine Corona-Erkrankung schnell überwunden hatte, trotzdem aber erst drei bis vier Monate später wieder voll leistungsfähig war. Ich könnte mir gut vorstellen, dass viele Menschen unspezifische Symptome, die Wochen später auftreten, nicht sofort auf eine frühere Corona-Infektion zurückführen.

Sind Profisportler denn genauso häufig betroffen wie der Normalbürger?

Bloch » Nein, sie sind natürlich besser geschützt. Wer fit ist, verfügt über ganz andere körperliche Ressourcen. In Zahlen werde ich das zwar erst in einigen Monaten ausdrücken können. Aus unserer Erythrozytenstudie weiß ich aber, dass Athleten ebenfalls betroffen sind. Und deren Fallzahlen nehmen aktuell leider wieder zu. Beispielsweise infizierten sich bei den Leichtathletik-Halleneuropameisterschaften Anfang März 2021 im polnischen Toruń auf einen Schlag über fünfzig deutsche Teilnehmer.

Stechen bei Profisportlern im Vergleich zum Normalbürger bestimmte Long-COVID-Symptome hervor?

Bloch » Sportlern geht es natürlich meist um die Leistungsfähigkeit. Wenn sie zu uns kommen, sind sie kurzatmig, aerob kaum belastbar und haben erhöhte Herzfrequenzen. Zum Beispiel infizierte sich im letzten Oktober die deutsche Box-Olympiastaffel – und 55 Prozent der Nationalmannschaft zeigte drei Monate später noch eine um fünf bis fünfzehn Schläge erhöhte Ruheherzfrequenz. Das ist zwar ein unspezifisches Symptom, weist aber dennoch auf eine unvollständige Erholung hin.

Was beim Hobby-Sportler wohl ebenso zutrifft, wenn auch auf anderem Niveau...

Bloch » Ja. Allerdings achten Profisportler gerade auch auf kleinste Leistungseinbußen. Geschmacks- und Geruchsstörungen sind für Hochleistungssportler nicht entscheidend.

Wenn eine in Deutschland führende Ausdauer-sportlerin aber keine drei Kilometer mehr laufen kann, ohne außer Atem zu kommen, hat das natürlich eine ganz andere Tragweite.

Wie schützt das trainierte Immunsystem eines Sportlers auf Zell- oder Gewebeebene besser vor SARS-CoV-2?

Bloch » Für eine konkrete Antwort haben wir noch zu wenige Proben von Sportlern auf Gewebeebene untersucht. Meist steht uns ja nur ihr Blut zur Verfügung. Momentan folgen wir Beobachtungsstudien, die andeuten, dass Sportler nach einer COVID-19-Erkrankung häufiger an Infekten erkranken. Deshalb vergleichen wir aktuell ihr immunologisches Gleichgewicht, also das Verhältnis zwischen T-regulatorischen Zellen und Gedächtniszellen, jeweils vor und nach einer Corona-Infektion. Noch kann ich aber keine Schlussfolgerungen vorweisen.

»Es wird Patienten mit dauerhaften Problemen und Leistungseinbußen geben.«

Können Sie Risikofaktoren für Long COVID benennen, sowohl für Sportler wie auch für die Allgemeinbevölkerung?

Bloch » Für alle Menschen greifen die gleichen Risikofaktoren wie für COVID-19, also Lebensalter, Übergewicht, Vorerkrankungen der Lunge und des Immunsystems. Übergewicht könnte für Long COVID von besonderer Bedeutung sein, da Adipozyten vermehrt ACE2-Rezeptoren tragen. Fällt durch SARS-CoV-2-Befall die Konvertierung von Angiotensin II zu Angiotensin (1-7) weg, greift dessen Pathomechanismus besonders. Fettgewebe schüttet dann vermehrt entzündungsfördernde Zytokine aus und verringert die Heilungschancen.

Apropos Heilung, welche Reha-Empfehlungen geben Sie Hobby- und Profisportlern?

Bloch » Eine spezifische Reha ist unnötig. Je nach Krankheitsverlauf können sich Maßnahmen an klassischen Reha-Programmen orientieren. Wichtig für jeden, selbst nach nur mildem COVID-19-Verlauf, sind erstmal zwei Wochen Pause gefolgt von einem medizinischen Rundumcheck mit Belastungs-EKG und Spirometrie, also einer Aufzeichnung des Atemvolumens. Sehen auch alle Entzündungsparameter gut aus, können Sportler dosiert in die Belastung gehen und kurze Belastungseinheiten unter Berücksichtigung der Herzfrequenz langsam steigern. Während am Anfang zwei bis drei Trainingseinheiten pro Woche reichen, ist es wichtig, die Plastizität des Körpers kontinuierlich zu fordern. Bei Probleme

LAUDA

MAXIMALE SICHERHEIT FÜR IHRE WERTVOLLEN PHARMAKA

**LAUDA Versafreeze Tiefkühlgeräte:
Extrem hochwertig und absolut zuverlässig**

Unsere neuen Tiefkühlgeräte mit dem Prädikat ›GFL Technology‹ überzeugen nicht nur durch erstklassige Verarbeitung und hochwertige Komponenten, sondern auch durch hohe Temperaturkonstanz und -homogenität. Überhaupt sind es die inneren Werte, die LAUDA Versafreeze zum unentbehrlichen Arbeitsgerät in Ihrem Labor machen. So lässt sich der Innenraum variabel einrichten, integrierte Schnittstellen ermöglichen mobile Steuerung und lückenlose Dokumentation. Geräuscharmer Dauerbetrieb und die servicefreundliche Cloud-Anbindung sorgen dafür, dass Sie sich ungestört Ihrer Arbeit widmen können. Ganz gleich, vor welchen Herausforderungen Sie gerade stehen: Auf die zuverlässige Langzeitlagerung Ihrer wertvollen Substanzen und Proben in Tiefkühlgeräten von LAUDA können Sie sich beruhigt verlassen. www.lauda.de



men sollten Hobby- als auch Profisportler einen Schritt zurücktreten und es ruhig angehen lassen. Grundsätzlich unterscheiden sich beide Gruppen nur durch das Belastungsniveau und die Regenerationszeit.

Alle Long-COVID-Symptome, selbst eine Lungenfibrose, sind also therapierbar?

Bloch » Ja, auch Lungengewebe hat eine gewisse Plastizität und kann mit der richtigen Reha umgebaut werden. Dafür ist allerdings ein intensives Atemtraining nötig, um die Lunge voll zu entfalten und auch schlecht belüftete Bereiche zu erreichen. Einfach ist das nicht. Patienten werden Monate damit kämpfen und unter einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit leiden. Neben dem Lungenparenchym macht übrigens auch die Atem- und Zwerchfellmuskulatur Probleme.

Weil auch sie vom Virus angegriffen wird? Oder als Sekundäreffekt?

Bloch » Das ist unbekannt. Zwar existieren wissenschaftliche Evidenzen, dass SARS-CoV-2 Zellen der Herzmuskulatur und der glatten Gefäßmuskulatur angreift, nicht aber die quergestreifte Skelettmuskulatur von Zwerchfell und Lunge. Eine starke inflammatorische Reaktion erzeugt aber auch dort eine katabole Situation, also einen Muskelabbau. Bei einigen Sportlern liegt der übrigens im Kilogramm-Maß-

stab. Für den Wiederaufbau ist dann ein spezifisches Atemmuskeltraining nötig.

Wie lange dauert es bis zur kompletten Genesung?

Bloch » Je nach symptomatischer Ausprägung sollte ein halbes Jahr für die meisten Betroffenen eine deutliche Besserung bringen. Nach einem ganzen Jahr sollte es kuriert sein. Jedoch wird es einen gewissen Prozentsatz an Patienten mit dauerhaften Problemen und Leistungseinbußen geben. Für Profisportler können schon kleinste Fibrosereste den Unterschied zwischen Sieg und Niederlage bedeuten. *Long COVID* stellt für sie also definitiv ein Karriere-sensitives Ereignis dar.

Nach der ersten Pandemiewelle sprachen Sie sich gegen die Wiederaufnahme der Fußball-Bundesliga wie auch gegen die Öffnung von Fitnessstudios aus. Aus Bedenken, dass Sportler ihre Belastung zu schnell steigern?

Bloch » Ja, Profisportler werden oft zu schnell wieder an hohe Leistungen herangeführt. Darüber hinaus ist der Profi-Spielbetrieb eine nicht geschlossene Blase. Einfach aus dem Infektionsrisiko heraus ist es problematisch, Bundesligen als Experimentierfeld zu nehmen. Im Freien kann und soll freilich jeder Sport treiben. Vor allem Mannschaftssportar-

ten in geschlossenen Räumlichkeiten bereiten mir aber Bauchschmerzen.

Was würden Sie gesellschaftspolitisch anders regeln?

Bloch » Im Profi- und Wettkampfbetrieb wäre ich vorsichtiger, während ich Sportangebote breitflächiger anbieten würde – und zwar in geschlossenen und konstanten Kleingruppen. Denn Sport ist Prävention. Trainierte Menschen haben weniger Risikofaktoren und somit auch ein geringeres Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf sowie Langzeitfolgen. Unter den Pandemiemaßnahmen vermisse ich Kampagnen, die die Allgemeinheit der Bevölkerung trotz geschlossener Fitnessstudios und Sportplätze in Bewegung halten. Entscheidungsträger sollten darauf achten, dass nicht nur Profisportler, sondern auch die Allgemeinbevölkerung in körperlicher Aktivität bleiben kann.

»Noch kennen wir Long COVID nicht gut genug für fundierte Aussagen zur Vorbeugung.«

Was im Widerspruch zu Kontaktverboten und Ausgangssperren steht...

Bloch » Nur auf den ersten Blick! Werden Hygienemaßnahmen im Freien eingehalten, ist Sport sicher. Großveranstaltungen in schlecht belüfteten Hallen und Wettkämpfe mit Zuschauern funktionieren freilich nicht. An einen aktiven Spielbetrieb können wir vielleicht im Sommer denken. Momentan wären Programme für Hobbysportler wichtig, die auf Hygiene- und Sicherheitsmaßnahmen abgestimmt sind.

Was wirkt außer körperlicher Fitness noch prophylaktisch gegen Long COVID?

Bloch » Da sich Risikofaktoren nicht oder zumindest nicht kurzfristig vermeiden lassen, ist simpler Infektionsschutz die beste Empfehlung. Noch kennen wir das *Long-COVID*-Krankheitsbild nicht gut genug für fundierte Aussagen zur Vorbeugung.

Noch eine kurze Frage zum Abschluss: Auf Twitter kursieren Gerüchte, gegen Long COVID wirke eine Impfung wie ein Medikament. Symptome verschwänden schneller. Ist da mehr dran als ein Placebo-Effekt?

Bloch » Bisher existieren keine harten Fakten zu Impffolgen bei Menschen, die unter *Long COVID* leiden. Allerdings habe ich tatsächlich erst heute Morgen beim Laufen über diese spannende Hypothese nachgedacht. Aktuell muss sie aber erstmal evidenzbasiert überprüft werden.

Gespräch: Henrik Müller (26. März 2021)



Der Schweizer Eishockey-Profi Jan Neuenschwander war mit dem Coronavirus infiziert und brauchte drei Monate, ehe er wieder leistungsfähig war.

Foto: Fabien Perissinotto/Wikimedia-Commons



Erlebnisse einer TA

Neues vom Thermoblock

Die Werkstatt hat ein Paket zurückgeschickt. Beim ersten Blick hinein weiß ich Bescheid.

Ich könnte den Deckel einfach wieder schließen und die Kiste mit dem Thermoblock wieder in den Keller bringen. Da ich darauf aber absolut keine Lust habe, packe ich das Gerät dennoch aus und stelle es an seinen angestammten Platz.

„Funktioniert er wieder?“, erkundigt sich mein Kollege erfreut.

Ich halte wortlos das nagelneue Kabel hoch. Er versteht und verfolgt gespannt mein weiteres Vorgehen.

Das laute Piepsen, das gleich darauf durch das Labor tönt, bringt die Gewissheit: Auch bei diesem Kabel fehlt der entscheidende Mikrometer, dessen Überbrückung das Gerät von seiner SEA (Spontane elektronische Amnesie) kurieren könnte. (Die entsprechende Vorgeschichte steht im letzten Heft auf Seite 25.)

„Wir schicken ihn besser nicht nochmal in die Werkstatt, unsere Kabelkiste ist voll“, stellt mein Kollege fest und widmet sich wieder seinen Proben.

„Läuft doch!“

Ein Masterstudent aus dem Nachbarlabor kommt herein.

„Ist bei euch die nächste halbe Stunde ein Thermoblock frei?“ Ich blicke von meinem Monitor auf.

„Ja, aber der ist ein bisschen zickig.“

„Macht nichts, ich kann gut mit Thermoblöcken.“

Er schaltet den problembeladenen Thermoblock ein, reguliert die Temperatur und geht wieder raus.

Kaum ist die Tür hinter ihm ins Schloss gefallen, piepst der Thermoblock. Mein Kollege gibt dem Gerät einen genervten Klaps, stellt die Temperatur

neu ein und macht sich mit seinen Proben schleunigst in Richtung Sterilbänke davon.

Kurz darauf betritt der Master wieder die Szene. Er wirft einen prüfenden Blick auf das Display und wirft mir ein freudiges „Läuft doch!“ zu. Lächelnd platziert er seine Proben in den nun beheizten Vertiefungen und geht.

Was nun?

Einerseits habe ich keine Lust, in den kommenden dreißig Minuten ständig von meiner Tabelle aufzuspringen, um das Gerät zur Räson zu bringen. Aber den Master desillusionieren? Seinen Glauben an seine technischen Fähigkeiten zerstören? Das kann ich nicht mit meinem Gewissen vereinbaren. Und weil Sitzen ja des Teufels neuestes Hobby ist, stehe ich tatsächlich in den nächsten dreißig Minuten dreimal auf. Durch wiederholtes Draufschlagen und Neueinstellen gelingt es mir, den Thermoblock auf der eingestellten Temperatur zu halten, bis der Master zurückkehrt.

„Na, bitte!“, verkündet er triumphierend nach einem Blick auf das Display. Ich stehe zum vierten Mal auf und trete hinzu. „Du hast wirklich einen guten Draht zu Thermoblöcken“, bestärke ich seinen Enthusiasmus. Er nimmt seine Eppis und geht hochzufrieden nach nebenan.

In mir allerdings regt sich ein Hauch von Zweifel. War es richtig, den Master so zu täuschen? War mein Handeln nun unklug, kollegial oder verlogen? Wie oft soll ich so einen heldenhaften Geheim-TA-Einsatz in Zukunft abziehen?

Über all diese Fragen werde ich sorgfältig nachdenken, während ich den fehlerhaften Thermoblock ins Depot für Elektroschrott bringe und einen neuen bestelle.

Maike Ruprecht



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

Ein moderner Studiengang, so wie ein Fernstudium sein sollte:

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

Jetzt informieren!

Jetzt anmelden!

Die Anmeldefrist für das Wintersemester 2021/2022 endet am 15. Juli 2021.

Part of **SPRINGER NATURE**

springer-campus.de



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (38)

Politikberatung, bis der Elefant mit dem Rüssel wackelt!

Mathematische Modellierungen sind in diesen Zeiten der Corona-Pandemie sehr gefragt. Allerdings lassen die Vorhersagen aus den entsprechenden Modellen oftmals sehr zu wünschen übrig, weswegen es nachfolgend auch mit deren konkretem Eintreten hapert. Kein Wunder, wenn sie derart auf schlechten oder gar nicht vorhandenen Daten basieren – letztlich also auf bloßen Annahmen.

Das Zeitalter der Universalgelehrten kehrt zurück! Seit etwa einem Jahr eifern Wissenschaftler da Vinci, Leibniz sowie von Humboldt und Co. nach. Virologen äußern sich öffentlich wie auch politischen Entscheidungsträgern gegenüber zur Epidemiologie, Physiker zur Infektionsbiologie, Mathematiker zu viralen Oberflächenproteinen und so weiter. Dabei war es doch bisher die Domäne der Narren, ungestraft Späße zu beliebigen Themen zu machen! Auch deshalb erlaube ich mir heute, mich ungeniert der mathematischen Modellierung in Zeiten der Pandemie zuzuwenden.

»Wie bei Horoskopen passten die vagen Schlussfolgerungen damit zu jedem Verlauf.«

Modellierer sind momentan ja sehr gefragt. Wir lesen ihre Arbeiten in *Nature* und *Science*, man lauscht ihnen bei Markus Lanz und Konsorten, sie beraten Politiker und rechnen für nationale Akademien. Ein Wunder ist das nicht, schließlich versprechen ihre Formeln und Modelle nicht weniger als die Aufklärung komplexer Zusammenhänge. Sie sagen uns, was passieren könnte, wenn wir gewisse Dinge tun oder lassen. Auch erklären sie uns, welche Maßnahmen zur Pandemiebekämpfung wirksam sind – und welche nicht.

Häufig mahnen sie und belegen ihre eigenen Empfehlungen mit konkreten Zahlen.

Genauso wünscht man sich doch Handreichungen aus der Wissenschaft. Die Politik bekommt Argumente für ihre Entscheidungen – und Bürger sehen ein, warum die Schule schließen muss oder das Geschäft die Tür wieder öffnen darf.

Modellierer sind auf vielen Feldern schon länger recht erfolgreich. Ein Paradebeispiel hierfür ist der Wetterbericht. Mit im Mittel etwa siebzig Prozent Treffsicherheit gelingt es den Meteorologen, das Wetter der nächsten sieben Tagen vorherzusagen. In die Modelle, die auf Supercomputern gerechnet werden, gehen unzählige Messungen ein, die das atmosphärische Geschehen vom Boden bis viele Kilometer in die Höhe abbilden. Ihre Rechnungen berücksichtigen die Temperatur- und Strömungsdynamik der großen Gewässer und sogar die fluktuierenden Bahnen von Mond und Sonne. All dies mit höchster Messgenauigkeit. Möglich wird eine Wettervorhersage mit solcher Treffsicherheit aber nur, weil die meteorologischen Zusammenhänge von verschiedenen Temperaturen und Drücken sowie Wind-, Wasser- und Planetenbewegungen durch internationale wissenschaftliche Kooperationen bereits lange untersucht und mittlerweile recht gut verstanden werden.

Ein anderes schönes Beispiel für erfolgreiche Modellierungen kommt aus der Geophysik. Ausbrüche von Vulkanen lassen sich überraschend gut vorhersagen, wie zuletzt bewiesen beim Fagradalsfjall-Vulkan in Island. Auch diese Vorhersagen beruhen auf einer Vielzahl von exakten seismologischen beziehungsweise Satelliten-Messungen, auf zumindest teilweise verstandenen Mechanismen vulkanischer Aktivität sowie schließlich auf jahrelanger Optimierung der Modelle.

Aber selbst diese Modellierer liegen oft daneben. Dann ärgern wir uns, vor dem Regen nicht gewarnt worden zu sein. Und so mancher Vulkan will trotz eindringlicher Warnungen einfach nicht ausbrechen.

Wie aber steht es angesichts dessen um die Vorhersagekraft und somit um die Nütz-

lichkeit der so allgegenwärtigen Modellierungen in der Pandemie? Leider gibt es mittlerweile eine Menge Hinweise darauf, dass es damit nicht zum Besten steht. Die Modellierer sind offensichtlich so sehr mit dem Generieren neuer Modelle beschäftigt, dass sie kaum dazu kommen, die Güte und das Eintreten ihrer Vorhersagen zu analysieren.

Dies hat man offensichtlich den Journalisten überlassen.

So analysiert etwa ein Artikel in der Tageszeitung *Die Welt* (Literaturzitate wie immer bei <http://dirnagl.com/lj>) die wichtigsten Vorhersagen aus dem Umfeld von Deutschlands prominentester Modelliererin, Viola Priesemann

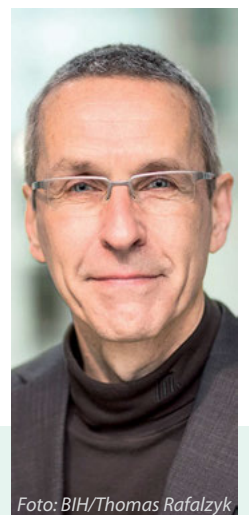


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

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

(siehe auch LJ 12/2020: 14-17). Dabei zeigt sich zum einen, dass die meisten Schlussfolgerungen aus den Modellrechnungen sehr vage verfasst waren. Wie bei Horoskopen passten sie damit zu jedem Verlauf. Und dort, wo konkrete Zahlen vorhergesagt wurden, sind diese sehr häufig nicht eingetreten. Es sei denn, es handelte sich um Triviales, wie die Vorhersage eines weiteren Anstieges am Anfang eines bereits deutlich sichtbaren Verlaufes.

»Es fehlten Kontrollen, wie wir sie in jeder biomedizinischen Arbeit erwarten würden.«

Sobald es jedoch darum ging, die Wirksamkeit von Pandemiemaßnahmen zu prognostizieren, wurde es richtig problematisch. Nur ein Beispiel hierfür ist die Vorhersage aus der Leopoldina-Stellungnahme vom 8. Dezember letzten Jahres. Dort wurde Folgendes vorausgesagt: „Wenn ab dem 14. Dezember die Maßnahmen streng verschärft werden, dann sinken die Fallzahlen in der Modellrechnung bis Januar auf unter 50 pro 1.000.000 Einwohner.“ Wie wir alle wissen, ist dies trotz erfolgtem hartem Lockdown nicht eingetreten: Die Inzidenzraten stiegen zwar nicht weiter, verharrten aber auf hohem Niveau.

Die zugehörige Modellierung basierte auf dem im Juli 2020 in *Science* veröffentlichten Modell aus dem Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation in Göttingen – und auf Daten aus dem Frühjahr 2020. Das Modell bezog sich damit auf eine völlig andere Umsetzung und Akzeptanz von Maßnahmen als im Vorhersagezeitraum. Wie vielen solcher Modellierungsstudien fehlten hier aber auch Kontrollen, wie wir sie in jeder biomedizinischen Arbeit erwarten würden. Zum Beispiel hätte man die Güte des Modells durch Anwendung auf anderen Datensätze, zum Beispiel aus einem anderen Land oder über einen anderen – am besten auch längeren – Zeitraum hinweg, überprüfen können.

Moment, Kontrollen beim Modellieren? Ja, das geht – sogar recht einfach. Das Modell, so eine zentrale Aussage des Artikels, würde die Wirksamkeit und damit Notwendigkeit eines harten Lockdowns in Deutschland belegen. Hätten die Autoren ihr Modell aber beispielsweise auch auf Schweden angesetzt, wäre dort ein ganz ähnlich geartetes Absinken der Fallzahlen herausgekommen. Nur dass es dort keinen Lockdown gab! Diese Kontrollrechnung konnte der Neurologe und Physiker Christian Meisel durchführen, da Viola Priesemanns Gruppe ihr Modell inklusive Daten ins Netz stellte (Kudos dafür!). Meisel entwickelt normalerweise Modelle, mit denen sich aus Elektroenzephalogramm-Daten epileptische Anfälle vorhersagen lassen und ist deshalb mit der Technik wohlvertraut.

Ähnliches wie für das Göttinger Modell gilt indes auch für die Modelle des *Imperial College* in London (ICL). Diese hatten großen Einfluss auf die Pandemiemaßnahmen der englischen Regierung. Auch hier lagen die Vorhersagen häufig extrem daneben. Der australische Mathematiker Vincent Chin und andere konnten außerdem zeigen, dass verschiedene publizierte Modelle des ICL zu ganz unterschiedlichen Resultaten kommen, wenn man sie auf die gleichen Länder loslässt. Was die Londoner selbst bezeichnenderweise nicht gemacht hatten.

»Alles hängt davon ab, wie die Maßnahmen in der Bevölkerung tatsächlich umgesetzt werden.«

Ist dies alles überraschend? Deutet es darauf hin, dass die Pandemie-Modellierer ihr Handwerk nicht recht verstehen?

Im Gegensatz zu den Meteorologen basieren ihre Modellierungen auf schlechten oder sogar nicht-vorhandenen Daten, also bloßen Annahmen. Dies gilt sowohl für die Corona-Inzidenzen wie auch viel mehr noch für die Auswirkungen nicht-pharmakologischer

Einfach mal testen!



Foto: Alexander Sidman

LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

kommt etwa alle 14 Tage



<https://www.laborjournal.de/aktuell>

Interventionen. Außerdem hängt alles entscheidend davon ab, ob und wie die Maßnahmen in der Bevölkerung dann tatsächlich umgesetzt werden. Bei einer höchst unsicheren Datenlage, wie sie zum Beispiel allein schon durch die sich ständig ändernden Testkapazitäten und -raten, insbesondere am Anfang einer Pandemie, vorkommt, ist es unabdingbar, diese elementare Fehlerbehaftung kritisch zu berücksichtigen.

Datenfehler pflanzen sich fort, das lernt man spätestens im Physik-Praktikum. Und sie tun das umso mehr, wenn sie in komplexe, multiparametrische Modelle und Wachstumsverläufe eingehen. Dazu kommen jede Menge nicht vorhersehbarer Einflussgrößen – wie etwa das Auftreten von Virusmutanten mit veränderter Infektiosität oder Letalität, die Effektivität von Vakzinierungen oder auch unvermeidliche Rückkoppelungs- und Selbstregulierungsmechanismen, weil die Vorhersagen sich ja ihrerseits bereits auf das Verhalten der Bevölkerung auswirken.

»Historisch betrachtet haben Modellierungen von Epidemien keinen guten Track Record.«

In Anbetracht all dessen ist die oft propagierte Pseudogenauigkeit der Modellierungsergebnisse schlichtweg vermessen. Es ist, als würde man mit Kanonen – nämlich komplexen, multiparametrischen Modellierungen – auf Spatzen – also auf grob fehlerbehaftete und nicht-valide Datengrundlagen – schießen.

Ein schönes Beispiel ist hier auch der Rückgang des Autoverkehrs in der Pandemie. In den USA wurden im letzten Jahr rund 13 Prozent weniger Meilen gefahren. Folglich dürfte auch die Zahl der Verkehrstoten abgenommen haben, was demnach einer der wenigen positiven Effekte der Pandemie wäre. Falsch! Die Verkehrstoten haben zugenommen wie seit 1924 nicht mehr, nämlich um 25 Prozent pro gefahrener Meile. Retrospektiv sucht man nun nach Gründen hierfür, wie beispielsweise vermehrter Alkoholkonsum. Doch was hier jetzt viel wichtiger ist: Man hätte diesen überraschenden Effekt wohl kaum vor dessen Bekanntwerden in einem Modell der Gesamtmortalität während der Pandemie berücksichtigen können.

Ein weiterer wichtiger Grund für das Versagen der Modelle ist, dass deren Annahmen ja durch die in der Pandemie angeordneten Maßnahmen modifiziert werden. Dies ist sogar ein erwünschter Effekt, schließlich erheben die Modellierer genau deswegen häufig ihren Zeigefinger. Allerdings wäre das gera-

de so, als wenn sich das Wetter in Abhängigkeit davon ändern würde, ob wir einen Regenschirm aufspannen oder nicht. Dann würde auch der Wetterbericht nicht mehr funktionieren.

Hinzu kommt, dass Modellierungsstudien in der Regel weder Studienprotokolle vorab veröffentlichen noch präregistriert werden – wie dies eigentlich heutzutage für qualitativ hochwertige Studien selbstverständlich sein sollte. Damit ist einem Herumprobieren, „bis es passt“, Tür und Tor geöffnet.

Auch historisch betrachtet haben Modellierungen von Epidemien keinen guten *Track Record*, allerdings erinnert sich heute kaum noch jemand daran. Man denke aber nur mal zurück an die Schweinegrippe oder an die Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE). Auch damals lagen die prominenten Modellierer, die heute übrigens immer noch ganz vorne mit dabei sind, mit ihren Vorhersagen massiv daneben.

Bei der bereits erwähnten Prädiktion von epileptischen Anfällen – auch hier geht es ja um die Vorhersage zukünftiger Ereignisse aus komplexen Datensätzen – hat man übrigens aus den initialen Fehlern gelernt. Nach einer anfänglichen Euphorie mit darauffolgender kritischer Ernüchterung und Fehleranalyse ist eine etwas demütigere, aber dennoch nicht weniger relevante Wissenschaft entstanden. Mittlerweile gibt es dort rigorose Methoden, mit denen die jeweilige Güte von Vorhersagen geprüft werden kann. Die Pandemie-Modellierer von heute täten gut daran, mal einen Blick hierauf zu werfen.

Vielleicht besteht aber der eigentliche Nutzen der Pandemie-Modellierungen darin, *Worst-Case*-Szenarien wissenschaftlicher erscheinen zu lassen – und damit einschneidende Maßnahmen für die breite Masse einleuchtender und akzeptabler zu machen. Diese also wissenschaftlich zu bebildern. Das ist aber eine gefährliche Strategie: Zum einen, weil Vorhersagen, die danebenliegen, ihre Überzeugungskraft verlieren – zum anderen, weil die Modelle ja behaupten, die Nützlichkeit oder Schädlichkeit bestimmter Maßnahmen und Verhaltensweisen zu „objektivieren“. Wie zum Beispiel Schulschließungen, Ausgangssperren oder Abstandsregeln. Wenn die offensichtlichen und teils schwerwiegenden Limitationen der Modelle nicht erkannt oder berücksichtigt werden, sie aber dennoch die Grundlage für unser Handeln in der Pandemie liefern – dann läuft etwas schief.

Allerdings: Ob und – wenn ja – welchen Einfluss die derzeit sehr medienpräsenten Modellierer überhaupt auf die Politik haben, oder ob sie von dieser nur benutzt werden, um politisch motivierte Entscheidungen zu rechtfertigen, ist unklar. Dafür können die Model-

lierer natürlich erstmal nichts. Allerdings wehren sie sich auch nicht gegen eine solche Instrumentalisierung, sondern genießen die mediale Aufmerksamkeit. Der Narr hatte sich ja bereits in *Laborjournal* 11/2020 (S. 22-24) über das komplette Fehlen einer evidenzbasierten, inklusiven, gründlichen, transparenten und zugänglichen wissenschaftlichen Beratung der Corona-Politik echauffiert. Darin kommt er zu dem Schluss, dass das post-darwinistische Motto „*Survival of the ideas that fit*“ ist.

Modellierung funktioniert in der Pandemie bisher nur dort, wo sie sich auf wenig komplexe sowie teilweise gut verstandene Zusammenhänge verlässt und zudem die Datenlage einigermaßen robust ist. Das ist leider nicht häufig der Fall. Zum Beispiel liefert sie recht verlässliche und nützliche Vorhersagen, wo es um den Zusammenhang von Infektionsinzidenz, Auslastung von Intensivstationen und Todesfällen geht.

»Da die überkomplexen Modelle „overfitted“ werden, modellieren sie mehr Rauschen als Signal.«

Sobald die Modellierer sich aber auf komplexe, kaum oder gar nicht verstandene und zudem noch volatile Zusammenhänge stürzen, sobald die zugrundeliegenden Parameter auf nicht-verlässlichen oder nur geschätzten Daten beruhen, und sobald die Vorhersage Einfluss auf ihr eigenes Ergebnis hat – dann funktioniert es nicht mehr richtig. Die daraus resultierenden überkomplexen Modelle werden, damit überhaupt etwas Plausibles dabei herauskommt, „*overfitted*“ – es wird also mehr Rauschen als Signal modelliert. Eine vertiefte Diskussion der Limitationen und Unsicherheiten solcher Modelle samt deren Aussagen würde dabei genauso stören wie passende Kontrollen – und damit in weniger öffentlicher Aufmerksamkeit resultieren.

John von Neumann, Mathematiker, Physiker und Computer-Pionier, wird mit dem Bonmot zitiert: „Mit vier Parametern kann ich einen Elefanten *fit*ten, und mit fünf ihn mit dem Rüssel wackeln lassen.“ Wenn mit Rüssel-wackelnden Elefanten und dem Gestus mathematisch-physikalischer Autorität Politikberatung gemacht wird, ist das nicht ohne Risiko.

Der Wissenschaftsnarr dankt Christian Meisel und Gerd Antes für anregende Diskussionen. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.



Schöne Biologie

Flüchtige Dogmen

Warum werden in der Biologie immer wieder Dogmen aufgestellt – und auch wieder gebrochen? Schließlich kommt der Begriff „Dogma“ historisch aus Theologie und Philosophie und bezeichnet vornehmlich eine – meist „von oben“ – beschlossene oder gar verordnete grundsätzliche Lehraussage, deren Wahrheitsanspruch als unumstößlich gilt. Klingt demnach nicht nach etwas, das man im besten wissenschaftlichen Sinne stets neu hinterfragt und auf den experimentellen Prüfstand stellt.

Vielleicht ist es aber gerade die tiefe Sehnsucht nach universellen Lehrsätzen zur Erklärung fundamentaler Lebensprozesse, die Biologen dazu treibt, allzu gerne zu dem starken Begriff „Dogma“ zu greifen. Auch wenn sie damit nur auf diesen einen Aspekt des gesamten Begriffs abzielen.

Paradebeispiel ist wohl das „Zentrale Dogma der Molekularbiologie“, das Francis Crick 1958 formulierte. Dummerweise vereinfachte dessen Doppelhelix-Mitentdecker James Watson das Dogma in seinem Lehrbuch *Molecular Biology of the Gene* schlichtweg zu dem Schema „DNA → RNA → Protein“. Und rief damit bis heute jede Menge besserwisserische Dogma-Umstürzler auf den Plan. „DNA wird nicht nur in RNA übersetzt, sondern auch wieder in neue DNA“, mäkelten einige. „RNA kann via Reverse Transkriptase auch zurück in DNA umgeschrieben werden“, heben andere ihre Zeigefinger. Übersehen haben sie jedoch allesamt, dass Crick bei seinem Dogma immer nur vom Informationsfluss sprach. „... *once (sequential) information has passed into protein it cannot get out again*“, heißt es in seinem 1958er-Artikel. Und als die Reverse Transkriptase entdeckt war, präziserte er 1970 nochmals: „*The central dogma of molecular biology deals with the detailed residue-by-residue transfer of sequential information. It states that such information cannot be transferred from protein to either protein or nucleic acid* (Nature 227: 561-63).

Aus der Sequenzinformation eines Gens (DNA) wird also über die RNA als Zwischen-

schrift die Sequenz eines Proteins realisiert – umgekehrt aber fließt die Sequenzinformation eines Proteins niemals zurück in die Produktion einer Nukleinsäure-Sequenz. Und das kann wohl als „Zentrales Dogma“ auch heute noch stehen bleiben.

Andere Dogmen, die in der Biologie formuliert wurden, sind da flüchtiger. Und dies nicht nur, weil Forscher die Bedeutung ihrer Resultate gerne mal zum „Dogmabruch“ aufmotzen (wie übrigens auch zum „Paradigmenwechsel“). Nein, vielmehr wackeln biologische Dogmen oftmals tatsächlich unter dem Gewicht neuer Resultate.

Nehmen wir etwa Christian Anfinsen. 1973 publizierte er seine thermodynamische Hypothese der Proteinfaltung, nach der jedem Protein unter physiologischen Bedingungen seine Sekundär- und Tertiärstruktur aus energetischen Gründen bereits durch die Aminosäuresequenz vorgegeben ist – weshalb es sich dann automatisch und alleine immer gleich faltet. Seit man jedoch *Molecular Crowding*, Prionen, metamorphe Proteine oder Chaperone studiert, wackelt Anfinsens Dogma beträchtlich. Einige sehen es gar als geknackt an, nicht zuletzt kursiert der Begriff „Quinärstruktur“ bereits seit 1982.

Oder das Dogma, dass sich im Gehirn von Erwachsenen keine neuen Nervenzellen mehr bilden. Dieses wurde tatsächlich geknackt, als man um die Jahrtausendwende vor allem im Hippocampus teilungsaktive neuronale Stammzellen aufspürte. Womit wir endlich an dem Punkt angekommen sind, warum Dogmen-Knacken eigentlich so schön ist: Oft entstehen damit völlig neue und fruchtbare Forschungsgebiete! Bei den neuronalen Stammzellen hat man etwa gerade erst gelernt, dass sie zwei verschiedene Populationen bilden: Eine, die sich schnell zu reifen Neuronen weiterdifferenziert – und eine andere mit deutlich langsamerer Teilungsaktivität, die als stetige und undifferenzierte Reserve in ihren Stammzellnischen verbleibt (*Cell Stem Cell*, doi: 10.1016/j.stem.2021.03.018).

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal
27. Jahrgang | Heft 5/2021

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Seitzstraße 8
D-79115 Freiburg
Tel. +49-761-28 68 93
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

westermann DRUCK | pva
Georg-Westermann-Allee 66
38104 Braunschweig

Anzeigen:

top-ad Bernd Beutel
Schlossergäßchen 10
D-69469 Weinheim
Tel. +49-6201-290 92-0
Fax. +49-6201-290 92-20
E-Mail: info@top-ad-online.de

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

Ulrich Sillmann,
Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

Tel. +49-761-29 25 885
E-Mail: kalender@laborjournal-online.de

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Juliet Merz, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-35 73 8
Kai Herfort (-28 68 69)
Harald Zähringer (-29 25 886)
Juliet Merz (-29 25 887)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

© Feydzhet Shabanov & SciePro (beide Adobe) / Zuberka & Ugreen (beide iStock)
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

Corona-Club

» Der Charité-Virologe **Christian Drosten** und seine Frankfurter Kollegin **Sandra Ciesek** informieren nicht nur im NDR-Podcast über neue Ergebnisse der Corona-Forschung – sie produzieren auch welche zusammen. So sammelten ihre Teams Abstrichproben von Personen ein, die von Ende Oktober bis Ende Dezember in **Frankfurt am Main** SARS-CoV-2-positiv getestet wurden. Daraus konnten sie 136 Virusgenome sequenzieren und miteinander vergleichen. Am Ende spürten sie 28 verschiedene SARS-CoV-2-Varianten auf – darunter auch die damals noch nicht weit verbreitete „britische“ Mutante B.1.1.7, die heute das Infektionsgeschehen hierzulande dominiert. Sechs andere Viruslinien waren bis dahin nirgendwo in Deutschland beobachtet worden. Erstautor **Marek Widera** et al. schließen daher: „Die hohe Diversität der Sequenzen, die über zwei Monate in Frankfurt am Main beobachtet wurde, unterstreicht die anhaltende Notwendigkeit einer kontinuierlichen SARS-CoV-2-Überwachung mittels Vollgenom-Sequenzierung, insbesondere in Städten mit internationalen Flughafenverbindungen.“ (Microorganisms 9: 748) -RN-

» Anders als SARS-CoV vermehrt sich SARS-CoV-2 bevorzugt in den oberen Atemwegen – und kann dadurch fatalerweise schon vor Symptom-Ausbruch auf andere Personen übertragen werden. Eine Gruppe aus dem Institut für Infektionskrankheiten (IFIK) der Universität **Bern** sowie dem eidgenössischen Institut für Virologie und Immunologie (IVI) fand jetzt heraus, dass die 4 Grad Temperaturunterschied zwischen unteren und oberen Atemwegen (33 versus 37 Grad Celsius) den Unterschied ausmachen. In einem Zellkulturmodell, das die Verhältnisse im Atemtrakt simuliert, beobachtete das Team um Letztautor **Ronald Dijkman**, dass SARS-CoV-2 sich in den Zellen bei 33 Grad deutlich schneller und üppiger vermehrt als bei 37 Grad. Dummerweise wurde gleichzeitig unter diesen Bedingungen die angeborene Immunantwort der Epithelzellen weniger stark stimuliert als bei 37 Grad. Dass sich SARS-CoV-2 bei niedrigerer Temperatur besser ausbreiten kann, hat also eine doppelte Ursache. (PLoS Biol. 19(3): e3001158) -RN-

Erlangen-Nürnberg

Kanal als Kältsensor

Warum reagieren empfindliche oder angegriffene Zähne derart heftig auf Kältereize? Ein Team um **Katharina Zimmermann** von der Anästhesiologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen hat aufgedeckt: Der Ionenkanal TRPC5 ist schuld (Sci. Adv. 7(13): eabf5567)!

TRPC5 (Transient Receptor Potential Channel 5) sitzt in den Fortsätzen der empfindlichen Odontoblasten, deren Zellkörper an der Grenze zwischen Zahnbein (Dentin) und Zahnmark (Pulpa) sitzen. Von dort ragen ihre Fortsätze, die Tomes'schen Fasern, in die feinen Kanälchen des Zahnbeins hinein.

Dass TRPC5 tatsächlich als Kältsensor funktioniert und Temperaturveränderungen als elektrisches Signal an das Gehirn weitergibt, ent-

schlüsselten Erstautorin **Laura Bernal** et al. in Mäusezähnen. Sie erklärt: „Durch eine spezielle Glaselektroden-Technik konnte ich normale Mäuse mit Mäusen vergleichen, die kein TRPC5 produzieren. Es zeigte sich, dass TRPC5 für einen Großteil der Kaltantworten im Zahn entscheidend ist – und dass TRPC5-Antagonisten diese blockieren.“

Bernal's Kollegin **Christine König** beobachtete zudem in Verhaltensexperimenten, dass die TRPC5-losen Mäuse auch nach induzierten Entzündungen keine Zahnschmerzen mehr entwickelten. Gerade in den entzündeten Zähnen von Kariespatienten hatten Zimmermann und Co. zuvor besonders viele TRPC5-Kanäle gefunden. -RN-

Leipzig

Ehrliches Trommeln

In bestimmten Situationen machen Menschen-Männer manchmal „den Gorilla“: Sie strecken die Brust möglichst breit heraus und trommeln mit beiden Fäusten schnell und kräftig darauf. In vielen Fällen ist die „tierische Geste“ eine unmittelbare Reaktion auf eine ganz besondere Leistung – etwa beim Sport. Und soll nicht weniger signalisieren als: „Habt ihr

nik namens Fotogrammetrie aus sicherer Entfernung bestimmt hatten, offenbarte sich ihnen folgender Zusammenhang: Die Frequenzmaxima der Trommelschläge korrelierten zuverlässig mit der Körpergröße des jeweiligen Trommlers – größere Männchen trommelten demnach „tiefer“ als kleinere (Sci. Rep., doi: 10.1038/s41598-021-86261-8).



