

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin und Biowissenschaften 6/2021



Künstliche
Intelligenz

Peer
Review
2.0

ZELLSORTIERER

Labelfrei
dank KI

POLLENRÄUBER

Diverser Duft-Cocktail
schützt Pflanzen

VORSICHT

bei Lifestyle-
Genomanalysen

Hettich

HIDDEN HEROES.

BESUCHEN
SIE UNS VIRTUELL
www.hettichlab.com/showroom



IVD

MD

MD

IVD

IVD

Seit über 115 Jahren werden Laborgeräte von HETTICH für Forschung und Diagnostik im Kampf gegen weltweite Pandemien und die Entwicklung neuer Impfstoffe eingesetzt. Zuverlässig, sicher und konform mit allen neuen Richtlinien – für gesunde Patienten und eine gesunde Gesellschaft. Heute und auch zukünftig, stehen wir Ihnen zur Seite.

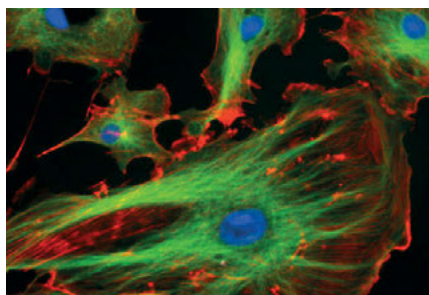
www.hettichlab.com

IVD = Entspricht der In-Vitro-Diagnostik-Richtlinie 98/79/EG | MD = Entspricht der Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG



Foto: H. Lorenz

Life heißt das neueste Projekt des Künstlers Ólafur Elíasson. Dafür wurde die *Fondation Beyeler*, ein bedeutendes Basler Kunstmuseum, zur Hälfte leer geräumt und dessen riesige Fensterfronten herausgenommen, die sonst



Grün durch FITC-gekoppelte Antikörper: Mikrotubuli in Endothelzellen

das Museum von einem angrenzenden Teich und dem davor liegenden Park trennen. Den Teich hat Elíasson in das Museum hinein vergrößert. Auf Holzstegen kann das Publikum die Räume mit dem „Teichboden“ begehen. Die Aussage des Künstlers dazu: Die Natur und der Mensch – und damit auch die Kunst – sind



Donau weg – Farbstoff auch

eins. Deswegen holt er die Natur ins Museum. Damit das auch jeder von Weitem sieht – und wohl einfach deswegen, weil es so richtig knallt – hat der Künstler das Wasser mit Uranin gefärbt. Alien-Grün würde den Farbton wohl am besten beschreiben. Uranin fluoresziert und dadurch leuchtet das Grün, sagen wir mal: et was unnatürlich. Künstler lieben Kontraste!

Aber Uranin, was ist das eigentlich? Das klingt erstmal wie der Nachname des russischen Ministers für Kernbrennstoff-Beschaffung, ist aber tatsächlich das gute alte Fluorescein. Besser gesagt dessen wasserlösliches Natriumsalz. Wir kennen es meistens als Fluoresceinisothiocyanat (FITC), gekoppelt an verschiedene Biomoleküle, beispielsweise an Antikörper. Es ist ein weit verbreiteter Fluoreszenzfarbstoff für die Mikroskopie und Durchflusszytometrie. Mit Blaulicht angeregt fluoresziert es – nun ja – Alien-grün.

Das Fluorescein entdeckte schon 1871 der deutsche Chemiker Adolf von Baeyer (Nobelpreis für Chemie 1905). Es färbt ganz ungemein und ist vor allem ungiftig. Und es klebt nicht an Oberflächen, weshalb es seit seiner Erfindung ganz schön auf der Welt herumgekommen ist. Zum Beispiel bis an die Donau. Dort hat der Farbstoff geholfen, ein hydrologisches Rätsel zu lösen. Die Donau versinkt nämlich etwa 75 Kilometer nach ihrer Entstehung zeitweilig vollständig und taucht dann weiter flussabwärts erst wieder auf. Aber nicht komplett. Wo bleibt also das ganze Wasser? 1877 nahm man kurzerhand zehn Kilogramm Uranin und schmiss es in den Fluss, um zu schauen, wo es wieder rauskommt. Und tatsächlich konnte man in dem kleinen Fluss Aach eine grüne Färbung entdecken. Nun liegt die Aach aber auf der anderen Seite der dortigen Wasserscheide, sodass im Endeffekt ein Teil des Donauwassers via Bodensee in der Nordsee landet. Rätsel gelöst.

Klempner benutzten Uranin, um Lecks in Leitungen mittels UV-Licht zu erkennen. Auch von der automobilen Kühllflüssigkeit kennt man den Farbstoff. Dort sagt sie uns Verbrauchern durch ihre krasse Farbgebung: „Trink’ mich NICHT!“

Sogar lebensrettend war Uranin. Auf dem Meer, wenn es bei Seenot zur Hand war. Ein Pfund davon können etwa 4.000 Quadratmeter Meeresoberfläche so einfärben, dass es aus der Luft nicht zu übersehen ist.

Auch politisch lässt sich die Farbe nutzen. Schließlich sind Farben ja auch Symbole. Und Grün steht zum Beispiel für Irland. Die Grüne Insel. Also färbten die Iren am *Saint Patrick’s Day* – dem irischen Feiertag schlechthin – al-



Foto: Ólafur Elíasson

les Mögliche grün. 1962 zum ersten Mal sogar den Chicago River. Natürlich mit Uranin.

Grün ist aber auch das Symbol der Umweltbewegung. Vor zwei Jahren färbte eine Gruppe von Extinction Rebellion den Fluss Limmat in Zürich Alien-grün. Die Zürcher Wasserschutzpolizei war *not amused* und nahm Ermittlungen auf. Dass die Basler Wasserschutzpolizei Ermittlungen gegen Ólafur Elías-



Foto: Stadtpolizei Zürich

son wegen seines Museums-Teichs aufnehmen wird, ist dagegen eher unwahrscheinlich. Das scheint uns doch ein abgekartetes Spiel zu sein.

Grün, grün, grün sind alle meine Kleider; grün, grün, grün ist alles was ich hab’. Darum lieb ich alles, was so grün ist, weil mein Schatz ein Grüner ist.

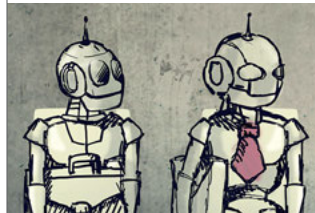


NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Kletter-Ei“ / Comic: Forscher Ernst
- 7 Fokussiert: Inkubiert / Tierversuchs-Debatte um Tübinger Krähen
- 8 Frisch gefördert: Sehforschung / Emmy-Noether-Forschungsgruppe / Advanced Grants / T-Zell-Kartografie / DFG-Graduiertenkollegs

HINTERGRUND



- 10 KI meets Peer Review
- 14 Corona-Gespräch mit Charité-Infektiologe Leif Erik Sander über SARS-CoV-2-Mutationen und ihre Folgen
- 18 **Schützt eure genetische Identität! – Essay von Salim Seyfried (Potsdam) und Jeanette Erdmann (Lübeck)**

SERIEN



- 21 Erlebnisse einer TA (145): Backe, backe Kuchen
- 22 Wissenschaftsnarr (39): Die medizinische Habilitation: Vom professoralen Herrschaftsinstrument zum Jodeldiplom für Chefärzte
- 39 Wirkstoff des Monats (17): Inclisiran
- 64 Karriere: Forschungsförderung in Zeiten von Corona

JOURNAL-CLUB



- 24 Journal-Club kompakt
- 25 Schöne Biologie: Lebend(ig)e Fossilien
- 26 Hefegenetik in Ulm: Wie Zellen polarisieren
- 28 **Pollenräuber in Bielefeld: Pflanzen schützen sich mit diversem Duftbouquet**
- 30 Ökologie in Bayreuth: Inseln – die stillen Zeugen menschengemachter Umweltveränderungen
- 32 Stichwort des Monats: Antigen-Erbsünde



Wer private Genomanalysen bei ausländischen Lifestyle-Unternehmen in Auftrag gibt, tappt in eine nicht ungefährliche rechtliche Grauzone. Ein Plädoyer für eine umfassende Regulierung sowie adäquate Information und stärkeres Problembewusstsein. Mehr ab Seite 18.



Blütenpflanzen haben einen riesigen Fundus unterschiedlichster Duftstoffe, der ihnen dabei hilft, mit den Besuchern ihrer Blüten zu kommunizieren. Während Bestäuber herzlich willkommen sind, sollen Pollenräuber lieber das Weite suchen – ein diverses Duftbouquet hilft. Mehr ab Seite 28.

„ Unser Titelthema: KI meets Peer Review

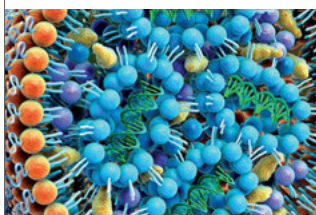
Das Peer-Review-Verfahren hat seine Schwächen: Es gilt als voreingenommen, kostspielig und vieles mehr. Doch maschinelle Sprachverarbeitung und neuronale Netzwerke versprechen Besserung. Aber kann künstliche Intelligenz den Peer-Review-Prozess wirklich beflügeln und von menschlichen Schwächen befreien? Und evaluiert sie eventuell sogar wissenschaftliche Qualität effizienter? Mehr ab Seite 10.