Foto: Dian Fossey Gorilla Fund

das alle gesehen? Ich bin der Größte!“ Dumm nur, dass das Original – der Gorilla – sich mit dem Brusttrommeln offenbar gar nicht derart angeberisch aufspielen will.

Den tatsächlichen Sinn des Brusttrommelns zu studieren, war für das Team um **Edward Wright** und **Martha Robbins** vom Leipziger Max-Planck-Institut für evolutionäre Anthropologie nicht ganz leicht. „Die Durchführung dieser Studie war eine Herausforderung, da die Dauer des Brusttrommelns relativ kurz ist und wir zur richtigen Zeit am richtigen Ort sein mussten, um die Tonaufnahmen zu erhalten“, berichtet Co-Autor **Eric Ndayishimiye**, Forschungsassistent beim *Dian Fossey Gorilla Fund*. „Außerdem mussten wir uns von diesen großen, kräftigen Tieren fernhalten.“

Nachdem die Gorilla-Experten genug Tonaufnahmen im Kasten und die Körpergröße der jeweiligen Männchen mittels einer Tech-

„Gorillas übermitteln auf diese spektakuläre Weise Informationen über ihre eigene Körpergröße“, erklärt Erstautor **Edward Wright**. Dies jedoch offenbar grundehrlich – und ohne jeglichen Bluff oder Angeberei. Vielmehr könnten andere Männchen anhand der quasi realistischen Information vorweg entscheiden, ob sie tatsächlich einen Rankampf wagen wollen – oder doch lieber nicht. Und die Weibchen dürften die unverzerrte Information gleichfalls bei der Partnerwahl nutzen.

Interessanterweise fanden die Forscher bei den verschiedenen Männchen überdies große Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Schläge wie auch der Dauer der Trommelei. „Das könnte darauf hindeuten, dass das Brusttrommeln jeweils individuelle Signaturen haben kann – doch um diese Annahme zu testen, sind weitere Studien notwendig“, sagt **Wright**. -RN-



Stichwort des Monats

Synonyme Mutation

Der Austausch einer einzigen Base kann in einer Zelle und sogar im ganzen Organismus offensichtlich Chaos verursachen – muss es aber nicht. Denn es gibt auch Genmutationen, die überhaupt keinen Einfluss auf den Phänotyp haben und als neutrale Mutationen bezeichnet werden.

Sie treten beispielsweise in nicht-codierenden Sequenzen des Erbguts auf, können aber auch in den nicht-translatierten Regionen oder codierenden Sequenzen der Exons auftauchen. Wenn ein solcher Genabschnitt mutiert und dieses Ereignis keinen Effekt auf den Organismus hat, spricht man von einer stillen beziehungsweise stummen Mutation. Das kann passieren, wenn sich durch eine Punktmutation zwar eine Base eines Codon-Tripletts verändert, die daraufhin eingebaute Aminosäure aber die gleiche bleibt. Dieses Phänomen tritt häufig bei Mutationen an der dritten Triplet-Position auf.

Harmlose Mutationen

Es kann aber auch dazu kommen, dass ein Ribosom durch eine Mutation tatsächlich eine andere Aminosäure in das gerade entstehende Protein einbaut. Hat dieser Austausch allerdings keinen Einfluss auf die Funktion des Proteins – beispielsweise, weil bei einem Enzym das aktive Zentrum unberührt bleibt – spricht man ebenfalls von einer stummen Mutation.

Mutationen, welche zwar die DNA-Sequenz verändern, nicht aber die codierte Aminosäure, werden auch synonyme Mutationen genannt. Von Biologen und Medizinern werden diese häufig als still abgetan – ein grober Irrtum, wie sich in den vergangenen Jahren herausgestellt hat.

Der US-amerikanische Biochemiker Michael Gottesman von den *National Institutes of Health* hatte 2007 eine Mutation im *Multi-drug-Resistance-1 (MDR1)*-Gen genauer unter die Lupe genommen (*Science* 315: 525). Die Sequenz codiert MDR1, ein Glykoprotein und ATP-abhängiger Membrantransporter, der toxische Stoffe aus der Zelle pumpt. Gottesman und Co. zeigten, dass eine vermeintlich stille

Mutation im *MDR1*-Gen dafür sorgte, dass das Glykoprotein anders auf Wirkstoffe und Inhibitoren reagierte. Sie vermuteten, dass das ausgetauschte Codon die co-translationale Faltung des gerade entstehenden Proteins zeitlich beeinflusst sowie den korrekten Einbau von MDR1 in die Membran verhindert, was letztlich auch die Struktur des Proteins verändert so wie dessen Interaktionsstelle mit Inhibitoren.

Erstaunlich früh verstorben

Weil synonyme Mutationen nicht die Aminosäure-Sequenz eines Proteins ändern, werden sie besonders in der Krebsforschung häufig übersehen und im Sinne einer stillen Mutation als ungefährlich abgestempelt.

Diesen Fehler machten Samuel Peña-Llopis vom Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung am Universitätsklinikum Essen und Kollegen indessen nicht. Sie konnten dieses Jahr zeigen, dass ignorierte vermeintlich stille Mutationen lebensbedrohliche Folgen haben können. In ihrer in *iScience* erschienenen Studie berichten sie von einer Patientin mit klarzelligem Nierenkrebs, auf den sie in der Tumorgen-Datenbank „*The Cancer Genome Atlas*“ gestoßen waren (24: 102173). Ein Mutationsprofil ihres Tumorerbguts hatte der Patientin eine eher günstige Prognose gestellt: Sie sollte noch etwa 117 Monate weiterleben können. Allerdings verstarb die 73-jährige Frau schon 56 Monate nach ihrer Krebsdiagnose.

Verwundert warf die Gruppe um Peña-Llopis einen genaueren Blick in die Tumorgen-Daten und entdeckte eine Mutation in dem Tumor-Suppressor BAP-1. Die Prognose für Krebspatienten mit Mutationen in BAP-1, welche die Suppressorfunktion des Proteins beeinträchtigen, sind äußerst düster. Bei der Patientin hatte sich im *BAP-1*-Gen zwar auch eine Mutation eingeschlichen, diese hatte die Aminosäuren-Abfolge des Proteins aber überhaupt nicht verändert: Egal ob mit oder ohne Mutation, das Codon-Triplett signalisierte den Einbau von Glycin.

Der Ort der synonymen Mutation stellte schließlich die Ursache des Problems dar. Denn

der Basen-Austausch hatte in der Nähe der Akzeptor-Spleißstelle von Exon 11 stattgefunden. Das Ergebnis: Beim Zusammenfügen der einzelnen Exons wurde das Exon 11 ausgelassen. Das verkürzte Protein beziehungsweise schon die mRNA sind der Zelle ein Dorn im Auge, wodurch sie schnell deren Abbau einleitet. „Der nahezu vollständige Ausfall von BAP-1 als Konsequenz dieser vermeintlich stummen Mutation führt zu höherer Aggressivität des Tumors und dadurch zu einer massiv verkürzten Überlebenszeit des Patienten“, fasst Peña-Llopis in der dazugehörigen Pressemitteilung zusammen. Das Forscherteam plädiert dafür, den vermeintlich stummen Mutationen bei Genomanalysen mehr Beachtung zu schenken.

Diesem Vorhaben dürften Wissenschaftler wie Sven Diederichs vom Universitätsklinikum Freiburg und Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg zustimmen. Vor zwei Jahren hatte der studierte Biochemiker mit seinem Team aus weltweiten Krebsgenomstudien knapp 660.000 synonyme Mutationen zusammengestellt und charakterisiert (*Nat. Commun.* 10: 2569). Die Ergebnisse speiste die Gruppe in eine extra dafür entwickelte Datenbank namens SynMICdb ein.

Falsch gefaltet

Die Notwendigkeit ihres Vorhabens unterstrich die Gruppe mit dem Beispiel des Onkogens *KRAS*, eines der am häufigsten mutierten Onkogene und ein Faktor, der besonders bei Bauchspeicheldrüsen-, Dickdarm- und Lungenkrebs eine Rolle spielt. Sie untersuchten die Auswirkungen einer synonymen Punktmutation an Position 30. Es zeigte sich, dass sich die Sekundärstruktur der mRNA durch die ausgetauschte Base verändert hatte. In einem Interview mit *Innovations Report* vergleicht Diederichs die mRNA mit einem Stadtplan. Je nachdem, wie dieser gefaltet sei, könne man ihn besser oder schlechter lesen, was letztlich auch darüber entscheide, wie schnell man ans Ziel kommt. „Der Plan ist der gleiche, aber die Faltung hat Folgen“, erklärt Diederichs.

Juliet Merz

Der Teufel im Detail

HEIDELBERG: Krebsforscher entdecken einen biologisch distinkten Typ des Neuroblastoms, was weitreichende Konsequenzen für dessen Diagnose und Behandlung hat.

Und plötzlich ist es Krebs. Besonders bei Kindern ist dies eine niederschmetternde Diagnose. In sieben bis acht Prozent der Fälle handelt es sich bei Tumoren um Neuroblastome, die dritthäufigste bösartige Krebserkrankung bei Kindern. Die Wucherungen gehen aus unreifen Zellen des embryonalen Neuralrohres hervor und treten daher bevorzugt an den Nebennieren und entlang der Wirbelsäule auf. Wie die meisten Krebsarten wird auch das Neuroblastom in Schweregrade eingeteilt, die sich hinsichtlich ihrer Therapieoptionen und Überlebenschancen unterscheiden. Dabei gelten die Tumore als besonders aggressiv, die natürlichen Mechanismen des Zelltodes aushebeln. Frank Westermann und seine Forschungsgruppe „Neuroblastom-Genomik“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Hopp-Kindertumorzentrum (KITZ) in Heidelberg konnten einen aggressiven Typus des Neuroblastoms charakterisieren, dem mit derzeitigen Behandlungsmethoden kaum beizukom-

men ist. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Krebsforscher unlängst im Fachjournal *Nature Communications* (12: 1269).

Wenn Zellen wachsen oder sich teilen, wird dies straff reguliert. Neben komplexen Stoffwechselwegen begrenzt auch ein recht einfacher Prozess die unendliche Vermehrung von Zellen: Bei jeder Teilung verliert die Zelle Stücke ihres Erbguts. An den Enden der Chromosomen befinden sich sogenannte Telomere. Diese DNA-Stücke fungieren als Schutzkappen und verhindern, dass wichtige Inhalte des Erbguts verloren gehen. Sind sie nach mehreren Zellteilungen zu kurz, kann sich die Zelle nicht mehr teilen. Einige Tumorarten schaffen es jedoch, diesen Kontrollpunkt geschickt auszuhebeln: Sie verlängern selbstständig ihre Telomere. „Man kennt das für Neuroblastome, aber auch für diverse andere Tumore. Die Telomere können entweder durch eine Stimulation der Telomerase wachsen oder sie suchen sich einen alternativen Weg“, sagt Krebsmediziner Westermann.

Werden die Chromosomenenden direkt durch die Telomerase verlängert, resultiert dies in einem aggressiven, schnellwachsenden Tumor. In Neuroblastomen ist die Mutation des Transkriptionsfaktors MYCN oft ursächlich für eine übersteigerte Expression des Telomerase-Gens. „Die gegenwärtige Chemotherapie zielt genau auf solche Tumore ab, die sich schnell und häufig teilen. Für Wucherungen dieser Art ist die Prognose in der Regel trotzdem schlecht“, so Westermann. Im Gegensatz dazu seien Tumore, deren „Unsterblichkeit“ über den alternativen Weg der Telomerverlängerung (*Alternative Lengthening of Telomeres, ALT*) gesichert werde, wenig dynamisch und flögen oft unter dem Radar. Ein Problem, denn das genetische Set-up der Zellen hat gravierende Auswirkungen auf den Therapieerfolg.

Ein wiederkehrendes Übel

Um die Biologie dieser Krebsart besser zu verstehen, untersuchten die Heidelberger Krebsforschenden zunächst, wie oft ALT-positive Neuroblastome auftreten. Sie analysierten Proben von 760 Patienten und suchten nach sogenannten *C-Circles*, zirkuläre, teilweise einzelsträngige DNA-Moleküle, die nicht auf Chromosomen vorkommen und telomerische Wiederholungssequenzen aufweisen. „Dieser Marker deutet auf Tumore hin, die ihre Telomere durch Rekombination unendlich verlängern können. In ihren Zellen ist meist keine Telomerase exprimiert“, erklärt Westermann. Das Forscherteam konnte zeigen, dass etwa zehn Prozent der Patienten ALT-positive Tumore aufwiesen. Neben dieser Primär-Kohorte analysierten die Heidelberger auch Proben einer weiteren, kleineren Patientengruppe. „Wir haben uns zusätzlich vierzig Betroffene mit wiederkehrenden Tumoren angesehen. Dort fanden wir bei fast jedem zweiten Tumor den ALT-Marker“ – damit





Frank Westermann (vorne li.) und sein Heidelberger Team. Foto: Dr. Larissa Savelyeva (DKFZ)

hatten die Heidelberger nicht gerechnet. Allerdings sei dies gut erklärbar, so Westermann: „Wir haben es bei ALT-positiven Tumoren mit Wucherungen zu tun, die langsam wachsen und sich kaum teilen. Damit greift unsere gegenwärtige Chemotherapie oft ins Leere und die Tumorzellen überleben.“

Nachdem die Gruppe die Tumore identifiziert hatte, untersuchte sie die Zellen mit diversen Verfahren, um die Biologie der ALT-positiven Tumore besser zu verstehen, darunter Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Chromatin-Immünpräzipitationsanalysen. Westermann *et al.* interessierten sich besonders für Mutationen im *ATRX*-Gen. Veränderungen dieses Gens können zum sehr seltenen X-chromosomalen Alpha-Thalassämie-Geistige-Retardierung-Syndrom führen, einer schwerwiegenden Entwicklungsstörung. Der Transkriptionsfaktor *ATRX* ist jedoch auch ein Suppressor der alternativen Telomerverlängerung. „Wir konnten in über 55 Prozent der ALT-positiven Tumore auch tatsächlich Mutationen in diesem Gen feststellen“, erzählt Westermann. In den anderen Wucherungen identifizierten die Heidelberger zwar normale mRNA-Level von *ATRX*, konnten jedoch drastisch reduzierte Proteinlevel nachweisen. Westermann: „Unsere Gruppe ist die erste, die ein so umfangreiches Proteom von Neuroblastomen analysiert hat. Wir konnten im Mittel 7.000 Proteine pro Tumor quantifizieren und dabei entdecken, dass bei vielen Wucherungen weniger *ATRX* vorhanden ist.“

Gefährliches Wachstum

Der Transkriptionsfaktor entfaltet seine Funktion in einem Komplex mit dem Protein DAXX. Auch dessen Proteinlevel waren in einigen Tumoren reduziert. Den Zusammenhang zwischen den beiden Proteinen konnten Westermann und Co. in einer ALT-negativen Neuroblastom-Zelllinie zeigen. Knipsten sie dort das DAXX-Protein aus, reduzierten sich die *ATRX*-Level binnen 96 Stunden. „Es gibt definitiv einen Zusammenhang zwischen den niedrigen DAXX- und *ATRX*-Proteinmengen. Wie es aber dazu kommt, ist noch nicht geklärt“, fasst der Krebsmediziner die Ergebnisse zusammen.

Eine weitere Erkenntnis der Heidelberger Studie: Der Telomerase-abhängige und der -unabhängige Weg schließen sich in der Regel gegenseitig aus. „Es kommt nur in sehr seltenen Fällen vor, dass in einem Tumor Zellen mit Telomerase-abhängiger und -unabhängiger Aktivierung nebeneinander auftauchen“, sagt Westermann. Dies habe Relevanz für die Krebstherapie, da Telomerase-positive, also schnellwachsende Tumore, mit gängigen Chemotherapeutika oft besser zu behandeln sind. Einen ALT-positiven Tumor durch eine Aktivierung der Telomerase-Expression in einen ALT-negativen Tumor umzuwandeln, hält der Krebsmediziner jedoch für keine gute Idee: „Auch in der Altersforschung wird diskutiert, ob man nicht einfach die Telomerase einschalten könne, um Gewebe zu verjüngen. Dabei sträuben sich mir allerdings die Haare, weil man hier Gefahr läuft, auch an anderer Stelle Krebs zu erzeugen.“

Der wichtigste Punkt der Arbeit sei, dass es sich bei ALT-positiven Tumoren um biologisch distinkte Wucherungen handelt, betont

Westermann. Diese müssten gesondert behandelt werden. Weiterhin sieht er Nachholbedarf bei der Diagnostik: „Wir wissen, dass die alternativen Telomerverlängerungen auch bei anderen neuronalen Tumoren auftreten. Ich halte es daher für wichtig, die Telomerbiologie bei jedem Tumortyp zu bestimmen.“ Dies sei unerlässlich, um die Risikoprognose zu verfeinern, denn oft werden ALT-positive, also Hochrisikotumore, nicht als

solche erkannt. Eine weitere Frage, die den Heidelberger umtreibt: Sind Neuroblastome, die keine Veränderungen in den Telomer-Wartungsmechanismen aufweisen, per se gutartig? Bisherige Ergebnisse deuten an, dass es bei solchen Tumoren trotz anderer krebsfördernder Mutationen (wie beispielsweise im *TP53*-Gen) zu Spontanheilungen kommt.

In der nächsten Zeit wollen sich die Heidelberger mit der Entwicklung einer experimentellen Plattform beschäftigen, um mögliche Schwachstellen der ALT-positiven Tumore zu identifizieren. Ein schwieriges Unterfangen, denn bisher sind Modellsysteme rar. „Die Zellen wachsen sehr langsam in Kultur und viele Forscher haben bei der Etablierung solcher Modelle schlichtweg die Lust verloren“, erzählt Westermann. Derzeit gäbe es weltweit nur fünf Zellkultur-Modelle für Neuroblastome, die aufgrund ihres langsamen Wachstums kaum Hochdurchsatz-Screenings zuließen. Daher tüftele man derzeit an einem solchen Modell, um diesen Tumortyp zukünftig optimal behandeln zu können. Tobias Ludwig

qTOWER³-Produktfamilie
Your way of qPCR

Your Way of qPCR
Thermocycler der qTOWER³-Serie

Performance-Champion unter den Real-time PCR-Thermocyclern.

www.analytik-jena.de

analytikjena
An Endress+Hauser Company

Gen-(iale) Werkzeuge

DÜSSELDORF: Ganze Genome zu sequenzieren, ist inzwischen Standard. Doch das heißt noch lange nicht, dass man alle genetischen Varianten bei der Auswertung auch entdeckt. Neue Analysemethoden kommen aus der Düsseldorfer Universitätsmedizin.

Vor genau zwanzig Jahren stellte das internationale Konsortium zur Sequenzierung des menschlichen Genoms den ersten Entwurf für eine Referenzsequenz vor. Zuvor hatten über elf Jahre lang mehr als eintausend Forscher aus vierzig Ländern gemeinsam daran gearbeitet, das erste menschliche Genom mit seinen 3,1 Milliarden Basenpaaren zu entschlüsseln. Nun kannte man den Inhalt des „Buchs des Lebens“ – aber was der Text bedeutete, blieb vorerst unklar.

Inzwischen hat sich in der Genomforschung viel verändert. Die Sequenzierung ganzer Genome wird immer schneller und preiswerter, ihre Auswertung ist jedoch noch immer anspruchsvoll. Hier ist die Expertise von Bioinformatikern wie Tobias Marschall gefragt, der seit Januar 2020 eine W3-Professur für Medizinische Biometrie und Bioinformatik an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf innehat. Am Ende seines Studiums der Naturwissenschaftlichen Informatik in Bielefeld entschied sich Marschall eher zufällig, wie er sagt, für eine Diplomarbeit mit bioinformatischer Fragestellung: „Ziel der Arbeit war es, mit überwiegend statistischen

Methoden nach Mustern, also überhäufigen Sequenzen, in Genomen zu suchen.“ Seitdem ist er der Bioinformatik treu geblieben, und auch der Wechsel vom Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken an die Universitätsklinik in Düsseldorf war dadurch motiviert. „In Saarbrücken war die Bioinformatik ebenfalls stark, aber hier in Düsseldorf sind wir in der Medizin angesiedelt und kommen so direkt in Kontakt mit vielen möglichen Kooperationspartnern, die von der Anwenderseite aus auf unsere Arbeit schauen“, sagt der Bioinformatiker und fügt schmunzelnd hinzu: „Als Informatiker hatte ich anfangs Angst, vor einem biologischen Publikum zu sprechen, inzwischen ist es beinahe anders herum.“

Blinde Flecken im Genom

Bei der Untersuchung von Genomen stehen meist die sogenannten Einzelnukleotid-Polymorphismen (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) im Vordergrund, also Variationen einzelner Basen innerhalb einer Population. So werden SNPs beispielsweise in genomweiten Assoziationsstudien verwendet,

um bestimmte Genotypen mit Phänotypen (meistens Krankheiten) in Verbindung zu bringen. Neben Einzelaustauschen gibt es in Genomen aber auch größere strukturelle Veränderungen – und genau dafür interessiert sich Marschall. Unter diese strukturellen Variationen fällt alles, was mehr als fünfzig Basenpaare umfasst, also Deletionen, Inversionen, Duplikationen und Translokationen. „Zahlenmäßig sind strukturelle Varianten zwar seltener als SNPs“, erklärt der Bioinformatiker, „aber wenn man die betroffenen Basenpaare betrachtet, machen strukturelle Variationen insgesamt einen größeren Anteil aus. Allerdings sind sie im Unterschied zu SNPs mit herkömmlichen Analysemethoden viel schwerer zu finden. Sie sind sozusagen die blinden Flecken der Genomforschung.“ Kein Wunder, dass strukturelle Variationen oft keinen Eingang in Assoziationsstudien finden.

Ein Grund, warum sich strukturelle Varianten so schlecht untersuchen lassen, ist die bereits erwähnte Referenzsequenz des menschlichen Genoms. Sie dient auch nach zwanzig Jahren immer noch als Vorlage, mit der die durch die Sequenzierung erzeugten kleinen

Lange Zeit galt das Genom einer einzigen Person als Referenz für die Genomforschung – die menschliche genetische Vielfalt repräsentiert das nicht. Foto: iStock / Rawpixel



Fragmente (*Reads*) verglichen werden, um auf das sequenzierte Genom zurückzuschließen. Allerdings handelt es sich bei der Referenz nur um ein einzelnes Genom, das die menschliche genetische Vielfalt nicht repräsentiert. Strukturelle Variationen, vor allem solche, die nur in bestimmten Populationen häufig sind, sind darin nicht abgebildet, und aktuelle Datenbanken mit entsprechenden Varianten sind sehr unvollständig.

Diesen Missstand soll eine aktuelle Publikation des *Human Genome Structural Variation Consortium* (HGSVC) beheben, dem auch Marschall angehört (*Science* 372 (6537): eabf7117). Dafür haben die Düsseldorfer Forscher gemeinsam mit Kollegen vom Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie in Heidelberg (EMBL), dem *Jackson Laboratory for Genomic Medicine* in Farmington in Connecticut und der *University of Washington* in Seattle die strukturellen Variationen in menschlichen Populationen analysiert und so als Vorlage für weitere Genomanalysen nutzbar gemacht. Über sechzig Forscher waren an der Arbeit beteiligt. „Am Ende hatte die Publikation den Umfang eines Buchs“, so Marschall. „Allein der Anhang umfasst mehr als 200 Seiten.“

Puzzle für Fortgeschrittene

Im Rahmen der Studie wurden die Genome von 32 Erwachsenen und zusätzlich von einigen ihrer Kinder sequenziert. Da das Erbgut der Nachkommen zur Vielfalt der strukturellen Varianten nichts mehr beiträgt, wenn man die Genome ihrer Eltern bereits kennt, dienten sie vor allem der Qualitätskontrolle für die neuen Technologien. Grundlage für die Sequenzierung waren Zelllinien von Menschen aus 26 verschiedenen Populationen. „Die HGSVC geht ursprünglich aus dem *1.000 Genomes Project* hervor“, erklärt Marschall. „Innerhalb des Konsortiums gab es eine Gruppe für strukturelle Variationen, die sich dann neu formiert hat. Die nun verwendeten Zelllinien stammen ebenfalls aus dem *1.000 Genomes Project*.“

Damit neue strukturelle Varianten überhaupt gefunden werden konnten, mussten die Wissenschaftler methodisch neue Wege gehen: Sie setzten die Genome aus den sequenzierten Abschnitten zusammen, ohne dafür auf das Referenzgenom zurückzugreifen. Eine solche *De-novo*-Assemblierung von Genomen ist erst seit wenigen Jahren zu vertretbaren Kosten möglich, wie Marschall erklärt: „Eine Voraussetzung dafür ist, dass bei der Sequenzierung lange Sequenzen anfallen – die sogenannten *Long Reads*. Mit dem *Next Generation Sequencing*, das seit etwa 2006 möglich ist, erhält man dagegen nur etwa 150 Basenpaar lange Fragmente.“ Diese *Short Reads* reichen in der Regel aus, um

sie einem Ort auf dem Referenzgenom zuzuordnen.

Dass sie jedoch für die *De-novo*-Assemblierung nicht geeignet sind, verdeutlicht der Bioinformatiker anhand eines Puzzles: „Kleine Puzzleteile kann man ohne Vorlage nur richtig positionieren, wenn sie sehr detailreich sind. Stellen Sie sich das Bild eines Schiffes auf einem Meer vor. Das Schiff kann man vermutlich aus kleinen Teilen zusammensetzen, aber für die konturlose blaue Fläche des Meers braucht man möglichst große Puzzleteile.“

Gerade Areale mit vielen repetitiven Sequenzen, in denen strukturelle Variationen bevorzugt auftreten, sind wenig detailreich, um beim Puzzle-Beispiel zu bleiben. Hier ist man auf Sequenzieretechniken angewiesen, die *Long Reads* in der Größenordnung von zwanzig Kilobasenpaaren oder mehr erzeugen. Die vom Konsortium verwendeten Sequenziergeräte lesen jeweils ein einzelnes DNA-Molekül ab und können dabei sogar bis zu fünfzig Kilobasen große Fragmente erzeugen. „Allerdings ist diese Methode fehleranfällig“, schränkt Marschall ein. „Während wir die Daten erhoben haben, hatten wir das Glück, dass eine neue Technik entwickelt wurde. Dabei können Fehler korrigiert werden, indem die DNA zirkularisiert wird und so mehrfach abgelesen werden kann.“

Alte Sequenz neu bewertet

Eine weitere Besonderheit der Studie: Von jedem Erwachsenen konnten beide Haplotypen, also das mütterliche und das väterliche Genom, getrennt analysiert werden. Normalerweise weiß man zwar nach der Sequenzierung, welche Allele im Genom vorkommen, aber nicht, welche von ihnen gemeinsam auf einem Chromosom vorliegen. Die dafür verwendete Methode haben Marschall und sein Team erst 2020 veröffentlicht (*Genome Biology* 21: 252). „Wenn man das Erbgut der Eltern kennt, kann man versuchen, die einzelnen Allele des Kindes den Elterngenomen zuzuordnen. Wir wollten aber ohne Eltern auskommen“, erklärt der Forscher. „Bei der von uns etablierten Methode verwenden wir lange *Reads* zusammen mit Daten aus einer Einzelzellmethode namens *Strand-seq*. Dafür erlaubt man der Zelle genau eine Teilung und markiert dabei den neu gebildeten DNA-Strang. Anschließend sequenziert man nur den nicht-markierten Strang und kann dadurch auf die Sequenz eines Haplotyps zurückschließen.“

Mit einer anderen Methode gelingt es den Bioinformatikern sogar, die Haplotypen von polyploiden Nutzpflanzen wie der Kartoffel mit ihren vier Genomen zusammenzusetzen. „Tatsächlich wollen Pflanzenforscher ziemlich genau das Gleiche über ihre Sorten wissen, was wir gerade für den Menschen herausgefunden haben“, resümiert Marschall.



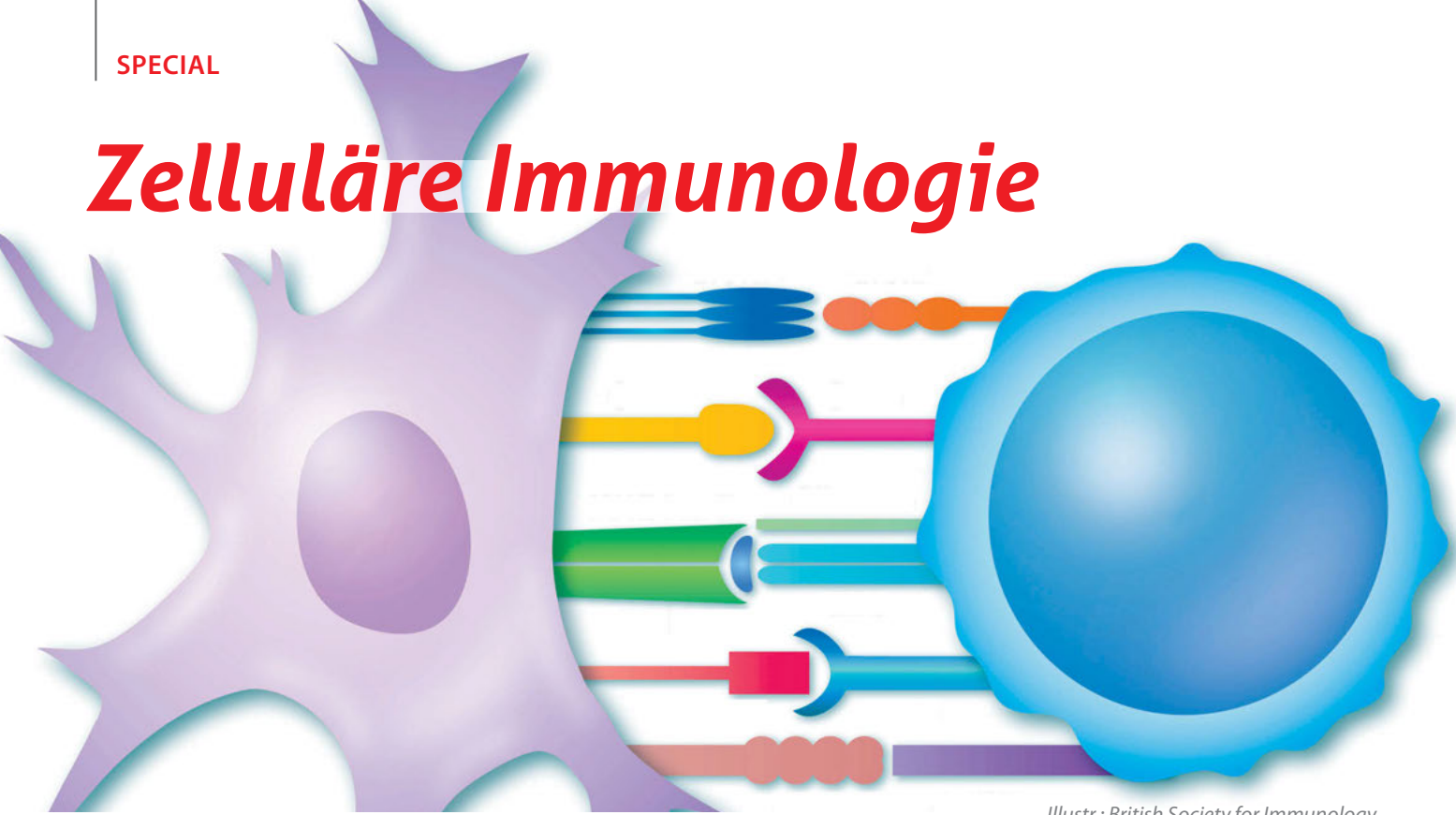
Versucht das Genomdaten-Wirrwarr zu ordnen: Bioinformatiker Tobias Marschall.
Foto: HHU

Jetzt, wo ein umfangreicher Katalog von strukturellen Varianten in der Menschheit erfasst ist, geht es daran, die biologischen Fragestellungen in den Vordergrund zu rücken. Dazu gehört insbesondere herauszufinden, ob man strukturelle Varianten bestimmten Phänotypen zuordnen kann. „Ein wenig haben wir mit dieser Arbeit in unserer Studie schon begonnen“, freut sich Marschall, dass jetzt die Früchte der methodischen Arbeit geerntet werden können. „Aber das ist erst die Spitze des Eisbergs. Es gibt im Genom unheimlich viele sehr komplexe Regionen, die sich schlecht analysieren lassen, die aber prädestiniert dafür sind, bei der Entstehung von Krankheiten eine Rolle zu spielen. Gemeinsam mit verschiedenen Kooperationspartnern aus dem HGSVC arbeiten wir gerade daran, diese Abschnitte für genomweite Assoziationsstudien zugänglich zu machen.“

Am Ende sollen die Erkenntnisse den Patienten zugutekommen. So können anhand von *Short Reads* nur weniger als die Hälfte der strukturellen Variationen in einem Genom entdeckt werden, Sequenziermethoden, die *Long Reads* generieren, sind aber noch relativ teuer. „Bis wir diese Verfahren routinemäßig auf Patientengenome anwenden können, wird es wohl noch eine Weile dauern“, vermutet Marschall und fügt hinzu: „Aber jetzt, wo man die strukturellen Variationen kennt, ist es möglich, viele von ihnen auch in Genomen wiederzufinden, die nur mithilfe von *Short Reads* sequenziert wurden. Wenn man weiß, wonach man suchen muss, kann man also bestehende Genomdaten noch einmal gezielt auf bestimmte strukturelle Variationen hin untersuchen.“ Und findet mit dem richtigen Werkzeug dann vielleicht etwas, was der Forschung bis dahin verborgen war.

Larissa Tetsch

Zelluläre Immunologie



Illustr.: British Society for Immunology

Mehr als nur Antikörper

Bei milden COVID-19-Verläufen kommen offenbar zwei Dinge zusammen: Eine gelungene angeborene Immunantwort und T-Zellen, die sich an die verschiedensten Virus-Antigene erinnern.

Ein Special über zelluläre Immunität im Jahr 2021 – das geht natürlich nicht ohne einen Blick auf SARS-CoV-2. Vor einem Jahr drehten sich noch viele Diskussionen um Antikörper-Tests und deren Validierung: Führt eine überstandene Infektion tatsächlich auch zu neutralisierenden Antikörpern, die eine Neuinfektion verhindern? Und wie lange würden schützende Immunglobuline G (IgG) gegen SARS-CoV-2 erhalten bleiben?

Schnell verlagerte sich der Blick dann auf die T-Zellen. Obwohl bei einigen genesenen COVID-19-Patienten kaum IgG messbar waren oder deren Titer schnell wieder zurückgingen, bestätigte sich glücklicherweise, dass die meisten Menschen nach überstandener Infektion vorerst immun sind oder zumindest nicht erneut schwer erkranken. Die Antikörper im Blut sind nur die halbe Miete, denn für eine erworbene Immunität braucht es auch ein Gedächtnis auf T-Zell-Ebene. Ein Corona-Impfstoff, der damals noch Zukunftsmusik war, sollte also nicht bloß die Produktion von Antikörpern induzieren, sondern auch die T-Zellen auf eine SARS-CoV-2-Infektion vorbereiten. Das ist dann schneller gelungen, als ursprünglich selbst Optimisten erwartet hatten.

Andere Hoffnungen, die wir in die T-Zellen gesetzt haben, blieben bislang unerfüllt. So etwa die Sache mit der Kreuzimmunität: Eine Infektion mit einem endemischen Coronavirus könnte doch vor einer symptomatischen

SARS-CoV-2-Infektion schützen. Vielleicht stünden wir gar kurz vor der Herdenimmunität! Spätestens der Herbst belehrte uns dann eines Besseren, auch wenn über Kreuzimmunität noch immer diskutiert wird.

Nach wie vor ist unklar, warum einige Menschen nur mild erkranken und andere schwerere Verläufe entwickeln, selbst wenn sie keiner auf den ersten Blick ersichtlichen „Risikogruppe“ angehören. Und auch hier haben wohl T-Zellen ihre Finger im Spiel.

Spezieller Trick

In einem im Januar online erschienenen *Review* bringen die kalifornischen Immunologen Alessandro Sette und Shane Crotty Ordnung in die bisherigen Erkenntnisse zur adaptiven Immunantwort gegen SARS-CoV-2 (*Cell* 184(4): 861-80). Ein Virus, so schreiben sie, brauche immer einen speziellen „Trick“, um den Organismus zu befallen. Und SARS-CoV-2 sei sehr erfolgreich darin, die frühe Immunantwort zu umgehen.

Normalerweise reagiert das angeborene Immunsystem auf virale Angreifer und löst durch die Ausschüttung von Interferonen Alarm aus. Diese frühe Reaktion fällt mit SARS-CoV-2 aber geringer aus. So kommt auch die adaptive Immunantwort erst später zum Zug, und das Virus hat die Chance, ordentlich zu replizieren.

Bei einer durchschnittlichen und eher milden SARS-CoV-2-Infektion steigen die Zytokine der angeborenen Immunantwort mit etwas Verzögerung und weniger stark an als bei anderen Infektionen. Anschließend geht die Anzahl der spezifischen T-Zellen nach oben, und auch Antikörper werden freigesetzt. Offenbar kommt es vor allem auf die T-Helferzellen an, um die Viren zielgerichtet zu bekämpfen. Sie vermitteln auch den B-Lymphozyten das Signal, Antikörper zu produzieren. Niedrige T-Zell-Spiegel sind mit schwereren Verläufen assoziiert. Bei schweren Verläufen können die frühen Signale des angeborenen Immunsystems zunächst ausbleiben, um sehr viel später dann umso stärker in die Höhe zu schießen. Das Immunsystem antwortet gewissermaßen mit dem Holzhammer, selbst wenn nun kaum noch Virus repliziert. Daher auch die Mahnung der Experten, sich nicht auf aktuell freie Intensivbetten zu verlassen – denn wer sich heute infiziert und einen schweren Verlauf vor sich hat, landet erst rund zwei Wochen später in der Klinik.

Ein Team der Medizinischen Hochschule Hannover unter Leitung von Rainer Blasczyk und Britta Eiz-Vesper rekonstruierte den Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion auf zellulärer und humoraler Ebene (*Immunity* 54(2): 340-354). Als Grundlage dienten 82 gesunde Kontrollpersonen, die sozusagen den Zustand vor der Infektion repräsentieren, 92 Teilnehmer mit

akuter COVID-19-Erkrankung sowie 204 genesene Probanden nach überstandener Infektion. Aus Blutproben hatten die Forscher Immunzellen isoliert und diverse Entzündungsmarker im Plasma bestimmt.

Dem Anstieg der Viruslast folgte ein deutlicher Anstieg SARS-CoV-2-spezifischer T-Zellen – die Virusmenge ging danach in der Regel wieder zurück. „Bei den meisten Personen haben wir T-Zellen gegen viele verschiedene virale Proteine detektiert“, berichtet Erstautorin Agnes Bonifacius.

Die Wissenschaftler suchten auch nach T-Zellen gegen gewöhnliche Erkältungs-Coronaviren. „Es zeigte sich, dass genesene COVID-19-Patienten nach mildem Verlauf und stärkeren Antworten gegen diese endemischen Coronaviren auch tendenziell stärkere Antworten auf SARS-CoV-2 haben.“ Im Paper diskutieren die Autoren, dass vorangegangene Infektionen durch andere Coronaviren womöglich einen milderen Verlauf begünstigen könnten. Bonifacius betont aber, dass allein aus diesen Daten keine Rückschlüsse auf Kreuzreaktivitäten möglich sind. „Wir wissen ja nicht, in welchem Umfang die T-Zell-Antworten vor der Infektion bereits vorhanden waren.“

Kreuz mit Kreuzreaktivität

Die Sache mit der Kreuzreaktivität bleibt also umstritten. Fest steht, dass einige T-Zellen Antigene binden, die sowohl in SARS-CoV-2 als auch in endemischen Coronaviren zu finden sind. „Man weiß, dass diese kreuzreaktiven Immunantworten vorkommen, aber man weiß nicht, ob sie eine klinische Bedeutung haben“, ordnet Maike Hofmann diese Befun-



Britta Eiz-Vesper (l.), Agnes Bonifacius und Rainer Blasczyk von der Medizinischen Hochschule Hannover isolierten Immunzellen aus COVID-19-Patienten sowie genesenen Rekonvaleszenten und bestimmten verschiedene Entzündungsmarker.