STATISTIK



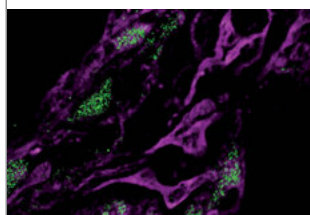
- 34 Publikationsanalyse: Reproduktionsbiologie

WIRTSCHAFT



- 38 Wirtschafts-News
- 40 Die Exoten im Therapeutika-Zoo: Trifunktionale Antikörper
- 42 Interview mit Lindis-Biotech-Chef Horst Lindhofer über das Scheitern eines zugelassenen trifunktionalen Antikörpers und das Wagnis eines neuen Versuchs
- 44 Firmenporträt: Polymun (Klosterneuburg, Österreich)
- 46 Produktübersicht: RT-qPCR-Kits
- 53 Neue Produkte

METHODEN



- 54 Methoden-Special: Neue Zellsortierungstechniken
- 60 SARS-CoV-2-Methoden: Varianten-Detektion ohne NGS
- 62 Neulich an der Bench: Expansionsmikroskopie 2.0

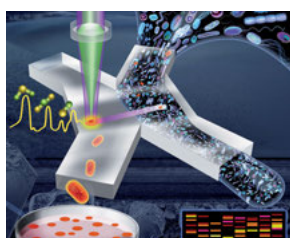
SONSTIGES



- 33 Preisrätsel: Die Benennungsverweigerte
- 66 Impressum
- 74 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 67 Kongresse
- 69 Fortbildungen
- 71 Stellenmarkt



Noch bestimmen Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierer das Bild in vielen Laboren und großen Core Facilities. Die Konkurrenz durch Instrumente, die Zellen mithilfe künstlicher Intelligenz anhand von Bildern, mechanischen Eigenschaften oder Raman-Spektren auswählen, wird aber immer größer. Ab Seite 54.

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de



Kletter-Ei

Sieht aus wie ein Steilwand-kletterndes Ampelmännchen. Tatsächlich handelt es sich jedoch um eine Maus-Eizelle nach Injektion. Laut dem verantwortlichen „Einspritzer“ Gerrit Altmeppen vom Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie hatte sich allerdings etwas Dreck in der Injektionskammer angesetzt. Und der trug am Ende wohl ordentlich zu der Kletterszene bei.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Inkubiert

Wissenschaftler vertrauen Wissenschaftlern. Auch – oder gerade – wenn sie vom Fach des anderen nicht viel verstehen. Es reicht, dass man Teil derselben Wissenskultursphäre ist. Allein dadurch kennt man die Prämissen und Strukturen, in deren Rahmen sie ihre Daten erheben und interpretieren. Und so wird dann schon stimmen, was „die vom anderen Fach“ verkünden. Oder vertrauen Biomediziner etwa nicht den Teilchenphysikern des CERN?

Dieses Vertrauen von Wissenschaftlern in die Protagonisten anderer Wissenschaftsdisziplinen ist sicher löblich. Allerdings steht und fällt es mit der tatsächlichen Qualität der zugehörigen Forschung.

Leider steht es damit gerade in der Corona-Forschung bekanntlich nicht zum Allerbesten – auch wegen der enormen Dringlichkeit, Ergebnisse zu liefern. So sagen Experten, dass von der enormen Flut an Corona-Preprints rund siebzig Prozent deutliche Mängel aufweisen. Folgerichtig hielt schon vor einiger Zeit eine Metastudie fest, dass von tausend weltweit durchgeführten Studien zur Infection Fatality Rate von COVID-19 nur eine „sehr geringe Zahl“ den normalen methodischen Standards entsprach. Und selbst nach Peer Review und „ordentlicher“ Publikation in einem „richtigen“ Journal bleibt es oft zumindest schwammig. Nicht umsonst wurden innerhalb des letzten Jahres bereits über hundert Originalartikel rund um Corona wieder zurückgezogen.

Dieses Problem wäre schon schlimm genug, wenn es in der Wissenschaft bliebe. In der aktuellen Krise strahlt es jedoch viel weiter aus. Da wird beispielsweise in einer Nachrichtensendung ein Statistiker gefragt, wie er die Infektionsgefahr in Schulen und Kitas einschätze. Und um seine eigene Meinung (!) zu den politischen Maßnahmen zu untermauern, zitiert er dazu in vollem Vertrauen eine gewisse Studie von virologischen Kollegen. Einen Tag später sieht sich eine Immunologin in einer Talk-Runde ebenfalls dieser Frage ausgesetzt – und beruft sich mit demselben „kollegialen Vertrauen“ auf einen Preprint mit gänzlich entgegengesetzten Schlussfolgerungen.

Es scheint fast, als könne man sich jeweils die zum Narrativ passende Studie herausuchen. Vielleicht wäre hier doch etwas mehr Kontrolle unter den Wissenschaftlern besser als blindes kollegiales Vertrauen.

Ralf Neumann

Fokussiert

Tierversuchs-Debatte

Klage gegen Krähen-Versuche

Der Verein SOKO Tierschutz wirft dem Tübinger Neurobiologen Andreas Nieder vor, er habe ohne entsprechende Genehmigung wilden Krähen im Rahmen neurobiologischer Versuche Elektroden ins Gehirn implantiert. Der Verein hat deshalb Strafanzeige gestellt. Wir sprachen mit einem Vertreter der Hochschulkommunikation der Universität Tübingen.



Krähe beim Zählen Foto: Andreas Nieder

Welche wesentlichen Erkenntnisse konnte die Gruppe von Andreas Nieder durch die Versuche mit den Krähen gewinnen?

Uni Tübingen » Andreas Nieder und seine Gruppe erforschen, wieso einzelne Vogelarten komplexe kognitive Leistungen vollbringen können, die sich sonst nur bei Primaten beobachten lassen – obwohl die Vögel ein deutlich anders strukturiertes Gehirn besitzen. In den Versuchen beobachteten sie das Verhalten der Krähen und messen gleichzeitig die Nervenaktivität unterschiedlicher Hirnareale. Unter anderem konnten sie dabei zeigen, welche Hirnzellen für das Speichern von Bildern im Gedächtnis von Krähen verantwortlich sind [J. Neurosci. 34(23): 7778-86], dass die Tiere ein Verständnis für Zahlen haben [PNAS 112(25): 7827-32] sowie dass sie in der Lage sind, Sinneseindrücke bewusst zu interpretieren [Science 369(6511): 1626-9]. Die Forschungsergebnisse zum Bewusstsein von Krähenvögeln wurden von der American Association for the Advancement of Science (AAAS) als einer der wissenschaftlichen Durchbrüche des Jahres 2020 ausgezeichnet.

Und das hätte man mit alternativen Methoden zu Tierversuchen so natürlich nicht studieren können ...

Uni Tübingen » Alternative Methoden zu Tierversuchen stoßen an Grenzen, wenn es um komplexe Strukturen des Körpers geht oder eben um Funktionen des Gehirns. Solche Vorgänge lassen sich nicht oder nur schwer in Zellkulturen oder Computersimulationen nachstel-

len. Tierversuche sind unabdingbar, wenn man verstehen will, wie ein Gesamtorganismus Lebensfunktionen hervorbringt – oder das Gehirn ein bestimmtes Verhalten.

Wie sieht es damit bei anderen Studien aus?

Uni Tübingen » Grundsätzlich sind unsere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler stets gefordert, auf Alternativen auszuweichen, wo dies machbar ist – und immer das bekannte 3-R-Prinzip (Replacement, Reduction, Refinement) mitzudenken. Wo immer möglich, sollen Zellkulturen, nicht-invasive Verfahren und Computersimulationen eingesetzt werden.

Zurück zum konkreten „Krähen-Fall“.

Andreas Nieder ist jetzt wegen mutmaßlich fehlender Genehmigungen für seine Versuche verklagt worden. Ist es an der Universität Tübingen überhaupt möglich, Tierversuche ohne die nötigen Genehmigungen durchzuführen?

Uni Tübingen » Die Universität hält sich bei der Beantragung und Durchführung von Tierversuchen streng an Recht und Gesetz. Gemäß der deutschen Rechtslage müssen Versuche an Wirbeltieren den zuständigen Behörden entweder vorab angezeigt oder zur Genehmigung vorgelegt werden. Der Genehmigungsprozess wird von den Tierschutzbeauftragten der Universität Tübingen begleitet und überprüft. Diese agieren unabhängig und sind keiner Weisung durch Forschende oder Universitätsleitung unterworfen.

Und inwieweit erklären Sie Ihre Tierversuche der Öffentlichkeit?

Uni Tübingen » Dazu haben wir in den vergangenen Jahren Informations- und Dialogformate entwickelt. Dazu zählen etwa eine eigene Webseite zu Tierversuchen an der Universität, Vorlesungsreihen und gedruckte Informationsangebote – etwa unsere Broschüre „Zur Notwendigkeit von Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung“, die wir mit weiteren Forschungsinstitutionen in Tübingen herausgeben. Unsere Erfahrung war in der Vergangenheit jedoch leider, dass sich nur ein kleines Publikum für Diskussionsveranstaltungen interessieren ließ und die überzeugten Tierversuchgegner nicht wirklich an einem Dialog interessiert waren. Aber das sollte natürlich kein Grund sein, nicht immer wieder den Dialog zu suchen.

Bettina Dupont

Preise kompakt

» **Rafael Kramann** und sein Team von der Uniklinik der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen erforschen die zellulären Unterschiede zwischen gesunden und fibrotischen Nieren. Sie haben die Niere nicht nur kartiert, sondern auch das Protein *Nkd2* als einen Ansatzpunkt für die Entwicklung von Medikamenten gegen Nierenfibrose identifiziert (Nature 589: 281-6). Die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin verleiht Kramann daher den mit 30.000 Euro dotierten Theodor-Ferichs-Preis.

» Der Lautenschläger-Forschungspreis 2020 mitsamt 250.000 Euro Preisgeld geht an die Heidelberger Neurobiologin **Hannah Monyer** für ihre Arbeiten in der Hirnforschung. Monyer und ihr Team interessiert vor allem, wie molekulare Mechanismen und die Aktivität von Neuronen im Gehirn zusammenhängen und so zum Beispiel zu Lern- und Erinnerungsprozessen beitragen.

» Der Mediziner **Marco Prinz** vom Universitätsklinikum Freiburg erforscht seit über zwanzig Jahren die Rolle der Mikroglia im zentralen Nervensystem und welche Rolle diese bei Erkrankungen wie etwa Multipler Sklerose und Alzheimer spielen. Für seine Forschungsarbeiten zeichnet ihn die Novo-Nordisk-Stiftung mit dem gleichnamigen Preis aus. Die Auszeichnung ist mit fünf Millionen Dänischen Kronen dotiert, was umgerechnet rund 672.000 Euro entspricht.