Foto: Karin Kaiser/MHH

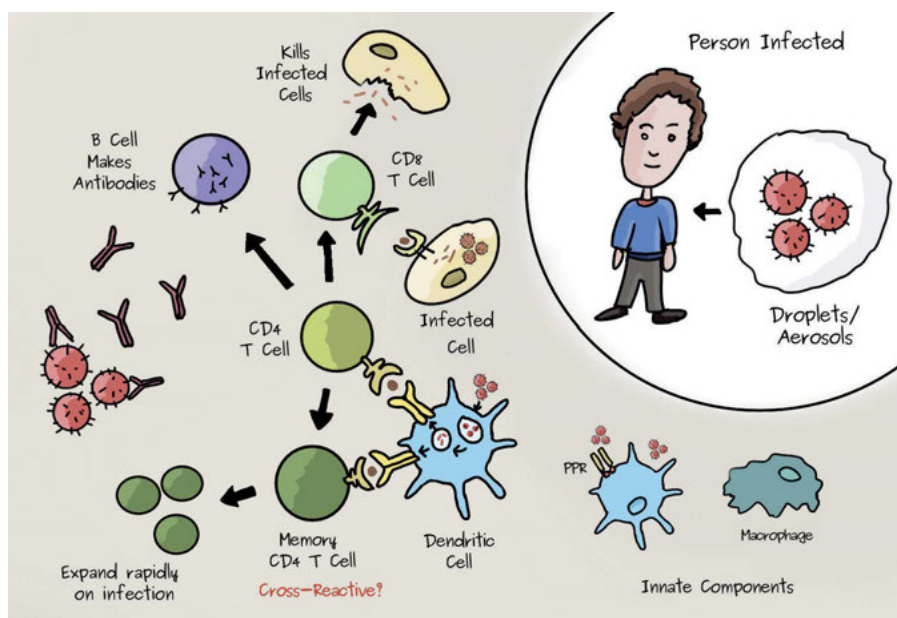
de ein. Hofmann leitet eine Forschungsgruppe an der Uniklinik Freiburg, die eigentlich T-Zell-Antworten bei Hepatitisvirus-Infektionen auf den Grund geht. Nun setzen die Freiburger ihr methodisches Knowhow gegen SARS-CoV-2 ein.

„Bei unserer aktuellen Studie haben auch wir ein Epitop identifiziert, für das es solche Kreuzreaktionen gibt, wobei wir das Glück hatten, auf historische Proben vom Sommer 2019 zurückgreifen zu können“, so Hofmann. Die Spender dieser Zellen hatten also defini-

tiv noch keinen Kontakt zu SARS-CoV-2. Wie Hofmann war an der erwähnten Studie auch Christoph Neumann-Haefelin als Senior-Autor beteiligt. Auch er äußert sich in Sachen Kreuzreaktivität zurückhaltend. „Als Laborphänomen gibt es das, aber ein substanzialer Effekt für den Infektionsverlauf ist damit wohl nicht verbunden.“

Auch Neumann-Haefelin forscht außerhalb der Pandemie an Hepatitisviren. Er und Hofmann haben mit einer Reihe weiterer Autoren zum Jahreswechsel in *Nature Medicine* über ihre Ergebnisse berichtet (27(1): 78-85). Das Team hatte nach CD8-T-Zellen gesucht, die auf SARS-CoV-2-Antigene reagieren. „Wenn eine T-Zelle ihr Antigen erkennt, produziert sie beispielsweise Interferon-gamma als Effektormolekül“, beschreibt Hofmann die Versuche. Im „echten Leben“ würde dieses Signal dann zu einem antiviralen Effekt führen. Über das Interferon-gamma werden dann auch weitere Komponenten des Immunsystems rekrutiert.

Am Anfang der Studie stand die Bioinformatik. „Zunächst ließen wir vorhersagen, welche Proteinteile bei der Verteilung der HLA-Allele unserer Bevölkerung die wahrscheinlichsten T-Zell-Epitope sind“, schildert Neumann-Haefelin die Vorarbeiten. Über HLA-Moleküle präsentieren fast alle Körperzellen Proteinfragmente auf ihrer Oberfläche, die dann von Immunzellen überprüft werden. Speziell für die Erkennung durch T-Zellen sitzen potenzielle Antigene auf Klasse-I-HLA-Molekülen (auch MHC-Klasse-I genannt). „Diese binden Peptide, die im Schnitt acht bis zehn Aminosäuren lang sind und je nach HLA-Allel an der zweiten und letzten Position spezifische



Bei der Antwort des Immunsystems auf eine Virus-Infektion sind T-Zellen mit an vorderster Front dabei. Wie sie auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 reagieren, interessiert Immunologen derzeit am brennendsten.

Illustration: Damien Farrell

Aminosäuren tragen“, so Neumann-Haefelin weiter.

Insgesamt 66 Epitope kamen in die engere Auswahl. Aus den Epitopen und HLA-Proteinen haben die Freiburger dann tetramere Moleküle gebastelt, um passende T-Zellen aus dem Blut einzelner Probanden herauszufischen und per Durchflusszytometrie anzureichern. „Das ist eine hochsensitive Methode, mit der wir auch sehr seltene virusspezifische T-Zellen analysieren können“, freut sich Hofmann.



Maïke Hofmann und Christoph Neumann-Haefelin vom Universitätsklinikum Freiburg untersuchten mit ihrem Team die Antwort von CD8-T-Zellen auf die Infektion mit SARS-CoV-2.

Fotos: Uniklinik Freiburg /Maïke Hofmann

Schnelle Antwort

„Wir waren überrascht, wie gut das geklappt hat“, gibt Neumann-Haefelin zu. Zu Hepatitisviren seien diese T-Zellen nämlich viel schwerer zu fassen. Wie andere Arbeiten auch legen die Ergebnisse aus Freiburg nahe, dass SARS-CoV-2 zu einer schnellen und breiten T-Zell-Antwort führt und etliche verschiedene Epitope der unterschiedlichen Virusproteine erkannt werden. Unter anderem detektierte das Team in acht genesenen Patienten, die in AntikörperTests negativ blieben, SARS-CoV-2-spezifische CD8-T-Zellen.

Auch wenn die Autoren diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretieren, passt es doch zur Vermutung, dass die zelluläre Immunantwort das Virus bei einigen Infizierten mehr oder weniger „im Hintergrund“ beseitigen kann, ohne die Antikörper-produzierenden B-Zellen einzubinden. Auch bei geringen Titern neutralisierender Antikörper könnte dann sehr wohl eine zelluläre Immunität bestehen.

Zum Vergleich haben die Wissenschaftler auch CD8-T-Zellen angereichert, die spezifisch für Antigene anderer Erreger sind, etwa Epstein-Barr-Virus, Cytomegalovirus und Influenzavirus. Diese T-Zellen haben sie dann aktiviert und deren Antworten gemessen. „Diese Versuche dienten als Kontrolle, um die Ergebnisse aus den Experimenten mit den SARS-CoV-2-Antigenen besser einordnen zu können“, so Hofmann.

Effiziente T-Zellen

„Die Frequenzen an SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen sind eher gering“, stellt Hofmann fest. Das erinnere an die Antwort auf Hepatitisviren. Doch, so heißt es in der Publikation, die CD8-T-Zellen seien sehr effizient auf die Antigen-Erkennung eingestellt. Hofmann: „Die Eigenschaften der Gedächtnis-T-Zellen ähneln denen gegen Influenzaviren, und die Influenzaviren-spezifischen T-Zellen werden oft herangezogen, wenn man von klassischen Gedächtnis-T-Zellen spricht.“

Hofmann und Neumann-Haefelin bestätigen, dass die initiale angeborene Immunant-

wort eine Rolle spielen könnte für den weiteren Infektionsverlauf. „Die adaptive Immunantwort kann nur gut sein, wenn auch die angeborene Immunantwort funktioniert“, so Hofmann, „und bei SARS-CoV-2, aber auch bei anderen Viren, ist das Typ-1-Interferonsystem ein sehr wichtiger Mediator für antivirale Immunität“. Neumann-Haefelin fügt hinzu, dass nach einer natürlichen SARS-CoV-2-Infektion die Antikörper nicht immer stark ausgeprägt sind und auch schnell wieder verschwinden. „Offensichtlich können angeborene Immunantwort und T-Zellen schon den Großteil des Jobs erledigen.“

Neutralisierende IgG, wie sie auch infolge einer Impfung erwünscht sind, blocken einen Erreger natürlich ab, bevor er sich überhaupt replizieren kann. So scheint auch eine „sterile Immunität“ plausibel, bei der ein Geimpfter nicht nur symptomfrei bleibt, sondern auch die Ausbreitung des Virus in der Bevölkerung verhindert. Andererseits sind IgG insofern limitiert, als sie nur die Oberfläche des Eindringlings erreichen können. So zielen die derzeit zugelassenen Corona-Impfstoffe allesamt auf das *Spike*-Protein an der Virusoberfläche. Andererseits kontert SARS-CoV-2 genau dort mit *Escape*-Mutationen, um neutralisierenden Antikörpern zu entgehen.

Die mögliche Vielfalt an Antigenen für T-Zellen hingegen ist weit größer, auch wenn die T-Zellen erst aktiv werden, wenn das Virus schon einige Zellen infiziert hat. Denn zunächst müssen ja Zellen die Virusproteine in Peptide zerlegen und sie auf ihrer Oberfläche präsentieren. Weil aber auch die T-Zellen ein Gedächtnis bilden, stehen sie bei einer erneuten Infektion schnell wieder auf der Matte und verhindern bei Menschen mit intaktem Immunsystem wohl zumindest einen schweren Verlauf.

Doch könnte SARS-CoV-2 durch Mutationen auch den T-Zellen entkommen? Dieser Frage ist in Wien ein Forscherteam unter Lei-

tung von Andreas Bergthaler nachgegangen. Zunächst hatten sie gezielt nach mutierten Protein-codierenden Abschnitten in hunderten SARS-CoV-2-Genomen gesucht, die als Epitope an MHC-Klasse-I-Moleküle binden und damit als Antigen in Frage kommen. Auch die Österreicher fischten gezielt nach T-Zellen genesener COVID-19-Patienten, die zu den Antigenen passten. Die Autoren berichten von einer schlechteren Bindung der veränderten Antigene und einer verminderten Proliferation der CD8-T-Zellen. Auch Signale wie Interferon-gamma fielen schwächer aus (*Sci. Immunol.* 6(57): eabg6461).

Klar, in dieser Laborsituation hat man ganz gezielt Peptide mit veränderter Aminosäurefolge herausgepickt. Doch gerade auch die T-Zell-Antwort müsste SARS-CoV-2 unter einen Selektionsdruck setzen. Und was ist mit den Menschen in Manaus, die sich ein zweites Mal infiziert haben? Obwohl sie doch zumindest noch eine zelluläre Immunität haben sollten? „Das sind Fragen, auf die ich natürlich auch keine Antwort habe“, stellt Andreas Bergthaler klar, der in Wien am *Research Center for Molecular Medicine* (CeMM) die Arbeitsgruppe für Viruserkrankungen und Entzündungen leitet.

Den Ball flach halten

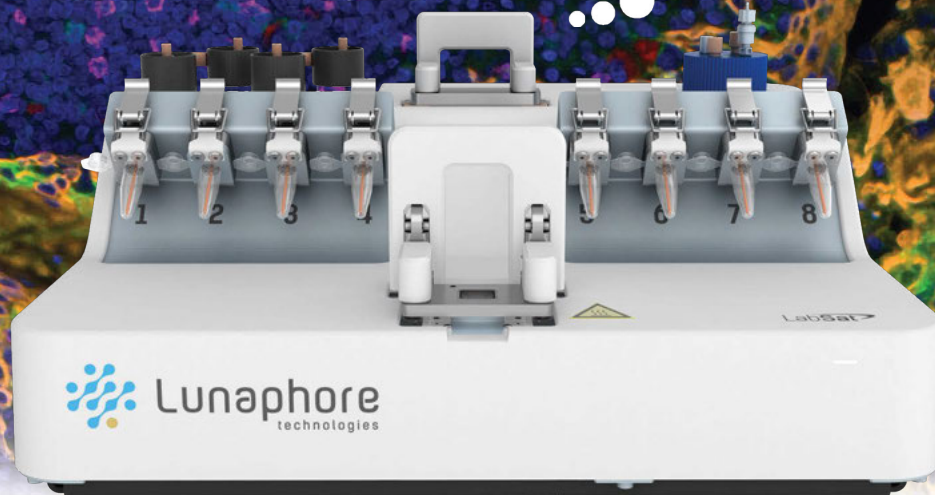
„Es ist ja noch immer umstritten, wie lange eine Immunität nach einer natürlichen Infektion wirklich anhält“, gibt Bergthaler zu bedenken. Mit den Ergebnissen, so betont er, wolle man auch nicht den Eindruck erwecken, als stünden T-Zell-*Escape*-Mutanten bereits in den Startlöchern. „Ob das nun für die Epidemie eine Rolle spielt, da würde ich den Ball eher flach halten; unsere Daten zeigen aber, dass SARS-CoV-2 prinzipiell zu solchen Mutationen in der Lage ist.“

Dass derzeit bei den Impfungen aber allein das *Spike*-Protein als Antigen dient, schränkt auch die Möglichkeiten der T-Zellen ein – besonders, wenn das *Spike*-Protein einem hohen Mutationsdruck unterliegt. „Für zukünftige Impfstoffe sollte man diskutieren, ob man neben dem *Spike*-Protein noch zusätzliche Antigene einbauen kann, um gezielt die T-Zell-Antwort zu verstärken“, schlägt Bergthaler vor.

Was die Dauer der Immunität betrifft, so scheint eine Impfung aber grundsätzlich nachhaltiger zu wirken als die natürliche Infektion. Hierzu wird es im Laufe des Jahres sicher zahlreiche Publikationen geben, und auch im *Laborjournal* werden uns SARS-CoV-2 und die T-Zellen wohl noch künftig begleiten.

Mario Rembold

IHC rapidly



TSA-basierte Multiplex-Tests in Stunden, nicht Tagen

Das automatisierte TSA-basierte Multiplex-Immunfluoreszenz LabSat® Research-Instrument hilft, kritische Merkmale in einer Tumor-Mikroumgebung schnell und reproduzierbar aufzufinden.

TSA (Tyramid-Signal-Amplifikation)-basiertes Multiplexing ist eine genaue Methode in der Immunfärbung, die Forschern hilft, die Komplexität einer Tumor-Mikroumgebung aufzuklären. Manuelle TSA-basierte Multiplex-Immunfluoreszenz ist jedoch zeitintensiv und schwer zu standardisieren. In einer vor kurzem veröffentlichten Applikationsmitteilung zeigt das offene System der LabSat® Research Plattform die Fähigkeit, schnelles, qualitativ hochwertiges und automatisiertes TSA-Multiplexing durchzuführen. Mit der LabSat®-Technologie können gleichzeitig mehrere Zelltypen genau und ultra-schnell untersucht werden.

Was die LabSat® Research-Plattform leisten kann:

Hochwertige Färbungen

- Mit LabSat® erhalten Sie nach einer Monoplex-Optimierung ein helles und spezifisches Signal sowie ein ideales Verhältnis zwischen Signal und Hintergrund für jeden Marker.

Unübertroffene Einheitlichkeit

- Die Mikrofluid-Färbekammer des LabSat®-Gerätes wird fast schlagartig gefüllt, wodurch die verschiedenen Bereiche des Gewebes gleichmäßig inkubiert werden. Dies ermöglicht eine ausgezeichnete Einheitlichkeit der Signale.

Reproduzierbare Ergebnisse

- Das stabile System und die automatisierten Protokolle ermöglichen außerordentlich konsistente Ergebnisse.

Wirksame Entfernung von Antikörpern

- Die Auswaschung im LabSat® besteht aus einem Zyklus aktiven Erwärms und Abkühlens nach jeder Marker-Detektion, wodurch Antikörper erfolgreich entfernt werden.
- Die Dauer der Auswaschung ist optimiert. Ultraschnelle Inkubationszeiten begrenzen die Auswirkungen ungünstiger Bedingungen auf das Gewebe, wodurch dieses ausgezeichnet erhalten bleibt, einschließlich Kernmorphologie und Epitop-Detektion.

Erleben Sie selbst die Stärke des LabSat® bei TSA-basiertem Multiplexing im EpreDia LiveLab. Finden Sie mehr Informationen und kontaktieren Sie uns für eine unverbindliche **Live-Demonstration**

Lesen Sie den gesamte Applikationsbericht mit detaillierten Ergebnissen unter **Biomarker-Optimierung**

epredia Enhancing precision cancer diagnostics

Falscher Alarm: Wenn das Immunsystem über die Stränge schlägt

Ein überaktives Immunsystem schadet dem Organismus. Dabei können T-Zellen sowohl Teil des Problems als auch der Lösung sein. Einige vermitteln nämlich auch Toleranz gegenüber ihren Antigenen.

Immer und überall warten Viren, Bakterien und Parasiten auf ihre Gelegenheit, über uns herzufallen. Permanent überwacht unser Immunsystem daher, ob nicht irgendwo ein körperfremdes Molekül, in der Regel ein Protein, einen unbefugten Eindringling verrät. Oder auch, ob körpereigene Zellen die Seiten gewechselt haben und einen bösartigen Tumor bilden. Andererseits sollte nicht jeder Gräserpollen auf der Nasenschleimhaut gleich Großalarm auslösen. Dennoch gibt es eine ganze Reihe von Erkrankungen, bei denen das Immunsystem zu viel des Guten tut.

Ein aus immunologischer Sicht besonderer Ort ist der Darm: Das Darmepithel samt seinem Schleimfilm trennt ein von Mikroben besiedeltes Milieu vom normalerweise keimfreien Blut- und Gefäßsystem. Ist diese Barriere gestört oder gerät die Immunregulation dort aus dem Gleichgewicht, können chronisch-entzündliche Darmerkrankungen die Folge sein. Hieran forscht am Universitätsklinikum in Erlangen Raja Atreya. „Die Hauptentitäten dieser Erkrankungen sind Morbus Crohn sowie die Colitis ulcerosa, deren Ursachen nach heutigem Verständnis multifaktoriell sind.“ Genetik, Mikrobiom und Umwelteinflüsse – all das dürfte das Risiko beeinflussen, eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung zu entwickeln.

Beim Morbus Crohn kann der gesamte Verdauungstrakt von Entzündungsherden betroffen sein – begonnen in Mund und Speiseröhre. In der Regel aber spielt sich die Erkrankung hauptsächlich im Dün- oder Dickdarm ab. Die Colitis ulcerosa hingegen tritt nur im Dickdarm auf. „Die Entzündung beginnt am Rektum und breitet sich dann weiter aus“, berichtet Atreya und fasst zusammen, wie man sich die Krankheitsentstehung aktuell ungefähr vorstellt: „Die epitheliale Barriere bekommt eine erhöhte Durchlässigkeit, wodurch es zu einer verstärkten Translokation bakterieller Bestandteile in die darunterliegende Darmschleimhaut kommt. Nun wird das mukosale Immunsystem überaktiviert, welches die Bestandteile normalerweise toleriert.“

Anscheinend gibt es für die Durchlässigkeit der Barriere oder die mukosale Entzündung lokale Trigger, denn der Darm ist nicht immer komplett betroffen. „Beim Morbus Crohn können sich entzündete und nicht-entzündete Areale abwechseln. Auch bei der Co-



litis ulcerosa sehen wir bei einigen Patienten, dass nur die linke Dickdarmwindung betroffen ist. Die Grenzen zwischen Entzündung und gesunder Darmschleimhaut sind hier wie mit einem Lineal gezogen, und was an den Grenzflächen passiert, ist leider noch komplett unklar.“

Kommt es zu einer Entzündungsreaktion, greift man medikamentös mit entzündungshemmenden Medikamenten ein. „Eigentlich sind wir immer zu spät dran“, stellt Atreya fest, denn die Inflammation ist ja bloß die Reaktion auf die erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut. „Leider haben wir noch kein Therapeutikum, das spezifisch auf die Barriere wirkt und die Entzündung verhindert“, bedauert der Oberarzt. Andererseits erholt sich die Barriere wieder, nachdem man die mukosale Entzündung effektiv behandelt hat.

Resistent gegen TNF-Antikörper

In neuen Therapien, die ganz gezielt einen bestimmten Entzündungsmediator blockieren, sieht Atreya einen großen Fortschritt in der Behandlung; Inflammationsreaktionen seien dadurch häufig effektiv behandelbar. „Entzündung ist aber nicht gleich Entzündung, man muss die spezifische Konstellation betrachten“, betont Atreya. „Zum Beispiel haben Antikörper gegen Interleukin-17 einen hohen Stel-

lenwert in der Therapie rheumatischer Erkrankungen, jedoch führen sie bei Morbus Crohn zu einer Verschlechterung.“

Bewährt haben sich bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor (TNF). Die Wirkstoffe stoppen letztendlich die Aktivität CD4-positiver T-Zellen in der Darmschleimhaut, so die gängige Hypothese. Nach diesem Modell halten Makrophagen die Entzündung am Laufen, die membrangebundenes TNF exprimieren, und binden an T-Zellen, die wiederum einen TNF-Rezeptor-2 auf ihrer eigenen Oberfläche tragen. Durch die Bindung bekommt die T-Zelle ein Signal, das ihr Apoptose-Programm unterdrückt. Blockiert jedoch ein Antikörper den TNF der Makrophagen, so können diese nicht mehr an die T-Zellen andocken und sie somit auch nicht mehr vom programmierten Zelltod abhalten. Die Anzahl der T-Zellen im Darm geht runter und die Entzündung klingt ab.

Die Sache hat jedoch einen Haken: Nur rund die Hälfte der Morbus-Crohn-Patienten profitiert von der Behandlung durch Anti-TNF-Biologika. Könnte man nicht vor Therapiebeginn schon herausfinden, bei wem diese Medikamente anschlagen und bei wem nicht? Atreyas Team entwickelte hierfür eine diagnostische Methode: Patienten mit Morbus Crohn bekommen einen fluoreszierenden Antikörper gegen TNF lokal auf die Darm-

schleimhaut verabreicht. Mittels konfokaler Laserendomikroskopie kann man über eine Darmspiegelung nun kontrollieren, ob die Anzahl TNF-exprimierender Immunzellen in der Darmschleimhaut hoch oder niedrig ist. Tatsächlich zeigten die Forscher 2014, dass Patienten mit viel TNF auch gut auf therapeutische TNF-Antikörper ansprechen. Dagegen kam es bei Patienten mit niedrigem TNF zu keiner Verbesserung (*Nat. Met.* 20(3): 313-8).

Offenbar gibt es also noch andere Wege, T-Zellen im Darm zu aktivieren. „Was wir momentan als Morbus Crohn bezeichnen, beinhaltet wohl viele verschiedene Subgruppen, und wir müssen erst noch lernen, diese molekular zu klassifizieren“, schlussfolgert Atreya. Darüber hinaus gibt es aber auch Patienten, bei denen TNF-Antikörper zunächst die Symptome lindern, zu einem späteren Zeitpunkt aber ihre Wirkung verlieren. Ein Grund können von B-Zellen produzierte Antikörper sein, die den therapeutischen Antikörper blocken und neutralisieren.

Doch viele dieser „sekundären Non-Responder“ haben sehr wohl hohe Level der TNF-Antikörper im Serum, die eigentlich therapeutisch wirksam sein müssten. Offenbar haben diese Patienten auf andere Weise eine Resistenz gegen den Wirkstoff entwickelt. Vor zwei Jahren untersuchten Atreya und seine Postdoktorandin Heike Schmitt Patientenproben, um diesem Resistenzmechanismen auf die Spur zu kommen. Zum einen isolierten sie Immunzellen aus dem Blut, zum anderen kultivierten sie isolierte Darmzellen der Patienten, die sie über Biopsien gewonnen hatten. „Mit solchen Zellen können wir etwa drei Tage arbeiten“, erklärt Atreya die Methode und nennt die Vorteile gegenüber unsterblichen Zelllinien: „In humanen Zelllinien sammeln sich ja alle möglichen Mutationen an, und es

kommt zu Prozessen, die Sie in den primären Zellen nie sehen würden; wenn wir stattdessen Zellen aus Darmbiopsien verwenden, sind wir viel näher dran am Patienten.“

Jene Probanden, die im Lauf der Anti-TNF-Therapie zu *Non-Respondern* werden, haben auf ihren CD4-T-Zellen zusätzlich noch einen Rezeptor für Interleukin-23. Weiterhin ist Interleukin-23 erhöht. Offenbar umgehen die Makrophagen also den blockierten TNF-Weg, indem sie vermehrt Interleukin-23 ausschütten. Sind dann vor Ort auch CD4-Zellen erreichbar, die dieses Signal über einen Interleukin-Rezeptor empfangen, wird deren Apoptose blockiert. Obwohl der Wirkstoff gegen TNF weiterhin vorhanden ist und sogar noch an sein Ziel bindet, geht die Entzündung weiter – über einen alternativen Signalweg. „Wir konnten erstmals einen molekularen Resistenzmechanismus gegenüber einer Therapie bei Morbus Crohn nachweisen“, freut sich Atreya (*Gut* 68(5): 814-28).

Deeskalation statt Angriff

„Dass sich der molekulare Phänotyp einer Erkrankung als Reaktion auf eine Therapie ändert, kennen wir auch aus der Onkologie“, erklärt der Oberarzt weiter. „Und gegen Morbus Crohn könnte die Inhibition von Interleukin-23 künftig ein geeignetes alternatives Therapiekonzept bei Anti-TNF-refraktären Patienten darstellen.“ Für die Zukunft hofft Atreya auf ein besseres Verständnis und stärker personalisierte Therapien bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen – um für jeden Patienten einen individuellen „molekularen Fahrplan“ zu entwickeln.

Das Immunsystem als Polizei, die sich mal im Hintergrund hält, aber prinzipiell immer bereitsteht, um hart durchzugreifen: Die-

ses Bild vermitteln auch martialische Begriffe wie „zytotoxische T-Zelle“ oder „natürliche Killerzelle“. Dabei gibt es auch die friedfertigen „Polizisten“ im Team, die deeskalierend einwirken – die regulatorischen T-Zellen. Erkennt eine solche Zelle ihr Antigen, schlägt sie nicht Alarm, sondern im Gegenteil: Sie gibt Entwarnung. Wie auch die T-Helferzellen tragen die regulatorischen T-Zellen unter anderem den CD4-Rezeptor auf ihrer Oberfläche. Ebenso ist jede regulatorische T-Zelle spezifisch für ein einziges Antigen und damit Teil des adaptiven Immunsystems. Nur dass das entdeckte Antigen nicht bekämpft, sondern geduldet wird.

„Man spricht von einer dominanten Immuntoleranz, und Immunologen waren sich schon vor Jahrzehnten sicher, dass es solche Zellen geben muss“, weiß Karsten Kretschmer, der am *Center for Regenerative Therapies* (CRTD) der Technischen Universität Dresden eine Arbeitsgruppe leitet, die solche regulatorischen T-Zellen erforscht. In den 1990er-Jahren fielen in Kulturexperimenten CD25-positive Zellen auf, die offenbar solch eine Immuntoleranz vermitteln. „Erst 2000 und 2001 hat man diese regulatorischen T-Zellen dann aber wirklich wissenschaftlich festnageln können“, blickt Kretschmer zurück, „und als der Schlüsselmarker für diese T-Zellen stellte sich der Transkriptionsfaktor Foxp3 heraus.“

Während der Reifung im Thymus beginnen einige wenige CD4-Zellen mit der Expression von Foxp3 und entscheiden sich damit für die Entwicklung zu regulatorischen T-Zellen. „Die machen nur einen kleinen Anteil von um die fünf Prozent der gesamten CD4-T-Zellgruppe aus, was wahrscheinlich einer der Gründe war, warum sie so spät entdeckt wurden“, vermutet der Immunologe. Plötzlich hatte man eine Erklärung für eine sehr seltene und schwe-

www.promega.com/lumit

 Promega

Zeit ist kostbar!

Protein-Detektion mit der Lumit™ Technologie ersetzt ELISAs und Western Blots

Add & Read-Ansatz der Lumit™ Immunoassays – einfach, schnell und sensitiv



DIY-Assays



Primäre Antikörper über HaloTag® Technologie markieren und die Proteine Ihrer Wahl detektieren



Sekundäre Antikörper von Lumit™ Cellular Systems, z. B. zur Quantifizierung von Kinasen

Ready-to-use-Assays



Quantifizierung von Proteinen in Zellüberständen

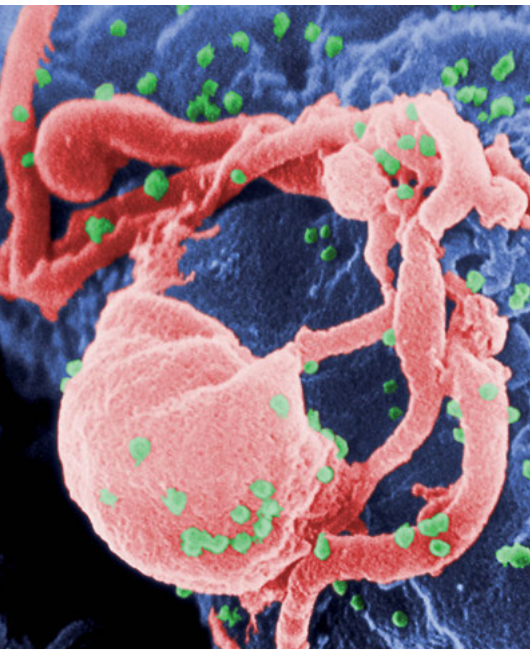
Zytokine

IL-1β
IL-2
IL-4
IL-6
IL-10
TNF-α
IFN-γ

DAMPs
HMGB1

Metabolismus

Insulin
Glukagon



HI-Viren – die hier gerade in Ansammlungen aus kultivierten Lymphozyten knospen (grün) – sind Forschungsgegenstand der Gruppe um die Münchener Infektiologin Julia Roeder. Ihr Ziel: infiltrierte T-Zellen aufspüren.

Bild: CDC/C. Goldsmith

re Immunerkrankung, die als IPEX-Syndrom bekannt ist. „Die Betroffenen sterben in sehr jungen Jahren, denn sie prägen nicht nur eine, sondern gleich eine ganze Reihe von Autoimmunerkrankungen aus“, erklärt Kretschmer. Praktisch jedes Organ sei betroffen. „Ein ähnliches Krankheitsbild fand man zufällig in einer spontanen Mausmutante, der Foxp3 fehlt.“ Und wie sich herausstellen sollte, ist auch beim IPEX-Syndrom Foxp3 fehlerhaft, sodass die betroffenen Patienten keine oder zu wenige regulatorische T-Zellen bilden. (Ein Review aus dem Jahr 2005 in einer *Nature-Immunology*-Sonderausgabe zu regulatorischen T-Zellen fasst den damaligen Kenntnisstand zusammen, siehe 6(4): 331-7)

Unperfekte Qualitätskontrolle

T-Zellen reifen im Thymus (daher das ‚T‘). Dort werden sie einer strengen Qualitätskontrolle unterzogen und mit allen möglichen körpereigenen Antigenen konfrontiert. Wer auf solch ein Antigen reagiert, wird in die Apoptose geschickt. Eigentlich sollten Autoimmunerkrankungen somit ausgeschlossen sein. „In einer perfekten Welt gäbe es keine selbstreaktiven T-Zellen“, bestätigt Kretschmer. „Doch es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass ein kleiner Teil der T-Zellen dieser Selektion entgeht.“ Und damit kommen die regulatorischen T-Zellen ins Spiel. Sie können nämlich ihre wenigen, aber potenziell gefährlichen autoimmunen Kollegen beruhigen und verhindern, dass das Immunsystem körpereigene Zellen bekämpft.

„Wir wollen das Konzept der regulatorischen T-Zellen nutzen, um unerwünschten Immunreaktionen entgegenzuwirken“, beschreibt Kretschmer die Forschung seiner Arbeitsgruppe. Neben Multipler Sklerose

und rheumatischer Arthritis sind die Dresdner vor allem in Sachen Typ-1-Diabetes engagiert. Beim Typ-1-Diabetes geht das eigene Immunsystem gegen die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse vor. Klinisch bemerkbar macht sich die Erkrankung häufig erst, wenn schon mehr als achtzig Prozent der Beta-Zellen verschwunden sind. Ab dann sind die Betroffenen lebenslang auf Insulinzufuhr angewiesen. Kretschmer würde gern präventiv eingreifen und verhindern, dass die Beta-Zellen überhaupt erst verschwinden.

„Für die klinische Translation bietet Typ-1-Diabetes einige Vorteile“, stellt Kretschmer fest. So gibt es zum einen genetische Dispositionen, die ein Auftreten von Typ-1-Diabetes sehr wahrscheinlich machen. Allen voran bestimmte HLA-Allele. HLA-Gene codieren für die Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC). Sie sitzen auf fast allen Körperzellen, um Proteinbruchstücke nach außen zu präsentieren und sich dem Immunsystem gegenüber als „körpereigen“ zu authentifizieren. Sitzen Peptide aus fremden Proteinen in diesen Komplexen, horcht das Immunsystem auf. Und auch Immunzellen präsentieren über solche Proteine Antigene nach außen.

Zwar gibt es auch zu Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose genetische Assoziationsstudien, doch seriöse Prognosen für einzelne Personen sind über diese Genloci nicht möglich – im Gegensatz zum Risiko für Typ-1-Diabetes. „Auch im Blut können wir zum Typ-1-Diabetes zuverlässige Biomarker messen“, ergänzt Kretschmer, und zu guter Letzt: „Wir kennen das wichtigste Autoantigen, nämlich das Insulin.“ All diese Dinge sind bei Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis nicht gegeben. Typ-1-Diabetes eignet sich daher, um präventive Therapien in klinischen Studien zu testen.

Schon in früher Kindheit findet man bei Probanden mit entsprechender genetischer Prädisposition in Blutproben CD4-T-Zellen, die spezifisch an Insulin binden und somit irgendwann einmal zur Autoimmunität führen könnten. Lange vor dem Auftreten des klinischen Krankheitsbildes kommt es zu einer Serokonversion mit Bildung von Antikörpern gegen Insulin. Zusammen mit Sonja Schallenberg hat Kretschmer 2018 einen noch immer recht aktuellen Stand der Forschung hierzu für ein Editorial zusammengefasst (*Ann. Transl. Med.* 6(3): 58).

„Bei uns am CRTD führt Ezio Bonifacio klinische Präventionsstudien mit Kindern durch, um den Krankheitsausbruch zu verhindern.“ Die Studien seien bereits weit fortgeschritten,

gibt Kretschmer einen Ausblick. Ergebnisse einer Pilotstudie hatten Bonifacio und weitere Autoren schon 2015 publiziert (*JAMA* 313(15): 1541-9). Die Idee hinter dieser Präventionstherapie erinnert an die Hyposensibilisierung bei Allergien: Kinder bekommen regelmäßig geringe Insulinmengen auf die Mundschleimhaut verabreicht, um regulatorische T-Zellen auf den Plan zu rufen, die eine Immuntoleranz gegenüber Insulin vermitteln sollen.

Kretschmers Arbeitsgruppe hat außerdem 2012 einen Weg gefunden, im Mausmodell ausgereifte T-Helferzellen nachträglich umzupolen und in regulatorische T-Zellen umzuwandeln (*Rev. Diabet. Stud.* 9(4): 305-18). Über ein rekombinantes Fusionsprotein schleust man das Autoantigen in dendritische Zellen. „Der Komplex wird aufgenommen, an der Oberfläche dieser dendritischen Zellen präsentiert und bindet dann an passende T-Zellen“, so der Dresdener Immunologe. Allerdings habe sein Team lange tüfteln müssen, um die richtigen Bedingungen zu finden. „Einer der Tricks ist, nur minimale Mengen des Fusions-Antigens einzusetzen, und wir dürfen auch nur unreife dendritische Zellen ansprechen, die noch nicht in der Lage sind, bestimmte stimulatorische Signale zu generieren.“

Zuletzt betont Kretschmer, dass die regulatorischen T-Zellen jedoch nicht immer auf der guten Seite spielen. „Bei Tumorerkrankungen sind solche regulatorischen T-Zellen regelmäßig ein Problem, weil sie eine Immunantwort gegen die Krebszellen verhindern; da ist eher das Ziel, deren Aktivität herunterzuschrauben.“

Bis zur Erschöpfung

Ebenfalls aus dem Gleichgewicht gerät das Immunsystem infolge einer HIV-Infektion. Das Virus befällt CD4-T-Zellen und integriert sich in deren Genom. Wann immer nun eine solche Immunzelle aktiviert wird, beginnt auch die Virusreplikation und tötet letztlich die T-Zelle. Nun vermitteln T-Helferzellen zwischen allen möglichen Schaltstellen des Immunsystems, zum Beispiel, indem sie B-Zellen oder zytotoxische T-Zellen aktivieren. Über die Jahre reduziert das HI-Virus den Pool der T-Helferzellen so weit, dass es zur Immunschwäche AIDS kommt.

Am Anfang der HIV-Infektion steht aber nicht die Schwächung des Immunsystems. Stattdessen reagiert das Immunsystem sehr deutlich auf den Erreger, weiß die Infektiologin Julia Roeder. „Initial kommt es zu einer sehr hohen Viruslast, die aber innerhalb weniger Wochen wieder absinkt. Der Grund dafür ist eine starke HIV-spezifische Immunantwort.“ CD4-T-Zellen werden befallen, das Virus repliziert – und jetzt fährt die gesamte Abwehr hoch. Der Patient hat in dieser Phase kurz nach der Infektion grippeähnliche Symptome.

„Diese Antwort wird vor allem durch CD8-T-Zellen vermittelt, die von Viren infizierte körpereigene Zellen erkennen und abtöten können“, so Roider. Daher heißen die CD8-T-Zellen auch zytotoxische T-Zellen.

Zwar schafft es das Immunsystem, die Virusreplikation einzudämmen, doch in einigen T-Helferzellen hat sich die virale RNA inzwischen in DNA umgeschrieben und ins Genom integriert. Von nun an kommt es nur zu geringen aber kontinuierlichen Virusreplikationen. Durch eine hohe Mutationsrate entzieht sich das Virus den Antikörpern, die von B-Lymphozyten nach dem ersten Schub ausgeschüttet werden. Über die Jahre bilden sich auch gegen die mutierten Virusproteine Antikörper, doch das Immunsystem hinkt dem Virus dabei immer einen Schritt hinterher. „Es gibt Patienten mit einem breiten Spektrum neutralisierender Antikörper, die auch eine neue Infektion verhindern könnten“, erklärt Roider, „nur im eigenen Körper bringen sie nichts.“ Eine solch breite Antikörperantwort durch eine Impfung auszulösen, ist bisher nicht gelungen.

Tatsächlich ist das Immunsystem also zunächst nicht geschwächt, sondern permanent in Alarmbereitschaft. „Diese chronische Immunaktivierung ist ein Problem und führt

irgendwann zu einer Immunschwäche“, beschreibt Roider das Fortschreiten der Infektion. Deshalb sei es auch sinnvoll, bei einer HIV-Infektion möglichst rasch mit einer antiviralen Therapie zu beginnen.

Geduldete Viren

Roider leitet am Universitätsklinikum München eine Arbeitsgruppe zur HIV-Forschung. Für künftige Therapien sucht sie nach Wegen, auch jene T-Zellen aufzuspielen, die schlummernde HI-Viren im Genom tragen. Zwischenzeitlich war Roider aber auch am *Africa Health Research Institute* in Durban, Südafrika, tätig und hat dort HIV-positive Kinder untersucht, die sich während der Geburt oder über die Muttermilch infiziert hatten. „Die meisten dieser Kinder versterben ohne antivirale Therapie innerhalb der ersten zwei Lebensjahre“, erklärt die Infektiologin. „Aber einige überleben und sind aus immunologischer Sicht sehr interessant: Sie haben hohe Viruslasten und trotzdem gute und stabile Helferzellzahlen.“

Es sei, als dulde das Immunsystem das Virus. Eigentlich, so sollte man meinen, müssten die Viren dadurch doch erst recht gut replizie-

ren können. Doch Roider widerspricht: „Wenn das Immunsystem reagiert, gibt es ja auch wieder mehr CD4-Zellen, die befallen werden können – das sind Prozesse, die sich gegenseitig befeuern.“ Dadurch, dass das Immunsystem dieser Kinder das Virus aber toleriert, bleibt die chronische Immunaktivierung aus und die Krankheit schreitet viel langsamer voran. „Das ähnelt auch der immunologischen Situation im natürlichen Wirt des Virus, dem *African Green Monkey*“, ergänzt Roider.

Auch die Immunschwäche AIDS wird also durch ein überaktives Immunsystem begünstigt. Hierzulande hat HIV einen großen Teil seines Schreckens verloren. Zwar ist die Infektion nicht heilbar, doch dank antiviraler Therapien haben die Betroffenen eine normale Lebenserwartung. Leider sind die Wirkstoffe in weiten Teilen der Welt nicht verfügbar, ganz abgesehen von der Chance auf eine lebenslange Dauermedikation. Ein Grund mehr also, weiterhin die Geheimnisse des Immunsystems zu entschlüsseln und auch in der Grundlagenforschung am Ball zu bleiben.

Und schlussendlich ist das Immunsystem wohl auch ein Beispiel dafür, dass die Formel „viel hilft viel“ nicht immer als guter Ratgeber taugt.

Mario Rembold

Für die Entwicklung der Therapien von morgen

COVID-19 Lösungen für Ihre Forschung

Wissenschaft und Forschung sind entscheidend, um SARS-CoV-2 besser zu verstehen. Auf diesen Ergebnissen basieren die schon heute verfügbaren Möglichkeiten in der Therapie und Impfung gegen COVID-19. Das Produktportfolio von BD unterstützt mit seinen umfassenden Lösungen alle Forschungsbereiche.