» Bei einer chronischen Herzschwäche kann das Herz den Organismus nicht mehr mit ausreichend Blut versorgen und vergrößert sich zum Ausgleich krankhaft. Eine Herzinsuffizienz ist bislang nicht heilbar – was eine Gruppe um **Thomas Thum** von der Medizinischen Hochschule Hannover ändern möchte. Ihr Angriffspunkt sind nicht-codierende RNAs, welche das Herzwachstum steuern. Aktuell haben Thum und Co. schon einen *microRNA*-Blocker, *CDR132L*, in der klinischen Testung. Thums bisherige Erfolge möchte die Paul-Martini-Stiftung ehren und überreicht ihm den gleichnamigen Preis mitsamt 50.000 Euro.

Juliet Merz

Frisch gefördert

Foundation Fighting Blindness

Augenlicht

Hendrik Scholls Ziel ist es, Erblindeten das Augenlicht zurückzugeben. Dafür möchten er und sein Team vom *Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel* (IOB) die Zapfen-Lichtrezeptoren reaktivieren, die bei erblichen Netzhauterkrankungen Licht nicht mehr absorbieren und in ein Signal umwandeln können. Glücklicherweise sind bei 15 bis 20 Prozent der erblindeten Personen noch Zapfen vorhanden, die zwar ihren Dienst eingestellt haben, aber nicht tot sind. In früheren Studien konnten die IOB-Forscher bereits zeigen, dass eine Injektion von optogenetischen Proteinen unter die Netzhaut dazu führen kann, dass die „schlafenden“ Zapfen wieder erwachen. Nun möchte die Baseler Gruppe mittels Gentherapie die optogenetischen Proteine gezielt in Zapfen-Lichtrezeptoren exprimieren. Aktuell tüfteln Scholl und Co. an passenden Vektoren (Adeno-assoziierten Viren) und erhalten dafür von der US-amerikanischen *Foundation Fighting Blindness* Unterstützung in Form einer 600.000 US-Dollar schweren Förderung.



Hendrik Scholl möchte Erblindeten das Sehen wieder ermöglichen.
Foto: IOB

DFG

Tumorevolution

Am Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts in Erlangen leitet **Jona Kayser** die Abteilung für Biologische Optomechanik. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert den studierten Physiker in den kommenden sechs Jahren mit rund 1,9 Millionen Euro, damit er eine unabhängige Emmy-Noether-Forschungsgruppe aufbauen kann. Kayser und Co. möchten herausfinden, welche mechanischen Wechselwirkungen bei der Evolution von Krebszellen eine Rolle spielen. Denn wenn Tumore wachsen und sich infolgedessen dicht aneinanderliegende Zellen vermehren, entstehen mechanische Zell-Zell-Interaktionen. Diese können einen Einfluss auf den Standort und damit das Überleben der Krebszellen haben: An der Tumoraußenseite werden Zellen gegebenenfalls besser mit Nährstoffen versorgt. Kayser's Forschung stützt sich auf mikrobielle und krebszellbasierte Zellpopulationen, mit deren Hilfe er die physikalischen Grundlagen der mechanischen Wechselwirkungen zwischen den Tumorzellen verstehen möchte.

Europäischer Forschungsrat

Europaweite Förderung

Ende April gab der Europäische Forschungsrat die Gewinner der heiß begehrten *Advanced Grants* bekannt. Die preisgekrönten europäischen Forscher können sich in den kommenden Jahren über insgesamt eine halbe Milliarde Euro Fördergeld freuen. Von den bewilligten 209 Projekten sind vierzig in Deutschland, womit die Bundesrepublik auf Platz zwei liegt, hinter Großbritannien. Und auch die Lebenswissenschaften konnten einige der begehrten Förderungen einheimen, eine ausführliche Liste gibt's auf der Homepage des Europäischen Forschungsrates. Hier beispielhaft zwei Projekte.

Ein glücklicher Gewinner ist **Michael Bollig** vom Institut für Ethnologie der Universität zu Köln. In dem Projekt REWILDING möchte Bollig die Beziehungen zwischen Mensch, Flora und Fauna im Kavango-Zambezi-Schutzgebiet in Südafrika erforschen. Das südafrikanische Naturschutzgebiet ist das größte grenzüberschreitende Natur- und Landschaftsschutzgebiet der Welt. REWILDING besteht aus sechs Feldstudien, in denen sich Forscher mit beispielsweise Elefanten, verschiedenen Carnivoren, aber auch Mikroben-übertragene Krankheitserregern beschäftigen.

Ein anderes Projekt ist das von **Daniel Gerlich** vom Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien. Gerlich und sein Team hatten kürzlich die dreidimensionale Organisation von Schwesterchromatiden in replizierten Chromosomen analysiert (*Trends Biochem. Sci.* 46(2):169-70). Die 3D-Landkarte des menschlichen Genoms soll nun mit der Förderung weiterentwickelt werden.

Partner in your choice für Ihr Labor

Else-Kröner-Fresenius-Stiftung T-Zell-Kartografie

Kilian Schober und seine Forschungsgruppe am Mikrobiologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen möchten die Heterogenität von T-Zell-Rezeptoren aufklären. Mithilfe von künstlicher Intelligenz kartografieren die Mikrobiologen T-Zell-Populationen, die nach einer Impfung gegen das Gelbfiebertvirus entstehen, einer tropischen Viruserkrankung, die durch Stechmücken übertragen wird. Die Gelbfieberimpfung löst eine äußerst langlebige Immunität aus, die maßgeblich von T-Zellen ausgeht. Deshalb und weil es in Deutschland so gut wie keine Gelbfieberfälle gibt, eignet sich die Virusinfektion und Impfung als ideales Modellsystem, um eine entstehende T-Zell-Immunität beim Menschen zu untersuchen. Langfristiges Ziel ist es, auf Grundlage der Ergebnisse genetisch-modifizierte, therapeutische T-Zellen mit spezifischen T-Zell-Rezeptoren herzustellen. Die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung findet das Forschungsprojekt so vielversprechend, dass sie den Wissenschaftlern für drei Jahre mit einer Fördersumme in Höhe von 270.000 Euro unter die Arme greift.

DFG

Immun-Fokus

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) richtet 17 neue Graduiertenkollegs ein und nimmt dafür rund 92 Millionen Euro in die Hand. Darin enthalten ist eine 22-prozentige Programmpauschale für indirekte Kosten aus den Projekten. Fünf Verbände sind Internationale Graduiertenkollegs (IGK) mit Partnern in Australien, Japan, Kanada und Südafrika. Fast die Hälfte der Graduiertenkollegs beschäftigt sich mit medizinischen und/oder biologischen Fragestellungen, besonders stark sind immunbiologische Themen vertreten:

» „Charging into the Future: Verständnis der Wechselwirkung von Polyelektrolyten mit Biosystemen“ – Sprecher: **Rainer Haag**, Freie Universität Berlin; Kooperationspartner: *Université McGill* (Montréal, Kanada); *University of British Columbia* (Vancouver, Kanada)

» „Immunmikrotop: Mikroumgebungsbedingte, metabolische und mikrobielle Signale zur Regulation der Immunzell-Pathogen-Interaktion“ – Sprecher: **Christian Bogdan**, Universität Erlangen-Nürnberg

» „Proteasen bei Pathogen und Wirt: Ihre Bedeutung bei Entzündung und Infektion – GRK-PRO“ – Sprecherin: **Barbara M. Bröker**, Universität Greifswald

» „Checkpoints der angeborenen Immunität bei Krebs und Gewebeschaden (In-Check)“ – Sprecherin: **Adelheid Cerwenka**, Universität Heidelberg

» „Definition und gezielte Intervention bei Prädisposition zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen“ – Sprecher: **Ralf Joachim Ludwig**, Universität zu Lübeck

» „Immunologische Schalter bei Allergien und Autoimmunerkrankungen“ – Sprecher: **Tilo Biedermann**, Technische Universität München

» „Neuronale Mechanismen von (mal) adaptivem Annäherungs-Vermeidungsverhalten“ – Sprecher: **Matthias Gamer**, Universität Würzburg

Juliet Merz



Adelheid Cerwenka (li.) und Barbara M. Bröker sind die Sprecherinnen von zwei Verbänden, die zusammen mit 15 weiteren Graduiertenkollegs von der DFG gefördert werden.

Fotos: Uni Heidelberg (li.), Uni Greifswald

LABORTECHNIK

Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke, Produktschutzwerkbänke, IVF-Werkbänke, Laborabzüge und Laborzubehör

PHARMATECHNIK

Isolatortechnik, Wiegekabinen, flexible Reinräume, Personal-Luftduschen und Materialschleusen

CHEMIKALIEN

Über 6.000 hochwertige Chemikalien für analytische und für industrielle Anwendungen

VERBRAUCHSMATERIALIEN & LABORGERÄTE

Mit über 500 Vertragslieferanten bieten wir, in Zusammenarbeit mit der LLG, die größte Produktpalette für Ihr Labor an