Virale Immunantwort



Zytokin-Analyse



Impfstoff-Forschung



Biomarker und Therapeutika

COVID-19 in der Patientenversorgung

Schon bei der Aufnahme im Krankenhaus besteht eine große Herausforderung darin, festzustellen, ob COVID-19-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Intubation mit mechanischer Beatmung (IMV) und eine erhöhte Mortalität aufweisen. Die Ermittlung der T-Zellzahl kann in Verbindung mit den klinischen Befunden und den Ergebnissen anderer Laborverfahren helfen, dieses Risiko besser einzuschätzen.

Besuchen Sie unsere Webseite und erfahren Sie mehr:

bdbiosciences.com/en-eu

IM GESPRÄCH MIT EVELYN ULLRICH

Zelluläres Aufrüsten

Evelyn Ullrich ist Internistin, Immunologin und seit 2012 Professorin für Zelluläre Immunologie am Universitätsklinikum Frankfurt am Main, wo sie mit ihrem Team vorwiegend Zell- und andere Immuntherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt. Im Interview verrät sie, wie Genmodifikationen von Immunzellen im Laufe der Zeit konzipiert wurden und warum gerade die CAR-Technologie so vielversprechend ist.

Laborjournal: In den 1960er-Jahren entdeckten Wissenschaftler den Thymus als Ursprung von T-Zellen, 1975 beschrieben sie erstmals natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Wann haben Forscher begonnen, Immunzellen zu Therapie Zwecken genetisch zu modifizieren?

Evelyn Ullrich » Die Anfänge der Zelltherapie liegen in den 1980er-Jahren. 1986 war es Baseler Immunologen um Michael Steinmetz gelungen, die murinen Gene für die Alpha- und Beta-Ketten von T-Zellrezeptoren von einer zytotoxischen T-Zelle in eine andere T-Zelle zu übertragen [*Nature* 320(6059): 232-8]. Die Expression der transfizierten Alpha- und Beta-Gene verlieh der Empfängerzelle die Spezifität der Spenderzelle. Die Entwicklung des ersten CARs, also eines chimären Antigenrezeptors, erfolgte 1993 durch ein israelisches Team um Zelig Eshhar [*J. Immunol.* 151: 6577-82].

Wie die CAR-Technologie genau funktioniert, haben wir bereits an anderer Stelle ausgiebig besprochen (siehe Stichwort LJ 3/2018, Seite 36, oder online). Können Sie unseren Lesern dennoch kurz die wichtigsten Infos zusammenfassen?

Ullrich » Die CAR-Technologie dient letztendlich dazu, T-Zellen oder andere Immunzellen so zu aktivieren, dass sie Antigen-spezifisch fremde oder entartete Zellen erkennen und lysieren können. Dafür wird dem Patienten Blut entnommen, um daraus zum Beispiel nur die T-Zellen zu isolieren. Über einen viralen Vektor oder andere Verfahren gelangt genetische Information für einen CAR in die Immunzelle, die diesen dann auf ihrer Oberfläche exprimiert. Die somit genetisch modifizierten CAR-T-Zellen werden anschließend dem Patienten ins Blut zurück infundiert, wo sie mit ihren CARs spezifische Antigene erken-



Foto: GU Frankfurt

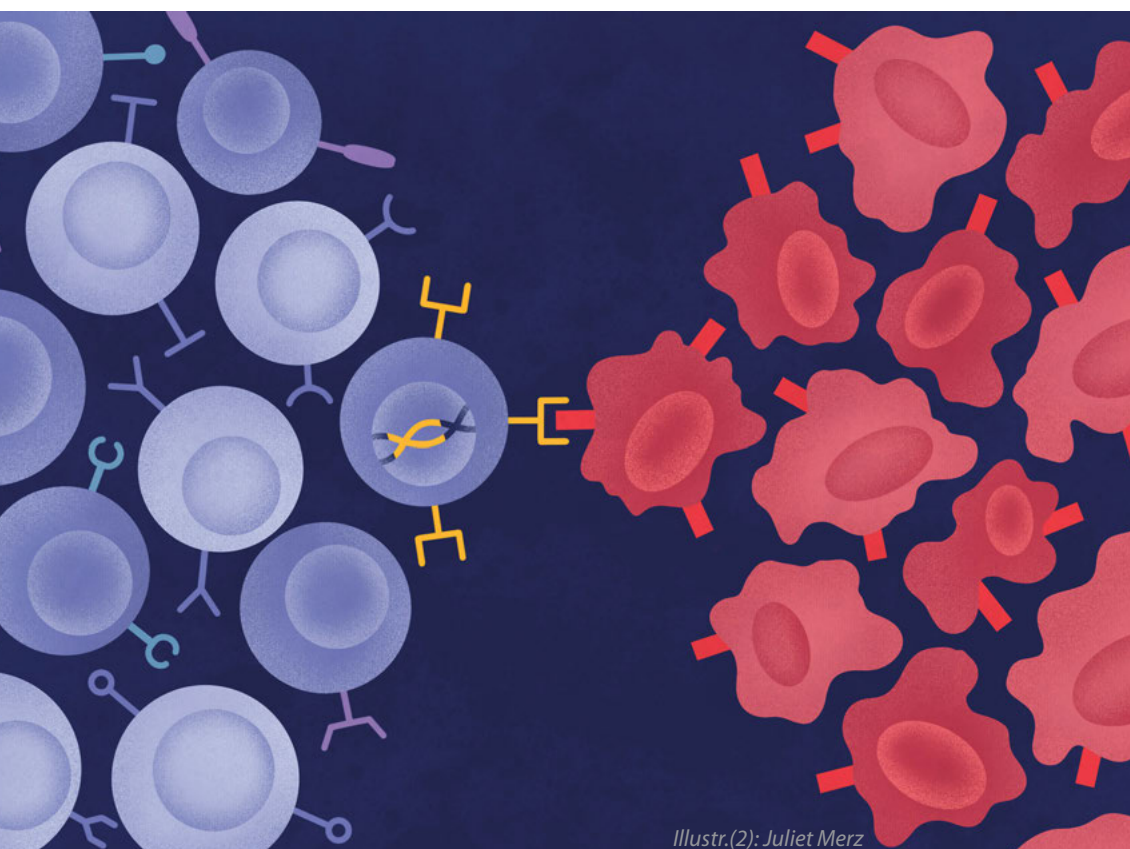
nen können, beispielsweise Oberflächenproteine von Krebszellen.

Welche Schwierigkeiten gibt es bei der CAR-T-Zell-Therapie aktuell noch?

Ullrich » Bei den ersten Therapien mit CAR-T-Zellen, die 2011 bei Patienten mit B-Zell-Leukämien durchgeführt wurden, ist aufgefallen, dass die Patienten sehr starke Immunreaktionen in Form einer Cytokin-Freisetzung hatten – das sogenannte *Cytokine Release Syndrome*. Das Immunsystem der Patienten hatte massiv Cytokine ausgeschüttet und damit allgemeine Entzündungs-, Fieber- und/oder Sepsis-Symptome verursacht. Schuld daran sind weitestgehend die beiden Interleukine IL-1 und IL-6. Mittlerweile hat man verstanden, wie man diesem Syndrom sowohl vorbeugt als auch sehr rasch und gezielt mit therapeutischen Antikörpern entgegenwirkt, wie zum Beispiel dem IL-6-bindenden Tocilizumab. Deshalb stellt das *Cytokine Release Syndrome* keine ganz so große Gefahr mehr dar.

Je weiter fortgeschritten die Erkrankung ist, desto schwieriger ist es jedoch, dass dieser Patient die Therapie ohne Folgeschäden verkräftet. Wir versuchen deshalb, die Immunzellpräparate dahingehend zu modifizieren, dass das *Cytokine Release Syndrome* gar nicht erst ausgelöst wird.

In einem fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung



Illustr.(2): Juliet Merz



kung ist es vermutlich auch schwieriger, überhaupt an ausreichend Immunzellen heranzukommen, oder?

Ullrich » Richtig. Patienten, die spezifische Zelltherapien erhalten, haben meistens nicht gut auf die Standardtherapien angesprochen oder einen Rückfall erlitten. Sie haben häufig schon mehrere Chemotherapie-Behandlungen hinter sich, manche hatten sogar eine Stammzelltransplantation oder eine Immuntherapie mit Antikörpern. Das Immunsystem dieser Personen ist oftmals so geschwächt, dass sowohl die Zahl der gewonnenen T-Zellen vermindert sein kann als auch ihre Funktionalität. Häufig lassen sich die Patienten-eigenen Zellen nicht mehr gut in Kultur vermehren – wir reden von der verminderten Proliferationskapazität der T-Zellen. All diese Faktoren senken die Wahrscheinlichkeit, ausreichend gentechnisch veränderte Immunzellprodukte, also etwa CAR-T-Zellen, zu generieren.

»Die natürlich angelegten Eigenschaften von NK-Zellen sind quasi ein Augenpaar mehr, das aufpasst.«

Und in einem solchen Fall können Sie nicht die Immunzellen eines Spenders verwenden?

Ullrich » Bei T-Zellen eines fremden Spenders besteht die Gefahr, dass diese auch gesundes Gewebe im Empfänger angreifen. Der Grund dafür ist das Humane Leukozyten-Antigen-System (HLA-System), auf das die körpereigenen T-Zellen abgestimmt sind. Bei einer Transplantation ist es wichtig, dass sich die HLA-Merkmale von Spender und Empfänger ähneln. Wenn nicht, kann es nicht nur zu einer Abstoßungsreaktion des Transplantats kommen, sondern auch zu der sogenannten *Graft-versus-Host*(GvH)-Reaktion, bei der alloreaktive Spender-Immunzellen die Organe des Empfängers schädigen. Diese Reaktion kann lebensbedrohlich sein, weil prinzipiell jedes Organ durch alloreaktive T-Zellen angegriffen werden kann. Deshalb können wir nicht einfach die T-Zellen eines x-beliebigen Knochenmark- oder Stammzellspenders verwenden, um einen Krebspatienten zu behandeln. Man kann allerdings statt T-Zellen andere Immunzellen für die CAR-Therapie in Betracht ziehen, bei denen die GvH-Problematik eine untergeordnete Rolle spielt.

... und da kommen die NK-Zellen ins Spiel.

Ullrich » Im Gegensatz zu T-Zellen, die Tumorantigene T-Zellrezeptor-MHC-vermittelt erkennen, können NK-Zellen durch das intrinsisch angelegte Rezeptor-Spektrum auf ihrer

Oberfläche „selbst“ von „nicht-selbst“ unterscheiden und dabei prinzipiell fremde, maligne entartete oder Virus-befallene Zellen eliminieren. Sie verfügen über ein ganz ausgeklügeltes System an aktivierenden und inhibierenden Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, welches die Immunantwort steuert.

Vorteil dabei ist, dass NK-Zellen an sich nicht die Gefahr einer GvH-Reaktion bergen. Das heißt, auch wenn wir NK-Zellen eines beliebigen Spenders nehmen – wir nennen das *off the shelf* – gibt es keine Immunreaktion gegen Organe des Empfängers. Gleichzeitig vermehren sich natürlicherweise NK-Zellen im Zuge der Immunantwort sehr früh und haben eine intrinsische Zytotoxizität.

Welche Vorteile bieten die CAR-NK-Zellen gegenüber den T-Zellen?

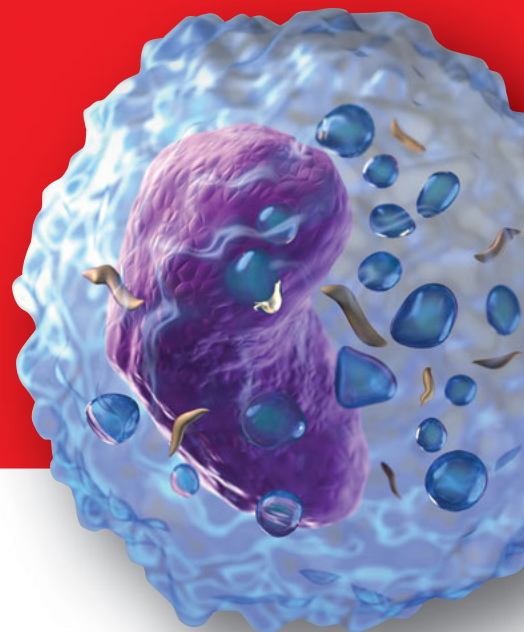
Ullrich » Die CAR-Technologie gekoppelt mit NK-Zellen bringt einen entscheidenden Vorteil: Zum einen erkennen CAR-NK-Zellen über die chimären Antigenrezeptoren spezifische Tumorantigene auf den Krebszellen, darüber hinaus bleibt die natürlicherweise vorhandene Zytotoxizität gegen entartete Zellen bestehen. Damit haben wir mit CAR-NK-Zellen sogar bei Tumorzellen eine Chance, die, um dem Immunsystem zu entkommen, ein spezielles Tumorantigen herunterreguliert haben, gegen das der CAR eigentlich gerichtet ist. Die von Natur aus angelegten Eigenschaften der NK-Zellen erkennen die Tumorzelle dennoch als gefährlich, und sie wird lysiert. Damit haben wir quasi ein Augenpaar mehr, das aufpasst.

Durch das Herunterregulieren von Antigenen versucht die Tumorzelle dem Immunsystem zu entkommen. Ihre Aufgabe als Forscher ist es also, dem Immunsystem dabei zu helfen, Tumorzellen trotzdem zu entlarven?

Ullrich » Wir versuchen, die Immunzellen aufzurüsten. Bei der NK-Zelle hilft uns, dass die unspezifische Erkennung von malignen Zellen auch noch da ist. Einen weiteren wichtigen Ansatzpunkt haben Sie bereits in einem früheren Interview mit Toni Cathomen angesprochen [LJ 9/2017, Seite 42]. In Kooperation mit ihm und anderen Wissenschaftlern arbeiten wir derzeit daran, zusätzlich zum Einschleusen der CARs, inhibitorische Faktoren in den Immunzellen mithilfe von CRISPR/Cas9 auszuknocken oder herunterzuregulieren. Denn Tumore versuchen nicht nur, dem Immunsystem zu entkommen, sie sabotieren gleichzeitig die Arbeit der Immunzellen, indem sie inhibitorische Faktoren aussenden und damit die Aktivität der Immunzellen eindämmen.

Gibt es noch weitere Ansätze, wie das Immunsystem im Kampf gegen Krebszellen unterstützt werden kann?

Günstige Lösungen



Lymphozyten-Trennmedien vom Profi:

Vier Dichten zur Isolierung von Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten

Verwendung in der Immunologie, klinischen Forschung und Diagnostik

Endotoxinwert < 1 EU/ml

CE/IVD (98/79/EC)

HIMEDIA®

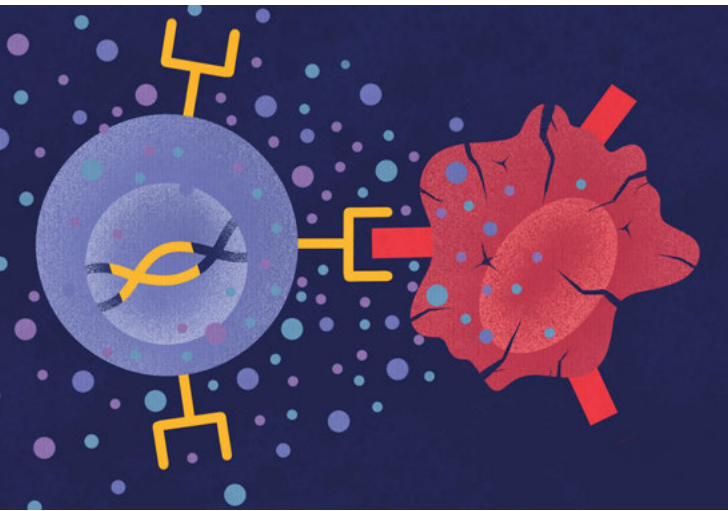
For Life is Precious

HiMedia ist einer der drei größten Medienproduzenten weltweit.

Informieren Sie sich jetzt!

Telefon +49 6251 989 24 26
infoeu@himedialabs.com

himedialabs.com



Ullrich » Zur Unterstützung können wir auch Gene für die Produktion von Cytokinen in die Immunzellen einbringen, damit sie sich im Körper optimal vermehren können. Die Cytokine spielen eine wichtige Rolle für das Überleben und die Aktivität der Immunzellen. Mittlerweile haben Forscher die CAR-Technologie so weiterentwickelt, dass wir quasi die vierte Generation von CAR-T-Zellen haben, die sogenannten TRUCKs. Die Abkürzung steht im Englischen für „*T cells Redirected for Universal Cytokine-mediated Killing*“. Sie produzieren bei Antigen-Kontakt selbst Cytokine und steigern dadurch ihre Zytotoxizität und Proliferation.

Was Sie gerade über CAR-NK-Zellen berichtet haben, klingt sehr vielversprechend. Wo stößt diese Technologie bislang an ihre Grenzen?

Ullrich » Die Entdeckung der NK-Zellen liegt gut fünfzehn Jahre hinter den T-Zellen, und auch die Entwicklung von Genmodifikationen in NK-Zellen ist noch jüngeren Datums als die in T-Zellen. Im Feld der Genmodifikationen von NK-Zellen besteht deshalb noch Nachholbedarf. Lange Zeit war eine Hürde problematisch, die wir jetzt mit der Entwicklung neuer Technologien nehmen konnten. Ich habe ja vorhin erzählt, dass sich NK-Zellen im Rahmen der natürlichen Immunantwort früh vermehren und Virus-befallene Zellen als gefährlich erkennen und eliminieren. Und genau deshalb besitzen NK-Zellen die Eigenschaft, dass sie sich selbst nicht gerne von Viren infizieren lassen. Das heißt, wir müssen mit einer gewissen Raffinesse vorgehen, um sie genetisch überhaupt modifizieren zu können. Die Protokolle für die Transduktion von T-Zellen können nicht einfach für die Generierung von CAR-NK-Zellen übernommen werden. Vergangenes Jahr haben wir herausgefunden, dass NK-Zellen sich besser durch Alpha-Retroviren als durch Lentiviren transduzieren lassen [*Front. Immunol.* 10: 3123].

NK-Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche Eintritts-Rezeptoren, die das Transduzieren über spezifische pseudotypisierte Retroviren ermöglichen. T-Zellen sind da unkomplizierter.

Was bei beiden Zellpopulationen gut funktioniert und gerade weiterentwickelt wird, sind nicht-virale Transduktionsmöglichkeiten – zum Beispiel über Nukleofektion und *Sleeping-Beauty*-basierte Transposition.

Wie funktionieren diese Methoden?

Ullrich » Nukleofektion ist ein auf der Elektroporation basierendes physikalisches Verfahren, um genetisches Material in den Zellkern der Immunzelle einzubringen. In Kombination mit der von Zoltán Ivics entwickelten *Sleeping-Beauty*-Transposon-Technologie ist die Nukleofektion ein Verfahren, mit dem wir nicht nur genetische Information in Form kleiner *Mini-Circle*-DNA einschleusen können, sondern auch ein Enzym, die sogenannte Transposase, um das Genom zu schneiden, sodass die gewünschte DNA-Sequenz eingebaut werden kann.

»Man muss die T-Zellen in Schach halten, damit keine übermäßige Immunreaktion droht.«

Diese Verfahren zur genetischen Modifikation von Immunzellen sind im Übrigen äußerst sicher. Die von den Patienten stammenden Immunzellen werden in Kultur verändert und anschließend sämtliche Partikel – egal ob Plasmide oder Viren – entfernt. Weitere Modifikationen der Zellen können so nicht mehr stattfinden und nur die spezifisch veränderten Immunzellen gelangen in den Körper des Patienten.

Wo geht zukünftig die Reise mit der CAR-Technologie hin?

Ullrich » Für eine effektive Therapie ist es wichtig, dass die Immunzellen im Patienten persistieren, also längerfristig überleben. T-Zellen bieten den Vorteil von einer klonalen Proliferation: So lange Antigen vorhanden ist, wird die Vermehrung der Zellen stimuliert. In der T-Zell-Therapie entsteht hierdurch ein Balanceakt. Man muss die T-Zellen in Schach halten, damit keine übermäßige Immunreaktion droht. Gleichzeitig profitiert

der langfristige Behandlungserfolg von der Aktivität und dem Persistieren der Immunzellen, insbesondere von Gedächtniszellen. Sobald wieder maligne entartete Zellen mit dem CAR-spezifischen Antigen auftauchen, können diese auch noch Jahre später aussortiert werden.

Und wie ist das bei den NK-Zellen?

Ullrich » Hier arbeiten wir derzeit an anderer Stelle daran, die Immunzell-Persistenz zu optimieren. Dank einer Studie aus dem vergangenen Jahr sind wir zuversichtlich. Eine US-amerikanische Gruppe vom *MD Anderson Cancer Center* der *University of Texas* hat erstmals CD19-CAR-NK-Zellen zur Behandlung von Patienten mit refraktären oder rezidierten B-Zell-Lymphomen eingesetzt und auch noch einige Monate nach der Verabreichung spezifische CAR-NK-Zellen im Blut der Patienten detektiert (*N. Engl. J. Med.* 382(6): 545-53).

Wie haben die Kollegen aus den USA das geschafft?

Ullrich » Sie haben die NK-Zellen genetisch so modifiziert, dass sie nicht nur den CD19-CAR exprimieren, sondern auch Interleukin-15 selbst produzieren, das ein Schlüssel-Cytokin für das Überleben der NK-Zellen ist.

In unserer „Wirkstoff-des-Monats“-Serie haben wir in Ausgabe 3/2020 bereits kommerziell erhältliche CAR-T-Zell-Produkte vorgestellt. Die bekanntesten sind wohl Kymriah und Yescarta zur Behandlung von Leukämien oder B-Zell-Lymphomen. Mittlerweile gibt es vier von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zugelassene kommerziell erhältliche CD19-CAR-T-Zell-Produkte. CAR-NK-Zell-Therapien hingegen befinden sich aktuell noch in der Warteschleife, oder?

Ullrich » Richtig, während es derzeit weltweit über 500 klinische Phase-1- und -2-Studien zur Evaluation von CAR-T-Zell-Produkten gibt, sind es gerade mal um die zwanzig Studien mit CAR-NK-Zell-Produkten. Die meisten davon werden in China oder den USA durchgeführt.

In Deutschland gibt es derzeit insgesamt an die dreißig CAR-Zell-Therapie-Studien zur Behandlung von B-Zell-Neoplasien, Leukämien und dem Multiplen Myelom.

[In einem Übersichtsartikel haben Ullrich et al. kürzlich die aktuelle Studienlage zu CAR-T- und CAR-NK-Zell-Therapien in Deutschland zusammengefasst: Gene Ther., doi: 10.1038/s41434-021-00246-w.]

Gibt es denn noch andere Erkrankungen, die sich mit CAR-Zellen behandeln lassen? Gerade NK-Zellen sind im Körper ja da-

für zuständig, nicht nur Tumorzellen zu erkennen, sondern auch Pathogen-befallene Zellen.

Ullrich » Genau diese Idee verfolgen Forscher derzeit. Es gibt beispielsweise erste Ansätze, mit CAR-T-Zellen HIV-infizierte Zellen zu behandeln (*Rev. Med. Virol.* 30(6): 1-14) – das ist auch für NK-Zellen denkbar. Brandaktuell werden derzeit auch CAR-Immunzell-Präparate entwickelt, um SARS-CoV-2-befallene Zellen zu eliminieren.

Außerdem versuchen wir weitere solide Tumore in den Fokus zu nehmen. Ein Hindernis besteht aktuell darin, die genetisch modifizierten Immunzellen zum Tumor zu manövrieren. Natürlich ist es viel einfacher, leukämische Zellen im Blut oder Knochenmark zu behandeln, die man über eine Infusion leicht erreichen kann.

Wie kann diese Hürde genommen werden?

Ullrich » Die Immunzellen können gentechnisch so verändert werden, dass sie Chemokinrezeptoren exprimieren, die dann die Migration hin zu den befallenen Organen und dem Tumor ermöglichen. Das ist je nach Tumorart mal einfacher, mal schwieriger.

Die CAR-Technologie kommt derzeit hauptsächlich bei T- und NK-Zellen zum Einsatz. Gibt es noch andere Anwarter?

Ullrich » T- und NK-Zellen sind quasi die zwei Haupt-Immunzell-Gruppen für das direkte Erkennen und Eliminieren von Tumorzellen. Es gibt zusätzlich noch Immunzell-Prä-

»Die genetisch modifizierten Immunzellen zum Tumor zu manövrieren, ist aktuell ein Hindernis.«

parate, die man aus peripherem Blutgemisch, sogenannten PBMCs, durch die Zugabe von Cytokinen und Antikörpern *in vitro* generieren kann – sie heißen Cytokin-induzierte Killerzellen. Die Protokolle dazu sind schon seit 1993 etabliert und werden regelmäßig in unterschiedlichen klinischen Studien zur Therapie von hämatologischen Erkrankungen eingesetzt. Und auch diese werden jetzt mit CARs modifiziert.

Außerdem gibt es weitere natürlicherweise vorkommende Subpopulationen, die mit

T- und NK-Zellen verwandt sind, wie zum Beispiel NK-T-Zellen oder γ/δ -T-Zellen, die interessante immunologische Eigenschaften haben und mit CARs aufgerüstet werden können.

Wie sieht die Therapie mithilfe genmodifizierter Immunzellen von morgen aus?

Ullrich » In Zukunft wird sich wahrscheinlich je nach Tumorentität eine Empfehlung ergeben, welches Zell-Therapie-Protokoll am sinnvollsten ist. Dabei können je nach Erkrankung entweder T-Zell- oder NK-Zell-basierte Therapien erfolgversprechender sein. Außer der CAR-Technologie kann ich mir gut vorstellen, dass wir zukünftig auch *Genome Editing* einsetzen, um inhibitorische Faktoren durch CRISPR/Cas9 zu eliminieren oder zu unterdrücken. Darüber hinaus erweisen sich Kombinationstherapien mit *Checkpoint*-Inhibitoren oder anderen immunmodulatorischen Medikamenten in ersten Studien als vielversprechend. Ich denke, wir werden im Rahmen der personalisierten Medizin weiterhin einen multimodalen Ansatz brauchen, der aber im Gegensatz zur konventionellen Chemotherapie zukünftig deutlich nebenwirkungärmer für die Patienten sein kann.

Das Interview führte Juliet Merz.

Antibodies raised against the Coronavirus, and SARS-CoV-2 recombinant Antigens.



MP Biomedicals is stepping in to support scientists worldwide in understanding SARS-CoV-2 and to develop new vaccine or therapeutic strategies.

We now offer three monoclonal antibodies from mouse with high affinity to the SARS-CoV-2 spike proteins for use in various applications, including western blot, immunoprecipitation, ELISA tests, etc. We have also added to our portfolio five recombinant antigens for SARS-CoV-2 diagnostics and research applications.

CONTACT US TO LEARN MORE

custserv.de@mpbio.com | 0800 426 67337



FIRMENPORTRÄT ACTITREXX, MAINZ

T-Zellen mit Biss

In Mainz forscht das Start-up ActiTrex an einer Möglichkeit, Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen zu minimieren. Als „willige Helfer“ nutzt es aktivierte regulatorische T-Zellen – kurz: Tregs, gesprochen T-regs. Ob sie ähnlich kraftvoll arbeiten wie ihr prähistorischer Namensvetter, sollen klinische Studien zeigen.

Was wäre, wenn Leukämie-Patienten nach einer Stammzelltransplantation keine Angst mehr vor lebensbedrohlichen Abstoßungsreaktionen haben müssten? Wenn die Krebstherapie ohne die Einnahme von immunsupprimierenden Medikamenten ablaufen könnte, die ja eine Vielzahl von unerwünschten, teils schweren Nebenwirkungen haben? Hört man den beiden Gründern von ActiTrex zu, scheint das nicht mehr bloße Utopie zu sein, sondern in greifbare Nähe zu rücken. Wie kam es dazu?

Helmut Jonuleit ist Biologe, habilitierter Immunologe und inzwischen seit 18 Jahren Forschungsleiter der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz. Um die Jahrtausendwende holte er Andrea Tüttenberg in sein Labor. Die Humanmedizinerin arbeitet bereits seit 1998 als Dermatologin an der Hautklinik, absolvierte dort auch ihren Facharzt und habilitierte sich 2010. Parallel zog es sie aber in die Wissenschaft, und so initiierte sie gemeinsam mit Jonuleit eine erste klinische Zell-Therapie bei malignen Melanomen.

„Bereits 2001 zeigten wir, dass dendritische Zellen nicht nur eine Immunantwort in-

duzieren, sondern auch bei der Bildung und Steuerung eines Subtyps regulatorischer T-Zellen eine entscheidende Rolle spielen“, erinnert sich Jonuleit. Die regulatorischen T-Zellen, kurz Tregs, hemmen autoreaktive T-Helferzellen, die eigentlich Melanomzellen attackieren sollten. Dieses als Selbsttoleranz bezeichnete Prinzip ist an sich durchaus erwünscht, denn es verhindert etwa die Entstehung von Autoimmunerkrankungen oder Allergien. Bei einer Krebserkrankung jedoch sorgt die Drosselung der T-Helferzellen dafür, dass Tumorzellen vom Immunsystem in Ruhe gelassen werden. Tüttenberg und Jonuleit machten sich deshalb auf die Suche nach einer Methode, mit der sich diese Tregs blockieren ließen – und fanden sie in modifizierten dendritischen Zellen. In einer Phase-1-Studie an Patienten mit einem Melanom war dieser Ansatz erfolgreich. Dann aber fanden sich keine Investoren für weitere Studien; plötzlich war Schluss mit diesem vielversprechenden Projekt.

Doch Aufhören kam nicht in Frage. Ganz im Gegenteil, denn inzwischen waren die Tregs endgültig in den Fokus der Forschungsgruppe

gerückt. Aus einer Kooperation mit Boehringer Ingelheim entstand die Idee, die Aktivität von regulatorischen T-Zellen besser steuerbar zu machen. „Wir sind dann schnell auf das Oberflächenmolekül CD4 gekommen“, erzählt Jonuleit. CD4, Co-Rezeptor des T-Zell-Rezeptors, wird auf T-Helferzellen ebenso exprimiert wie auf Monozyten und Makrophagen. Und eben auf Tregs. Außerdem ist CD4 bekannt als Einfallstor für das HI-Virus, welches über das Glykoprotein (gp) 120 an CD4 bindet und somit CD4-positive Zellen infiziert. Tüttenberg und Jonuleit zeigten, dass sie Tregs mit niedrigen Mengen von rekombinantem gp120 gezielt ansprechen konnten.

Schwierige Immun-Balance

Angewandt werden soll dieses ATreg genannte zelluläre Therapeutikum bei der sogenannten *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD), also Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung. Dies ist eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation bei allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen, etwa im Rahmen einer Leukämie-Therapie. Die von einem gesunden Spender mitübertragenen Lymphozyten erkennen Gewebemerkmale des Empfängers als fremd, auch wenn im Vorfeld auf möglichst kompatible Spender-Empfänger-Kombinationen geachtet wurde. Da allerdings jeder Mensch mit einem individuellen Repertoire an immunologisch relevanten MHC-Proteinkomplexen ausgestattet ist, ist eine exakte Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger extrem unwahrscheinlich.

In der Folge werden T-Helferzellen des Spenders aktiviert und attackieren alle für sie fremden Antigene. Dies kann im Empfänger zu systemischen Entzündungsreaktionen führen – und damit folglich zu schweren Organ- und Gewebeschäden bis zum Tod. Deshalb wird bei Transplantationen in der Regel mit immunsupprimierenden Medikamenten gearbeitet. Da hierbei jedoch das gesamte Immunsystem dauerhaft in einer Art Ruhezustand gehalten wird, leiden Patienten unter Nebenwirkungen wie häufigen Infektionen. Außerdem haben auch Krebszellen bei einem unterdrückten Immunsystem leichtes Spiel, sodass die eigentlich mit einer solchen Therapie bekämpfte Leukämie oftmals wieder zurückkehrt.

Werden aktivierte regulatorische T-Zellen (Tregs) zum „T. rex“ im Kampf gegen die Graft-versus-Host-Disease?...

Foto: Caitlin McManus



Bei Knochenmark- oder Stammzelltransplantationen wären also immuntolerante T-Zellen eine gute Sache. Hier kommt ATreg von ActiTrexx ins Spiel. „Dabei handelt es sich um aktivierte regulatorische T-Zellen zur Therapie von überschießenden Immunreaktionen“, erklärt Tüttenberg. Einem gesunden Spender werden während einer Leukapherese etwa 10^{10} weiße Blutzellen entnommen und über Antikörper-gekoppelte Magnetbeads aufgereinigt. Dabei werden solche Zellen angereichert, die CD25 auf ihrer Oberfläche besonders hoch exprimieren, also regulatorische T-Zellen. Von den 100 Milliarden Blutzellen bleiben so etwa 80 bis 100 Millionen übrig. Die werden mit rekombinantem gp120 inkubiert, welches an CD4 auf der Zelloberfläche bindet. Dabei reicht eine geringe Menge des Glykoproteins, um die wenigen Tregs – nur etwa drei Prozent der CD4-positiven T-Zellen sind tatsächlich Tregs – zu aktivieren.

„Wir konnten zeigen, dass konventionelle T-Helferzellen von dieser geringen Menge gp120 unbeeinflusst bleiben, während die Tregs punktuell aktiviert werden konnten“, sagt Jonuleit. Die derart scharf gemachten Tregs wiederum inhibieren die T-Helferzellen und verhindern so, dass sich Spender-T-Zellen gegen Empfänger-Antigene wenden. Nicht einmal 24 Stunden nach der Entnahme aus dem Spender können die modulierten Blutzellen dem Patienten übertragen werden.

Keine langwierige Expansion

Dieser Zeitfaktor ist ein großer Vorteil der neuen Therapie, sind Jonuleit und Tüttenberg sich einig. Bei bisherigen Behandlungen werden regulatorische T-Zellen aus dem Spenderblut isoliert und über drei bis vier Wochen vermehrt. Expansion nennen die Immunologen das. Nur so kann bislang eine ausreichende Menge an aktivierten Tregs hergestellt werden. „Statt nun also nach vier Wochen *In-vitro*-Inkubation fünf Prozent antigenspezifische Zellen zwischen vielen inaktiven zu haben, haben wir zwar insgesamt deutlich weniger Zellen, durch die Aktivierung mit gp120 aber theoretisch hundert Prozent funktionell aktivierte Tregs“, sagt Jonuleit.

Das kostet nicht nur deutlich weniger, denn therapeutische Zellkultur ist teuer. Die kurze Inkubationsdauer außerhalb des Blutkreislaufs reduziert zudem die Gefahr, dass Tregs während der Expansion ihre Funktion als Regulatorzellen verlieren und sich stattdessen in Effektorzellen umwandeln. Gelan-

gen die in einen Patienten, verstärkt das sogar die *Graft-versus-Host*-Reaktion, statt diese zu verhindern. Der sicherlich wichtigste Aspekt ist aber: Patienten mit einer akuten *Graft-versus-Host*-Reaktion haben oft keine drei bis vier Wochen Zeit, um auf eine Therapie zu warten.



... Die ActiTrexx-„Masterminds“ Helmut Jonuleit (li.) und Andrea Tüttenberg arbeiten daran.
Fotos: ActiTrexx

Im Mausmodell zeigten sich weitere Vorteile der Therapie. „Weder die Infektionsabwehr noch gewünschte Immunreaktionen wie die *Graft-versus-Leukemia*-Reaktion, also die Antwort des Immunsystems auf Tumorzellen, wurden negativ beeinflusst“, sagt Jonuleit.

Ein Erfolg auf ganzer Linie also. Es folgte die Patentanmeldung, und damit war der Weg frei für eine kommerzielle Nutzung der aktivierten Tregs. „Aus dem Projekt mit den dendritischen Zellen haben wir viel gelernt“, betont Jonuleit – unter anderem eben, dass man sich frühzeitig um den Schutz seiner Technologie kümmern müsse. „Denn ohne Patent finden Sie keine Investoren“, ist er sicher. Und dieses Mal klappte es.

Über die Gründungsinitiative GO-Bio des Bundesforschungsministeriums erhielten Tüttenberg und Jonuleit zunächst vier Millionen Euro. „Damit konnten wir die Präklinik erfolgreich abschließen und die Firmenausgründung vorbereiten“, sagt Tüttenberg. In einer zweiten Phase bewarben sie sich um eine weitere Förderung in Höhe von 5,4 Millionen Euro. Voraussetzung: Sie mussten zeigen, dass sie auch eigenes Kapital einwerben können. Im September 2020 war es so weit: Mit insgesamt 3,5 Millionen Euro stiegen unter anderem LBBW Venture Capital, High-Tech Gründerfonds und die Investitions- und Strukturbank Rheinland-Pfalz in die frisch als Spin-off der Universitätsmedizin Mainz gegründete Firma ActiTrexx ein. Neben Andrea Tüttenberg als CEO und CMO sowie Helmut Jonuleit als CSO arbeiten noch vier weitere Personen in dem jungen Unternehmen. „Ab Mai werden uns noch zwei weitere Mitarbeiter in der Produktion unterstützen“, sagt Tüttenberg.

Mit Volldampf geht es nun weiter. ATreg sei so weit fertig, sagt Jonuleit. Zugute kommt den Unternehmern, dass ATreg den *Orphan-Drug*-Status der EU-Zulassungsbehörde EMA sowie des US-amerikanischen Pendantes FDA erhalten hat. Damit werden Therapien oder Medikamente unterstützt, die bei seltenen Erkrankungen zum Einsatz kommen. In der Phase 1 der klinischen Studie reicht deshalb eine Probandenzahl von gerade einmal 12 bis 15 Patienten mit GvHD. „Nach erfolgreichem Abschluss können wir direkt in die Phase 3 übergehen, die 60 Patienten beinhalten wird“, sagt Tüttenberg. Vierzig von ihnen werden ATreg bekommen, zwanzig eine vergleichbare Standardtherapie. Dieses komprimierte Studiendesign spart nicht nur eine Menge Zeit. Es ermöglicht dem Start-up zudem, mit dem bereits vorhandenen Kapital einen Großteil der Studien zu finanzieren.

In Zukunft soll die Anwendung von ATreg aber noch ausgeweitet werden. „Wir wissen: Sobald ein Patient Stammzellen erhält, beginnt auch ohne klinische Symptomatik eine Abstoßungsreaktion“, sagt Tüttenberg. Die Idee der Unternehmer ist es deshalb, die regulatorischen T-Zellen quasi prophylaktisch einzusetzen. Damit ließen sich Abstoßungsreaktionen im Keim ersticken. „Denn man weiß auch, dass Tregs im entzündlichen Milieu wie bei einer akuten GvHD nicht so gut wirksam sind“, ergänzt Tüttenberg. Je eher man also die Zellen in den Patienten geben könne, umso besser könnten sie arbeiten. Außerdem könnten viele Menschen, die aus verschiedenen Gründen für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, von der Therapie mit ATreg profitieren. Dazu gehören etwa ältere Menschen mit diversen Vorerkrankungen. Bei ihnen ist das Risiko von tödlichen Nebenwirkungen bei einer Transplantation bisher zu hoch.

Direkt im Transplantat?

Aber Tüttenberg denkt noch weiter: „Man kann ATreg von der Stammzelltransplantation auf die Transplantation solider Organe ausweiten“, sagt sie, „oder jegliche Form von Hyperinflammation oder Hyperreaktivität des Immunsystems behandeln.“ Dazu gehören etwa Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Typ-1-Diabetes. „Besonders smart wäre es natürlich, die regulatorischen T-Zellen direkt im Transplantat zu aktivieren. Das ist natürlich noch Zukunftsmusik“, sagt Tüttenberg – und fügt augenzwinkernd hinzu: „Aber wir hören sie schon.“

Sigrid März

HyPhoX, Frankfurt/Oder

Gut verpackt

Noch wurde zwar keine Firma gegründet, aber der Weg dahin ist bereitet: Die Physiker Patrick Steglich und Andreas Mai vom Leibniz-Institut für innovative Mikroelektronik (IHP) in Frankfurt/Oder und der Technischen Hochschule Wildau haben für die Entwicklung eines Sensorsystems den Leibniz-Gründungspreis 2021 erhalten. Das damit verbundene Preisgeld in Höhe von 25.000 Euro dürfte für die Weiterentwicklung der ausgezeichneten Technologie zur Marktreife zwar eher symbolischen Charakter haben. Immerhin hat das Gründungsvorhaben mit HyPhoX aber schon einen griffigen Namen.

Mithilfe eines patentierten Verfahrens, dem Sensor-Chips mit einer Silizium-basierten und industriell nutzbaren Halbleitertechnologie zugrunde liegen, will HyPhoX in diversen Flüssigkeiten wie Wasser, Blut oder Urin in Echtzeit und vor Ort Partikel detektieren. Dabei kann es sich sowohl um Proteine oder Giftstoffe wie auch Bakterien und Viren handeln. Die Anwendungsmöglichkeiten sind folglich vielfältig und reichen von der Umwelt- und Lebensmittelanalytik bis hin zur klinischen Diagnostik.

Bisher war es schwierig, die Sensoren in einem entsprechenden Modul so zu positionieren, dass sie zwar geschützt liegen, aber beispielsweise weiterhin für die Lichtquelle erreichbar sind. Das ist den Forschern mit ihrem Verfahren gelungen. Damit präsentieren sie ein photonisches Sensor-System auf Halbleitertechnologie-Basis, das sich schnell, kostengünstig und in großen Mengen herstellen lässt. Überdies kann es gut in bereits bestehende Systeme integriert werden.

Noch räumt Andreas Mai allerdings ein: „Die Entwicklung zu einem fertigen Produkt ist noch nicht komplett abgeschlossen, aber der Gründungspreis hilft uns dabei, weitere Schritte zu gehen und so relevante Anwendungen zu identifizieren und den Markteintritt zu planen.“

-SM-

Mirai Foods, Wädenswil (Schweiz)

Sauberes Fleisch



Foto: Univ. of Melbourne

Im Rahmen der aktuellen *Seed*-Runde hat das Schweizer Start-up Mirai Foods weitere 2,2 Millionen US-Dollar eingesammelt. Damit steigt das Gesamtvolumen auf beeindruckende 4,5 Millionen US-Dollar. Mit dieser Finanzspritze sollen weitere Mitarbeiter eingestellt, das Labor vergrößert und eine Pilotproduktion aufgebaut werden.

Mirai Foods stellt Fleischersatz aus Stammzellen her, sogenanntes *Clean Meat*. Die Gründe für *In-vitro*-Fleischalternativen sind nicht nur tierethischer Natur. Auch der ökologische Fußabdruck von Fleisch ist schlecht.

Aktuell wächst Rindfleisch aus Muskel- und Fettzellen in den Zellkultur-Schalen des Start-ups. Geplant sind aber verschiedene Fleischsorten – und das ganz ohne Gentechnik. Das dürfte den Vorstellungen europäi-

scher Konsumenten entgegenkommen, die gentechnischen Methoden nach wie vor eher skeptisch gegenüberstehen.

Das 2019 gegründete Unternehmen Mirai Foods ist nicht das einzige Biotech-Start-up, das an Fleischalternativen aus der Zellkultur forscht. Allein in Europa teilen sich etwa zwanzig Unternehmen den Markt. Dass der Bedarf an Zellkulturfleisch und damit das Marktpotenzial dennoch groß genug für viele Mitbewerber ist, zeigt das Beispiel von Eat Just aus San Francisco (USA). Just im Dezember 2020 hat Singapur als erstes Land der Welt

das *In-vitro*-Hühnerfleisch von Eat Just für den menschlichen Verzehr zugelassen. Das Unternehmen wurde 2011 gegründet und erreichte nur fünf Jahre später eine gewisse Berühmtheit, da es sich mit einer Marktbewertung von über einer Milliarde US-Dollar in die Liste der sogenannten *Unicorn*-Start-ups einreichte.

Vor diesem Hintergrund lässt sich spekulieren, dass die bislang gesammelte Kapitalsumme für Mirai Foods noch nicht das Ende der Fahnenstange ist. Zu den aktuellen Investoren gehören unter anderem das deutsche Family-Office Friba Investment, der Risikokapital-Investor Skyviews Life Science, der Tech-Investor Ulf Claesson, das Lebensmittelunternehmen Paulig und der Technologie-Investor Team Europe.

-SM-

Solgate, Klosterneuburg (Österreich)

Transportprobleme

Das österreichische Start-up Solgate meldet den Abschluss seiner ersten Finanzierungsrunde. Wie viel IST cube Venture Fonds sowie private Investoren konkret springen ließen, wird allerdings nicht verraten.

Solgate entstand erst 2020 als Ausgründung des CeMM (*Center for Molecular Medicine*) der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und des IST (*Institute of Science and Technology*) Austria.

Die Forscher fokussieren sich auf *Solute Carriers* (SLC). Diese Membranproteine bringen eine Vielzahl an Ionen oder organischen Molekülen von der einen auf die andere Seite der Zellmembran. Obgleich sie bei zahlreichen Stoffwechselstörungen, neurologischen und Tumor-Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen, gibt es bislang kaum Wirkstoffe zur Regulation dieser Transporter. Daran arbeitet Solgate und hat dafür eine Methoden-übergreifende *Screening*-Plattform entwickelt.

-SM-

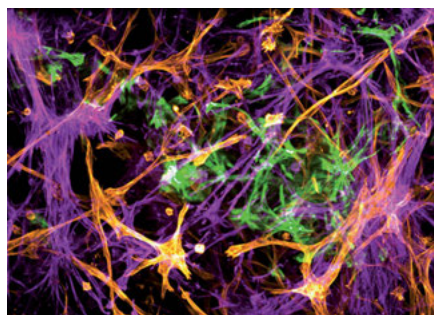
Neuron-D, Dresden

Nerven in 3D

Das Dresdner Start-up Neuron-D bietet demnächst Pharmakunden menschliche Hirnmodelle auf Basis von 3D-Zellkulturen in einer eigens entwickelten Matrix an. Als gemeinsames Spin-off des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) sowie des Leibniz-Instituts für Polymerforschung (IPF) präsentiert es ein Hochdurchsatz-System für das Testen von Wirkstoffkandidaten zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

Für das 2009 gegründete DZNE – dezentrales Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft mit zehn Standorten in Deutschland – ist Neuron-D eine Ausgründungs-Premiere. Bisher wurden Technologien lediglich auslizenziert.

Kernstück der Neuron-D-Technologie ist „starPEG-Heparin Hydrogel“, eine komplexe Matrix für das Wachstum von Neuronen in drei Dimensionen. Physikochemische Eigenschaften wie Steifheit oder Polymerisations-Dynamik können – je nach Kunden-



Nervenzell-Netzwerk in 3D-Kultur

Foto: Neuron-D

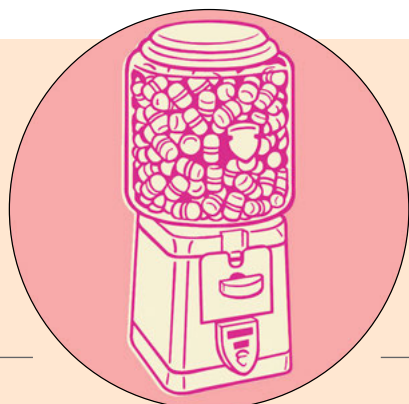
wunsch – angepasst werden. Außerdem lassen sich bestimmte Proteine oder Wachstumsfaktoren integrieren. Chemisch definiert können Forscher so relevante Neuronen-Subspezies aus humanen neuronalen Stammzellen ausdifferenzieren, und zwar sowohl aus gesunden Probanden wie auch aus Patienten. In weniger als drei Wochen entstehen dann zwar

keine Mini-Gehirne, aber immerhin homogene dreidimensionale Netzwerke aus funktionalen Neuronen, die an der Hirn-Realität deutlich näher dran sein dürften als Nervenzellen in zweidimensionaler Zellkultur.

Angewendet werden sollen die 3D-Neuro-Strukturen beispielsweise im Screening für neue Medikamente gegen neurodegenerative Erkrankungen wie etwa Alzheimer-Demenz oder Parkinson. Ebenso können potenzielle Wirkstoffe auf ihre Neurotoxizität getestet werden, bevor es in die klinischen Studien am Menschen geht.

Neuron-D wurde 2019 von Forschern des DZNE und IPF gegründet. CEO und Mitgründer ist Caghan Kizil vom DZNE. Bisher wurde eine Million Euro an Privatkapital aufgetrieben. Für die Weiterentwicklung der Technologie dürfte daher die Suche nach weiteren Investoren recht weit oben auf der Agenda stehen.

-SM-



Wirkstoff des Monats Avatrombopag

Die jüngst in Verbindung mit Corona-Vektorimpfstoffen beobachteten sehr seltenen, aber schweren Nebenwirkungen rückten ein bisher wenig beachtetes Phänomen in den Fokus der Öffentlichkeit: Thrombozytopenie. Darunter versteht man einen drastischen Verlust an Blutplättchen. Mit Avatrombopag wurde in der EU im letzten Jahr ein neuer Wirkstoff zur Behandlung von Thrombozytopenie zugelassen. Er ist für Patienten gedacht, die unter chronischer Blutplättchenarmut leiden – wie auch für solche mit schweren Leberschäden in der Vorbereitung auf eine Transplantation.

Das Molekül Avatrombopag ist ein niedermolekularer Agonist des Thrombopoetin(TPO)-Rezeptors c-Mpl. Es wurde während eines Hochdurchsatz-Screenings nach Molekülen entdeckt, die die Reifung von Megakaryoblasten zu den großen, polyploiden (64n!) Megakaryozyten ankurbeln, aus denen sich dann über mehrere Schritte Blutplättchen entwickeln. Dieser Reifungsprozess wird durch das Hormon TPO gesteuert, das in Leber, Niere und Knochenmark produziert wird und am TPO-Rezeptor andockt.

Wie TPO aktiviert auch Avatrombopag den Rezeptor, und zwar in einer synergistischen Weise: Es blockiert nicht die Hormon-Bindestelle, sondern setzt sich auf einen anderen Ort in der Transmembrandomäne des Rezeptors. Beide Arten der Bindung aktivieren einen MAPK-Signalweg, der zur Bildung von Blutplättchen führt (MAPK steht für MAP-Kinase, MAP für Mitogen-Activated Protein).

Gegen die durch eine Immunreaktion induzierte Thrombozytopenie (ITP) wirkt auch Fostamatinib, das 2019 für diese Indikation zugelassen wurde. Fostamatinib ist ein Inhibitor der Milz-Tyrosinkinase (SYK). Dieses Enzym wiederum regelt die Aktivität von Makrophagen, die im Falle von ITP die Blutplättchen angreifen. Nach bisherigen Daten löst Fostamatinib keine Thrombosen aus – im Gegensatz zu Avatrombopag, das in seltenen Fällen venöse und arterielle Blutgerinnsel verursacht.

Thrombozytopenie ist übrigens gar nicht so selten. Sie kann ausgelöst werden durch Röteln, von vielen Krebsmedikamenten wie auch von dem gegen Thrombosen häufig verwendeten Heparin. Im Fall von Heparin spricht man von HIT, der Heparin-induzierten Thrombozytopenie. Auch die oben erwähnte Autoimmunerkrankung ITP, die bei zwei bis vier pro hunderttausend Personen auftritt, kann die Ursache für den Schwund an Blutplättchen sein.

Für die mit den Corona-Vektorimpfstoffen verbundene Symptomatik schlugen Andreas Greinacher und sein Team von der Universitätsklinik Greifswald, die dieses Phänomen in Zusammenhang mit den Impfungen dokumentierten, den Begriff „Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia“ (VIPIT) vor. Ob Vektorimpfstoffe tatsächlich VIPIT verursachen – und, wenn ja, wie –, muss noch geklärt werden.

Karin Hollricher



Foto: Grainger

In der Corona-Pandemie besonders schwer zu bekommen: Nitril-Handschuhe

Gemeinsam größer

Die Einkaufsgemeinschaft Laborkampagne vereint Biotech-Unternehmen unter sich, damit diese beim Einkauf von Verbrauchsmaterialien und Geräten preislich nicht das Nachsehen gegenüber Großabnehmern wie Universitäten haben. Die Corona-Pandemie – und die damit einhergehenden Versorgungsengpässe von Labor-Verbrauchsmaterialien – haben dem Projekt noch einmal einen Schub versetzt.

Anfang des Jahres hatte *Laborjournal* Laborausrüster in Deutschland gefragt: Wie habt ihr das erste „Corona-Jahr“ erlebt (*LJ* 1-2/2021: 42-45)? Im Großen und Ganzen waren sie zufrieden, denn eine vermehrte Nachfrage nach allen möglichen Labormaterialien hatte auch die Umsätze in die Höhe getrieben. Gleichzeitig wurde aber klar: Es gab Engpässe bei der Beschaffung von Verbrauchsmaterialien wie etwa Pipettenspitzen, Handschuhe, Lösungsmittel oder RNA- und DNA-Aufreinigungskits. Die Hersteller kamen teilweise mit der Produktion nicht mehr hinterher – denn nicht nur Mitarbeiter fehlten, auch Rohstoffe gingen immer wieder aus.

Dementsprechend hieß es im Beitrag: „In der Laborzuliefer-Branche mussten daher insbesondere die Zwischenhändler eng kalkulieren. Nach deren Bekunden wurden einige Produkte wie etwa Alkohole oder Nitril-Handschuhe knapp – mit der Folge, dass die Hersteller die Preise empfindlich anhoben.“ Und:

„Zugleich standen viele Zulieferer vor dem Problem, welcher Kunde nun genau wie viel von einem Produkt erhält [...]. Beispielsweise mussten sie gerade für Vertrags- und Bestandskunden wie auch für Pandemie- und systemrelevante Kunden gewisse Produkte zurückhalten, sodass die ‚Laufkundschaft‘ zeitweise leer ausging.“

Nachschubprobleme

Während der Branchenverband der Biotechnologie-Industrie, BIO Deutschland, verlautbarte, dass es bei den Biotech- und Diagnostikunternehmen 2020 keine Lieferengpässe gab, sah das die „Laufkundschaft“ vermutlich anders. *Laborjournal* fragte deshalb nach, unter anderem auf Twitter. Etliche Rückmeldungen zeigten: In universitären Laboren und kleinen Biotech-Unternehmen fehlte es an vielem, zum Beispiel Zellkulturflaschen, Zentrifugenröhrchen, Filterpipettenspitzen, Multiwell-Platten, Hand-

schuhen oder Chemikalien. Entweder kam gar kein Nachschub mehr oder aber erst Wochen – bis Monate! – nach der Bestellung.

Als wir darüber auf *laborjournal.de* berichteten, meldete sich Stephan Binder. Er schrieb von „wahren Wirtschaftskrimis“, von Preissteigerungen jenseits von Gut und Böse – und außerdem: „Um hier gerade kleineren Laboren zu helfen, habe ich nun eine Einkaufsgemeinschaft für *Life-Science*-Labore gegründet – mit dem Ziel, die notwendige Materialversorgung sicherzustellen.“

Grund genug für *Laborjournal*, sich das mal genauer anzuschauen. Wer also ist Stephan Binder? Der Biologe hat an der RWTH Aachen studiert und während seiner Diplomarbeit am Robert-Koch-Institut mäßig erfolgreich – wie er sich erinnert – an HIV geforscht. Danach zog es ihn wieder Richtung Heimat, also in den Kölner Raum. Bei Lothar Eggeling am Forschungszentrum Jülich promovierte er – deutlich erfolgreicher – in industrieller Biotechnologie. „Dort

habe ich mich mit der Frage beschäftigt, wie man Aminosäuren-produzierende Bakterien für den großtechnischen Maßstab schnell herstellen und screenen kann“, sagt Binder. Denn es war stets aufwendig, in Milliarden kultivierten Bakterienzellen die besonders guten Produzenten zu erkennen. Gemeinsam mit seinem Kollegen und späteren Geschäftspartner Georg Schaumann entwickelte er ein Verfahren, mit dem er die Zellen leuchten ließ, die das gewünschte Produkt in besonders großen Mengen exprimierten. Wie Leuchtbojen fielen diese dann im Meer der weniger produktiven Bakterien auf und ließen sich einfach mittels Durchflusszytometrie herausfischen.

Nach der Promotion gab es vom Bundesforschungsministerium Geld für die Idee der Biosensoren, mit dem Schaumann und Binder das Biotech-Start-up SenseUp aufbauten. Das war 2015. Aus dem Institut für Bio- und Geowissenschaften ging es also in die freie Wirtschaft. Und schon war es vorbei mit den guten Einkaufskonditionen für Laborbedarf, die viele Unis und Forschungszentren nutzen.

Start mit Pipettenspitzen

„Ich dachte: Das kann doch nicht sein! Nur weil jetzt auf dem Briefkopf etwas anderes steht, sollen wir doppelt so viel Geld für die gleichen Produkte bezahlen“, erzählt Binder. Das ärgerte ihn. Also verglich er Angebote, kontaktierte Händler, bezirzte Hersteller. Für sein Start-up kalkuliert er Bedarfe, etwa an Pipettenspitzen, und kaufte direkt für ein ganzes Jahr ein. Und auf einmal waren Rabatte kein Problem mehr. Für Produkte, von denen SenseUp nicht so große Mengen benötigte, kontaktierte er andere Firmen und fragte, ob sie nicht einfach gemeinsam bestellen sollten. Und das wollten sie.

Bereits im September 2013 hatte Binder mit seiner Spitzenkampagne ein ähnliches Ziel verfolgt. Binder hatte einfach „keinen Bock mehr“ aufs Spitzenstecken, aber vorgesteckte Pipettenspitzen waren dem Uni-Einkauf zu teuer. Damals schrieb er an *Laborjournal*: „... Und zwar möchte ich einen Großeinkauf von vorgesteckten Pipettenspitzen für viele Institute organisieren. Jeder Teilnehmer erhält somit hohe Rabatte, sodass sich im Prinzip jede Uni gesteckte Spitzen leisten kann.“ Allerdings verlief die Aktion im Sande. Heute erinnert sich Stephan Binder: „Es gab schon viele Rückmeldungen, aber weder ich noch das ganze Drumherum waren weit genug, um das wirklich aufzuziehen.“

2019 sollte sich das ändern. Binder ließ den operativen Part von SenseUp hinter sich und gründete sein neues, eigenes Start-up: Laborkampagne, das offiziell EG LifeScience GmbH heißt und in Eschweiler stationiert ist.

Das Konzept ist neu, denn Binder sieht sich nicht als Zwischenhändler – wengleich er das formal natürlich sei, sagt er. Sein Unternehmen sei eher eine Einkaufsgemeinschaft, er selbst wohl so etwas wie ein strategischer Einkaufs-Dienstleister. „Ein Kunde nannte mich mal *Sourcer*; demnach suche ich also Quellen“, sagt Binder. Das Konzept: Bündelung von Bestellungen, um Mengenrabatte ergattern zu können; sinnvolle Bevorratung von Hochdurchsatzmaterialien; Bedarfsanalysen, um gezielt verhandeln zu können.

Seine Kunden sind Biotechs, Start-ups und kleine Mittelständler. „Kleine Firmen erhalten immer schlechtere Konditionen bei Herstellern und Lieferanten als Großabnehmer wie Unis oder Forschungszentren“, sagt Binder. Natürlich gibt es auch für Start-ups gestaffelte Preise oder Rabatte, zum Beispiel bei Großgeräten oder Software-Lizenzen. Aber bei Verbrauchsmaterialien schauen die großen Hersteller und Distributoren auf Dinge wie Umsatzvolumen oder Beständigkeit. Beides können vor allem junge Firmen nicht leisten. Ein frisch gegründetes Drei-Personen-

*Stephan Binder:
Von der Spitzenkampagne
zur Laborkampagne*

Foto: FZ Jülich



Unternehmen benötigt eben nur einen Pott Natriumchlorid, nicht zwanzig. Und ob es dauerhaft monatlich ein oder zwei Pötte abnehmen kann, weiß es nicht. Dafür fehlt vielen Start-ups die Planungssicherheit. Deshalb sind sie für die meisten Hersteller und Zwischenhändler uninteressant; der Betreuungsaufwand stünde in keinem Verhältnis zum ökonomischen Nutzen. Laufkundschaft eben.

Problem Rabattkonditionen

Bestellvolumen schafft Laborkampagne nun dadurch, dass sich eben viele Firmen bei den Bestellungen zusammenschließen. Das ist eine gute Basis für Verhandlungen. Etwa dreißig Unternehmen in Deutschland, den Niederlanden und Österreich betreut Binder inzwischen.

Eines davon ist Aminoverse. Dessen Gründer, David Schönauer, hat molekulare und angewandte Biotechnologie an der RWTH Aachen studiert. Seit März 2020 ist er Geschäftsführer des Enzym-Dienstleisters im niederländischen Nuth, etwa 25 Kilometer von Aachen entfernt. Kennengelernt haben sich Schönauer und Binder in Aachen. Schönauer war damals noch Geschäftsführer des Aachener Start-ups SeSaM Biotech, Binder bei SenseUp. Beide hatten die gleichen Schwierigkeiten, günstige Konditionen für Labormaterialien mit den großen Herstellern und Distributoren auszuhandeln. „Wir hatten beide die Idee, uns für Bestellungen zusammenzuschließen“, sagt Schönauer. „Letzten Endes war es dann Stephan, der die Idee weiter ausgearbeitet und sich damit selbstständig gemacht hat.“ Inzwischen hält die Geschäftsbeziehung schon ein paar turbulente und zugleich erfolgreiche Jahre. Durch Laborkampagne hat auch Aminoverse so manchen Euro gespart.

Allerdings hat Schönauer in den Niederlanden noch ganz andere Probleme. Viele der Zwischenhändler, von denen er seine Materialien bezieht, bedienen exklusiv bestimmte Sparten. Er könne deshalb nicht einfach bekannte Produkte bei Herstellern einkaufen, die er noch aus seiner Zeit als Entrepreneur in Aachen kennt, denn die seien an die Exklusivverträge mit den Distributoren gebunden. „Wir müssen dann über den Vertriebspartner in den Niederlanden bestellen, auch wenn die Produkte letztlich doch aus Deutschland kommen“, sagt er – und fügt hinzu: „Wir müssen nur deutlich mehr bezahlen.“

Denn: Zu den Kosten für die Produkte selbst – laut Listenpreis – und Versandkosten vom Distributor zur Firma kämen auch noch die Versandkosten vom Hersteller zum Distributor hinzu, die eins zu eins weitergereicht würden. Zu Zeiten von SeSaM Biotech mit Herstellern ausgehandelte Rabattkonditionen?

Gelten nicht mehr. Bei Produkten aus Übersee sei das noch schlimmer. Das wurmt ihn natürlich schon, denn welchen Sinn oder gar Mehrwert hat so ein Zwischenhändler dann für kleine Firmen?

Bei Laborkampagne läuft das anders. Die Kunden zahlen den Einkaufspreis, den Binder ausgehandelt hat, ohne Abzüge oder dergleichen. „Für mich gibt es keine Marge über den Verkauf“, sagt Binder. „Ich muss erst einen Mehrwert generieren und werde dann am Erfolg beteiligt. Das mache ich so, dass die Kunden einen monatlichen Mitgliedsbeitrag zahlen.“ Der ist abhängig vom Jahresumsatz. Ab 150 Euro pro Monat ist ein Start-up dabei und erhält dafür das Rundum-Sorglos-Paket von Laborkampagne. Das bezahlt aktuell auch Aminoverse.

Die Abhängigkeit von einzelnen Händlern ist aber nicht nur finanziell ein Nachteil. „Ich habe vor einigen Wochen bei dem entsprechenden Distributor 150.000 Pipettenspitzen bestellt“, erzählt Aminoverse-Geschäfts-

Für Produkte, die nicht Exklusivverträgen unterliegen, greift Schönauer deshalb nach wie vor gerne auf Stephan Binder und die Laborkampagne zurück. Das sind beispielsweise Verbrauchsmaterialien wie Plastikwaren oder Chemikalien. Auch bei den Pipettenspitzen kann Binder aushelfen. Er hat noch welche auf Lager, die Schönauer sich kurzfristig abholen kann.

Halber Listenpreis

Damit das auch in Zukunft funktioniert, hat Binder inzwischen ein Lager angemietet, das er mit Verbrauchsmaterialien für mehrere Monate füllen kann. „Sobald ein Kunde etwas braucht, bestellt er das aus diesem Lager – und ich fülle das im Hintergrund wieder auf“, sagt Binder. So entstehen keine Engpässe, und auch längere Lieferzeiten können abgepuffert werden.

Einen weiteren Pluspunkt von Laborkampagne nennt Schönauer: Stephan Binder ist immer erreichbar. Jeder seiner Kunden hat seine private Mobil-Telefonnummer. Auch das ist bei großen Herstellern eher – nun ja – unüblich. Ganz im Gegenteil, Reaktionszeiten von Tagen bis Wochen sind keine Seltenheit, zumindest auf schriftliche Anfragen. Das hat sich in der Corona-Zeit durch Homeoffice und Kurzarbeit nicht unbedingt gebessert. Zeit, zu warten, haben Start-ups jedoch selten. „So ein Vorteil – die kurzfristige Erreichbarkeit – ist erst einmal unsichtbar, weil wir es gewohnt sind, jeden jederzeit erreichen zu können“, sagt Schönauer. Erst wenn es dann eben nicht mal so laufe wie bisher, zeige sich, wie wichtig zuverlässige Partner seien, ist er überzeugt.

Davon profitierte auch Patrick Nonnenmacher, Co-Gründer und CTO des Rostocker Start-ups Innocent Meat. Erst im vergangenen Jahr gegründet musste das Labor möglichst zügig mit allem Nötigen ausgestattet werden. „Wir haben recht schnell über WhatsApp, Telefon und E-Mails geklärt, wie die Zusammenarbeit aussehen könnte“, erinnert sich Nonnenmacher. „Ich habe Stephan Binder dann eine Liste mit den Dingen geschickt, die wir brauchen.“ Gemeinsam suchten die beiden Biologen bei den „Laborkampagne-Lieferanten des Vertrauens“ geeignete Komponenten aus, bevor Binder für jedes einzelne Großgerät sowie die anderen Posten Preise verhandelte.

„Die lagen deutlich unter dem, was online ausgeschrieben war“, sagt Nonnenmacher. Konkret? „Bei einigen Geräten haben wir im Endeffekt nur etwa die Hälfte des Listenpreises bezahlt“, sagt er. „Im Schnitt lagen die Einsparungen geschätzt bei zwanzig bis dreißig Prozent.“

Auch Hersteller profitieren

Das läppert sich natürlich, gerade in der Anfangsphase einer Firmengründung. Nonnenmacher sei aber nicht der einzige, vielleicht noch nicht mal der wichtigste Vorteil, sagt er: „Das ist – sage ich mal – die Kirsche auf der Sahne.“ Es seien die *Benefits* drumherum. Weil er nicht mit jedem einzelnen Hersteller oder Zwischenhändler verhandeln musste, spare er eine Menge Zeit. Ein Jungunternehmen habe gar nicht die personellen Kapazitäten für solche Aktivitäten, sagt Nonnenmacher. Mit Stephan Binder hat er einen einzigen Ansprechpartner für alle Belange.

„Wenn ich sehe, dass etwas im Labor zur Neige geht, ordere ich es über einen einzigen Webshop bei Laborkampagne nach“, führt er einen weiteren Vorteil an. Kein ewiges Suchen nach der Bestellnummer bei dem Händler oder nach einem Kontakt bei dem Hersteller. Dadurch, dass Binder nun schon eine ganze Weile in der Szene der Lieferanten und Hersteller unterwegs ist, kennt man sich. Es macht also schon einen Unterschied, ob er anruft und nach – wie er es nennt – exotischen Produkten fragt, oder ob dies die Start-ups selbst machten. Letztere fallen in die Kategorie „Erstkontakt“, was – wie wir gelernt haben – keine gute Basis für attraktive Preise und akzeptable Lieferzeiten ist. Laborkampagne hingegen fängt nicht immer wieder bei Null an – und somit auch die Verhandlungen nicht beim Listenpreis.

Was aber haben die Hersteller davon? „Ich möchte den Kuchen für beide Seiten größer machen“, sagt Binder. Er ist überzeugt, dass auch die Lieferanten und Hersteller von dieser Geschäftsidee profitieren. Denn auf diese Weise akquirieren sie junge, wachsende Firmen, ohne dass sie viel Arbeit mit diesen Einzelkunden haben. Binder spricht deshalb das Konzept auf, denn Laborkampagne nennt auf seiner Webseite Größen wie Carl Roth, Eppendorf oder Thermo Fisher als regelmäßige Kontakte.

So hat die Corona-Zeit eine Idee, die schon seit vielen Jahren mit kleiner Flamme glimmt, ordentlich angeheizt und zum Lodern gebracht. Ob Deutschlands Biotech-Markt auch in der Breite reif ist für diese Idee, werden die kommenden Jahre zeigen.

Sigrid März



Je größer die Menge, desto niedriger der Preis.

Foto: Corning

fürer Schönauer. Erst hieß es: Vier bis sechs Wochen Lieferzeit. „Jetzt, acht Wochen später, kriegen wir gesagt, dass die Spitzen in zwei Wochen kommen.“ Als Gründe nennt der Händler Lieferengpässe. Aber gerade bei Hochdurchsatzmaterialien wie Pipettenspitzen sind vier Wochen mehr oder weniger durchaus problematisch. Zumal viele kleine Labore und Firmen nicht einfach für Monate Verbrauchsmaterialien bevorraten können, weil sie schlichtweg den Platz nicht haben.



Kennen Sie ihn?

Der Aggressionsdämpfer

Auf manchen Posten braucht man als Forscher nicht nur wissenschaftliches Geschick. Unser Gesuchter beweist das seit knapp vierzig Jahren.

Lemmy Kilmister, der verstorbene Sänger der Heavy-Metal-Band „Motörhead“, und unser Gesuchter haben etwas gemeinsam: Beide kamen an einem Heiligabend zur Welt – Letzterer allerdings fünf Jahre vor Kilmister und nicht in Stoke-on-Trent, sondern in Brooklyn, New York. Als Sohn italienischer Einwanderer wuchs er zunächst in dem italoamerikanisch geprägten Viertel Bensonhurst auf, bevor sein Vater Stephen ein Häuschen im Stadtteil Dyker Heights kaufte. In dessen Erdgeschoss betrieb die Familie fortan eine Drogerie, in welcher der Sohn von klein auf mitarbeitete: Mutter und Schwester kassierten, er selbst packte Medikamente ein und lieferte sie aus.

Die Schulbildung des „Junior-Apothekers“ war zuerst stark katholisch und dann vor allem jesuitisch geprägt. Die Folgen blieben nicht aus: So räumte er selbst einmal ein, dass es wohl insbesondere die jesuitische Lehre vom Dienst am anderen war, die ihn schon früh den Plan fassen ließ, Medizin zu studieren und Arzt zu werden. Ersteres tat er zunächst an einem jesuitischen College knapp zweihundert Kilometer nordwestlich seiner Heimat, bevor er wieder zurückkam, um an einer der sogenannten Ivy-League-Universitäten seinen medizinischen Abschluss zu machen.

Bereits im Alter von 28 wechselte der junge Mediziner als klinischer Mitarbeiter an ein staatliches Forschungsinstitut, das seitdem um ein Vielfaches angewachsen ist und dem er seit 1984 bis zum heutigen Tage als Direktor vorsteht. Zehn Jahre zuvor war er zum Leiter der Abteilung für klinische Physiologie ernannt worden, wo er sich insbesondere der Behandlung von Patienten mit Autoimmunerkrankheiten widmete.

Eines Tages hatte er dazu eine entscheidende Idee – und die kam etwa so zustande: Als Spezialist für Infektionskrankheiten beriet

er sich oft mit den Ärzten des benachbarten Krebs-Instituts, da viele von deren Patienten sich aufgrund ihres Chemotherapie-geschwächten Immunsystems opportunistische Infektionen einfingen. Der Gedanke, dass geringere Dosierungen derselben Chemotherapeutika womöglich die überschießenden Immunreaktionen bei Autoimmunerkrankheiten im Zaum halten könnten, ohne das Immunsystem komplett zu unterdrücken, lag im Rückblick betrachtet eigentlich nicht so fern – unser Gesuchter jedoch war es, der die Idee als

Erster formulierte und in die Praxis umsetzte. Am Ende seiner Studien stand tatsächlich der erwartete Durchbruch – insbesondere in der Behandlung von bis dato unheilbaren entzündlich-rheumatischen Vaskulitiden wie Polyarteriitis nodosa, Granulomatose mit Polyangiitis oder Lymphomatoid-Granulomatose.

Dass unser Gesuchter wenige Jahre später Direktor seiner Ein-

richtung wurde, verdankte er wiederum einer Immunschwäche – allerdings auf völlig andere Weise. Die Krise rund um das Erworbenes Immunschwächesyndrom AIDS hatte ihren Höhepunkt erreicht, und gerade in seinem Heimatland wurde der Ton in Gesellschaft und Politik daher besonders rau. Die Regierungspolitik inklusive der staatlichen Stellen hatte nur langsam auf die Krise reagiert, und die Patientengemeinschaft, zu denen anfangs vorwiegend homosexuelle Männer und Drogenkonsumenten gehörten, wurde zunehmend wütend, da sie sich ob der Gleichgültigkeit der Politik stigmatisiert fühlte. Als der bis dahin amtierende Institutsdirektor daraufhin seinen Platz räumte, folgte ihm unser Gesuchter nach.

Trotz der vielen politischen Pflichten dieses Amtes blieb er auch als Forschungsleiter aktiv – und erfolgreich: Viele Einsichten zu den molekularen und zellulären Mechanismen der AIDS-Erkrankung kamen aus seinem Haus – und führten zur Entwicklung von antiviralen Medikamenten und Therapien, die HIV-positiven Patienten schließlich ein weithin langes und aktives Leben ermöglichten. Nicht um-

sonst rangiert er bis heute unter den meistzitierten Forschern weltweit.

Auffälliger waren seitdem aber seine Arbeit und seine Auftritte als Regierungsberater. Gerade in der AIDS-Krise galt er schnell als „Gesicht der Regierung“ und wurde von Teilen der Öffentlichkeit massiv angefeindet. Auf dem Höhepunkt der Auseinandersetzungen beschuldigte ihn gar ein landesweit bekannter Dramatiker öffentlichkeitswirksam des Mordes, da er der Meinung war, dass die Regierung den Patienten unter dem Vorwand mehrjähriger klinischer Studien vielversprechende Medikamente vorenthalten würde. Anstatt sich zu isolieren, suchte „der Direktor“ jedoch den direkten Dialog mit Patienten, Ärzten und Aktivistengruppen und konnte mit seiner ruhigen und geduldigen Art die Wogen schließlich Stück für Stück glätten – nicht zuletzt auch, weil er zudem neue Kanäle für den Zugang zu experimentellen Medikamenten öffnete.

Unser Gesuchter war also schon gut in politischen Gesundheitskontroversen geschult, als im letzten Jahr die Corona-Krise die nächsten heftigen Auseinandersetzungen in seinem Land auslöste. Dass er in diesem Zusammenhang von seinem obersten Dienstherrn als „Idiot“ und „Katastrophe“ beschimpft wurde, hatte allerdings auch für ihn eine neue Qualität.

Wie heißt der derart Beschimpfte?

-RN-

Na, wer ist's?

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

In LJ 3/2021 suchten wir **Friedrich Nietzsche**. Gewonnen haben **Ralf Kielenbeck** (Würzburg) und **Isabelle Breloy** (Neuss).

Auflösung aus LJ 4/2021:

Die „Mehrfachübergangene“ ist **Katalin Karikó**, die synthetische mRNAs durch das Einführen posttranslatinaler Modifikationen überhaupt erst so stabilisierte, dass man sie als Medikamente einsetzen kann.



PRODUKTÜBERSICHT: VERBRAUCHSMATERIAL FÜR DIE PCR

Ex-und-hopp-Plastik

Bei den unzähligen PCRs, die täglich durchgeführt werden, fallen große Mengen Plastikmüll an. Ein Teil davon ließe sich recht einfach einsparen.

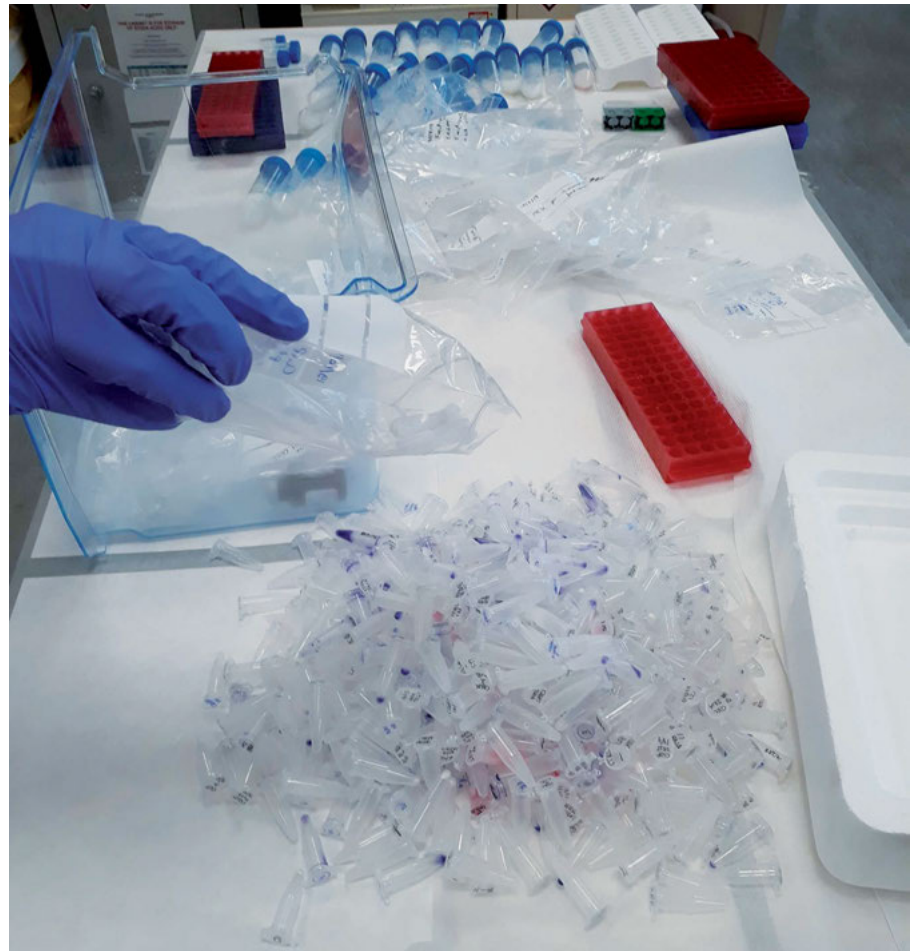
Seit Beginn des Plastikzeitalters in den Fünfzigerjahren hat die Menschheit etwa acht Milliarden Tonnen Plastik produziert – gut die Hälfte davon allein seit Beginn des neuen Jahrtausends. Die Jahresproduktion ist inzwischen von zwei (1950) auf 350 Millionen Tonnen (2015) gestiegen. Hält dieser Trend ungebrochen an, landen bis 2050 etwa zwölf Milliarden Tonnen Plastikmüll auf Deponien – oder noch schlimmer – direkt in der Umwelt (*Sci. Adv.* 3: e1700782).

Eine nicht unerhebliche Menge dieses riesigen Plastikmüllbergs fällt in den circa 20.500 biowissenschaftlichen Laboren an. Genaue Datenerhebungen gibt es hierzu zwar nicht. Der Meeresbiologe Mauricio Urbina versuchte jedoch, den weltweiten Verbrauch anhand des Plastikmülls einzuschätzen, den seine 280 Kollegen an der Universität Exeter in einem Jahr (2014) hinterließen. Das Abfallmanagement der Universität musste in diesem Zeitraum etwa 267 Tonnen Plastikmüll aus den biowissenschaftlichen Laboren entsorgen – das entspricht fast sechs Millionen leerer Zwei-Liter-Plastikflaschen. Hochgerechnet auf 20.500 Labore wären dies über den Daumen gepeilt 5,5 Millionen Tonnen Plastikmüll, die jährlich in der biowissenschaftlichen Forschung anfallen (*Nature* 528, 479). Das ist eine ganze Menge.

Ein großer Batzen des Plastikmülls aus Laboren macht Verbrauchsmaterial für die PCR, aus – dazu gehören insbesondere Pipettenspitzen, PCR-Tubes und Tube-Streifen, PCR-Platten sowie Versiegelungsfolien.

Eine kleine Vorstellung davon, wie viel PCR-Plastikmaterial in Laboren verbraucht wird, vermittelt eine Studie der Biologin Paulina Bahamonde, die an der *Universidad de Playa Ancha* in Valparaíso, Chile, die Auswirkung von Umweltgiften auf marine Ökosysteme untersucht. Ihr Team versuchte die Plastikmenge abzuschätzen, die allein für RT-PCR-Tests auf SARS-CoV-2 in Diagnostik-Laboren von März bis August 2020 anfiel (*Sci. Total Environ.* 760: 144167).

Dazu wogen die Chilenen sämtliche Plastikgefäße, die für die Extraktion der RNA und die anschließende RT-PCR benötigt werden,



Am Lab Waste Day (siehe auch www.laborjournal.de/editorials/1889.php) sammelten viele Biowissenschaftler den Plastikmüll eines Labortags und rechneten ihn auf das ganze Jahr hoch. Bei einigen kam ordentlich was zusammen.

Foto: Pawel Grzechnik

und berechneten daraus das Gewicht des pro Einzel-Test verwendeten Plastikmaterials. Heraus kamen 37,27 Gramm Kunststoff, der größte Teil (33,54 Gramm) davon Polypropylen, gefolgt von etwas Polyester (3,06 Gramm) und geringen Mengen Polyethylen (0,66 Gramm). Bei den Abermillionen Corona-Tests, die weltweit durchgeführt werden, summierten sich die wenigen Gramm Plastik pro Test bis August 2020 auf mehr als 15.000 Tonnen. Den Löwenanteil von fast 10.000 Tonnen verbrauchte Asien, jeweils deutlich mehr

als 2.000 Tonnen ging auf das Konto von Europa und den USA.

Rechnet man hierzu noch die unzähligen PCRs in Forschungslaboren hinzu, kann man sich leicht vorstellen, was für ein riesiger Müllberg Tag für Tag allein durch PCR-Verbrauchsmaterialien entsteht.

Aber wie lässt sich der viele Plastikmüll bei der PCR vermeiden? Da sich mit der PCR auch winzigste DNA-Spuren amplifizieren lassen, müssen die verwendeten Spitzen und Reaktionsgefäße absolut frei von Nukleinsäuren

sein. Hinzu kommt, dass viele Polymerasen ausgesprochene Mimosen sind, die sehr empfindlich auf Verunreinigungen reagieren, insbesondere Metallionen. Spitzen und *Tubes* für die PCR werden deshalb aus besonders reinem Polypropylen gefertigt, das zudem sehr inert ist und auch nicht dazu neigt, einzelne Komponenten des PCR-Ansatzes auf der Oberfläche zu adsorbieren.