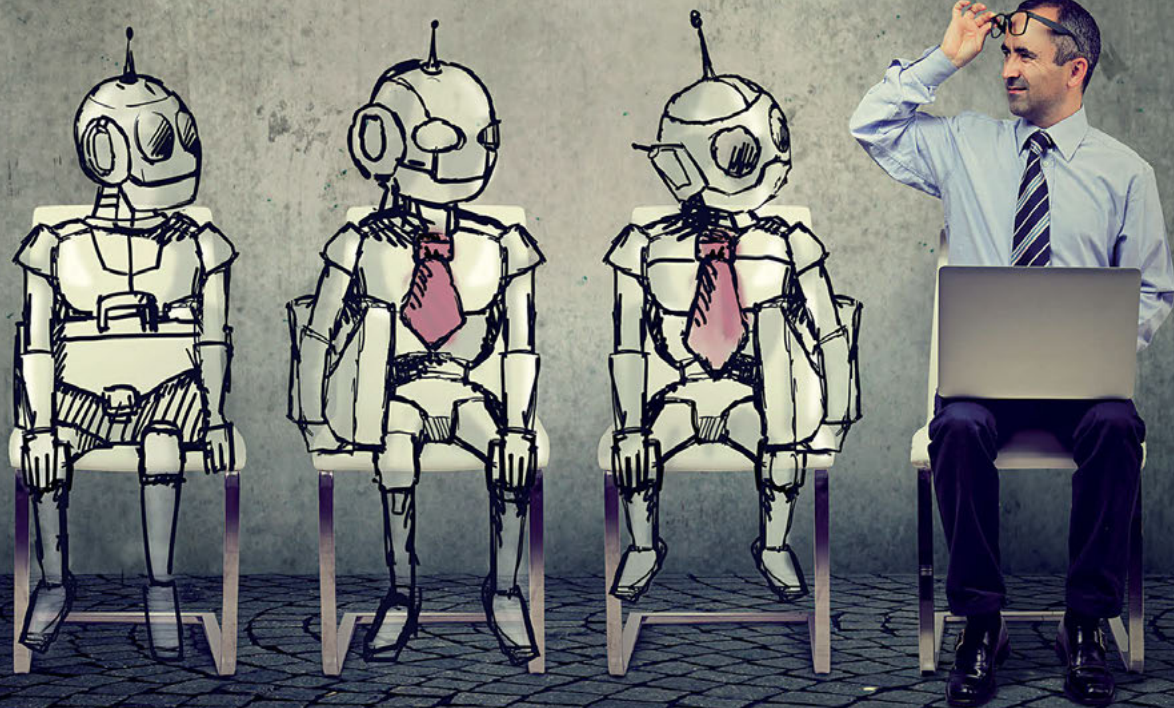
SERVICELEISTUNGEN

Lieferung und Inbetriebnahme, Instandhaltungs-, Requalifizierungs- und Wartungsarbeiten, 24/7-Notruf-Hotline, Dekontamination



CARLO ERBA Reagents GmbH
Tel.: +49 (0) 7641-46 88 19-0
www.carloerbareagents.de

PEER REVIEW



Künstlich-intelligente Wissenschaftsbegutachtung

Maschinelle Sprachverarbeitung und neuronale Netzwerke versprechen, Peer-Review-Verfahren zu beflügeln und von menschlichen Schwächen zu befreien. Evaluieren sie eventuell sogar wissenschaftliche Qualität effizienter?

Unterzöge sich das Peer Review einem Peer Review, stünde das Begutachtungsurteil fest: *Revise and Resubmit!* Lutz Bornmann, Wissenschafts- und Innovationsforscher an der Münchner Generalverwaltung der Max-Planck-Gesellschaft erklärt zwar: „Peer Review ist die zentrale Säule der Wissenschaftsbegutachtung. Es ist alternativlos, weil nur Fachkollegen wissenschaftliche Qualität beurteilen können.“ Er ergänzt aber direkt: „Natürlich ist kein System perfekt. Seine Schwachstellen liegen seit Jahren auf dem Tisch.“ Zu diesen zählen:

» Peer Review ist ineffizient. Fälle von HARKing, Statistikschwächen, *p-Hacking*, selektiver Datenanalyse bis hin zu Fälschungen entgehen ihm.

» Peer Review ist voreingenommen. Weder verhindert es, dass Editoren und Gutachter auf Basis von Geschlecht, Nationalität oder Sprachfähigkeit von Autoren urteilen, noch legt es Interessenskonflikte oder Peer-Review-Ringe befreundeter Wissenschaftler offen.

» Peer Review ist langsam und kostspielig. Durchschnittlich dauert die wissenschaftliche Begutachtung drei Monate und kostet Gutachtern weltweit Zeit im Wert von mehreren Milliarden Euro pro Jahr (*RIN Report*, doi: 10.1629/21194).

» Peer Review verzerrt. Es verachtet negative und bestätigende Ergebnisse und favorisiert Modethemen auf Kosten neuartiger oder interdisziplinärer Randstudien. Gleichzei-

tig garantiert es nicht, dass Zeitschriften hohen Ansehens die bedeutendsten Publikationen enthalten.

Neu ist natürlich nichts davon. Doch das digitale Zeitalter entblößt die Verstaubtheit des Peer-Review-Verfahrens umso mehr, indem es dessen Schwächen potenziert.

Gegenwärtig erscheinen pro Jahr drei Millionen Artikel in 40.000 Peer-Review-Journalen. Laut einer *Publons*-Umfrage von 2018 sind dafür jährlich 13,7 Millionen Reviews nötig. Zusätzlich wächst laut *International Association of Scientific, Technical, and Medical Publishers* die Anzahl an Manuskripten und Zeitschriften um jährlich vier beziehungsweise fünf Prozent. Bornmann benennt das zentrale Problem,

das sich dadurch ergibt: „Hochwertige Gutachter finden! Als Editor von *PLOS ONE* muss ich manchmal mehr als zehn Personen anschreiben, um nach Wochen eine Zusage zu erhalten.“ Laut *Publons*-Umfrage verschicken alle Journal-Editoren jedes Jahr zehn Prozent mehr Einladungen. Nimmt die Gutachter-Müdigkeit weiter zu, leidet die Manuskript-Qualität – und das gegenwärtige *Peer-Review*-Verfahren verliert komplett seinen Nutzen.

Einen möglichen Ausweg aus der Flut an Manuskripten bieten maschinelle Sprachverarbeitung und neuronale Netzwerke, also umgangssprachlich „künstliche Intelligenz“ (KI). Für Einreichung und Prozessierung von Manuskripten nutzen die großen Fachzeitschriften Online-Plattformen, und zwar entweder *Clarivate Analytics ScholarOne* (*Nature Publishing Group, SAGE, Taylor & Francis*) oder *Aries Editorial Manager* (*Elsevier, PLOS, Springer, Taylor & Francis, Wiley*). Diese koordinieren den Arbeitsablauf zwischen Autoren, Editoren und Gutachtern, sammeln Metadaten, vernetzen eingereichte Referenzlisten mit den Originalarbeiten und suchen nach Plagiaten. All das macht die Manuskript-Begutachtung bereits effizienter, transparenter und bequemer. Komplexe Algorithmen maschinellen Lernens sind dafür freilich noch nicht unbedingt nötig.

Keine Vorurteile

KI-Werkzeuge binden sie erst in einem *Pre-Peer-Review*-Screening ein, das Manuskript-Texte und Abbildungen auf Vollständigkeit, Formatierung und Lesbarkeit überprüft. Für Letzteres analysiert *Text-Mining*-Software Worthäufigkeiten, Satzlängen und die Komplexität des Vokabulars. Unerfüllte Qualitätsstandards meldet sie unmittelbar an die Autoren zurück.

Tatsächlich kann KI-gestütztes Vor-Screening das Ergebnis menschlicher Begutachtung oft schon anhand der Lesbarkeit voraussagen (*Humanit. Soc. Sci. Commun.*, doi: 10.1057/s41599-020-00703-8). Menschlichen Gutachtern sind derartige Maschinen-Algorithmen also bereits in einem Punkt überlegen: Sie erkennen das Vorurteil, von schlecht formatierten oder holprig präsentierten Ergebnissen auf deren wissenschaftliche Qualität zu schließen.

Die Ambitionen der Software-Ingenieure reichen indes weiter: Wissenschaftliche Qualität soll vorurteilsfrei bewertet und *Peer Review* von Systemfehlern befreit werden.

Wie steinig der Weg dorthin ist, demonstriert beispielsweise das *Statcheck*-Projekt des *Meta-Research Center* der Universität Tübingen (mbnuijten.com/statcheck/). Dessen *Text-Mining*-Werkzeug spürt Statistikfehler in Forschungsartikeln auf, indem es Originaldaten aus PDF- oder HTML-Dateien extrahiert und p-Werte und Freiheitsgrade erneut berechnet.

Laut seiner Entwickler finden sich in der Hälfte von 50.000 derart überprüften Psychologie-Publikationen statistische Unstimmigkeiten, die in einem von acht Fällen die Aussage der Veröffentlichung beeinflusst.

Fatale Fehlalarme

Eine Kontroverse löste das *Statcheck*-Team aber erst aus, als es die angeblichen Statistikschwächen auf der *Whistleblowing*-Plattform *PubPeer* veröffentlichte, ohne betroffenen Autoren die Chance zu geben, ihre Ergebnisse zu verifizieren oder zu kommentieren. Unter ihnen fand sich zu seiner eigenen Überraschung auch Thomas Schmidt, Fachgebietsleiter für Allgemeine Psychologie an der Technischen Universität Kaiserslautern: „Tatsächlich enthalten zwei unserer Veröffentlichungen Tippfehler in fünf von 180 statistischen Tests. Normalerweise wären wir für solch einen Hinweis dankbar. Ärgerlich war aber, dass das Programm in unserem Fall auch noch dreißig Fehlalarme auslöste, obwohl an diesen Tests alles in Ordnung war.“

Schmidt drehte den Spieß um und analysierte seinerseits die Funktionsweise von *Statcheck*: „Das Programm detektiert nur Zeichenketten eines bestimmten Formats und übersieht deshalb jede Statistik, die summarisch, in Textform oder in Tabellen wiedergegeben ist.“ Im oben genannten Datensatz aus 50.000 Psychologie-Publikationen offenbart es somit nur eine Sensitivität von 51,8 Prozent.

„Und wenn *Statcheck* eine inkonsistente Statistik findet“, fährt Schmidt fort, „liegt es nur in 60,4 Prozent der Fälle richtig.“ Denn korrigierte Statistikergebnisse erkennt es nicht. Verletzte statistische Analyse stochastische Annahmen zur Datenverteilung, müssen ermittelte p-Werte etwa durch die *Greenhouse-Geisser*-, *Bonferroni*- oder *Huynh-Feldt*-Methoden angepasst werden. *Statcheck* schlägt dann jedoch Alarm. Schmidt fasst zusammen: „Publikationen, die p-Werte konservativ korrigieren, werden mit einer Warnflagge versehen. Publikationen, die notwendige Korrekturen unterlassen, werden hingegen als konsistent zertifiziert. Ein Programm, das genauso viele falsche Alarmer wie Treffer verursacht und die Hälfte der Statistiktests gar nicht erst erkennt, ist sowohl als Schreibtschilfe wie auch als Forschungs-Tool ungeeignet.“

Die Deutsche Gesellschaft für Psychologie stimmte 2016 zu, sprach sich öffentlich gegen *Statcheck* aus und verlangte die sofortige Löschung aller falsch positiven Anschuldigungen auf *PubPeer*. Bis heute ist das nicht geschehen. Dafür setzen zahlreiche Subskriptions-Journale als auch *Open-Access*-Verlage wie *PsychOpen* die Software in ihrem *Peer Review* ein.

Auch andere *Text-Mining*-Werkzeuge kämpfen mit Misstrauen. *Elsevier* und *Sprin-*

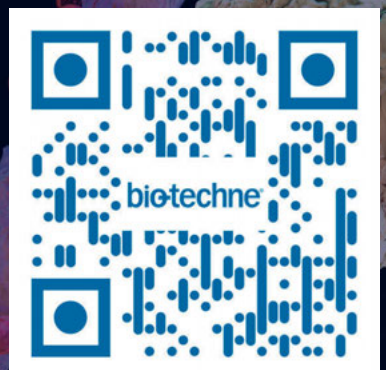
KONSISTENTE ZYTOKINE VON R&D SYSTEMS, ANPASSBAR FÜR IHREN BEDARF

Hochwertige
rekombinante Proteine
vom Hersteller der
ersten kommerziell-
erhältlichen Zytokine

Eigene Herstellung und
sorgfältige Validierung
für Bioaktivität, Reinheit
und Konsistenz
zwischen Lots

HUMAN, MAUS, RATTE
HOHE BIOAKTIVITÄT
BULK UND CUSTOM
VERFÜGBAR

MEHR ERFAHREN

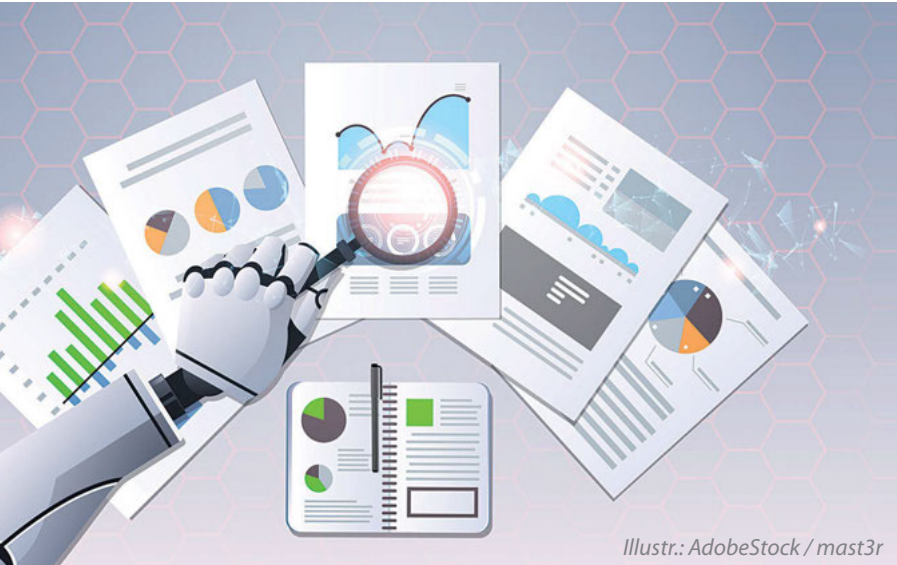


ger-Nature setzen beispielsweise auf StatReviewer (*statreviewer.com*), das Manuskripte zusätzlich auf Probengrößen, Verblindung und erfundene Datenpakete überprüft. *Springer-Natures* Kommunikationsabteilung gab zwar Fehler des KI-Werkzeugs zu. Autoren würden dadurch aber immerhin auf Erklärungs-lücken aufmerksam gemacht.

Doch StatReviewer geht einen Schritt weiter: Zusätzlich zur Statistikanalyse gibt es eine erreichte Gesamtpunktzahl und einen *Peer-Review*-ähnlichen Report aus. Auch der KI-Forschungsassistent Scholarcry (*scholarcry.com*) verdaut Veröffentlichungen und fasst Schlüsselinformationen auf interaktiven Karteikarten zusammen. Dadurch sollen Manuskripte in dreißig Prozent der Zeit bewertet werden können.

Lassen sich Gutachter und Editoren folglich von derartigen Vorzügen verführen, Ent-

scheidungen auf der Basis automatisiert erstellter Berichte zu treffen? Thomas Schmidt bleibt skeptisch: „Gegenwärtig kann kein Algorithmus wissenschaftliche Qualität feststellen. Ein Programm bräuchte dafür eine Art Tiefenverständnis, wie Wissenschaft funktioniert und berichtet wird. Da *Text-Mining*-Software weder kontextsensitiv arbeitet noch semantisch versteht, ist sie überfordert.“



Illustr.: AdobeStock / mast3r

ren. Aus einem Datensatz von 128.781 *Medline*-Artikeln in 159 biomedizinischen Journalen fischten die Kommunikationswissenschaftler Prädikatoren für wohlwollende Beurteilungen von Pharmaprodukten heraus. Ihr Ergebnis überraschte, denn nicht Werbeeinnahmen stimmen demnach Fachzeitschriften großzügiger gegenüber Pharmakonzernen, sondern Nachdruckgebühren als Einnahmequelle sowie die Zugehörigkeit zu großen Verlagen. Letztere veröffentlichen dreimal mehr Artikel von Autoren, die Zuwendungen durch die Pharmaindustrie erhalten.

Viel Verständnis

Allerdings scheint all das nur eine Frage der Zeit zu sein. Laut seinen Programmierern „versteht“ zum Beispiel das dänische KI-Werkzeug UNSILO (*unsilo.ai*) bereits komplexe Sprachelemente wie Präpositionen, Negationen, Attribute sowie Ungewissheiten und erfasst sogar deren semantische und syntaktische Varianten. Das Extraktionswerkzeug sucht in Manuskripttexten nach Schlüssel-

Schon regelmäßig am Start

Kommerzielle Interessenskonflikte analysierte die Arbeitsgruppe um Scott Graham am *Department of Rhetoric and Writing* der *University of Texas* mithilfe maschineller Lernverfah-

vereint auch der *Artificial Intelligence Review Assistant* (AIRA) des *Open-Access*-Herausgebers *Frontiers* alle genannten Funktionalitäten. Und KI-Initiativen wie Meta, eine Analyseplattform biomedizinischer Literatur (*meta.org*), blicken sogar in die Zukunft, indem sie den Entwicklungsverlauf von Forschungsfeldern vorhersagen.

Wie aber empfinden es die Autoren, wenn KI ihre Manuskripte analysiert? Christophe Trefois, Leiter des Support-Teams „Verantwortungsvolle und Reproduzierbare Forschung“ am *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* der Universität Luxemburg, erklärt: „Seit Anfang 2021 setzen wir im Rahmen unserer Bemühungen, Forschungsqualität und Reproduzierbarkeit durch standardisierte Arbeitsabläufe zu steigern, das *Text-Mining*-Werkzeug Sciscore ein, um wissenschaftliche Artikel vor ihrer Einreichung automatisiert zu validieren.“ Es überprüft, ob Manuskripte bestimmte Berichtsstandards erfüllen – konkret etwa hinsichtlich Forschungs-Ressourcen wie Antikörpern, Plasmiden, Zelllinien, Organismen und Studienteilnehmern, aber auch bezüglich Randomisierungen und Verblindungen sowie statistischer Details wie Stichprobengrößen bis hin zur Einhaltung ethischer Standards und der Verfügbarkeit von Originaldaten. Über alles erstellt Sciscore binnen Minuten eine Checkliste. Das erspart Autoren einigle Mühen, denn seit 2020 verlangt unter anderem die Fachzeitschrift *Science*, dass Autoren neben ihrem Manuskript eine ebensolche Transparenz- und Reproduzierbarkeits-Checkliste übermitteln.

Dem Menschen öfter überlegen

Statistische Daten dazu, ob Sciscore die Manuskript-Qualität tatsächlich verbessert, kann Trefois aufgrund der Kürze des Projekts bislang noch nicht vorweisen. Doch seinen ersten Eindruck fasst er zusammen: „Der Großteil unserer Autoren schätzt es, die Genauigkeit ihrer Veröffentlichungen zu verbessern und den Vorgaben von Geldgebern zeitsparend entsprechen zu können. Natürlich gibt es aber auch diejenigen, die es nur skeptisch ausprobieren.“ Dennoch ist Trefois überzeugt: „Letztendlich werden KI-Werkzeuge die Güte wissenschaftlicher Artikel in manchen Bereichen besser evaluieren können als menschliche Gutachter – vor allem wenn es darum geht, ob experimentelle Designs bestimmte Qualitätsstandards erfüllen. Eine Evaluierung der Wissenschaft dahinter ist natürlich eine andere Hausnummer. Den meisten Sinn ergibt für mich ein assistiertes *Peer Review*, in dem KI die Korrektheit und Schlüssigkeit von Manuskripten verifiziert, sodass sich menschliche Gutachter auf den kreativen Teil der Wissenschaft konzentrieren können.“

NEUE SARS-CoV-2 SPIKE-PROTEIN-VARIANTEN

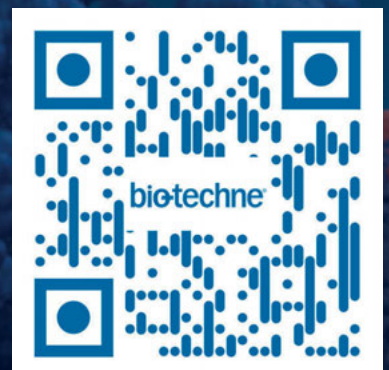
INDISCHE VARIANTE
 B.1.617 SPIKE-
 PROTEIN - JETZT
 VERFÜGBAR!

R&D Systems entwickelt
 neue SARS-CoV-2
 Protein-Mutanten sobald
 sie identifiziert werden

R&D Systems bietet
 eine Auswahl an SARS-
 CoV-2 Proteinen und
 anderen Coronavirus-
 Proteinen mit der
 gleichen erstklassigen
 Qualität wie auch unsere
 anderen rekombinanten
 Proteine.