Nur kosmetische Maßnahmen

Bisher hat es kein Hersteller geschafft, diese für die PCR unverzichtbaren Eigenschaften mit recyceltem Polypropylen oder einem biologisch abbaubaren Polymer hinzubekommen. So beschränken sie sich im Wesentlichen auf kosmetische Maßnahmen zur Reduktion des Plastikabfalls – etwa mit der Produktion besonders dünnwandiger Spitzen und PCR-*Tubes*, Spitzenboxen aus Karton statt Kunststoff sowie recycelbarem Verpackungsmaterial.

Aber auch die Biowissenschaftler selbst können einen Beitrag zur Vermeidung von Plastikmaterial bei der PCR leisten. Dazu müssten sie die PCR jedoch etwas entspannter angehen und die ständige Angst vor Kontaminationen ablegen. Dass diese zumindest teilweise übertrieben ist, zeigt eine Studie des iranischen Mikrobiologen Pourya Gholizadeh von der *Tabriz University of Medical Sciences (J. Res. Med. Dent. Sci. 7 (2): 210-13)*. Nicht nur im Iran, sondern auch in vielen anderen Ländern, in denen das Geld für die Forschung knapp ist, sind Pipettenspitzen und PCR-*Tubes* viel zu kostbar, um sie ständig nach nur einmaligem Gebrauch wegzuworfen.

Gholizadeh fragte sich deshalb, ob man sie nicht einfach waschen und mehrfach für die PCR verwenden kann. Dazu machte das Team zwei simple Versuche. Zunächst amplifizierten die iranischen Forscher drei Gene von *Klebsiella pneumoniae* mit der PCR. Anschließend verdünnten sie die drei PCR-Produkte jeweils einfach, zweifach und zehnfach mit destilliertem Wasser. Danach trugen sie die Proben auf Agarose-Gele auf, die entweder einen sogenannten *Safe-Stain* enthielten oder Ethidiumbromid. Für jedes verdünnte PCR-Produkt sah die Gruppe zwei Probenflaschen vor: In die erste pipettierte sie das jeweilige PCR-Produkt. Die benutzte Pipettenspitze wuschen die Forscher, indem sie dreimal fünf Mikroliter Wasser aufzogen. Das Waschwasser pipettierten sie schließlich in die zweite Probenflasche.

Ausreichend sauber

Den Angaben der Iraner zufolge waren in dem *Safe-Stain*-Gel nur bei den unverdünnten Proben Banden zu sehen. In der zweiten Tasche, die jeweils mit dem Waschwasser der benutzten Spitze befüllt wurde, war weder ei-



Pipettenspitzen landen meist nach einmaligem Gebrauch im Plastikmüll. Dabei kann man sie nach einer gründlichen Reinigung selbst für die PCR wiederverwenden.

Foto: Embrapa

ne Bande noch ein Schmier zu erkennen. Die Ethidiumbromid Färbung war etwas sensibler. Hier traten auch bei den zweifach verdünnten Proben Banden auf. In den Probenflaschen mit dem Waschwasser der benutzten Spitzen war aber auch hier nichts zu sehen.

In ihrem zweiten Experiment untersuchte die Gruppe, wie sauber benutzte PCR-*Tubes* sind, wenn sie mit Wasser oder Natriumhypochlorit gereinigt werden. Dazu wuschen sie *Tubes*, die PCR-Ansätze aus der ersten Versuchsreihe enthalten hatten, mit 300 Mikrolitern Wasser oder einer sechsprozentigen Natriumhypochlorit-Lösung. Anschließend füllten sie den gleichen PCR-Ansatz wie beim ersten Versuch in die Gefäße, der jedoch kein DNA-*Template* enthielt, und führten eine PCR durch. In den mit Wasser gereinigten PCR-*Tubes* traten noch immer PCR-Produkte auf, in den mit Natriumhypochlorit gewaschenen jedoch nicht.

Die Studie aus dem Iran ist zwar mit einiger Vorsicht zu genießen – die Gruppe zeigt zum Beispiel keine Bilder der Gel-Banden. Bei einfachen Routine-PCRs könnte das Waschen von Spitzen aber durchaus einen Versuch wert sein, um den Plastikmüll im Labor zu verringern.

Zumal es inzwischen auch professionelle Waschgeräte für Pipettenspitzen gibt. Bei dem derzeitigen durch die Corona-Pandemie ausgelösten Lieferengpass bei Pipettenspitzen müssten die Dinger eigentlich der absolute Renner sein. Mit Spitzenwaschern kann man sowohl Spitzen für manuelle Pipetten als auch für Automaten reinigen und sterilisieren, um sie erneut einzusetzen. Hochdurchsatz-Varianten schaffen bis zu 24 Spitzen-Racks in der Stunde, kleine Tischgeräte bis zu acht. Der Hersteller verrät zwar keine genauen Details zum

Innenleben der Spitzenspülmaschinen und der exakten Waschprozedur. Die Spitzen werden aber offensichtlich während des achtminütigen Waschzyklus in eine spezielle Waschlösung getaucht, mit Hochdruck durchgespült und zusätzlich mit Ultraschall behandelt. Um den Reinigungseffekt zu steigern, bewegen sie sich dabei rasch auf und ab. Die Sterilisation der Spitzen übernehmen UV-Lampen, die sowohl die Innenwand der Spitzen bestrahlen als auch die äußere Oberfläche. Anschließend werden die Spitzen getrocknet. Hierzu werden sie zunächst auf und ab bewegt, um größere Tropfen zu entfernen, und dann mit einem Warmluftgebläse trockengeföhnt. Wer auf Nummer sicher gehen will, kann sie danach nochmals mit einer UV-Lampe sterilisieren.

Gleiche Ergebnisse

Mit verschiedenen Validierungs-Studien – etwa zur Anwendung gewaschener Spitzen für Corona-Tests, ELISAs, bei der Massenspektrometrie, zur Herstellung von siRNA-Bibliotheken oder für die PCR – versucht der Hersteller der Spitzenspüler mögliche Bedenken auszuräumen. Zumindest auf dem Papier sieht die Sache ganz gut aus. Die Ergebnisse, die in den Experimenten mit gewaschenen oder neuen Spitzen erzielt wurden, unterscheiden sich praktisch nicht. Einziger Wermutstropfen: Die Spitzenspüler eignen sich nicht für die besonders seltenen Filterspitzen. Wer diese aber nicht unbedingt benötigt, kann mit den Spitzenspülmaschinen nicht nur den Plastikmüll reduzieren, sondern auch die Lieferschwierigkeiten bei Pipettenspitzen umschiffen.

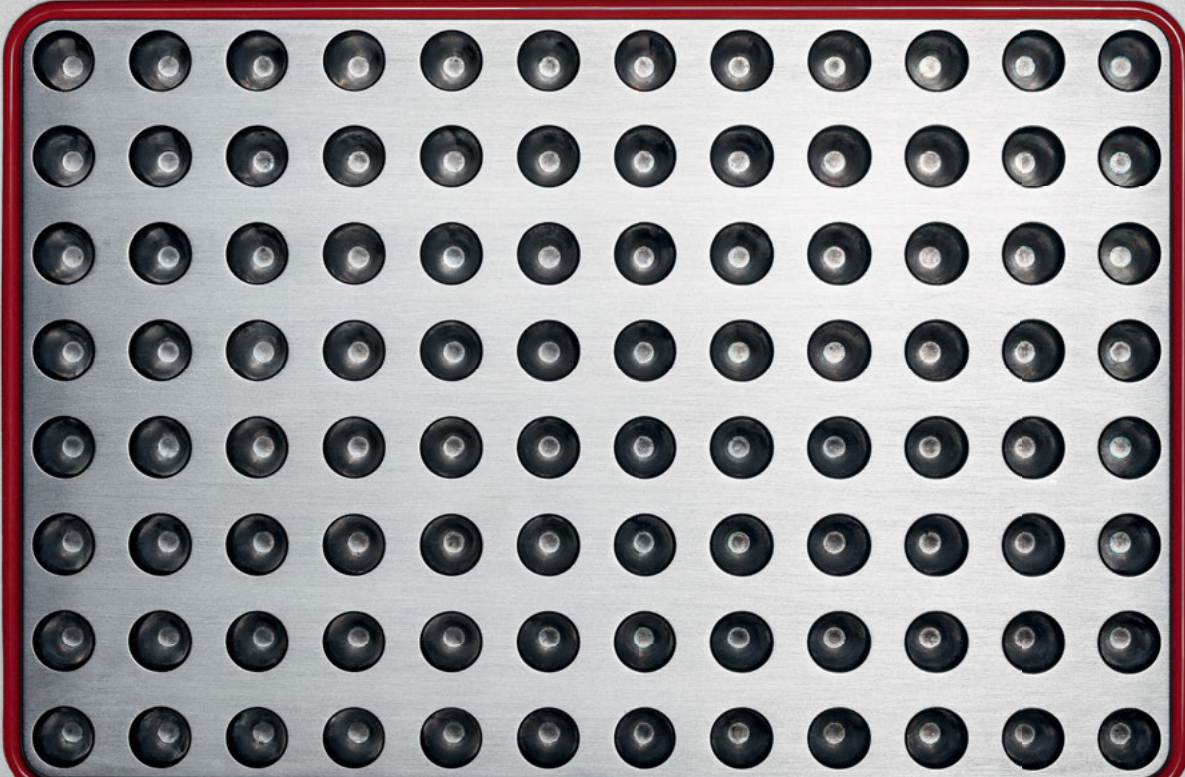
Harald Zähringer

Verbrauchsmaterial für die PCR

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.de Kontakt: Tel. +49 3641 77 70 info@analytik-jena.com	96-Well-PCR-Platten	Aus Polypropylen (PP) Weiß und transparent Modelle: Ohne Rahmen und Halbrahmen, Hochprofil oder Vollrahmen, Niederprofil	Ab 4,35 (je Platte)
	48-Well-PCR-Platte	Aus PP Ohne Rahmen transparent Hochprofil Max. 300 µl Volumen	2,72 (je Platte)
	Sealingfolien	Aus PP Optisch und nicht-optisch Adhäsiv, transparent, Peeling-fähig 77 x 140 mm	Ab 1,51 (optisch) Ab 1,34 (nicht-optisch)
	PCR-Tubes	Aus PP 0,2 ml und 0,5 ml Flacher Deckel Extra dünne, gleichmäßige Wandstärke Transparent	Ab 0,05 (je Tube)
	PCR-8er-Streifen	Aus PP Transparent mit flachem Deckel Nieder- und Hochprofil Weiß ohne Deckel Hochprofil Optische 8-Well-Deckelkette	Ab 1,20 (Streifen) Ab 0,46 (Deckelkette)
Bio-Budget Technologies Krefeld www.biobudget-shop.de Kontakt: Tel. +49 2151-6520830 info@bio-budget.de	my-Budget PCR-Tubes	Aus PP Farblose, dünnwandige Einzel tubes 0,2-ml-Tubes, mit gewölbten oder flachen Deckeln, autoklavierbar und metallfrei	Ab 53,- (1.000 Stück)
	my-Budget PCR 8er-Strips	Aus PP Farblose, dünnwandige 0,2-ml-8er-Strips Mit flachen (optisch klaren, qPCR geeignet) oder gewölbten Deckelstreifen, mit angehängten Deckeln oder ohne Deckelstreifen	Ab 87,- (125 Stück)
	my-Budget 96-Well-PCR-Platten	Aus PP Mit Vollrahmen, Halbrahmen oder ohne Rahmen, passend für verschiedene Thermocycler Standard-Höhe oder Niederprofil, autoklavierbar	Ab 149,- (50 Stück)
	FrameStar PCR-Platten	Verzugsfreier Kunststoffrahmen (Polycarbonat) und dünnwandige 0,2-ml-Tubes (PP) 96-Well- oder 384-Well-Format, verschiedene Farbkombinationen Standardhöhe oder Niederprofil, mit oder ohne Rahmen	Ab 176,- (50 Stück)
	my-Budget PCR-Folien	Aus PP Selbstklebende oder verschweißbare Folien, abziehbar oder durchstechbar, verschiedene Temperatureigenschaften	Ab 79,- (100 Stück)
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. +49 89 3188 4177 Info.sales.lsg@bio-rad.com	Hard-Shell High-Profile 96-Well-PCR-Platten	Aus Polycarbonat (PC)/PP Stabil und eben Verschiedene Farben, mit Clear- oder White-Well-Option	139,- bis 164,- (25 St./Pack.)
	Hard-Shell PCR-Platten - 96-Well-Low-Profile - 384-Well-Standard	Aus PC/PP Zweikomponenten-Design, stabil und eben Kompatibel mit allen bekannten PCR-Geräten Verschiedene Farben	134,- bis 175,- (25 St.) / 270,- (50 St.) 326,- bis 337,- (50 St.)
	Multiplate 48-Well / 96-Well-PCR-Platten	Aus PP Platte im Format 8 x 6, kann auch in kleinere Partitionen zerschnitten werden, flaches und hohes Profil, ohne Rahmen White-Well-Option	172,- bis 236,- (50 St./Pack.)
	Barcode-markierte 96-Well-PCR-Platten	Aus PC/PP Stabil und eben Verschiedene Farben mit Clear- oder White-Well-Option	142,- bis 175,- (25 St.) 279,- bis 337,- (50 St.)
	12er PCR-Streifen	Aus PP 8 x 12, dünnwandig, Hochprofil, 0,2 ml, runde Deckelstreifen, Probenvolumen 5–125 µl	225,- (20 Beutel)
	12er PCR-Streifen	Aus PP 0,2 ml, dünnwandig, ohne Deckel, Probenvolumen 5–125 µl Verschleißbar mit gewölbten oder flachen Deckelstreifen	134,-
	12er PCR-Deckelstreifen	Aus PP Dünnwandig, gewölbte Deckel	105,-
	Klebefolie	Aus Polyester (PL) Optische Folie für PCR-Platten Auch zur Lagerung bis -40°C	200,-
	Folien	Aus Polyester oder beschichtetem Aluminium Klebende oder zu verschweißende Folien Zum Teil verwendbar in Wasserbädern oder flüssigem Stickstoff bis -200°C, DMSO-resistent	116,- / 229,- / 133,-
Biozol Diagnostica Vertrieb Eching www.biozol.de Kontakt: Tel. +49 89 3799666-6 info@biozol.de	Carboxylated PCR-8-Strip-Tubes	Aus PP Carboxyliert, kovalente Immobilisierung von Verbindungen mit reaktiven freien Aminogruppen Immobilisierung von Molekülen	389,- (100 Streifen)
	Maleimide-coated PCR-8-Strip-Tubes	Aus PP Maleimid-beschichtet, Bindung von Biomolekülen mit freien Sulfhydrylgruppen oder reduzierbaren Disulfidbindungen Für Assays, die seitengerichtete Orientierung erfordern	515,- (100 Streifen)
	Protein A-coated PCR-8-Strip-Tubes	Aus PP Protein-A-beschichtet Binden von IgG oder Binden als Antigen/Antikörper-Komplexe aufgetragenes IgG	315,- (100 Streifen)
	Protein A/G-coated PCR-8-Strip-Tubes	Aus PP Protein-A/G-beschichtet Reinigung und Detektion von monoklonalen IgG-Antikörpern der Maus	410,- (100 Streifen)
	Protein G-coated PCR-8-Strip-Tubes	Aus PP Protein-G-beschichtet Binden von IgG oder Binden als Antigen/Antikörper-Komplexe aufgetragenes IgG	389,- (100 Streifen)
	Streptavidin-coated PCR-Tubes	Aus PP Streptavidin-beschichtet Bindung beliebiger biotinylierter Moleküle	315,- (100 Streifen)
	Streptavidin-High Binding PCR-8-Strip-Tubes	Aus PP Streptavidin-High-Binding-beschichtet Bindung beliebiger biotinylierter Moleküle	378,- (100 Strips)
	Carboxylated PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Carboxyliert 5 x 96-Well	Ab 126,-
	Maleimide-coated PCR-Platt.	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Maleimid-beschichtet 5 x 96-Well	Ab 168,-
	Protein A-coated PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Protein-A-beschichtet 5 x 96-Well	Ab 126,-

Abkürzungen: PC (Polycarbonat) | PP (Polypropylen) | PL (Polyester) | PE (Polyethylen)



Pure Silver

Der Eppendorf Mastercycler® X1

Mit seiner schnellen Heiz- und Kühlrate kombiniert der Mastercycler X1 eine intuitive Software mit einem 96-well Silberblock. Er benötigt weder viel Platz noch Energie und sendet dir eine E-Mail nach erfolgtem PCR Lauf – Was brauchst du mehr bei deinem PCR Cycler?

- > Verbinde bis zu 3 Einheiten für die maximale Probenanzahl!
- > Vereine ihn mit deinem Netzwerk und erhalte Status E-Mails
- > Kontrolliere mit der intuitiven Software alle relevanten Parameter deiner PCR!



www.eppendorf.com/mastercycler



Verbrauchsmaterial für die PCR

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO	
Biozol Diagnostica Kontakt siehe Seite 54	Protein A/G-coat. PCR-Platt.	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Protein-A/G-beschichtet 5 x 96-Well	Ab 168,-	
	Protein G-coat. PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Protein-G-beschichtet 5 x 96-Well	Ab 168,-	
	Streptavidin-coated PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Streptavidin-beschichtet Bindung beliebiger biotinylierter Moleküle 5 x 96-Well	Ab 126,-	
	Streptavidin High Binding PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, mit Halb- oder Vollrahmen Streptavidin-High-Binding-beschichtet 5 x 96-Well	Ab 168,-	
	Caps for PCR-Strip-Tubes – 8 Caps	Aus PP Flache Deckel für PCR-Streifen Leicht zu öffnen und zu schließen Durch kleine Lippe an der Seite kontaminationsfrei zu öffnen	63,- (100 Streifen)	
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	Adhäsive Filme/Folien	Aus PP, Polyolefin, Aluminium Peel- oder piercebar, qPCR-tauglich Blattweise oder auf Rolle	Ab 80 Cent/Blatt	
	Heat Seal-Filme/Folien	Aus Polyester, Aluminium, PP Peel- oder piercebar, qPCR-tauglich Blattweise oder auf Rolle Benötigt Heat-Seal-Gerät	Ab 54 Cent/Blatt	
	4er-Tube, 4er-Cap Strips	Aus PP 0,1 ml, geeignet für div. Qiagen-/Corbett-Geräte Gefäß mit Deckel	Ab 7,7 Cent/Gefäß	
	Disc à 72 Tubes	Aus PP 0,1 ml, geeignet für div. Qiagen-/Corbett-Geräte	Ab 6,3 Cent/Gefäß	
	Thin Wall Tube	Aus PP qPCR-tauglich, Flachdeckel, Niederprofil	Ab 6,2 Cent/Gefäß	
	SoftTube	Aus PP 0,2 ml, flacher oder gewölbter Deckel, Hochprofil, verschiedene Farben Ultradünn, Flachdeckel-Gefäße, qPCR-tauglich	Ab 2,9 Cent/Gefäß	
	SoftTube	Aus PP 0,5 ml, ultradünn, div. Verschlussstärken Flacher/gewölbter Deckel, verschied. Farben	Ab 2,4 Cent/Gefäß	
	8er SoftStrips	Aus PP 0,2 ml, ultradünn, Flachdeckel oder gewölbte Deckelstreifen, Flachdeckelstreifen, qPCR-tauglich Hochprofil, verschiedene Farben	Ab 5,1 Cent/Gefäß	
	8er SoftStrips	Aus PP 0,1 ml, ultradünn, Flachdeckel oder gewölbte Deckelstreifen, Flachdeckelstreifen, qPCR-tauglich Niederprofil, farblos oder weiß	Ab 5,8 Cent/Gefäß	
	8er SoftStrips	Aus PP 0,2 ml, Hochprofil, ultradünn, qPCR-tauglich Anhängender flacher oder gewölbter Deckelstreifen, farblos oder verschiedene Farben	Ab 5,8 Cent/m. Deckel	
	SingleCap 8er SoftStrips	Aus PP 0,2 ml, Hochprofil, ultradünn, qPCR-tauglich Anhängender einzelner Flachdeckel oder gewölbter Deckel, farblos oder verschiedene Farben Aus PP 0,1 ml, Niederprofil, ultradünn, anhängende einzelne Flachdeckel Farblos oder weiß	Ab 5,8 Cent/m. Deckel	
	12er SoftStrips	Aus PP 0,2 ml, Hochprofil, verschiedene Farben, ultradünn, Flachdeckel oder gewölbte Deckelstreifen separat erhältlich Flachdeckelstreifen, qPCR-tauglich	Ab 5,0 Cent/Gefäß	
	96-Well-Platten	Aus PP Hoch- oder Niederprofil Ultradünn, alphanumer. Codierung, qPCR-tauglich, Barcode optional Rahmenlos, Halb-, Vollrahmen etc., farblos oder weiß, tw. schneid- oder reißbar	Ab 3,1 Cent/Well	
	384-Well-Platten 48-Well-Platte	Aus PP Ultradünn, alphanumerische Codierung, qPCR-tauglich - Barcode optional, farblos, schwarz oder weiß - Niederprofil, Halbrahmen, farblos oder weiß	Ab 1,1 Cent/Well Ab 3,1 Cent/Well	
	Adhäsive Filme/Folien	Aus Polyester oder Aluminium/Acryl-Polymere Peel- oder piercebar, qPCR-tauglich Blattweise oder auf Rolle	Ab 35 Cent/Blatt	
	Heat Seal-Filme/Folien	s.o. Benötigt Heat-Seal-Gerät	Ab 54 Cent/Blatt	
	SafeSeal-Filterspitzen	Aus PP Von 0,1 µl bis 10 ml, diverse Linien, im Rack und Reload u.a. Low-Binding-Spitzen, auch Spezialspitzen wie „Gelloader“, „CellSaver“ oder „extra lang“ erhältlich	Ab 5,3 Cent/Spitze im Rack	
	Mic-Tubes und Caps	Aus PP 4-Well-Streifen mit Deckel für Mic-Magnetic-Induction-qPCR Cycler Ultradünn	139,- (960 Tubes)	
	Brand Wertheim www.brand.de Kontakt: Tel. +49 9342 8080 info@brand.de	PCR-Einzelgefäße	Aus PP 0,2 ml Minimale Verdunstungsverluste Fünf verschiedene Farben, mit anhängenden flachen oder gewölbten Deckeln s.o. 0,5 ml Flacher Deckel	45,70 (1.000 St., flach) 55,55 (1.000 St., gewöl.) 41,95 (1.000 St.)
		8er-Strips PCR-Gefäße	Aus PP 0,2 ml Haltelasche erleichtert kontaminationsfreies Öffnen Sechs verschiedene Farben mit separaten Deckelstreifen (qPCR: transparente und weiße Strips)	76,15 (125 Stück)
8er-Strips PCR-Deckel		Aus PP Gewölbt oder flach, für 8er-Strips 0,2-ml-PCR-Gefäße oder PCR-Platten ohne oder mit halbem Rahmen, fünf verschiedene Farben (qPCR: transparente, flache Deckel) Seitlicher Ansatz erleichtert kontaminationsfreies Öffnen	25,50 (125 St., gewölbt) 32,05 (125 St., flach)	
Kombipacks		Aus PP 8er-Strips 0,2-ml-PCR-Gefäße mit PCR-Deckel flach (qPCR) oder gewölbt Haltelasche und seitlicher Ansatz erleichtern kontaminationsfreies Öffnen	182,35 (250 St., gewöl.) 194,20 (250 St., flach)	
8er-Strips PCR-Gefäße		Aus PP 0,15 oder 0,2 ml, transparent oder weiß mit anhängenden flachen Einzeldeckeln (qPCR) Schutz vor Kontaminationen, transparente Deckel für die Real-Time-PCR	124,90 (120 St., transp.) 126,60 (120 St., weiß)	
8er-Strips PCR-Gefäße		Aus PP 0,2 ml, mit anhängenden gewölbten Deckelstreifen Öffnen, Schließen mit einer Hand	113,20 (125 Stück)	
12er-Strips PCR-Gefäße		Aus PP 0,2 ml, transparent mit separaten Deckelstreifen Verschließbar mit Deckelstreifen	121,20 (80 Stück)	
12er-Strips PCR-Deckel		Aus PP Gewölbt für 0,2 ml, transparent Sicherer Verschluss der Gefäßstreifen	41,05 (80 Stück)	

Abkürzungen: PC (Polycarbonat) | PP (Polypropylen) | PL (Polyester) | PE (Polyethylen)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Brand Kontakt siehe Seite 56	24-Well-PCR-Platten 48-Well-PCR-Platten	Aus PP Standardprofil ohne Rahmen, 0,2 ml transparent oder weiß Gesenkte Kosten auch bei kleinerem Probendurchsatz Weiße PCR-Platten maximieren das Fluoreszenzsignal bei der Real-Time-PCR	56,35 (40 St., transp.) 64,80 (40 St., weiß) 54,95 (20 St., transp.) 63,15 (20 St., weiß)
	96-Well-PCR-Platten	Aus PP Niederprofil (0,15-ml-Wells) oder Standardprofil (0,2-ml-Wells), ohne Rahmen, transparent oder weiß Blaue alphanumerische Codierung und Cut-Corner-Markierung, schneidbar Verschließbar mit 8er-Deckelstrips, Verschlussmatten oder -folien	145,20 (50 St., transpar.) 165,25 (50 St., weiß)
	96-Well-PCR-Platten	Aus PP Standardprofil, ohne Rahmen, 0,2-ml-Wells, erhöhter Rand, transparent oder weiß Verschließbar mit 8er-Deckelstrips, Verschlussmatten oder -folien	154,15 (50 St., transpar.) 176,60 (50 St., weiß)
	96-Well-PCR-Platten	Aus PP Standardprofil, Halbrahmen, 0,2-ml-Wells oder Niederprofil, Halbrahmen (erhöhte Version erhältl.), 0,15-ml-Wells, transparent oder weiß Blaue alphanumerische Codierung und Cut-Corner-Markierung Verschließbar mit 8er-Deckelstrips, Verschlussmatten oder -folien	145,20 (50 St., transpar.) 165,25 (50 St., weiß)
	96-Well-PCR-Platten	Aus PP Niederprofil, Halbrahmen, geeignet für Roche LightCycler 480 und andere Thermocycler, 0,15-ml-Wells, weiß, mit oder ohne transparente Verschlussfolie Schwarze alphanumerische Codierung, Rahmen kann beschriftet oder mit Barcode versehen werden	204,25 /272,60 (50 St., ohne/mit 50 Folien)
	96-Well-PCR-Platten	Aus PP Niederprofil, Vollrahmen, 0,2-ml-Wells, transparent oder weiß Schwarze alphanumerische Codierung, starrer Rahmen Verschließbar mit 8er-Deckelstrips oder Verschlussfolien	245,95 (50 St., transpar.) 251,05 (50 St., weiß)
	Cap Tool	Aus PP Polyamid-Werkzeug zum sicheren, einfachen und spritzerfreien Anbringen bzw. Ablösen v. Deckelstreifen Ergonomisch geformt, gute Chemikalienbeständigkeit, leicht zu reinigen	37,55 (Stück)
	384-Well-PCR-Platten	Aus PP Niederprofil, Vollrahmen, 2–30 µl Wells, transparent Für Mehrkanalpipetten oder Robotersysteme Cut-Corner: A24/P24 Platte mit Verschlussfolien verschließbar	280,80 (50 Stück)
	384-Well-PCR-Platten	s.o. Cut Corner A24	232,85 (50 Stück)
	384-Well-PCR-Platten	Aus PP Niederprofil, Vollrahmen, 2–30 µl Wells, weiß Für Roche LightCycler 480 und andere Geräte Für Mehrkanalpipetten oder Robotersysteme Platte mit Verschlussfolien verschließbar	295,65 (50 Stück)
	PCR-Box/-Rack	Aus PP Zur Probenvorbereitung, zum Aufbewahren und Lagern von 0,2-ml-Einzelgefäßen, 8er- und 12er-Strips sowie 96-Well-PCR-Platten Fünf verschiedene Farben, mit und ohne Deckel, stapelbar Temperaturbeständig von -80 bis +121 °C	38,15 (5 Stück)
	Spatel	Aus Polyethylen (PE) Erleichtert das gleichmäßige Anbringen selbstklebender Folien	5,05 (2 Stück)
	Verschlussfolien	Aus PL Selbstklebend, für Real-Time-PCR und ELISA Verschluss von PCR-Platten ohne Werkzeug Ermöglicht Sichtkontrollen, für Temperaturen zwischen -40 °C bis +125 °C geeignet	104,30 (100 Folien)
	Verschlussfolien	Aus PL Druckabhängig, für PCR und ELISA Einfaches Aufbringen Entfaltet Klebekraft erst nach Druckausübung Transparent, für Temperaturen zwischen -40 °C bis +120 °C geeignet	151,05 (100 Folien)
	Verschlussfolien	Aus PP Selbstklebend, für Lagerung, ELISA und PCR Verschluss von PCR-Platten ohne Werkzeug Ermöglicht Sichtkontrollen, DMSO-resistent, Temperaturbereich: -80 °C bis +120 °C	83,67 (100 Folien)
	Carl Roth Karlsruhe www.carlroth.de Kontakt: Nadine Baumann Tel. +49 721 5606-182 n.baumann@carlroth.de	PCR-Platten Rotilabo 96-Well	Aus PP Passend zu den meisten Thermocyclern Dünnwandig für optimalen Temperaturtransfer
PCR-Platten Rotilabo 96-Well unterteilbar 96-Well mit Rahmen		Aus PP Mit Perforierung, abtrennbar in einzelne PCR-Streifen oder kleinere Platten Passend zu den meisten Thermocyclern Aus PP Standard- oder Niederprofil, mit halbem oder ganzem Rahmen	155,- (50 Stück) 141,- (50 Stück)
PCR-Streifen Rotilabo 8er mit Einzeldeckeln		Aus PP Flache oder gewölbte Deckelstreifen Gefäße mit flachen Deckelstreifen Aus PP Dünnwandig für optimalen Temperaturtransfer Für Real-Time-PCR geeignet	98,15 (125 Stück) 96,10 (120 Stück)
PCR-Einzelgefäße Rotilabo		Aus PP Flache oder gewölbte Deckel Gefäße mit flachen Deckeln, für Real-Time-PCR geeignet	56,- (1.000 Stück)
Verschlussfolie Rotilabo		Für PCR-Platten, PP Perforierte Enden zum einfachen Aufkleben Optional steril Für PCR-Platten, PL Perforierte Enden zum einfachen Aufkleben Starke Klebewirkung Für PCR-Platten, Aluminium Extra stark Ideal für lichtempfindliche Proben Rückstandsfrei	Ab 74,10 (100 Stück) 54,30 (100 Stück) 71,30 (100 Stück)
Verschlussfolie mit Spezialklebstoff		Aus Polyolefin Optisch transparent, mit inertem, eingekapseltem Silikonklebstoff Geringe Autofluoreszenz Beständig gegen DMSO	181,- (100 Stück)
Verschlussfolie für die RT-PCR		Aus PL Optisch transparent, starker, nicht absorbierender und nicht fluoreszierender Klebstoff Für ELISA, Real-Time-qPCR, Proteinkristallisation Auf Kunststoff-Trägerfolie, leicht entfernbare	121,- (100 Stück)
Corning Amsterdam www.corning.com Kontakt: Peter Weiser Tel. +49 172 748 6009 weiserp@corning.com		Corning Axygen 96-Well-PCR-Mikrotiterplatten	Aus PP Ohne Rahmen, Halb- oder Vollrahmen, stabil Für Automatisierung geeignet Kompatibel mit Thermocyclern, Liquid-Handlern und Sequenzier-Automaten
	Corning Axygen 384-Well-PCR-Mikrotiterplatten	Aus PP Mit Vollrahmen, stabil Mit und ohne Versiegelungsfolie oder -Matte Kompatibel mit Roche LightCycler	Ab 291,-
	Corning Axygen 24-, 32- und 48-Well-PCR-Platten	Aus PP Arbeitsvolumen: 300 µl, mit Versiegelungsmatte AxyMat: 240 µl	Ab 81,49

Verbrauchsmaterial für die PCR

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Corning Kontakt siehe Seite 57	Corning Axygen PCR-Tubes	Aus PP 0,2 und 0,5 ml, verschiedene Farben Tube Storage Rack	Ab 469,91
	Corning Axygen PCR-Strip-Tubes und Kappen	Aus PP 8er- und 12er-Streifen Fläche und gewölbte Kappen Einzeln oder Streifen und Kappen zusammen	Ab 49,10
	Corning Axygen PCR-Strip-Tubes, anhängende Kappe	Aus PP Für Real-Time-PCR-Anwendungen	1.182,44 (1.260 Stück/Karton)
	Corning Axygen Sealing-Solutions	Verschiedene Versiegelungsmatten, Klebefolien, Heißklebe-Filme Materialien: Silikon, Rayon, Polyolefin, Polyester, Aluminium Durchstechbar, luftdurchlässig, abziehbar	Ab 271,85
Eppendorf Vertrieb Wesseling-Berzdorf www.eppendorf.de Kontakt: Tel. +49 2232 4180 vertrieb@eppendorf.de	Eppendorf Twin.Tec-PCR-Platte 96	Aus PC (Rahmen)/PP (Wells) Für Barcodes und automatisierte Arbeitsabläufe Optimale Wärmeleitung, steifer und verwindungssicherer Rahmen Ganzer, halber oder ohne Rahmen, verschiedene Reinheitsgrade, Well-Profile, Farben und Verpackungsgrößen	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin.Tec-PCR-Platte 384	Aus PC/PP Optimale Wärmeleitung, steifer und verwindungssicherer Rahmen Optimierter Rahmen für Barcodes und automatisierte Arbeitsabläufe Verschied. Reinheitsgrade und Farben	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin.Tec-PCR-Platte 96, teilbar	Aus PC/PP Teilbar in 4 Segmente à 24 Wells Optimale Wärmeleitung, steifer und verwindungssicherer Rahmen Verschiedene Reinheitsgrade, Well-Profile, Farben und Verpackungsgrößen	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin.Tec Microbiology PCR-Platte 96	Aus PC/PP Frei von bakterieller DNA, einzeln geblistert Optimale Wärmeleitung, steifer und verwindungssicherer Rahmen Verschiedene Rahmenformate, Well-Profile und Farben	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin.Tec Microbiology PCR-Platte 384	Aus PC/PP Frei von bakterieller DNA, einzeln geblistert Optimale Wärmeleitung, steifer und verwindungssicherer Rahmen Verschiedene Farben	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin.Tec-PCR-Platte 96, forensic DNA Grade	Aus PC/PP Erfüllt die Reinheitsanforderungen für forensische Workflows Optimale Wärmeleitung, extrem steifer und verwindungssicherer Rahmen Verschiedene Rahmenformate und Verpackungsgrößen	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin.Tec-PCR-Platte 96/384 LoBind	Aus PC/PP Maximale Probenrückgewinnungsraten Optimale Wärmeleitung, steifer und verwindungssicherer Rahmen Verschied. Rahmenformate, Farben und Verpackungsgrößen	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin-Tec 96 Real-time-PCR-Platte	Aus PC/PP Weiße Wells für bessere Reflexion Optimale Wärmeleitung, steifer, verwindungssicherer Rahmen Verschied. Formate, Reinheitsgrade, Well-Profile, Farben & Verpackungsgrößen	Auf Anfrage
	Eppendorf Twin-Tec 96 Real-time-PCR-Platte, forensic DNA-Grade	Aus PC/PP Erfüllt die Reinheitsanforderungen für forensische Workflows Weiße Wells für bessere Reflexion Verschiedene Rahmenformate (skirted, semi-skirted)	Auf Anfrage
	PCR-Gefäße	Aus PP 0,2 ml, dünnwandig mit Klappdeckel, Chargen-geprüft (PCR clean) Kontaminationsschutz am Deckel, hohe Transparenz selbst am Gefäßboden	Auf Anfrage
	PCR-Gefäße, forensic DNA-Grade	Aus PP 0,2 ml, dünnwandig, mit Klappdeckel Erfüllt die Reinheitsanforderungen forensischer Workflows Kontaminationsschutz am Deckel, hohe Transparenz selbst am Gefäßboden	Auf Anfrage
	PCR-Gefäße	Aus PP 0,5 ml, dünnwandig, mit Klappdeckel, Chargen-geprüft (PCR clean) Angerauter Deckel Hohe Dichtigkeit	Auf Anfrage
	Eppendorf PCR-Tube-Strips	Aus PP 0,1 ml, 8er-Streifen Verschließbar mit flachen oder gewölbten Deckelstreifen Chargen-geprüft (PCR clean)	Auf Anfrage
	Eppendorf PCR-Tube-Strips	Aus PP 0,2 ml, 8er-Streifen Definierte Deckelstellung Chargen-geprüft (PCR clean)	Auf Anfrage
	Real-time-PCR-Gefäßstreifen	Aus PP 0,1 ml, weiße Wells für bessere Reflexion 8er-Streifen, ohne Deckelstreifen oder mit Masterclear Cap Strips erhältlich	Auf Anfrage
	Eppendorf Fast-PCR-Tube-Strips	Aus PP Ideal zur Verwendung mit Fast-Cyclern 0,1 ml, 8er-Streifen Verschließbar mit flachen oder gewölbten Deckelstreifen	Auf Anfrage
	Eppendorf Heat-Sealing-Foil	Hermetischer Verschluss von Platten Bester Schutz vor Verdunstung und maximale Klebekraft bei hohen Temperaturen	Auf Anfrage
	Eppendorf Heat-Sealing-Film	Transparent Bester Schutz vor Verdunstung Maximale Klebekraft bei hohen Temperaturen	Auf Anfrage
	Eppendorf PCR-Foil, selbstklebend	Effektiver Klebeverschluss verhindert Verdunstungsverluste Rückstandsfreies Abziehen Leicht durchstechbar, kein Verkleben der Pipettenspitze	Auf Anfrage
	Eppendorf PCR-Film, selbstklebend	Effektiver Klebeverschluss verhindert Verdunstungsverluste Rückstandsfreies Abziehen Probe kann durch den transparenten Film optisch überprüft werden	Auf Anfrage
	Masterclear Real-Time PCR-Film	Selbstklebend Optimiert für maximale Lichttransmission Maximale Dichtigkeit Optimierte Verpackung	Auf Anfrage
	Cap-Strips	Streifen mit acht Mikroverschlüssen für 0,1- und 0,2-ml-Wells Zum Verschließen von Eppendorf twin.tec-PCR-Platten, PCR-Streifen und anderen Multiwell-Platten Flach oder gewölbt	Auf Anfrage
Masterclear Cap-Strips	Streifen mit acht Mikroverschlüssen für 0,1- und 0,2-ml-Wells Inverted Dome verhindert Zerkratzen der optischen Oberfläche und reduziert Volumen Maximale Lichttransmission	Auf Anfrage	