Hoch-affine Bindung
 an humanes ACE-2 im
 ELISA und in der SPR

PRODUKTE ANZEIGEN



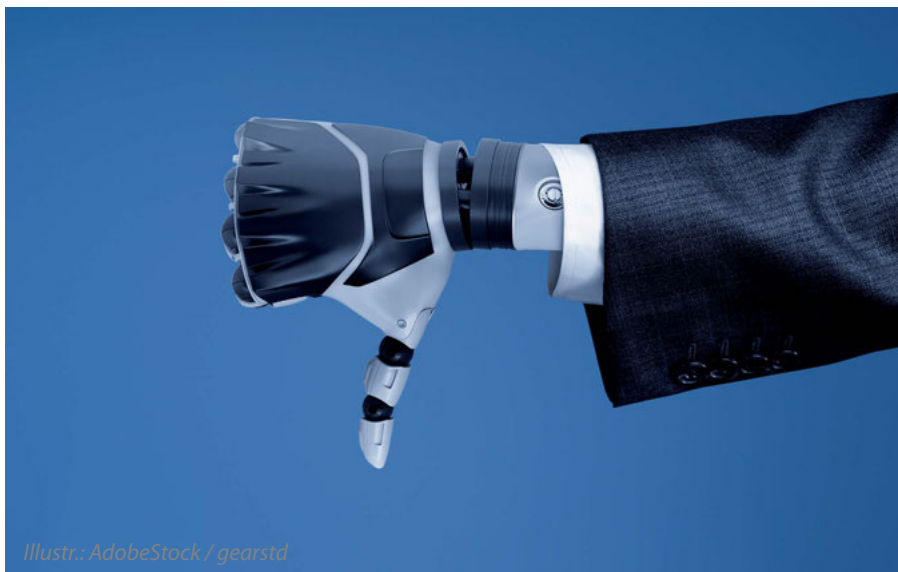
Wissenschafts- und Innovationsforscher Bornmann stimmt zu, dass ein Indikatoren-gestütztes *Informed Peer Review* wahrscheinlich der Königsweg ist: „Das finale Urteil werden aber immer Fachexperten fällen. Ein Computerprogramm mag quantitative Analysen zwar effizienter durchführen können als jeder Mensch. Aber das Potenzial einer Forschungsarbeit kann es nicht erkennen.“ Maschinelle Netzwerke werden notwendige Konzepte für ein qualitatives Verständnis wie Originalität, Relevanz und Signifikanz in absehbarer Zeit wohl nicht widerspiegeln.

Darüber hinaus sind auch neuronale Netzwerke nicht frei von Vorurteilen. Vielleicht verstärken sie diese sogar, da sie Entscheidungen einzig anhand ihrer Trainingsdaten treffen. Stammen Gutachter beispielsweise traditionell aus einkommensstarken Ländern, lernt ein maschineller Algorithmus, vorzugs-

tenzial. Und lernen umgekehrt Autoren, worauf KI Wert legt, ändern sie vielleicht ihren Schreibstil auf Kosten des wissenschaftlichen Inhalts ihrer Manuskripte.

Lieber das System entlasten

Ungeachtet dieser Baustellen bleibt die große Herausforderung der wachsenden Flut an Wissenschaftlern, Journalen und Manuskripten im digitalen Zeitalter. Sind KI-Werkzeuge in Anbetracht all dessen also alternativlos? Der Psychologe Thomas Schmidt verneint: „*Peer Review* würde besser funktionieren, wenn Wissenschaftler nicht die Anzahl ihrer Publikationen maximieren und ihre *Impact*-Faktoren optimieren würden. Letztere sollten abgeschafft und dafür neue Publikationsformate wie etwa die Diskussionsdebatten in *Behavioral Brain Sciences* kultiviert wer-



Illustr.: AdobeStock / gearstd

weise dort nach Expertise zu schauen. Lehnten Gutachter sprachlich holprige Manuskripte ab, findet auch ein neuronales Netzwerk weniger wissenschaftliche Qualität in ihnen. Bevor KI-Werkzeuge also Wissenschaft begutachten können, müssen innewohnende Systemfehler aufgedeckt und aus ihren Trainingsdaten entfernt werden.

Zu viel Verlass auf Algorithmen?

Natürlich dürfen sie ihren menschlichen Entscheidungsträgern indes auch keine neuen Vorurteile vermitteln. Weist ein KI-Werkzeug beispielsweise auf potenzielle Schwachstellen hin, die in der Vergangenheit eine Ablehnung von Manuskripten rechtfertigten, bewertet ein Gutachter diese heute vielleicht anders. Sagen maschinelle Algorithmen wenig Zitations-Erfolg für bestimmte Forschungsergebnisse voraus, sieht vielleicht auch ein Editor wenig Po-

den. Das würde erst den Publikationsdruck und dann die Gutachter-Müdigkeit aus dem System nehmen.“

Bibliometrie-Experte Bornmann sieht das ähnlich: „Anstatt auf KI-Tools zu setzen, sollten Wissenschaftsverlage und Fördergeber das Wissenschaftssystem entlasten, indem sie die Begutachtungstätigkeit mit einem öffentlichen Reputationsgewinn koppeln und Qualität statt Quantität betonen. Lange Publikationslisten in *No-Name*-Zeitschriften sollten nicht zählen.“

So gesehen würden KI-Helfer also eher kontraproduktiv wirken. Weil sie die Manuskriptflut begünstigen, indem sie Erleichterungen beim *Peer Review* bieten – und damit eine Modernisierung des wissenschaftlichen Evaluations- und Belohnungssystems weniger drängend erscheinen lassen.

Henrik Müller

IM CORONA-GESPRÄCH: LEIF ERIK SANDER, BERLIN

„Ich mache mir keine großen Sorgen“

Leif Erik Sander ist Infektiologe an der Berliner Charité. Im Interview berichtet er über die Lage rund um die SARS-CoV-2-Mutanten und verrät, welchen Einfluss sie auf die Impfstrategie haben.



Foto: W. Peitz / Charité

Laborjournal: Das SARS-Coronavirus-2 ist mittlerweile mutiert und tritt nun in unterschiedlichen Varianten auf. Wie hat sich der Erreger seit Beginn der Pandemie verändert?

Leif Erik Sander » Viren mutieren permanent – einige mehr, andere weniger. Im Gegensatz zu anderen Viren haben Coronaviren eigentlich eine *Proof-Reading*-Funktion, die mithilfe von Korrekturzymen dafür sorgt, dass die virale RNA weitestgehend fehlerfrei repliziert. Aber dennoch gibt es immer wieder Ablesefehler, es entstehen neue Virus-Varianten. Das haben Virologen und andere Wissenschaftler schon seit Beginn der Pandemie beobachtet.

Die am häufigsten genannten Mutationen sind zwar an verschiedenen Orten auf der gan-

zen Welt entdeckt worden, betreffen aber vor allem Veränderungen im Spike-Protein. In dieses für die Infektion essenzielle Oberflächenprotein und insbesondere seiner Rezeptor-Bindungsdomäne schleichen sich immer wieder Mutationen an ähnlichen Stellen ein.

Welche SARS-CoV-2-Mutanten zirkulieren derzeit im deutschsprachigen Raum und welche davon sind besorgniserregend?

Sander » Wir unterscheiden bei den Virusvarianten hauptsächlich zwischen zwei Typen: der Fitnessmutante und der Fluchtmutante. Bei der Fitnessmutante führen Mutationen oder auch Deletionen dazu, dass sich die Fitness des Erregers, also zum Beispiel seine Infektiosität, steigert. Das ist bei der erstmals in England beobachteten B.1.1.7-Variante der

Fall. Sie zählt zu den sogenannten *Variants of Concern*, weil sie, und das ist mittlerweile ganz gut bestätigt, höhere Viruslasten verursacht und sich ihr R-Wert steigert – sie ist also ansteckender.

Es tritt aber auch eine andere Gruppe von Mutationen auf, die ebenfalls die Rezeptor-Bindungsdomäne betrifft, aber anscheinend unter einer anderen Konstellation entstanden ist – nämlich wahrscheinlich unter einem Immunselektionsdruck. Diese nennen wir Fluchtmutanten. Das heißt: In kleinen Gegenden, in denen schon ein Großteil der Bevölkerung insbesondere durch neutralisierende Antikörper immun war, haben sich spezielle Mutationen durchgesetzt. Sie führen zu einem Aminosäureaustausch im Spike-Protein und verändern dadurch Epitope, an denen neutralisierende

Antikörper eigentlich binden. Sie sind deshalb nicht unbedingt infektiöser, aber neigen dazu, dem Immunsystem besser entkommen zu können, Stichwort *Immune Escape*.

Sie haben die britische Variante als Fitnessmutation bezeichnet, welche SARS-CoV-2-Varianten gehören dann zu den Fluchtmutanten?

Sander » Ich würde jetzt mal vor allem die beiden Varianten aus Südafrika, B.1.351, und Brasilien, P.1, nennen, aber auch die in New York aufgetretene B.1.526-Variante. Bei der indischen Variante B.1.617 gibt es zwar

»Der Impfschutz bei der südafrikanischen Fluchtmutante ist etwas schwächer.«

auch eine Veränderung in der Position 484 des Spike-Proteins, doch da ist eine andere Aminosäure eingefügt worden. Hier vermutet man eher, dass sie eine Fitnessmutante ist.

Aber alle diese Varianten haben gemein, dass sie am Spike-Protein mutieren?

Sander » Sie mutieren auch an anderen Stellen, aber das sind die Mutationen, von denen man weiß, dass sie Auswirkungen haben. Entweder auf die Infektiosität oder auf *Immune Escape*.

Und die Mutanten unterscheiden sich vor allem in ihrem Infektionsverhalten?

Sander » Diese Frage ist nicht leicht zu beantworten. Wenn sich eine Variante in einer Gegend durchsetzt, wo schon ein hoher Immindruck herrscht, dann muss das gar nicht unbedingt heißen, dass sie ansteckender ist, besser replizieren oder infizieren kann. Sondern einfach nur mehr Wirte findet, weil sie sich schlechter neutralisieren lässt. Bei der britischen und möglicherweise bei der indischen Variante scheint es so zu sein, dass es tatsächlich eine Fitnessvariante ist und damit infektiöser. Das heißt, sie setzt sich gegenüber anderen Linien durch, wie wir es hier in Deutschland mit der B.1.1.7-Variante erlebt haben.

Welchen Vorteil hat sich die britische Variante verschafft?

Sander » Das war extrem schwer herauszufinden. Denn in der Zellkultur oder teilweise auch im Tiermodell konnte man gar nicht so richtig erkennen, weshalb die Mutante besser infiziert. Aber wenn ich die letzten Erkenntnisse richtig interpretiere, scheint die B.1.1.7-Variante erfolgreicher an die Zielzelle andocken zu können. Die Mechanismen der indischen Mutante sind noch unbekannt.

Wie wirksam sind die unterschiedlichen Impfstoffe bei den jeweiligen Mutanten?

Sander » Da gibt es relativ beruhigende Nachrichten. Gestern (06.05.2021) wurde eine große Studie aus Katar veröffentlicht, welche die Wirksamkeit des Biontech/Pfizer-Impfstoffs bei der britischen und südafrikanischen Mutante getestet hat [Anm. d. Red.: N. Engl. J. Med., doi: 10.1056/NEJMc2104974]. Über 300.000 Probanden wurden geimpft und anschließend darauf untersucht, wie gut die Impfung vor Infektionen mit den beiden Varianten schützt. Die Ergebnisse sind deshalb so spannend, weil wir mit der britischen und südafrikanischen Variante Vertreter aus beiden Gruppen abgebildet haben: einmal eine Fitness- und einmal eine Fluchtmutante. Beruhigenderweise zeigt sich, dass das Biontech/Pfizer-Vakzin bei beiden Varianten sehr gut vor Infektionen schützt. Zwar ist der Impfschutz bei der südafrikanischen Fluchtmutante etwas schwächer bezogen auf den Infektionsschutz. Im Bezug auf schwere Verläufe schützt die Impfung aber bei beiden Mutanten nahezu komplett. Und das ist auch das, was wir erwarten würden.

Warum?

Sander » Die Fluchtmutationen beeinträchtigen vor allem die humorale Immunantwort. Die Viren verändern das Spike-Protein, wodurch Antikörper gegebenenfalls weniger gut binden können. Der Zelleintritt kann also nicht mehr so zuverlässig verhindert werden, die Viren werden weniger gut neutralisiert. Wenn man aber nicht nur diesen ersten Infektionsschritt verhindern, sondern wirklich die COVID-19-Erkrankung komplett abräumen

will, und auch vor allem in der Lunge Schäden verhindern möchte, dann muss die zelluläre Immunität durch zum Beispiel T-Zellen einschreiten. Die T-Zell-Antworten werden durch die bekannten Fluchtmutationen aber nicht beeinträchtigt und wirken daher weiterhin gut. Und das bestätigt sich jetzt ein bisschen in den Daten – das ist sehr beruhigend.

Was ist über die anderen Impfstoffe bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Mutanten bekannt?

Sander » Zu der AstraZeneca-Impfung gibt es bislang nur eine ganz kleine Studie

»Man muss weiterhin das Infektionsgeschehen im Auge behalten.«

aus Südafrika, die zu einem weniger guten Ergebnis kommt. Allerdings hat die Studie viele Schwächen. Sie ist sehr, sehr klein und man hat sich nur leichte Fälle angesehen, sodass ich da noch ein bisschen kritisch wäre, die Ergebnisse so zu interpretieren.

Aussagekräftiger ist da die Studie zum Johnson&Johnson-Impfstoff, die auch in Südafrika durchgeführt wurde und eine gute Wirksamkeit zeigt. Und der Johnson&Johnson-Impfstoff als Vektor-Impfung ist dem AstraZeneca-Vakzin ja eigentlich sehr ähnlich.

Die genannten Studien haben vor allem die britische und südafrikanische Variante im Blick. Gibt es schon Hinweise, wie die Impfstoffe auf die indische Variante reagieren?

Sander » Die indische Variante scheint durch Impferen bislang noch sehr gut neutralisiert zu werden. Also ich mache mir wegen Immunfluchtmutationen bei der indischen Variante eigentlich weniger Gedanken. Die Variante, über die sich die meisten Leute sorgen, ist die südafrikanische, zum Teil die brasilianische. Denn die südafrikanische Variante hat eigentlich die schlechtere Konstellation an Mutationen, weil diese eher dafür sorgt, dass das Virus dem Immunsystem entweichen kann. Da sind die eben besprochenen Ergeb-



Beschleunigte
SARS-CoV-2 PCR-Detektion
made in Germany

www.mypols.de (ISO 13485 zertifizierter Hersteller)

Volcano3G® Direct COVID-19 Kit IVD

- CE-IVD validiert für Rachenspülproben (Gurgeln)
- Keine RNA-Extraktion notwendig
- Sehr schnelles PCR-Protokoll (1h) mit Primer & Sonden nach CDC-Design
- Kompatibel mit Standard real-time PCR-Cyclern



nisse aus Katar beruhigend. Klar gibt es vielleicht ein paar mehr leichte Infektionen, das heißt, man muss weiterhin das Infektionsgeschehen im Auge behalten. Aber ich habe jetzt keine Sorge, dass wir wieder auf Null zurückgesetzt werden und die ganzen Geimpften

ne Variante, die komplett den Impfschutz unterläuft, kann ich mir aktuell einfach nicht vorstellen.

Wenn jetzt aber doch eine SARS-CoV-2-Mutante durchkommen würde, bei der die

sis. Das regt bereits existierende Gedächtniszellen an, wodurch sich eine verstärkte, aufgefrischte Immunantwort aufbaut.

Unser aktuelles Stichwort des Monats ist die Antigen-Erbsünde (Seite 32). Die Antigen-Erbsünde beschreibt die Tendenz des menschlichen Organismus, Antikörper nur gegen diejenigen Epitope eines Virus herzustellen, die der ursprüngliche Stamm dieses Virus mit den nachfolgenden verwandten Stämmen gemeinsam hat, selbst wenn diese auch andere hoch-immunogene Epitope tragen. Könnte die Antigen-Erbsünde auch bei SARS-CoV-2 und seinen Mutanten eine Rolle spielen?

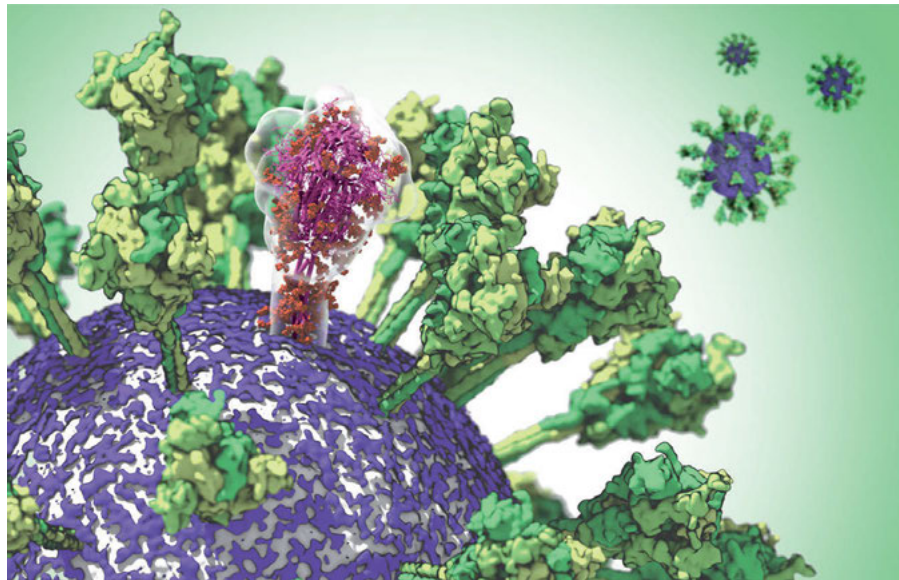
Sander » Es kann durchaus sein, dass in der Immunantwort auf die neuen Varianten sehr viel von der Erstprägung übernommen wird – egal ob nach einer Infektion oder einer monovalenten Impfung. Dadurch kann es passieren, dass sehr viele Antikörper produziert werden, die auf die ursprüngliche Virus-Variante abgerichtet sind, obwohl der Impfstoff angepasst wurde und eigentlich andere Antigene trägt. Allerdings vermute ich erstens nicht, dass die Mutationen überhaupt Probleme machen werden und zweitens lässt sich eine Immunantwort auch noch durch eine optimierte Impfstrategie verbreitern.

»Das gesamte Spike-Protein ist das beste Impf-Antigen.«

Inwiefern?

Sander » Man kann beispielsweise einen Impfstoff designen, der eine Antwort gezielt gegen neue Epitope anregt. Zudem gibt es die Möglichkeit, nicht mit monovalenten Vakzinen zu impfen, sondern mit einem Impfstoff, der gegen verschiedene Virus-Stämme schützt. Das Vakzin ist dann multivalent. Dieses Verfahren ist bei der Grippe-Impfung gang und gäbe. Die Influenza-Impfungen sind entweder tri- oder tetravalent und schützen damit gleich gegen drei oder vier verschiedene Influenza-Stämme. Auch bei anderen Impfungen ist das nicht ungewöhnlich: Zum Beispiel bei der Pneumokokken-Impfung gibt es aktuell eine 13-valente Impfung gegen 13 verschiedene Serotypen.

Man kann sich aber auch auf andere Bestandteile des Virus fokussieren. Wenn man – wie es bei der Antigen-Erbsünde auftreten kann – Probleme mit sogenannten immundominanten Epitopen hat, kann man diese gezielt weglassen und versuchen, andere Antworten, die aber auch schützend sind, zu verstärken.



Mutationen im Spike-Protein von SARS-CoV-2 können sein Infektionsverhalten drastisch verändern. Illustr.: MPI f. Biophysik Frankfurt

gar nicht mehr geschützt wären. Da kann man wirklich beruhigen.

Wie wahrscheinlich ist es, dass bald SARS-CoV-2-Mutanten entstehen, bei denen die derzeitigen Impfstoffe nicht mehr wirken?