Abkürzungen: PC (Polycarbonat) | PP (Polypropylen) | PL (Polyester) | PE (Polyethylen)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Eurogentec Seraing, Belgien www.eurogentec.com Kontakt: Tel. +49 221 258 94 55 info@eurogentec.com	Optical wide 8-Cap-Strip, with wide indented flat cap	Aus PP Sehr gute Transmission der Fluoreszenz Weniger Verdunstung	35,- (120 Stück)
	qPCR optical flat 8-Cap-Strip, natural	Aus PP Sehr gute Transmission der Fluoreszenz Weniger Verdunstung	81,- (300 Stück)
	qPCR optical semi-domed 8-Cap-Strip, natural	Aus PP Sehr gute Transmission der Fluoreszenz Weniger Verdunstung	64,- (300 Stück)
	qPCR Optical Seals	Aus PP Hervorragende optische Qualität	234,- (100 Blätter)
	qPCR-384-Well-Platte	Aus PP Vollrahmen, flach, weiß Perfekte Anpassung an ABI-, BioRad-, Eppendorf-Systeme und an das Roche-System LC480 Roboterfreundlich, automatisierbar	255,- (8 x 5 Platten)
	qPCR-96-Well-Platte für ABI-Systeme für ABI-FAST-System	Aus PP Halbrahmen, hoch, mattierte oder weiße Wells Keine Hintergrundfluoreszenz, optimale Wärmeübertragung, perfekte Signalgleichmäßigkeit s.o. Halbrahmen, flach	122,- (5 x 5 Platten)
	qPCR-96-Well-Platte	Aus PP Halbrahmen, flach, weiße Wells Keine Hintergrundfluoreszenz	122,- (5 x 5)
	LC480-Adapter	Aus PP Adapter für LC480 96-Well-Platten	159,-
	qPCR-96-Well-Platte	Aus PP Ohne Rahmen, hoch, transparente oder weiße Wells	122,-
	qPCR-96-Well-Platte	Aus PP Flach, mattierte oder weiße Wells	122,-
	qPCR-8-Tube-Strip	Aus PP 0,1 ml (flach) oder 0,2 ml, mattiert oder weiß	84,- (120 Stück)
Greiner Bio-One Frickenhausen www.gbo.com Kontakt: Tel. +49 7022 9480 info@de.gbo.com	Reaktionsgefäße	Aus PP 0,2 und 0,5 ml Erhältlich mit gefrorenem (mattiertem) Deckel Verschiedene Farben	Auf Anfrage
	8er-Streifen ohne Deckel	Aus PP Verschiedene Farben 0,2 ml	Auf Anfrage
	Deckelketten	Aus PP Gewölbt oder flach Verschiedene Farben Variante für RT-PCR	Auf Anfrage
	8er-Streifen mit Deckel	Aus PP Variante für RT-PCR Flache und gewölbte Deckel 0,1 und 0,2 ml	Auf Anfrage
	Mikroplatte 96-Well	Aus PP Weiß & natur Verschiedene Ausführungen (Rahmen, Passform, RT-PCR) 0,1 & 0,2 ml	Auf Anfrage
	Mikroplatte 384-Well	Aus PP Weiß und natur Verschiedene Ausführungen (Rahmen, Passform, RT-PCR)	Auf Anfrage
	Abdeckfolien	Verschiedene Materialien und Klebstoffe Transparente Variante für optische Messungen	Auf Anfrage
Genaxxon Bioscience Ulm www.genaxxon.com Kontakt: Tel. +49 731 3608 123 info@genaxxon.com	PCR/qPCR-Platten	Aus PP 96-Well, Niederprofil, Halbrahmen, weiß, für Roche LC480	165,- / 539,- (50/200 St.)
	PCR/qPCR-Platten	Aus PC/PP FrameStar 480/96, Halbrahmen und Niederprofil, für Roche LC480	210,- / 755,- (50/200 St.)
	PCR/qPCR-Platten	Aus PP 96-Well, Niederprofil und Vollrahmen, H1-edged, in klar oder weiß	138,- / 479,- (50/200 St.)
	PCR/qPCR-Platten	Aus PP 96-Well, Hochprofil, Halbrahmen, weiß, passend für gängige 0,2 ml-96-Well-Blöcke	165,- / 539,- (50/200 St.)
	PCR/qPCR-Platten	Aus PP 96-Well, Hochprofil, Halbrahmen, A12-edged, in klar, passt für 0,2-ml-96-Well-Blöcke	131,- / 458,- (50/200 St.)
	PCR/qPCR-Platten	Aus PP 96-Well, Hochprofil, ohne Rahmen, klar, Platten lassen sich leicht zuschneiden	136,- / 475,- (50/200 St.)
	8er PCR-Tube-Strips	Aus PP Klar, dünnwandig, 100 oder 200 µl Volumen mit anhängenden Deckeln, qPCR-geeignet	135,- (120 Streifen)
	8er PCR-Tube-Strips	Aus PP Klar, dünnwandig, 100 µl Volumen, inkl. transparenter 8er-Deckelstreifen (flach)	83,- (120 Streifen)
	Adhäsive Folien für qPCR	Aus PE Optisch klare Klebefolie mit Druck-aktivierbarem Kleber, lichtdurchlässig, keine Auto-Fluoreszenz	235,- (100 Stück)
	Sealing-Folien	Aus PL Klare, stark haftende adhäsive Versiegelungsfolie, rückstandsfrei abziehbar, PCR-/qPCR-geeignet	108,- (100 Stück)
	8-Caps-Strips	Aus PP 8er-Deckelstreifen, flach oder gewölbt, PCR-/qPCR-geeignet	112,- (300 Streifen)
	PCR-Gefäße (einzeln)	Aus PP Dünnwandig, 0,2 ml oder 0,5 ml, flacher oder gewölbter Deckel	78,- (1.000 Stück)
	PCR-Box / Rack mit Kodierung	Aus PP Zur Probenvorbereitung oder zum Lagern von 144 x 0,2-ml-Einzelgefäßen oder 8er-Streifen, fünf verschiedene Farben	Ab 8,82 (Stück)
	PCR-Box / Rack	Aus PP Zur Probenvorbereitung oder zum Lagern von 100 x 0,5-ml-Einzelgefäßen, sechs verschiedene Farben	4,64 (Stück)
	Schraubdeckelgefäße	Aus PP Zur sicheren Lagerung von PCR-Produkten, DNase-, RNase- und pyrogenfrei	45,- (500 Stück)
	Schraubdeckel mit O-Ring	Aus PP Deckel schließen besonders dicht ab In 7 Farben oder in Mischfarben erhältlich	81,- (500 Stück)
	Hirschmann Laborgeräte Eberstadt www.hirschmannlab.de Kontakt: Tel. +49 7134 5110 info@hirschmannlab.de	Hirschmann-Plates 96	Aus PP 96 fest fixierte oder lose Glaskavitäten, einzeln entnehmbare Glaseinsätze, hochrein, chemisch inert
Hirschmann-Plates 384		Aus PP 384 fest fixierte oder lose Glaskavitäten, einzeln entnehmbare Glaseinsätze, hochrein, chemisch inert	193,- / 187,- (lose/fest)
Hirschmann-Plates 1536		Aus PP 1.536 fest fixierte Glaseinsätze, hochrein, chemisch inert, in Kunststoffplatte	411,-

Verbrauchsmaterial für die PCR

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Hirschmann Laborgeräte Kontakt siehe Seite 59	Hirschmann-Alu-Plates (96 und 384)	Aus Aluminium Für lose Glaskavitäten, einzeln entnehmbare Glaseinsätze, hochrein chemisch inert, mit Aluminiumplatte (ohne Einsätze)	182,- (96) 191,- (384)
	Glaseinsätze	1.200 µl für 96er-Platten	19,30
	Glaseinsätze	250 µl für 384er-Platten	84,20
	Noppendeckel	Aus Silikon	43,05
LVL Crailsheim www.lvl-technologies.com Kontakt: Raoul von Lueder Tel. +49 7951 95613 43 info@lvl-technologies.com	225.PCR.96.fsk F100PCR-L	Aus PP 96-Well-PCR-Platte, 150 µl Klare Wells, Vollrahmen, blauer Rahmen Selbstklebende, optisch klare Abdeckfolie DMSO-resistent Einsatz bei Photometer-MTPs bis 276 nm	Auf Anfrage
	F100PCR	Aus PP Selbstklebende, optisch klare Abdeckfolie für alle Plattentypen; PS, PP, PC, PE, DMSO-resistent Einsatz bei Photometer-MTPs bis 276 nm	Auf Anfrage
	100.HS.ALU20	Durchstechbare Aluminium-Heat-Seal-Folie Temp.: von -20°C bis +120°C DMSO-resistent	Auf Anfrage
	100.HS.ALU50	Aluminium-Heat-Seal-Folie Für Temperaturen von -20°C bis +120°C DMSO-resistent	Auf Anfrage
	100.HS.PES	Aus PE Optisch klar, abziehbar Für Temperaturen von -80°C bis +120°C	Auf Anfrage
Nippon Genetics Europe Düren www.nippongenetics.de Kontakt: Oliver Schwarz Tel. +49 2421 554960 info@nippongenetics.de	PCR-Tubes	Aus PP (virgin) 0,1 ml oder 0,2 ml, flacher Deckel, transparent Aus PP 0,2 ml, gewölbter Deckel, transparent	33,- (1.000 St.)
	8-Well-PCR-Strips	Aus PP 0,1 ml oder 0,2 ml, inklusive flacher oder gewölbter Deckelstreifen, transparent Aus PP 0,1 ml oder 0,2 ml, anhängende flache oder gewölbte Deckel, transparent Aus PP 0,1 ml, inklusive Deckelstreifen, weiß	59,- (120 Streifen) 55,- (120 Streifen) 99,- (125 Streifen)
	96-Well-PCR-Platte	Aus PP 0,2 ml, ohne Rahmen, transparent Aus PP 0,3 ml, Halbrahmen, transparent Aus PP 0,2 ml, Vollrahmen, transparent Aus PP 0,1 ml, Halbrahmen, weiß	66,- (25 Stück) 128,- (50 Stück) 126,- (50 Stück) 160,- (50 Stück)
	96-Well-Fast-PCR-Platte	Aus PP 0,1 ml, für ABI-Cycler	168,- (50 Stück)
	96-Well-ABI-Platte	Aus PP 0,2 ml, für ABI-Cycler	136,- (50 Stück)
	384-Well-PCR-Platte	Aus PP 0,05 ml, transparent	199,- (50 Stück)
	Flat-Cap-Strips	Aus PP Deckelstreifen mit flachen Deckeln für 0,1-ml-Wells oder 0,2-ml-Wells	21,- (120 Streifen)
	Domed-Cap-Strips	Aus PP Deckelstreifen mit gewölbten Deckeln für 0,2-ml-Wells	21,- (120 Streifen)
	Adhesive PCR-Foil	Aus PP Klebefolie zum Verschließen von PCR-Platten 120 x 80 mm	106,- (100 Blätter)
	384-Well-Matte, weich	Aus PP Autoklavierbare Matte zum Verschließen von 384-Well-PCR-Platten	49,- (10 Stück)
	Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Michelle Erwig Tel. +49 6227 6906 185 michelle.erwig@promega.com	PCR-Tubes	0,5 ml, dünnwandig und transparent Auch geeignet zur Konzentrationsmessung mit Quantus
Promega Barrier-Tips (10, 20, 100, 200 und 1.000 µl)		Sterile Filterspitzen Passen auf alle gängigen Pipetten, vermeiden Kontaminationen durch Aerosole	Ab 195,-
Ratiolab Dreieich www.ratiolab.com Kontakt: Tel. +49 6103 300250 info@ratiolab.com	Durchstechfolie mit Kavitätsring 96-Well	Aus PP Vorperforierung je Kavität erleichtert Durchstechen Folie schließt sich nach Durchstechen Temperaturbeständig von -80 °C bis +30 °C und DMSO-resistent	105,10 (100 Stück)
	Peeling-Abdeckfolie	Aus PP Geeignet für Real-Time-PCR, rückstandsfrei abziehbar und wieder aufklebbar DMSO-resistent Temperaturbeständig von -80 °C bis +120 °C	33,60 (100 Stück)
	PCR-Einzelröhrchen	Aus PP 0,2 ml, flacher oder domförmiger Deckel anhängend Homogener und schneller Wärmetransfer Auch für Real-Time-PCR s.o. 0,5 ml, flacher Deckel	38,80 (1.000 Stück) 27,70 (1.000 Stück)
	PCR-8-fach-Röhrchenstreifen	Aus PP 0,2 ml, dicht, einfach zu öffnen und zu schließen: - Mit flachen oder domförmigen einzeln anhängenden Deckeln - Für separate Deckelstreifen, ohne Deckel	122,- (126 Stück) 81,40 (126 Stück)
	8-fach-Deckelstreifen	Aus PP Flach, dicht, einfach zu öffnen und zu schließen Aus PP Domförmig, dicht, einfach zu öffnen und zu schließen	23,70 (126 Stück) 21,40 (126 Stück)
	96-Well-PCR-Platten	Aus PP 0,2 ml, ohne Rahmen, Niederprofil Für verschiedene PCR-Systeme lieferbar, geeignet für Real-Time-PCR Alphanumerische Codierung s.o. 0,2 ml, Vollrahmen, Hochprofil Bis 4.000 x g zentrifugierbar	289,10 (100 Stück) 348,20 (100 Stück)
	96-Well-PCR-Racks Mix-Pack	Aus PP Arbeits- u. Aufbewahrungsstation für 0,2-/0,5-ml-PCR-Einzelgefäße, PCR-Streifen und -Segmente 8 x 12 Stellplätze im Mikrottestplattenformat in verschied. Farben Autoklavierbar	13,- (10 Stück)
	Deckel für PCR-Rack	Aus PP 14 mm hoher, transparenter Deckel	16,- (10 Stück)
	Deckel für PCR-Rack	Aus Styrol-Acrylnitril 28 mm hoher, transparenter Deckel	17,90 (10 Stück)

Abkürzungen: PC (Polycarbonat) | PP (Polypropylen) | PL (Polyester) | PE (Polyethylen)

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Ratiolab Kontakt siehe Seite 60	Kryo-Schwimm-Racks	Für 10 PCR-Einzelröhrchen Zum Auftauen oder Kühlen von Proben in PCR-Röhrchen Gefüllte Racks bleiben schwimmfähig	10,70 (10 Stück)
		Für 4 PCR-8-fach-Streifen Zum Auftauen oder Kühlen von Proben in PCR-Röhrchen Gefüllte Racks bleiben schwimmfähig	19,40 (10 S Stück t.)
Sarstedt Nümbrecht www.sarstedt.com Kontakt: Tel. +49 2293 3050 info@sarstedt.com	96-Well-PCR-Platte	Aus PP Ohne Rahmen oder Halbrahmen, Hochprofil, transparent oder weiß Dünne Well-Wände	2,95 (St./transparent) 3,24 (St./weiß)
	96-Well-PCR-Platte	Aus PP Halbrahmen & Barcode, Hochprofil, transparent Dünne Well-Wände	3,44
	96-Well-PCR-Platte	Aus PP Vollrahmen oder Halbrahmen Dünne Well-Wände Niederprofil, transparent/weiß Hochprofil, DNA-Low-Binding, transparent	2,95 (St./transparent) 3,24 (St./weiß) 3,30
	PCR-8er-Kette	Aus PP Mit flachem Deckel, 0,2 ml, transparent Dünne Well-Wände Verstärkte Verbindungsstege verhindern Verbiegen oder Bruch	350,- (480 Stück)
	qPCR-8er-Kette	Aus PP Ohne anhängende Deckel, 0,2 ml, transparent oder weiß Dünne Well-Wände Verstärkte Verbindungsstege	265,87 (480 St./transp.) 280,- (480 St./weiß)
	PCR-Deckelkette für qPCR-8er-Ketten	Aus PP Flach, transparent, geeignet für Real-Time-PCR Effiziente Fluoreszenzdetektion	89,99 (480 Stück)
	PCR-Einzelgefäß	Aus PP Flacher Deckel, 0,2 ml, transparent Dünne Well-Wände Integrierter Anti-Kontaminationsschutz	53,17 (1.000 Stück)
	PCR-Folie	Aus PE Multiwellplatten-Format, transparent Für Temperaturen von -40° bis +120°C geeignet	89,- (100 Stück)
Starlab Hamburg www.starlab.de Kontakt: Tel. +49 40 6759 939 0 info@starlab.de	PCR-Gefäße (einzeln)	Aus PP 0,2 ml und 0,5 ml, mit flachem oder gewölbtem Deckel Deckel rasten beim Schließen ein Optional: 0,5 ml mit durchstechbarem Deckel	Ab 33,81 (1.000 Stück)
	PCR-Gefäße für qPCR	Aus PP 0,2 ml, flacher Deckel (Xtra Clear) Besonders lichtdurchlässig	52,08 (1.000 Stück)
	PCR-Gefäßstreifen	Aus PP 0,2 ml, mit separatem Deckelstreifen, als 8er- und 12er-Streifen erhältlich Dünnwandig „Perfect-Seal“-Deckelstreifen	Ab 71,09 (80 Stück) Streif. ab 18,17 (125 St.)
	Deckelstreifen für qPCR	Aus PP Weiße 8er-Gefäßstreifen und XtraClear-Flachdeckelstreifen Besonders planar für geringe Streuung Besonders lichtdurchlässig	25,52 (8er, 125 Stück) 22,64 (12er, 80 Stück)
	8er-PCR-Gefäßstreifen	Aus PP 0,2 ml, angehängte Deckel Teilung der Gefäßstreifen in kleinere Segmente möglich Transparent oder gemischte Farben Anhängende gewölbte Deckel Integrierter Schutzschild Transparent 0,2 ml, anhängende gewölbte Deckel Leicht und schnell zu verschließen Transparent	Ab 77,81 (120 Stück) 137,09 (120 Stück) 111,72 (125 Stück)
	8er-Gefäßstreifen für qPCR	Aus PP Anhängende, flache XtraClear-Deckel 0,1 ml oder 0,2 ml Transparent Aus PP Anhängende flache Xtra Clear Deckel 0,2 ml Transparent oder weiß	Ab 73,61 (120 Stück) 88,73 (125 Stück)
	8er-Gefäßstreifen „Non-Flex“ für qPCR	Aus PP 0,1 ml oder 0,2 ml, anhängende flache XtraClear-Deckel Einfache Handhabung Transparent/transparent oder weiß/transparent	Ab 73,61 (120 Stück)
	PCR-Gefäßstreifen „Rotor-Gene-Style“	Aus PP 4er-Gefäßstreifen für Rotor-Gene-Q-Real-Time-PCR-Cycler Mit Deckelstreifen, transparent	142,59 (250 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, Standardhöhe (350 µl) oder Niederprofil (200 µl) Auch in schwarz oder weiß Diverse Spezialplatten für FAST-Systeme und qPCR	Ab 37,80 (10 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, schneidbar, biegsam Geringere Kosten und weniger Abfall	31,50 (10 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Ohne Rahmen, 24-, 48- oder 96-Well Mit erhöhten Wells, 96-Well-„Robbins-Typ“, um 3 mm erhöhte Wells ebenfalls verfügbar Geringe Gefahr der Kreuzkontamination	Ab 31,50 (10 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Halbrahmen, Standardhöhe (350 µl) oder Niederprofil (200 µl) Auch in Schwarz oder Weiß Diverse Spezialplatten für FAST-Systeme und qPCR	Ab 31,50 (10 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Halbrahmen, erhöhter Rand, TaqMan- oder FAST-Typ Gedruckte alphanumerische Matrix Erhöhte Plattenstabilität	Ab 44,- (10 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Halbrahmen, erhöhter Rand, Hochprofil, Perkin-Elmer- oder Corning-Typ Geprägte alphanumerische Matrix Geringe Gefahr der Kreuzkontamination	44,- (10 Stück)
	PCR-Platten	Aus PP Vollrahmen, erhöhter Rand, 96- oder 384-Well, optionale Barcodierung Erhöhte Plattenstabilität	Ab 44,- (10 Stück)
	Selbstklebende Plattenverschlussfolien	Sieben verschiedene Typen, einschließlich einer Folie für qPCR Leicht zu kleben und zu entfernen Aus Polyester, Polypropylen/Polyester oder Aluminium	Ab 57,86 (100 Stück)
	Heat-Sealing Plattenverschlussfolien	Vier verschiedene Typen, einschließlich einer Folie für qPCR Geeignet für viele Heat-Sealing-Geräte Polypropylen, Polyethylen oder Polystyrol	Ab 165,17 (100 Stück)
	Plattenverschlussmatten	Aus Silikon Autoklavierbar, wiederverwendbar Leicht zu reinigen Für 96- oder 384-Well	Ab 40,43 (5 Stück)

SARS-CoV-2-Methoden: Varianten-Detektion mit SNuPE

Geht das nicht schneller?

Sascha Tierling ist Postdoc am Institut für Genetik/Epigenetik der Universität des Saarlandes. Zwischen Uni-Lockdown, KiTa-Notbetreuung und zeitweiliger Quarantäne modelte er mit seinen Kollegen eine ursprünglich für DNA-Methylierungsanalysen entwickelte Technik für die schnelle Detektion von SARS-CoV-2-Varianten um.

Dezember 2019. Neuartiges Virus in China aufgetaucht, Mysteriöse Lungenkrankheit – na ja, ist weit weg, betrifft uns also nicht wirklich. Ähnelt dem SARS-Virus aus 2002/2003, das war ja schneller wieder weg, als es gekommen war. Unwichtig, Randnotiz.

Januar 2020. Erster Todesfall in China und erster Krankheitsfall in Europa – der muss ja schon vor der Infektion krank gewesen sein, und Erkältungsviren verbreiten sich nun mal, besonders im Winter.

Februar/März 2020. Was ist denn da in Italien los? Rasanter Anstieg von Infizierten, schwerste Krankheitsverläufe, volle Intensivstationen, Triage. Erste Fälle in Deutschland, ein größerer Ausbruch in Heinsberg, meine Uni geht in den Lockdown und die Bundesliga ist ausgesetzt – also jetzt ist es wirklich ernst!

Danach Home Office zusammen mit meinem vierjährigen Sohn, die ersten Videoschalten und virtuellen Meetings. Unser Gruppenleiter Jörn Walter begann darüber nachzudenken, wie man an Proben kommen könnte, um sie zu sequenzieren. Da Viren mutieren, wäre es epidemiologisch hochinteressant, den regionalen Verlauf innerhalb des Saarlandes (geographisch und kulinarisch im absoluten Zentrum Europas) sowie den potenziellen Eintrag aus Frankreich, Rheinland-Pfalz und/oder Luxemburg zu untersuchen.

Im April 2020 bringt ein amerikanisches Unternehmen das erste kommerzielle Kit auf den Markt. Ich kontaktiere die Firma und lerne: Es wird teuer und die Lieferzeiten können lang sein. Ob sich das rentiert?

Mitangehängte Adaptoren

Die Charité arbeitet indes an einer Multiplex-PCR, die Amplikons des gesamten Virusgenoms liefert, die sich überlagern. Nach der Ligation von Illumina-Adaptoren werden diese auf dem MiSeq-Gerät sequenziert. Es gibt wohl auch Labore, die das Genom mit der Nanoporen-Technik sequenzieren wollen.

Hm, vielleicht kann man an die Sequenzen der Oligos kommen und die Adaptoren bei der Bestellung gleich anbauen – so wie wir es für die lokale Tiefensequenzierung von Bisulfite-Amplikons bei Methylierungsanalysen



Sascha Tierling sucht mit der Single Nucleotide Primer Extension (SNuPE) normalerweise nach seltenen DNA-Methylierungen. Mit der Technik kann man aber auch schnell und zuverlässig SARS-CoV-2-Varianten aufspüren.

Foto: AG Jörn Walter

oder für 16S-RNA-Analysen bei Mikrobiomstudien schon seit Jahren machen.

Mein Chef ist euphorisch, also gleich ordern und die Technik etablieren. Vorher aber erst die Notbetreuung in der KiTa für meinen Sohn organisieren und dazu noch die Sondergenehmigung der Universität zur physischen Präsenz auf dem Campusgelände einholen.

Die bereits vorhandenen Kontakte zur Virologie am Universitätsklinikum Homburg sorgen dafür, dass wir in wenigen Tagen die ersten RNAs von positiv getesteten Saarländern auf der Laborbank haben – wow, mutet noch etwas exotisch an. Und sie haben niedrige Ct-Werte. Ct-Wert? Am Schwellenwertzyklus (Ct-Wert) der qPCR kann man die ungefähre Viruslast ablesen. Reverse Transkription, dann die ersten PCR-Versuche. Klappt recht gut, fette Bande auf erwarteter Höhe, aber auch viele Primer-Dimere.

Positive Ergebnisse

Die langen Oligos inklusive der Adaptoren sind doch nicht so unproblematisch. Kann man die mit magnetischen *Beads* überhaupt ausreichend reinigen? Ja, das bekommen wir nach ein paar Anläufen hin. Und die ersten Sequenzierungen sehen auch gut aus. Drei bis vier Regionen des Genoms sind nicht so gut abgedeckt, aber sonst kann man nicht meckern. Zu diesen positiven Ergebnissen kommt noch die Wiederaufnahme des Bundesliga-Spielbetriebs hinzu. Zwar ohne Fans in den Stadien, meine Stimmung hellt sich aber dennoch merklich auf.

Wir optimieren noch ein wenig die Kombination der Primer-Sequenzen in den Multiplex-PCRs und voilà: sehr passable Ergebnisse, auch im Vergleich zu anderen Laboren, die sich nun deutschlandweit zur Deutschen COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI) zusammengeschlossen haben.

Es kommen jetzt mehr Proben aus der Virologie. Inzwischen sind wir in der zweiten Welle angekommen und gegen deren Ende setzen die Homburger Virologen nicht nur qPCRs ein, sondern auch Schmelzkurvenanalysen, mit denen man schnell und zuverlässig auf verschiedene Virusvarianten testen kann. Ach ja, da

war was in der Presse. In England wurde eine Variante gefunden, die sich dort sehr schnell verbreitet. Na, dann wird es nicht lange dauern, bis wir die auch hier sehen werden. Und in Südafrika und Brasilien haben sich auch schon Varianten entwickelt. Bislang weiß noch niemand zuverlässig, ob diese ansteckender sind und/oder einen schwereren Krankheitsverlauf verursachen.

Plötzlich haben Bundes- und Landesregierung ein großes Interesse an der Sequenzierung von SARS-CoV-2. Dafür soll es sogar Geld geben. Aber: Können wir die Varianten schnell, zuverlässig und vor allem flächendeckend aufspüren, wenn wir fünf bis zehn Prozent aller positiv getesteten Proben sequenzieren?

Wiederbelebte Methode

Nach einer erwartbaren zweiwöchigen Quarantänephase in der KiTa (mein Sohn wurde glücklicherweise negativ getestet) saß ich mit meinem Chef zusammen. Wir diskutierten, ob es nicht Sinn machen würde, eine alte in unserem Labor gut etablierte und leicht aufzusetzende Technik zur Detektion von SNPs in größerem Maßstab wiederzubeleben. Aus den ersten Publikationen zu den Virusvarianten konnte man entnehmen, dass einige wenige Mutationen im Spike-Protein charakteristisch für die jeweilige Variante sind. Da es sich meist um SNPs handelt, wäre dies ein gangbarer Weg. Die Methode ist schnell sowie kosteneffizient, und das zu testende Portfolio lässt sich flexibel mit neu auftretenden Varianten erweitern.

Die in Frage kommende Technik ist eine Modifikation der guten alten *Single Nucleotide Primer Extension* (SNUPE), bei der die Varianten-spezifisch verlängerten Oligos mit einer HPLC getrennt werden. SNUPE wurde bereits 1999 von Hoogendoorn *et al.* beschrieben (*Hum. Genet.* 104(1): 89-93). In den vergangenen 15 Jahren haben wir die Methode immer wieder für Bisulfit-basierte Methylierungsanalysen spezifischer CpG-Stellen oder zur raschen Detektion von Krebs-relevanten Mutationen eingesetzt (*J. Med. Genet.* 47(6):371-6; *Int. J. Cancer.* 130(3): 567-74).

Analyse mit Multiplex-Ansatz

Das sah vielversprechend aus: Charakteristische Varianten wie N501Y und E484K liegen recht dicht beieinander und könnten mit einem PCR-Primerpaar und zwei SNUPE-Primern in einem Multiplex-Ansatz analysiert werden. Für A570D und D614G (diese Variante hatte sich zu diesem Zeitpunkt bereits weltweit durchgesetzt) sowie P681H und T716I gilt dies analog. Und mit V1176F kann man zwischen südafrikanischer und brasilianischer

Variante unterscheiden – super! Also etablieren wir für V1176F eine Multiplex-PCR zusammen mit P681H sowie T716I und analysieren diese Stelle in der Routine mit.

Schnell und kostengünstig

Die Etablierung der PCRs und SNUPE-Reaktionen sowie der Acetonitril-Gradienten für die HPLC-Trennung schließen wir in kurzer Zeit ab. Erste Tests deuten darauf hin, dass diese Methode nicht nur schnell und kostengünstig ist, sondern auch Mutationen in Proben mit niedriger Viruslast zuverlässig bestimmen kann und damit sensitiver ist als die in der Homburger Virologie durchgeführte Schmelzkurvenanalyse. So gelang es uns, durch Optimierung der PCRs, Proben mit Ct-Werten bis zu 35 noch zuverlässig zu genotypisieren.

Die Homburger Kollegen meldeten unsere Ergebnisse, bei denen lokal sehr begrenzt englische oder südafrikanische Virusvarianten detektiert wurden, sofort an die Gesundheitsämter weiter. Die Träger der Varianten wurden von diesen dann unter besonderer Beobachtung in Quarantäne geschickt, der Anteil an Infektionen mit der südafrikanischen Variante so um Zweidrittel reduziert – mit der Sequenzierung wäre dies nicht so schnell möglich gewesen. Selbstverständlich haben wir die Proben stets auch zur Validierung sequenziert.

Die hundertprozentige Übereinstimmung zwischen SNUPE- und Sequenzier-Ergebnissen, die wir dabei fanden, hat uns dazu motiviert, die Technik als Schnelltest weiterzuverwenden und die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Publikation zusammenzufassen. Das Paper befindet sich zur Zeit im Review-Prozess und wurde von uns zusätzlich in *medRxiv* hochgeladen (doi.org/10.1101/2021.03.15.21253586).

Mittlerweile sehen wir mit der dritten Welle weitere Varianten, wie zum Beispiel B.1.1.318 und können nur hoffen, dass die Impfkampagne nicht durch Impfstoff-kompromittierende Mutationen erschwert wird. Auch wenn unsere Anstrengungen einen kleinen Beitrag zum besseren Verständnis der Epidemiologie leisten, so hoffe ich doch, dass wir sie im Laufe des Jahres reduzieren können, wenn die zunehmende Zahl geimpfter Personen die Verbreitung von SARS-CoV-2 zurückdrängt. Viele Kollaborationspartner, deren Labore an Universitätskliniken angeschlossen sind, wurden bereits geimpft. Wenn genügend Impfstoff da ist und das Impfangebot auf alle Bürger ausgeweitet wird, werde ich mich sofort um einen Impftermin bemühen. Die Stimmen aus dem Familien- und Freundeskreis hierzu sind einmütig. Und ich habe meinem Sohn ein Versprechen gegeben: nach der Pandemie werde ich mit ihm zu einem Bundesligaspiel ins Stadion gehen.

Sascha Tierling

neoFroxx

Für ein grüneres Labor

**Kleine Preise,
perfekter Service,
nachhaltiges Handeln.**



„Gerade wenn hohe Flexibilität und schnelles Handeln gefordert sind, wissen unsere Kunden, dass auf uns zu 100% Verlass ist!

Aber es geht natürlich immer noch etwas besser - daran arbeiten wir.“

Dr. Julia Bauer,
Produktmanagerin bei neoFroxx
gibt sich nie zufrieden



www.neofroxx.com



Ich kenne da einen Trick...

Der SuperBuffer

Die Gruppe „Biomedizinische Analytik“ der FH Salzburg suchte nach einem Elektrophorese-Puffer für Agarose-Gele, der schärfere Banden liefert als die üblichen Puffer. Dabei stieß sie auf den SuperBuffer. Hält der Name tatsächlich was er verspricht? Die Salzburger testeten es.

DNA-Agarose-Gele gehören in Molekularbiologie-Laboren zur täglichen Routine. Ist der für die Herstellung der Gele verwendete Puffer einmal etabliert, bleibt man meist dabei. Frei nach dem Motto: „Never change a winning team!“ Hinzu kommt, dass man am liebsten einen Puffer verwendet, den viele andere Gruppen auch benutzen. Wenn ihn fast alle einsetzen, müsste er doch gut sein. Leider gilt diese Annahme nicht immer.

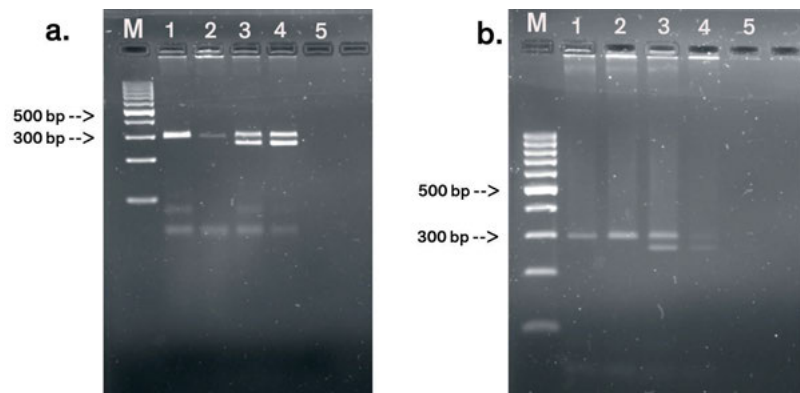
Wir waren schon längere Zeit unzufrieden mit den unscharfen DNA-Banden auf unseren Agarose-Gelen, die wir mit dem altbekannten TRIS-Acetat-EDTA (TAE)-Puffer erhielten. Des Öfteren zweifelten wir an unserer Sehstärke, wenn die Banden wieder einmal sehr diffus waren. Vor allem für das Publizieren von Ergebnissen sind aussagekräftige Bilder nötig, die scharfe, klar definierte Banden von DNA-Fragmenten zeigen.

Auf der Suche nach einer Alternative stießen wir auf den sogenannten SuperBuffer, den eine chinesische Gruppe 2011 entwickelt hatte (*Gene* 487(1): 72-4). Die Bezeichnung machte uns neugierig – und so überprüften wir, ob der SuperBuffer seinem Namen gerecht wird und so super ist wie beschrieben.

Mit dem ausgedruckten Paper in der Hand ging es ins Labor, um TAE- und SuperBuffer bei der Agarose-Gel-Elektrophorese zu vergleichen.

Zur Herstellung von 400 Milliliter 50-fach SuperBuffer (pH 8,8) benötigt man acht Gramm NaOH, 45 Gramm Borsäure und Aqua Dest. Für den 50-fach TAE-Puffer (pH 8,6) lösten wir 242 Gramm TRIS-Base in 57,1 Milliliter Essigsäure sowie 100 Milliliter 0,5 M EDTA und füllten die Mischung mit Aqua Dest. auf 1 Liter auf.

Für den Vergleich stellten wir jeweils zwei-prozentige Agarose-Gele her: eines mit 1-fach SuperBuffer und eines mit 1-fach TAE-Puffer. In die erste Probestasche trugen wir einen DNA-Marker auf, in vier weitere PCR-Produk-



Vergleich der zweiprozentigen DNA-Agarose-Gele: (a) SuperBuffer und (b) TAE-Puffer. In die Probestasche am linken Rand des Gels füllten die Salzburger den Marker (M), in die Taschen 1 bis 4 die PCR-Produkte. Bahn 5 diente als Negativkontrolle.

Foto: Tanja Karl

te in gleichen Mengen und in die letzte eine Kontrolle. Danach schlossen wir die Elektrophorese-Kammer an das Netzteil an und starteten die Hochstrom-Elektrophorese (120 V, 45 Minuten). Die Temperatur in der Laufkammer überwachten wir vor und nach dem Lauf mit einem Thermometer.

Schärfere Banden

Anschließend fotografierten wir die PCR-Banden mit einem Gel-Dokumentationssystem. Zu unserer großen Freude und auch Überraschung waren deutliche Unterschiede in der Bandenschärfe zu erkennen (siehe Abb. oben). Der SuperBuffer liefert gut definierte und kompakte DNA-Banden, wohingegen die Banden auf dem Agarose-Gel mit TAE-Puffer wesentlich unschärfer sind.

Die DNA-Banden wandern im SuperBuffer etwas langsamer als im TAE-Puffer. Dies war auch schon den Chinesen aufgefallen: Je hochprozentiger das Gel, desto langsamer die Laufgeschwindigkeit der DNA-Fragmente.

Der Temperaturanstieg in der Laufkammer während des Runs war in beiden Puffern

fast identisch. Die Ausgangstemperatur betrug bei beiden Puffern 23 °C, die Endtemperatur im SuperBuffer 29 °C und im TAE-Puffer 28 °C.

Wir verwenden inzwischen nur noch den SuperBuffer. Überzeugt hat uns unter anderem die einfache Herstellung. Von Vorteil ist auch, dass sich die elektrophoretische Wirksamkeit nicht verändert, wenn man den gleichen Laufpuffer mehrfach verwendet. Auch bei den Kosten schneidet er besser ab. Der Umstieg lohnt sich also auch finanziell, insbesondere wenn man viele Agarose-Gel-Elektrophoresen durchführt.

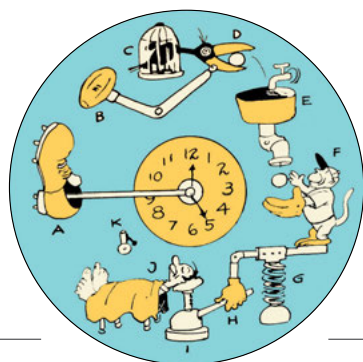
Aber natürlich sind die Ergebnisse am allerwichtigsten, und die waren mit dem SuperBuffer einfach super.

Tanja Karl und Gertie Janneke Oostingh

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!)



Neue Produkte

ZENTRIFUGATION

Tischzentrifuge

Name und Hersteller:

Centrifuge 5910 Ri von Eppendorf

Technik: Eine große Auswahl an Rotoren und Adaptern bietet ein breites Anwendungsspektrum. Der Universalrotor spart Zeit, etwa bei der Zentrifugation konischer 50 ml-Gefäße, bei Platten und 250 ml-Flaschen, die ohne ein Auswechseln von Rotor, Rotorbechern oder Adaptern möglich ist. Die Touchscreen-Benutzeroberfläche ermöglicht das schnelle Eingeben der gewünschten Parameter.



Vorteile: Der optionale Anschluss an die neue VisioNize Digital Lab Suite erlaubt die Fernüberwachung des Gerätes und sendet im Alarmfall oder bei besonderen Vorkommnissen Benachrichtigungen an den Nutzer.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 4180

www.eppendorf.com/Centrifuge-5910Ri

LIQUID HANDLING

Elektronische Pipette

Name und Hersteller:

Mini 96 von Integra

Technik: Die 96-Kanal-Pipette ist so einfach zu bedienen wie eine Einkanalpipette. Mit einer großen Touchscreen-Benutzeroberfläche und einfachen *On-Screen-Tutorials* führt das System neue Benutzer intuitiv durch verschiedene Pipettieraufgaben. Eine Reihe von Modi, einschließlich Misch- und Mehrfachabgabefunktionen, verbessern die Reproduzierbarkeit von Pipettierschritten und entlasten die Hand.

Vorteile: Die extrem leichte und effiziente Pipette ist so konzipiert, dass sie gleichzeitig die Vielseitigkeit einer Handpipette und einen hohen Durchsatz bietet. Mit einem Gewicht von unter zehn Kilogramm und integrierten Tragegriffen kann das System leicht transportiert werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6409 81999 15

www.integra-biosciences.com



PIPETTIEREN

Filterspitzen

Name und Hersteller:

Rotilabo von Carl Roth

Technik: Die Filterspitzen in den Volumina 10 µl, 10/20 µl, 20 µl, 100 µl, 200 µl und 1.000 µl sind aus nicht-cytotoxischem, biologisch inertem und hochtransparentem Polypropylen hergestellt. Sie sind frei von chemischen Zusätzen und besitzen eine extraglatte Innenoberfläche. Das Design verhindert eine DNA-Denaturierung. Der hydrophobe Filter besteht aus reinem Polyethylen. Die Filterporengröße von 10 bis 40 µm sorgt für eine hohe Filterdichte. Die Spitzen sind RNase-/DNase-frei, frei von humaner DNA, Pyrogen- und PCR-Inhibitor-frei und metallfrei. Sie passen zu den gängigen Pipettenmarken ROTH, Brand, Eppendorf, Finnpipette, Gilson, Rainin und Sartorius.



Vorteile: Die Filterspitzen eliminieren schädlichen Aerosoltransfer während des Pipettierens und schützen Pipettenschäfte vor Verunreinigungen und Kreuzkontamination. Die effiziente Barriere gegen Aerosole und Dämpfe schützt zudem vor dem Eindringen von radioaktiven, umweltschädlichen oder ätzenden Substanzen in den Pipettenkörper.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 56060

www.carlroth.de

3D-ZELLKULTUR

Matrix

Name und Hersteller:

Cultrex UltiMatrix Reduced Growth Factor Basement Membrane Extract von Bio-Techne

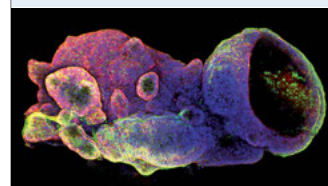
Technik: Die Matrix ist für die Kultur von Organoiden, pluripotenten Stammzellen oder andere 2D- sowie 3D-Zellkulturen geeignet. Sie besteht aus einem flüssigen Basalmembran-Extrakt, der sehr dehnbar ist, erhöhte Level des Glykoproteins Entactin aufweist sowie die maximale Menge löslicher extrazellulärer Matrixproteine enthält. Die Matrix ist bei 2 bis 8 °C zähflüssig und geliert bei 37 °C.

Vorteile: Die Zusammensetzung der Proteine sowie die Dehnbarkeit sind für die 3D-Zellkultur optimiert. Die Matrix ist auch für die Kultur dom-förmiger Organoiden geeignet.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6122 90980

www.bio-techne.com



Mund auf, Wissenschaft raus

Wissenschaft ist faszinierend – zumindest für den beteiligten Wissenschaftler. Wer aber der großen Masse die eigene Forschung verständlich erklären und sie mitreißen möchte, sollte sich in guter Wissenschaftskommunikation üben. Das Buch von Volker Hahn gibt Tipps, wie das funktionieren kann.

In einer Zeit, in der Fakten ignoriert oder interessengeleitet umgedeutet werden, ist Wissenschaftskommunikation ein Hoffnungsträger, dieser Strömung entgegenzuwirken. Wissenschaftler stehen deshalb immer häufiger in der Pflicht. Sie sollen der Öffentlichkeit bereitwillig Einblicke in ihren Forschungsalltag gewähren. Damit auch fachfremde Mitmenschen nicht nur Bahnhof verstehen oder vor Langeweile jegliches Interesse für wissenschaftliche Themen verlieren, will gute Wissenschaftskommunikation gelernt sein. Wie man das am besten anstellt, thematisiert Volker Hahn in seinem Buch „Die souveräne Expertin“. Darin gibt der studierte Biogeochemiker 77 Tipps für die verbale Wissenschaftskommunikation, die er über die Jahre als Wissenschaftler, Journalist, Medientrainer und Pressestellenleiter, aktuell am Deutschen Zentrum für integrative Biodiversitätsforschung (iDiv) Halle-Jena-Leipzig, gesammelt hat.

Obwohl der Titel anderes erwarten lässt, richtet sich das Buch aber nicht ausschließlich an Wissenschaftlerinnen, sondern ebenso an die männliche Kollegenschaft. Ziel ist es, auf Fragen rund um die eigene Forschung souverän sowie verständlich antworten zu können und den Zuhörer zu begeistern, egal ob beim Zaungespräch mit dem Nachbarn, einem Vortrag auf einem wissenschaftlichen Symposium oder einem TV-Interview.

Kurz, knackig, hilfreich

Das gerade mal 190 Seiten dicke Büchlein ist kompakt und verzichtet auf ausschweifende Erklärungen. Kurz und knapp gibt der Autor Tipps für unterschiedliche Themen rund um die Kommunikation von Wissenschaft. Dabei erfährt der Leser beispielsweise, wie wichtig eine gute Vorbereitung ist, wie man seinen Erzählstil verbessern kann oder was die eigene Körpersprache über einen verrät. Für alle, die nur wenig Zeit haben, verweist Hahn direkt zu Beginn auf die aus seiner Sicht wichtigsten fünf Tipps. Darunter Tipp 12: Den Journalisten überzeugen.

Hahn verdeutlicht anhand eines Beispiels (ein Tagesschau-Bericht über Erdbebenforschung), welche Macht Journalisten durch die Auswahl von Interview-Ausschnitten und das Formulieren des Textes haben und Ergebnisse oder Aussagen auf ganz unterschiedliche Art und Weise interpretieren sowie formulieren können. Deshalb reiche es nicht, ein gu-

tes Interview einfach zu „absolvieren“. Wissenschaftler müssen laut Hahn den Journalisten für sich gewinnen und überzeugen. Ein inhaltlicher Austausch und respektvoller Umgang sei dafür entscheidend.

Gerade für Wissenschaftler, die noch wenig Erfahrung mit Interviews oder Vorträgen haben, sind die Tipps des Autors wertvoll und geben einen Einblick, was die Kommunizierenden bei ihrer Öffentlichkeitsarbeit erwarten können. Etwa dass Radio- oder Fernsehjournalisten auch gerne mal eine Frage, die man gerade beantwortet hat, erneut stellen (Tipp 42) oder wie lange ein Drehtag mit einem TV-Team wirklich dauert.

Dabei beleuchtet Hahn auch die Schattenseiten der Wissenschaftskommunikation, etwa am Beispiel des Charité-Virologen Christian Drosten (Seite 4), der nicht nur in der Berichterstattung der Presse teils scharf kritisiert wurde, sondern dessen E-Mail-Postfach in Beschimpfungen und Morddrohungen ertrank. Was an dieser Stelle fehlt, sind Tipps, wie

man mit ebendieser Kehrseite am besten umgeht. Wie verhalte ich mich als Wissenschaftler, wenn ich aufgrund einer Berichterstattung oder eines Posts in den sozialen Netzwerken Kritik oder Anfeindungen erhalte? Wie führe ich Diskussionen auf Twitter und anderen Plattformen, und sollte ich das überhaupt tun? Wie verarbeite ich psychischen Stress und wann werden Anfeindungen strafrechtlich relevant? Hier wären Interviews mit einem Psychotherapeuten und Anwalt sicher wertvoll gewesen.

Guter Anfang, aber ausbaufähig

Ein weiterer Kritikpunkt richtet sich an die teils unnötig langen Quellenangaben. Hahn unterlegt seine Tipps mit Zitaten von bekannten Wissenschaftskommunikatoren, wie etwa Mai Thi Nguyen-Kim. Die Auszüge an sich sind sehr gelungen, nur verweist Hahn immer wieder in ähnlichem Wortlaut: „Das Zitat stammt aus dem Hörbuch Komisch, alles chemisch!“, „Die Chemikerin Mai Thi Nguyen-Kim sagt im Vorwort ihres Hörbuches Komisch, alles chemisch! [...]“ oder „Die Chemikerin Mai Thi Nguyen-Kim verbindet in ihrem Hörbuch Komisch, alles chemisch! oft [...]“. Diese ständigen Wiederholungen (auch von anderen Quellen) stören besonders beim Lesen in einem Rutsch. Das hätte der Autor (oder Lektor) mit einem Verweis in der Fuß- oder Endnote kürzen können.

Am Ende von „Die souveräne Expertin“ findet der Leser Interviews mit Wissenschaftlern sowie Pressesprechern, die einen noch tieferen Einblick erlauben und die Tipp-Sammlung gelungen abrunden. Das Buch ist dabei nicht nur für Wissenschaftler geeignet, sondern gibt gewiss auch jungen Journalisten einen Einblick, wie gute Wissenschaftskommunikation funktionieren kann. Zum Beispiel die bei Tipp 37 angeführten Fragen dürften auch dem einen oder anderen Nachwuchsjournalisten eine hervorragende Inspiration für zukünftige Interviews bieten. Durch Hahns Erfahrungen als Journalist erlangt der Leser einen interessanten Einblick darüber, wie Journalisten arbeiten, was sie wollen, dürfen und gerne vermeiden, und was einen guten von einem schlechten Journalisten unterscheidet.

Fazit: Hahn bietet mit seinem Buch „Die souveräne Expertin“ einen guten Einstieg in die verbale Wissenschaftskommunikation, den er mit vielen Beispielen und Zitaten lebhaft vermittelt.

Juliet Merz



Volker Hahn:
Die souveräne Expertin – 77 Tipps für die verbale Wissenschaftskommunikation.
 Springer-Verlag (2020)
 Sprache: Deutsch, 190 Seiten
 Preis: 16,99 Euro (E-Book), 22,99 Euro (Softcover)

Nuancen der Urzeit

Der Paläontologe Neil Shubin nimmt den Leser mit auf eine Reise durch vier Milliarden Jahre Evolution – von faszinierenden Fossilien, spannenden Anekdoten und komplexer Wissenschaft.

Vor 375 Millionen Jahren lebte *Tiktaalik roseae*, 2004 betrat der urzeitliche Fleischflossler die Bühne der Paläontologie. Das Fossil faszinierte die Fachwelt, denn sein Körperbau befähigte das Tier, sowohl im Wasser zu schwimmen als auch an Land zu kriechen (*Nature* 440: 764-71). Beispielsweise hatte es – im Gegensatz zu Fischen – robuste hintere Gliedmaßen, Ellenbogen, Teile eines Handgelenks und sogar eine primitive Lunge.

Wie konnte diese Mischung aus Fisch und Amphibie an Land gehen, wenn die Voraussetzung dafür sehr viele Neuerungen erforderte, die es in seinem damaligen Lebensraum gar nicht benötigte? Dies ist eine zentrale Frage, über die sich Evolutionsbiologen seit Charles Darwin den Kopf zerbrechen.

Völlig absurde Konzepte

Die Antwort darauf fand Neil Shubin, der Autor des Buches „Die Geschichte des Lebens“, an ungewöhnlicher Stelle – nämlich in einem Werk der Schriftstellerin Lillian Helman. „Nothing, of course, begins at the time you think it did“, notierte sie in ihrer Autobiografie. Diese Erkenntnis lässt sich umstandslos auf die Entwicklungsgeschichte der Lebewesen auf diesem Planeten anwenden. Wie das gelingt, ist der rote Faden, mit dem Shubin durch sein Buch führt: beginnend im viktorianischen England über die Garstang-Hypothese aus dem frühen 20. Jahrhundert zur Entstehung der Wirbeltiere, die Entdeckung von *Tiktaalik* 2004 bis zu den Erkenntnissen, die die Evolutions- und Entwicklungsbiologie (EvoDevo) mithilfe von Gentechnik, konfokaler Mikroskopie, CRISPR-Editierung und Genomforschung gewann.

Shubin ist ein anerkannter Paläontologe mit fundiertem Wissen über die molekularbiologischen Vorgänge, welche der embryonalen Entwicklung und Evolution zugrunde liegen. Und er ist ein eloquenter Erzähler. Mühe los plaudert und schreibt er über Fossilien und *Hox*-Gene, über Laienforscher und studierte Experten, über Konzepte, die sich später als unsinnig herausstellten, sowie über solche, die die Wissenschaftswelt zunächst als völlig absurd verpönte und die sie später als korrekt anerkennen musste. Dabei verknüpft Shubin die Darstellung alter und neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sehr geschickt mit kleinen Erzählungen über deren Entdecker. Viele sind schon oft erzählt worden, andere seltener.

Eher weniger bekannt ist beispielsweise die Anekdote über Susumu Ohno aus den 60er-Jahren. Der japanisch-US-amerikanische Genetiker schnitt sehr sorgfältig die Chromosomen verschiedener Tierarten aus Fotos aus und legte sie auf die Waage. Dabei stellte er fest, dass sie ähnlich viel wogen, trotz deutlicher Unterschiede in der Anzahl der Chromosomen. Ohno schloss daraus, dass die Komplexität des Körperbaus und die Unterschiede zwischen Tieren in keinem Zusammenhang mit der Menge genetischen Materials stehen – was sich ein halbes Jahrhundert später durch Genomprojekte bestätigen sollte.

Oder die Geschichte der US-Amerikanerin Julia Platt, die während ihrer Doktorarbeit in Freiburg sehr frühe Stadien der embryonalen Entwicklung analysierte. Sie erkannte, dass manche Kopfknochen eines Salamanders nicht (wie es damals im Lehrbuch stand) aus dem embryonalen Mesoderm, sondern dem Ektoderm hervorgehen. Für diesen vermeintlichen Unsinn wurde sie wissenschaftlich nie-

dergemacht mit der Folge, dass sie keine feste Stelle als Wissenschaftlerin fand. Später wurde sie zur Bürgermeisterin von Pacific Grove in Kalifornien gewählt.

Schön ist auch der Bericht von den wöchentlichen Treffen Shubins mit Ernst Mayr im Lager des Museums für Vergleichende Zoologie an der Harvard-Universität. Der Altmeister der Evolutionsbiologie teilte sich mit dem Novizen eine Kanne Tee und dozierte über die Geschichte des Fachgebiets, geistreiche Ideen und Persönlichkeiten.

Oder die Erzählung zu Jason Shepherd, der jüngst versuchte, das Protein Arc zu isolieren, es aber in der Chromatographiesäule immer verlor. Er entdeckte, dass Arc einfach hängen blieb, weil es Aggregate bildete, die große Ähnlichkeit mit der Hülle eines HI-Virus hatten. Tatsächlich ähnelt Arc strukturell und funktionell dem Virusprotein Gag, wie Shepherd 2018 publizierte. Anscheinend infizierte vor Millionen Jahren ein Virus einen unserer fischartigen Vorfahren. Das Virus wurde domestiziert, verändert und übernahm eine Funktion im Gehirn – es ist für das Gedächtnis nötig.

Von der Oberfläche in die Tiefe

Diese und viele andere Erzählungen führen angenehm locker durch die überhaupt nicht leichte Thematik. Eine zweite Stärke des Buches liegt in dem umfangreichen letzten Teil mit weiterführenden Büchern und wissenschaftlichen Artikeln. Hier wird jeder fündig, der es wirklich wissen will. Viele spannende Lesestunden sind garantiert.

Um zur Eingangsfrage zurückzukommen: Wie war das mit der Entwicklung ganz neuer Eigenschaften? „Wer glaubt, die Federn seien entstanden, um den Tieren beim Fliegen zu helfen, oder die Lungen und Beine haben von Anfang an den Zweck gehabt, Tieren das Gehen an Land zu erleichtern, der ist in guter Gesellschaft. Und trotzdem liegt er völlig falsch“, schreibt Shubin im Prolog. Die korrekte Antwort ist: „Vorläufer tauchen früher und an anderen Orten auf, als wir es uns vorstellen. Und was schon Darwin wusste, als er vor über 150 Jahren auf St. George Jackson Milvart antwortete: Anders hätte die Geschichte des Lebens sich nicht entfalten können.“ Den wundersamen Weg dieser Entfaltung kann der Leser auf über dreihundert, niemals langweiligen Seiten nachvollziehen.

Karin Hollricher



Neil Shubin:

Die Geschichte des Lebens – Vier Milliarden Jahre Evolution entschlüsselt.

S. Fischer (2021)

Sprache: Deutsch, 352 Seiten

Preis: 19,99 Euro (E-Book), 24 Euro (gebunden)

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Weiterhin finden die meisten Kongresse und Workshops wegen Corona im virtuellen Raum statt. Gleiches gilt für Vorträge, Fortbildungen und Kurse. Auch wenn einige Anbieter wieder den regulären Kursbetrieb in ihren Räumen aufgenommen haben – bei allen Veranstaltungen bleibt ein großes Fragezeichen. Schauen Sie deshalb bitte sicherheitshalber 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 sein. Ihre eigenen Veranstaltungshinweise dürfen Sie weiterhin gerne an die Mail-Adresse „verlag@laborjournal.de“ schicken.



Kongresse, Tagungen, Symposia

2021

17.5.–19.5. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Vesicle Trafficking & Pathways to Neurodegeneration | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/news/conferences>

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

20.5. Online
Symposium 2021 des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) on „Pharmaceutical Sciences Devoted to Infection Research“ | Info: www.hips.saarland/symposium

20.5.–22.5. Berlin/Online
The International Hepatitis E Symposium | Info: www.g-f-v.org/node/1221

24.5.–28.5. Online
17th International Conference of Young Scientists on Energy and Natural Sciences Issues (CYSENI 2021) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/cyseni-2021>

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

26.5.–28.5. Magdeburg
5th Functional Architecture of Memory (FAM) Conference | Info: www.lin-magdeburg.de/forschung/konferenzen/functional-architecture-of-memory

26.5.–28.5. Online
Novel Concepts of Innate Immunity (NCII 2021) | Info: www.innate-immunity-conference.de

31.5. Berlin
MDC Symposium: 16th Current Topics in Bioinformatics – (Deep) Learning from -OMICS Data? | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

1.6.–2.6. Online
Virtual Young Physiologists Symposium 2021 | Info: www.physiologische-gesellschaft.de/junge-physiologen/veranstaltungen

7.6.–9.6. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Genomic Epidemiology of Malaria | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

9.6.–12.6. Online
27th Congress of the European Association for Cancer Research (EACR 2021): Innovative Cancer Science – Better Outcomes Through Research | Info: www.eacr2021.org

10.6.–11.6. Berlin
Mineral Oil Contaminants in Food – Seminar by the German Society for Fat Science | Info: www.dgfett.de/meetings/aktuell/berlin2021/index.php

14.6.–16.6. Online
Natural Killer Cell Symposium 2021 | Info: <http://nk-symposium.org>

15.6.–16.6. Online
Achema Pulse – Digitaler Live-Event für die internationale Achema-Community | Info: www.achema.de

16.6.–19.6. Online
15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin mit 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) & Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin & Globale Gesundheit (DTG) | Info: www.kit-kongresse.de

17.6. Online
Web-Seminar: Hilfe, ich habe ein Medizinprodukt! Zulassung für Newbies und Start-ups | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

17.6.–18.6. Tübingen
Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2021 | Info: https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2021

20.6.–24.6. Online
Microbial Science Knows no Borders – World Microbe Forum | Info: www.worldmicrobeforum.org

21.6.–26.6. Online
The Future Starts Here – Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research (ISSCR) | Info: www.isscr.org/meetings-events/annual-meetings/isscr-annual-meeting-2021

23.6. Online
Web-Seminar: RNA-basierte Technologien für Vakzine und Therapien – Kolloquium der Fakultät für Gesundheitswissenschaften (FGW) | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen/termin/fgw-kolloquium

27.6.–2.7. Online/Lindau
70th Interdisciplinary Lindau Nobel Laureate Meeting | Info: www.lindau-nobel.org

1.7.–3.7. Online
13th Seoon Conference: Microbiota, Probiotics and Host | Info: www.dghm.org/fachgruppentagungen

3.7.–8.7. Online
45th Congress of the Federation of European Biochemical Societies | Info: <https://2021.febscongress.org>

7.7.–9.7. Online
EMBO | EMBL Symposium: New Approaches & Concepts in Microbiology | Info: www.embl.de/training/events

6.7.–15.7. Online
Virtual Continuing Education Symposium 4 of the British Society of Toxicological Pathology | Info: www.bstp.org.uk/events/ces-4-respiratory-system

7.7.–9.7. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Nursing, Genomics and Healthcare | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/news/conferences>

12.7.–14.7. Online
9th Congress of European Microbiologists (FEMS2021) | Info: <https://fems2021.org>

24.7.–28.7. Wien (AT)
13th European Biophysics Conference of the European Biophysical Societies Association (EBSA) | Info: www.ebsa2021.org

25.7.–30.7. Ascona (CH)
29th Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology and 20th European Conference on Computational Biology | Info: www.iscb.org/ismbecb2021

26.7.–30.7. Ascona (CH)
ISOTT 2021 – International Society on Oxygen Transport to Tissue Meeting | Info: <https://isott2021.com>

26.7.–30.7. Online
4th Modelling Symposium: Introducing Deep Neural Networks | Info: <https://felix-ball.jimdofree.com/workshops>

6.8.–9.8. Konstanz
Genomics of Convergent Evolution: Discussing the Patterns and Processes of Repeated Speciation and Parallel Adaptation | Info: www.convergencesymposium.com

22.8.–26.8. Online
Microscopy Conference 2021 – Joint Meeting of Dreiländertagung & Multinational Congress on Microscopy | Info: www.microscopy-conference.de

22.8.–27.8. Online
32nd European Congress of Arachnology | Info: <https://eca2020.de>

Workshops

2021

21.5.–25.5. Online
EMBO Workshop: Molecular Neurobiology | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-molneuro>

30.5.–2.6. Online
EMBO Workshop: Cardiomyocyte Biology | Info: <http://www.cardioascona.ch>

7.6.–8.6. Online
Protecting Your Innovation – Workshop on Intellectual Property and Regulatory Exclusivity in Biotech and Pharma | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

7.6.–11.6. Berlin
5th EcSeq Berlin Summer School 2021: Introduction to NGS & RNA-Seq Data Analysis, DNA Variant Calling | Info: www.ecseq.com/workshops/workshop_2021-01-5th-Berlin-Summer-School-NGS-Data-Analysis

7.6.–11.6. Online
EMBO Workshop: Physics of Living Systems – From Molecules to Tissues | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-physics-of-living-systems>

23.8.–27.8. Online
ICY15 Meets ICYMB30 – 15th International Congress on Yeasts and 30th International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology | Info: <https://icy15.boku.ac.at>

24.8.–26.8. Online
2nd Frankfurt Cancer Conference: From Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy | Info: www.frankfurtcancerconference.org

27.8.–28.8. Hannover
17. HepNet Symposium – Die Deutsche Lebertagung 2021 | Info: www.g-f-v.org/node/1305

27.8.–31.8. Magdeburg
7th International Conference on Auditory Cortex (ICAC2021) | Info: <http://icac2020.de>

29.8.–2.9. Online
26th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISM 2021) | Info: www.efmc-ism.org

14.6.–16.6. Online
EMBO Workshop: Predicting Evolution | Info: www.embl.de/training/events/2021/PEV21-01

24.6.–26.6. Potsdam
Translational Immunology School (TIS) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/translational-school>

28.6.–2.7. Online
EMBL and Wellcome Genome Campus Joint Course: Summer School in Bioinformatics | Info: www.embl.de/external/events

23.8.–27.8. Arolla (CH)
EMBO Workshop: Cell and Developmental Systems | Info: <https://meetings.embo.org/event/18-dev-sys>

29.8.–1.9. Heidelberg
EMBO Workshop: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements | Info: <https://coming-soon.embo.org/w21-61>

1.9.–4.9. Berlin
From Target to Market: The GLA Biotech & Pharma Summer School | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

Frankfurt Cancer Conference
 From Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy
 August 24-26, 2021

Confirmed Speakers

Scott Armstrong Dana-Farber Cancer Institute, Boston, US	Ari M. Melnick Weill Cornell Medicine, New York, US
Mariano Barbacid Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, ES	Markus Müschen Yale University, New Haven, US
Florian Bassermann Technical University of Munich, DE	Thomas Oellerich Goethe University Frankfurt, DE
Cédric Blanpain Université Libre de Bruxelles, Brussels, BE	Jürgen Ruland Technical University of Munich, DE
Craig Crews Yale University, New Haven, US	Uğur Şahin Johannes Gutenberg University Mainz, DE
Ivan Đikić Goethe University Frankfurt, DE	Ruth Scherz-Shouval Weizmann Institute of Science, Rehovot, IL
Benjamin L. Ebert Dana-Farber Cancer Institute, Boston, US	Louis M. Staudt National Cancer Institute, Bethesda, US
Neta Erez Tel Aviv University, IL	Kimberly Stegmaier Dana-Farber Cancer Institute, Boston, US
Tony Green University of Cambridge, UK	Jacco van Rheenen Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, NL
Florian Greten Georg-Speyer-Haus Institute for Tumor Biology and Experimental Therapy, Frankfurt, DE	Robert A. Weinberg Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, US
Stefan Knapp Goethe University Frankfurt, DE	Eileen White Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, US
Claudia Lengerke University Hospital Tübingen, DE	
Joan Massagué Sloan Kettering Institute, New York, US	

Registration
 Registration Deadline July 10, 2021
www.frankfurtcancerconference.org

virtual meeting

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

10.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Proteine | Info: www.lab-academy.de

16.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Western Blot: Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

27.6.–2.7. Heidelberg
EMBO Practical Course: Quantitative Proteomics – Strategies and Tools to Probe Biology | Info: www.embl.de/training/events/2021/QPR21-01

6.7.–7.7. Online
Lab-Academy-Kurs: Protein-biochemie und Proteinanalytik | Info: www.lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

1.9.–4.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: GMP (Good Manufacturing Praxis) Biotech Summer School | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

17.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule – Gaschromatographie (GC) für Einsteiger | Info: www.klinkner.de/fortbildung

24.6. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule – Gaschromatographie (GC) für Fortgeschrittene | Info: www.klinkner.de/fortbildung

1.7. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule – Gaschromatographie (GC) für Spezialisten | Info: www.klinkner.de/fortbildung

12.7.–15.7. Nürnberg
GDCh-Kurs: Einführung in die HPLC | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

IMMUNOLOGIE

17.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie I: Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

18.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie II: Vertiefung | Info: www.lab-academy.de

19.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie III: Mechanismen | Info: www.lab-academy.de

9.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Antikörper | Info: www.lab-academy.de

17.6.–18.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie | Info: www.lab-academy.de

21.6.–22.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie | Info: www.lab-academy.de

26.6. Lübeck
DVTA-Seminar: Moderner Einsatz der Immunhistochemie (Grundkurs) | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

IN SILICO

31.5.–4.6. Heidelberg
EMBL Course: Whole Transcriptome Data Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2021/DAT21-01

15.6.–17.6. Online
EMBL Course: Bioinformatics for Principal Investigators | Info: www.ebi.ac.uk/training-beta/events/bioinformatics-principal-investigators-virtual

21.6.–25.6. Online
EMBL and Wellcome Genome Campus Joint Course: Systems Biology – From Large Datasets to Biological Insight | Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/our-events/conferences>

KARRIERE

21.5. Online
DHV-Online-Seminar: Wege aus der Wissenschaft – Unterstützung für die alternativen Karrierewege von Wissenschaftler/innen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

25.5. Online
DHV-Online-Seminar: Lehrkompetenz und Forschungserfahrung im Bewerbungsverfahren – die Anfertigung eines schriftlichen Forschungs- und Lehrkonzeptes | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

28.5. Online
DHV-Online-Seminar: Neue Wege des wissenschaftlichen Publizierens II (Bücher und Hochschulverlag) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

9.6. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

14.6. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

29.6. Online
DHV-Online-Seminar: Fundraising für Hochschulen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

LABOR-MANAGEMENT

18.5.–20.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2021-online>

18.5.–20.5. Online
EMBL Course: Managing a Bioinformatics Core Facility | Info: www.ebi.ac.uk/training-beta/events/managing-bioinformatics-core-facility

LABOR-MANAGEMENT

20.5.–21.5. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

8.6.–10.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

17.6.–18.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity: How to Publish Reproducible Results | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/sci-integrity>

21.6. Frankfurt/M./Online
GDCh-Kurs: Hybrid – Good Research Practice | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

22.6.–24.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

24.6.–25.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research: Paper writing & short presentations | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-researchline>

29.6.–30.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

29.6.–1.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

6.7.–8.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

LABOR-MANAGEMENT

13.7.–15.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

20.7.–22.7. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pm-2021-online>

17.8.–19.8. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2021-online>

24.8.–26.8. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2021-online>

1.9.–3.9. Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/>

MIKROBIOLOGIE

19.5.–20.5. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologische Qualitätskontrolle | Info: www.lab-academy.de

MIKROSKOPIE

18.6.–19.6. Würzburg
DVTA-Seminar: „Digitalisierte“ Mikroskopie (DM 96) – Praktische Übungen zur morphologischen Differenzierung pathologischer Blutbilder | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

28.6.–2.7. Online
EMBO Practical Course: Advanced Methods in Bioimage Analysis | Info: www.embl.de/training/events/2021/BIA21-01

6.9.–10.9. Online
EMBL Course: In-situ CLEM – Application at Room Temperature and in Cryo | Info: www.embl.de/training/events/2021/LEM21-01

MOLEKULARBIOLOGIE

17.5.–25.5. Online
EMBO Practical Course: Measuring Translational Dynamics by Ribosome Profiling | Info: www.embl.de/training/events/2021/MTD21-01

17.5.–21.5. Online
EMBL Course: Cancer Genomics | Info: www.ebi.ac.uk/training-beta/events/cancer-genomics-virtual

30.5.–5.6. Online
EMBO Practical Course: Integrative Modelling of Biomolecular Interactions | Info: <https://meetings.embo.org/event/20-biomolecular-interactions>

7.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Molekularbiologie I: Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

8.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Molekularbiologie II: Methoden | Info: www.lab-academy.de

9.6. Online
Lab-Academy-Crashkurs Sequenzierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

14.6.–15.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Genome Editing | Info: www.lab-academy.de

5.7. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

15.7. Esslingen
Springer Campus: Biomedizin (3 Monate/10-15h/Woche) | Info: www.springer.com/gp/springer-campus/zertifikatskurse

26.7.–30.7. Online/Heidelberg
EMBO Practical Course: FISHing for RNAs – Classical to Single Molecule Approaches | Info: www.embl.de/training/events/2021/FIS21-01

30.8.–3.9. Online
EMBL Course: Gene Expression at Spatial Resolution | Info: www.embl.de/training/events/2021/SPA21-01

1.9.–3.9. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Molekularbiologie | Info: www.lab-academy.de

PCR

7.6.–8.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

12.6.–13.6. Bielefeld
DVTA-Seminar: Die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) in der medizinischen Diagnostik | Info: <https://dvta.de/fortbildungen>

14.6.–15.6. Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

26.7. Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

27.7. Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR I: Optimierung und Qualitätssicherung | Info: www.lab-academy.de

12.8.–13.8. Online
Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR Kurs | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/pcr

6.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs PCR | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

20.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

23.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Ankündigungen in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Terminhinweise oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg
 E-Mail: verlag@laborjournal.de

ZELLEN UND GEWEBE

24.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | Info: www.lab-academy.de

RANDGEBIETE

28.5.–30.5. Münster/Online
11. Münsteraner Dermatohistologisches Fortbildungsseminar: Kutane Lymphome | Info: www.ukm.de/index.php?id=hautklinik_veranstaltungen

29.6. Online
GDCh-Kurs: Online-Kurs: Vorkommen und Nachweise von Endotoxinen und Pyrogenen unter Berücksichtigung regulatorischer Bedingungen | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

SONSTIGE

10.6.–11.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

16.6.–20.6. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Praxisanleitung in der MTA-Ausbildung | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

24.9. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Weiterbildungstag Labor 4.0 für Technische Angestellte und Laborant*innen | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_weiterbildungstag

Stellenanzeigen



Mitarbeiter*in mit Mikrobio-Erfahrung für Pharma-QM

Großraum Darmstadt



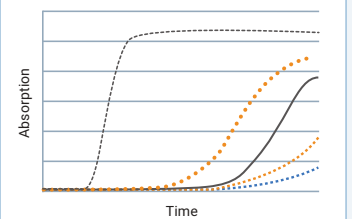
Ihr Verantwortungsbereich

- Durchführung mikrobiologischer Routinetestungen
- Monitoring der Reinnräume
- Bestimmung der Keimzahlen (Bioburden sowie TAMC und TYMC)
- Überprüfung der Endotoxingrenzen
- Erstellung und Aktualisierung mikrobiologischer Prüfvorschriften und Prüfprotokolle
- Pflege und Aktualisierung des Hygienekatasters

Ihre Expertise

- Ausbildung BTA/MTA/Biologielaborant oder Bachelor mit dem Schwerpunkt Mikrobiologie
- Erfahrung in der mikrobiologischen Analytik unter GMP
- Fließende Deutsch- und gute Englischkenntnisse

Determination of endotoxin levels



kontakt

Delia.Heeger-Hess@hox.de
 +49 698700664 20

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

» Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.150,-	€ 2.890,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.150,-	€ 1.630,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 910,-	€ 1.330,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 650,-	€ 970,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 440,-	€ 640,-

Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 6,80	€ 9,90
185 mm breit	€ 13,60	€ 18,80

Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen. Bei Rückfragen erreichen Sie uns unter der Telefonnummer +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

» Online

Online Classic (PDF-, HTML-Format:	€ 430,-/Monat
Online Premium (PDF-, HTML-Format:	€ 600,-/Monat

Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de oder rufen Sie an (+49 761 292 5885). Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen.

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 6-2021 (erscheint am 14.6.2021)

25.5.2021

Sie suchen einen neuen Job?



Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie mehr Job-Angebote finden (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. Kontakt: Tel. +49 761 292 5885 oder unter E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

Printbonus: Wenn Sie eine Printanzeige aufgeben, ist die Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt inklusive!



MAX-PLANCK-INSTITUTE FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE UND EXPERIMENTELLE MEDIZIN



Die Göttinger Max-Planck-Institute für biophysikalische Chemie und Experimentelle Medizin sind international führende Forschungsinstitute von außergewöhnlicher wissenschaftlicher Breite, die 2022 zum größten Institut der Max-Planck-Gesellschaft fusionieren werden. Das neue Institut wird über 40 Forschungsgruppen umfassen und rund 1.000 Mitarbeiter aus über 50 Nationen beschäftigen.

Wir suchen zum nächstmöglichen Zeitpunkt und in Vollzeit eine herausragende Persönlichkeit als

Forschungskordinator*in / Chief Scientific Officer

Diese neu geschaffene Position ist von zentraler Bedeutung für die weitere Entwicklung unserer Forschungseinrichtung. Sie arbeiten eng mit dem Geschäftsführenden Direktor zusammen und sind verantwortlich für ein Spektrum an Aufgaben zur Koordination des Instituts. Die Position ist zunächst auf zwei Jahre befristet. Bei entsprechender Bewährung ist eine Übernahme in ein unbefristetes Arbeitsverhältnis vorgesehen.

Ihre Aufgaben

Zu Ihrem Tätigkeitsfeld gehören insbesondere die folgenden Aufgabenbereiche:

- Unterstützung des Geschäftsführenden Direktors bei seinen Leitungsaufgaben inklusive Beratung bei strategischen und operativen Aufgaben, wissenschaftliche Konzeptentwicklung und Zukunftsplanung, Optimierung von organisatorischen Abläufen, Entwicklung und Umsetzung von Konzepten zur langfristigen Zielplanung, Unterstützung bei der Einrichtung und Abwicklung von Abteilungen und Forschungsgruppen, Unterstützung im Risiko- und Compliance Management sowie in der Krisenprävention
- Leitung der Core Facilities und der wissenschaftlichen Infrastruktur inklusive Budgetplanung und Qualitätssicherung
- Monitoring und Koordination von Stabsstellen und Funktionsträgern
- Zusammenstellung von forschungsrelevanten Daten, Analysen und Metriken für die Geschäftsführung
- Wissenschaftliche Begleitung von Baumaßnahmen
- Mitglied im Stab für besondere Aufgaben

Ihr Profil

Wir erwarten von Ihnen

- ein erfolgreich abgeschlossenes naturwissenschaftliches Studium mit Promotion
- mehrjährige Berufserfahrung im Wissenschaftsmanagement, in der Projektkoordination oder Gremienarbeit im wissenschaftlichen Umfeld (Forschungsinstitut, Universität, Industrie)
- ausgezeichnete Deutsch- und Englischkenntnisse in Wort und Schrift
- überdurchschnittliches Organisationstalent und Flexibilität
- Führungserfahrung
- sichere EDV-Kenntnisse (MS Office, Grafiksoftware, CMS, Organisationssoftware)
- hohe Motivation für die Arbeit in einem internationalen Umfeld
- sehr große Kommunikationskompetenz und Teamfähigkeit
- Einsatzbereitschaft auch außerhalb üblicher Arbeitszeiten

Unser Angebot

Wir bieten Ihnen

- ein spannendes multidisziplinäres und internationales Arbeitsumfeld
- flexible und bedarfsgerechte Arbeitszeiten
- eine Vergütung entsprechend Ihrer Qualifikation und Berufserfahrung nach dem Tarifvertrag für den öffentlichen Dienst (TVöD Bund)
- Sozialleistungen in Anlehnung an die Regelungen des öffentlichen Dienstes einschließlich einer zusätzlichen Altersversorgung
- Angebote zur Vereinbarkeit von Beruf und Familie (institutseigene Kita mit Betreuungsmöglichkeiten für Kinder von 3 Monaten bis 6 Jahren)
- ein mit öffentlichen Verkehrsmitteln gut erreichbares Institut

Die Max-Planck-Gesellschaft hat sich zum Ziel gesetzt, mehr schwerbehinderte Menschen zu beschäftigen. Bewerbungen schwerbehinderter Menschen sind ausdrücklich erwünscht.

Darüber hinaus strebt die Max-Planck-Gesellschaft nach Geschlechtergerechtigkeit und Vielfalt. Ferner will die Max-Planck-Gesellschaft den Anteil an Frauen in den Bereichen erhöhen, in denen sie unterrepräsentiert sind. Frauen werden deshalb ausdrücklich aufgefordert, sich zu bewerben.

Ihre Bewerbung

Bitte senden Sie Ihre aussagekräftige Bewerbung bevorzugt per E-Mail (als zusammenhängende PDF-Datei) **bis zum 31.05.2021** an ausschreibung14-21@mpibpc.mpg.de.

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Geschäftsleitung

Prof. Marina V. Rodnina

Am Faßberg 11

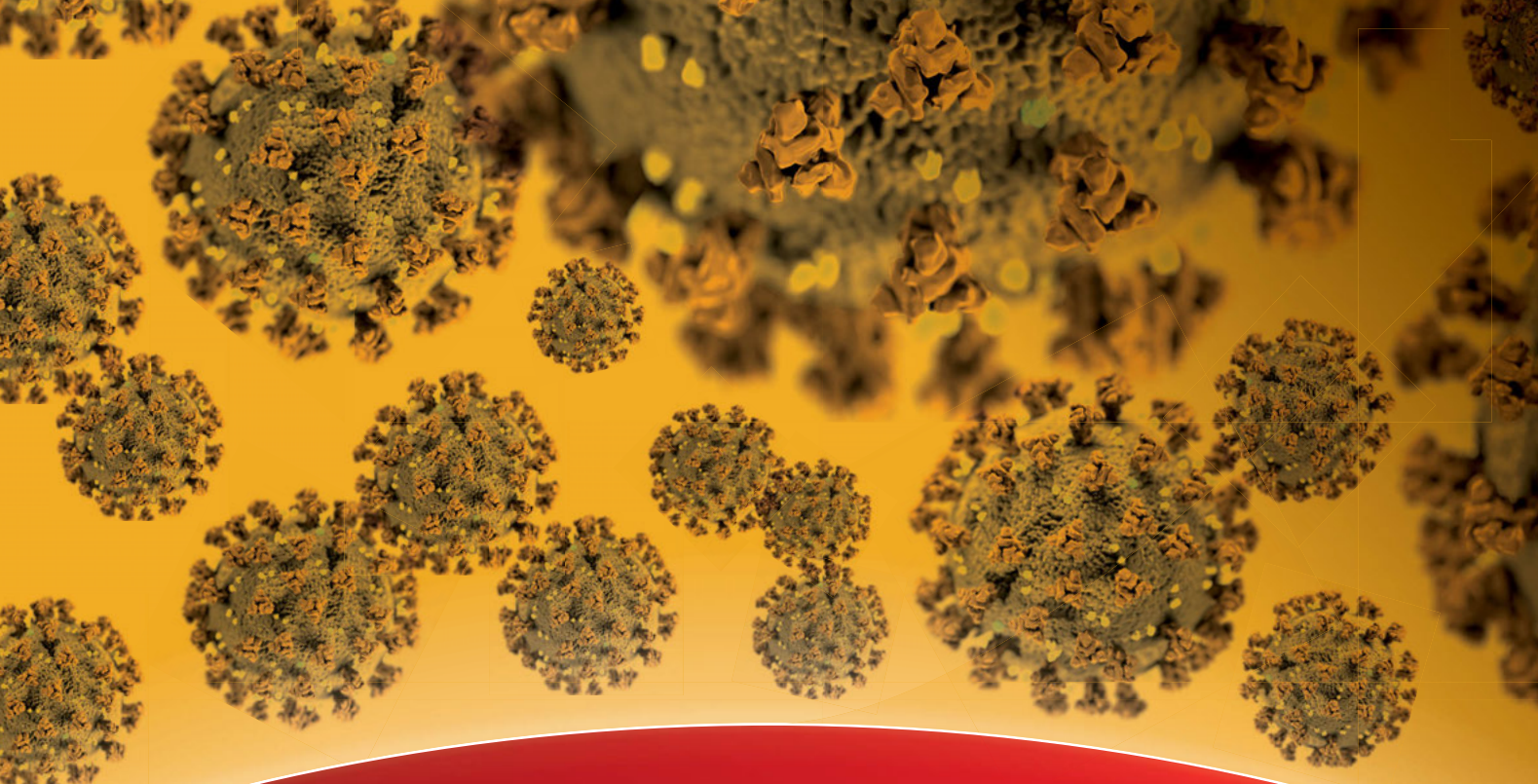
37077 Göttingen

Web: www.mpibpc.mpg.de/de



Informationen nach Artikel 13 DSGVO zur Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten im Bewerbungsverfahren finden Sie auf unserer Website unter der jeweiligen Stellenausschreibung.





ROTHE ZONE

STERILISATIONSKONTROLLE

ROTI®DIPSLIDE

COMPACTDRY™

FLÄCHENDESINFEKTION

HYGIENEKONTROLLE
IM LABOR

DESINFEKTION

WE  PROTHECT

HAUTDESINFEKTION

**Stopp für Viren,
Keime und Bakterien.**

DIPSLIDES

LUMITESTER

HANDHYGIENE

Unsere Produkte und unsere kompetente Beratung sind DER Erfolgsfaktor im Hygiene Monitoring. Unsere Spezialisten unterstützen Sie jederzeit. Die **Highprotection Zone**. Made by ROTH.

OBERFLÄCHENHYGIENE

HANDDESINFEKTION

KONTAKTPLATTEN

carlroth.de
[#rothezone](https://twitter.com/rothezone)

Ihr Partner für
Laborbedarf, Life Science
und **Chemikalien.**



Wir unterstützen Ihre virologische Forschung!

Seit vielen Jahren nutzen Virologen weltweit Reagenzien von NEB für die Molekularbiologie. So sind beispielsweise seit Ausbruch der aktuellen Corona-Pandemie unsere Produkte bereits in mehr als 1800 Veröffentlichungen, Pre-Prints oder EUA-Protokollen zitiert worden.

Wir bieten Ihnen die notwendige Zuverlässigkeit und Genauigkeit nicht nur in Form unserer Produkte, sondern insbesondere auch durch pünktliche Lieferungen und exzellente technische Beratung!

Nutzen Sie daher NEB Produkte* für Ihre molekularbiologischen Anwendungen wie:



RNA Extraktion



Virusdetektion
(RT-qPCR und LAMP)



Next-Gen-Sequencing
(Illumina und ONT)



Virusbiologie
(Glykan- und Protein-Analyse)



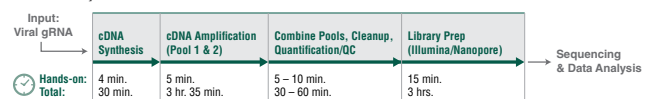
Vakzinentwicklung
(mRNA Synthese und mehr)

Informieren Sie sich noch heute unter:

www.neb-online.de/Covid19

SARS-CoV-2 Sequenzierung mit NEBNext ARTIC Kits für Illumina und Oxford Nanopore Technologies:

Fast 1-day Workflow:



Unparalleled Robust Genome Coverage:

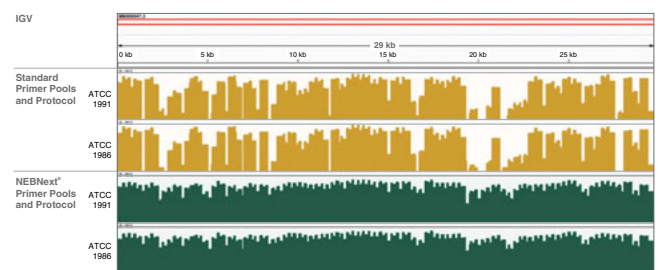


Abbildung aus dem Integrative Genome Viewer mit der Abdeckung des SARS-CoV-2-Genoms. 1.000 Kopien SARS-CoV-2 gRNA wurden mit 100 ng universeller humaner Referenz-RNA kombiniert, und Amplikons wurden durch Verwendung des IDT ARTIC nCoV-2019 V3 Panels („Standard“) bzw. der NEBNext balancierten ARTIC SARS-CoV-2 Primer-Pools generiert. Weitere experimentelle Details finden Sie unter: www.neb.com/E7660