Sander » Ich halte es für extrem unwahrscheinlich. Was passieren wird: Die Viren werden sich immer ein bisschen weiter verändern – was wir ja auch bei den hier schon lange zirkulierenden endemischen Coronaviren beobachten.

»In Zukunft sind wir durch die Impfungen gut geschützt.«

Mit diesen vier humanen Coronaviren stecken sich Teile der Bevölkerung alle paar Jahre immer mal wieder an, das verläuft dann wie eine Erkältung. Und so ähnlich, nehme ich an, wird sich das bei SARS-CoV-2 auch verhalten. Wir werden eine Grundimmunität aufbauen.

Dennoch werden die Viren zukünftig Auswege finden, um uns doch noch infizieren zu können. Das wird sich in einem leicht symptomatischen Infekt äußern. Aber es wird keine komplett naive Immunantwort mehr sein, die dann zu so schweren Verläufen führen kann. Ich gehe fest davon aus, dass wir in Zukunft durch die Impfungen gut geschützt sind. Ei-

Impfstoffe nicht mehr gut funktionieren: Wie können und müssten die Vakzine dann angepasst werden?

Sander » Die Impfstoffe werden ja schon angepasst. Bei den Vektor-Impfstoffen ist das etwas komplizierter, weil sie umkloniert werden müssen. Die mRNA-Impfstoffe hingegen sind am besten modulierbar, weil die Hersteller nur die Sequenz verändern müssen, der Rest in ihrer Produktionskette bleibt letzten Endes gleich. Das geht sicher am schnellsten, und die werden jetzt auch schon an die neuen Mutationen angepasst. Die Firmen bauen dafür problematische Mutationen in die mRNA ein und testen das veränderte Vakzin am Menschen. Das Gute daran: Die optimierten Impfstoffe können relativ schnell zugelassen werden – so läuft das auch jedes Jahr bei der Influenza-Impfung. Sie müssen dank eines abgekürzten Verfahrens nicht die volle Zulassung durchlaufen, weil sich im Grunde genommen nicht viel ändert außer der Sequenz.

Vielleicht reicht es aber – und das ist meine Vermutung – mit den jetzt schon verfügbaren Impfstoffen aufzuboostern.

Wie funktioniert das?

Sander » Bei den mRNA-Impfstoffen ist das relativ einfach. Sie verabreichen einfach eine weitere Dosis des bisherigen Impfstoffs, wahrscheinlich reicht hier sogar eine reduzierte Do-

Gibt es denn neben dem Spike-Protein noch weitere SARS-CoV-2-Bestandteile, die für eine Impfung in Frage käme?

Sander » Das Spike-Protein ist sehr groß, aber bisher konzentrieren sich viele Impfstoffansätze auf die Rezeptor-Bindungsdomäne. Wahrscheinlich gibt es außerhalb dieser Domäne weitere protektive Epitope. Vor allem die T-Zell-Antwort richtet sich eher gegen andere Areale, zum Beispiel gegen die S2-Domäne des Spike-Proteins.

Noch ein mögliches Antigen ist das Nucleocapsid. In einer Kooperation mit Forschern der Berliner Charité und Freien Universität haben wir getestet, ob man auch gegen das Nucleocapsid oder andere virale Proteine immunisieren kann. Die Ergebnisse sind zwar noch nicht veröffentlicht und stammen lediglich aus Tierversuchen, aber es kann gut sein, dass die T-Zell-Antwort gegen das Nucleocapsid N eine schützende Wirkung haben könnte. Unsere Daten zeigen einen gewissen Schutz, vielleicht lässt sich dieser Ansatz zukünftig in die Impfstrategie integrieren.

Allerdings bin ich der Meinung, dass das gesamte (Full-Length-)Spike-Protein schon das

beste Impf-Antigen ist. Es ist einfach ein vergleichsweise riesengroßes Protein, das massenhaft Epitope trägt. An die Rezeptor-Bindungsdomäne können sehr viele Antikörper binden und die S2-Domäne hat ebenfalls reichlich T-Epitope und ist zudem auch noch sehr konserviert. Das Virus kann dieses Areal nicht so leicht verändern.

»Dass es so schnell eine Fitnessmutante geben wird, damit hat niemand gerechnet.«

Das Spike-Protein ist also quasi der ideale Ort, um an verschiedenen Stellen immunologisch anzuknüpfen?

Sander » Ja, und es ist richtig, dass man jetzt schon versucht, Backup-Strategien zu entwerfen, falls es aus irgendeinem Grund doch mal Probleme mit dem Spike-Protein geben sollte. Da sind wir gut beraten, wenn wir uns schon mal nach anderen Epitopen umschauchen.

Ihr Fazit also?

Sander » Ich mache mir keine großen Sorgen wegen der Mutationen. Sie wird es geben, und wir sollten sie genau im Auge behalten. Immerhin haben wir mit der B.1.1.7-Variante schon eine Überraschung erlebt: Dass es so schnell eine Fitnessmutante geben wird, die so viel besser infiziert, damit hat niemand gerechnet. Wir müssen die unterschiedlichen, teilweise noch kommenden SARS-CoV-2-Varianten weiter beobachten.

Dafür ist eine gute Überwachung nötig. Wie zufrieden sind Sie mit der Surveillance in Deutschland?

Sander » Das Problem sind die aktuell sehr extrem hohen Fallzahlen, die hoffentlich demnächst wieder fallen. Die Surveillance könnte noch flächendeckender sein und wir könnten auch noch ein bisschen mehr sequenzieren. Allerdings hat Deutschland das bereits ausgebaut und das war sehr wichtig. Mehr geht natürlich immer, aber das war sicherlich der richtige Schritt und das müssen wir genauso weitermachen.

Das Interview führte Juliet Merz (07.05.2021)



Zymo Environ™ Water RNA Kit

Optimized SARS-CoV-2 Wastewater Surveillance



Cat. # R2042

- Enhanced viral enrichment; get 8x more viral RNA
- Pathogen inactivation for safe handling
- PCR inhibitors removed in one spin
- $\geq 6 \mu\text{l}$ elution improved limit of detection

Schützt eure genetische Identität!

VON SALIM SEYFRIED, POTSDAM, UND JEANETTE ERDMANN, LÜBECK

Private Genomanalysen werden immer beliebter. Wer dies bei ausländischen Lifestyle-Unternehmen macht, begibt sich allerdings in eine nicht ungefährliche rechtliche Grauzone. Ein Plädoyer für eine umfassende Regulierung sowie adäquate Information und stärkeres Problembewusstsein – samt dem Rat, solche Untersuchungen immer von Experten begleiten zu lassen.

Es ist ein spektakulärer Fall der US-amerikanischen Kriminalgeschichte: Zwischen 1976 und 1986 begeht ein Serientäter – der „Golden State Killer“ – vermutlich 13 Morde und 45 Vergewaltigungen. Den Fahndern gelingt erst 2018 die Festnahme eines dringend Tatverdächtigen. Ihre Vorgehensweise ist zu dieser Zeit beispiellos: Basierend auf einer genetischen Spur, welche 1980 an einem Tatort im kalifornischen Ventura sichergestellt werden konnte, durchsuchen sie die frei zugängliche und kostenlose Datenbank der Analyse-Plattform *GEDmatch* mit Sitz in Lake Worth, Florida. Dort spüren sie zwar keine direkten DNA-Spuren der verdächtigten Person auf, wohl aber Hinweise auf deren familiäres Umfeld: In *GEDmatch* finden sie das Profil eines Cousins, der die Ermittler schließlich ans Ziel führt.

So wünschenswert dieser und mehr als siebenzig ähnliche Ermittlungserfolge der US-Polizei auch sein mögen, werfen sie jedoch auch grundsätzliche Fragen hinsichtlich des rasant wachsenden Marktes für Lifestyle-Genomanalysen privater Kunden auf. Was bedeutet „genetische Identität“, und wie lässt sich diese schützen? Welche Art von Informationen kann eine Genomanalyse heute oder in der Zukunft bereithalten? Inwiefern sind Familienmitglieder und Verwandte durch private Genomanalysen mitbetroffen?

Wer eine private Genomanalyse plant, muss sich über Chancen und Risiken im Klaren sein. Wer die Angebote in diesem neuen Markt nutzt, muss eine verantwortliche und solidarische Grundhaltung einnehmen.

In der Regel wird *GEDmatch* von Privatpersonen genutzt, die mit ihrem eigenen genetischen

Profil nach Verwandten suchen. Diese Seite gehört damit zum Umfeld einer Reihe von DNA-Test-Firmen – wie etwa dem kalifornischen *23andMe*, dem israelischen *MyHeritage* oder *Ancestry* aus Lehi, Utah. Diese neuen Lifestyle-Unternehmen benötigen nur einen kleinen Tropfen Speichel, um mit molekularbiologischen Verfahren umfangreiche Informationen zur genetischen Identität zu gewinnen.

Von besonderem Interesse sind für viele Kunden insbesondere die Suche nach Verwandten und Vorfahren, die Vorhersage von Krankheitsrisiken sowie auch die Bestimmung der genetischen Herkunft nach regionalen Bevölkerungsgruppen. Man bezeichnet diese Firmen auch als *Direct-to-Consumer*-Unternehmen, da die Ergebnisse direkt an Kunden weitergeleitet werden, ohne dass ein ausgewiesener Experte hinzugezogen wird.

»China möchte für ein Zehntel der männlichen Bevölkerung Genomanalysen durchführen.«

Bei ihren Untersuchungen nutzen diese Firmen den Aufbau des menschlichen Erbgutes, welches bekanntermaßen wie ein großes Mosaik aus unzähligen kleinen Steinchen unterschiedlicher Farbe und vielfältigsten Ursprungs zusammengesetzt ist. Auch wenn es vielen bekannt ist, wollen wir das noch kurz etwas genauer erklären:

Im Zellkern jeder menschlichen Zelle verteilen sich diese Fragmente auf insgesamt 23

Chromosomenpaare, jedes Chromosomenpaar besteht dabei aus einer mütterlichen und einer väterlichen Kopie. Bei der Vererbung auf die Nachkommen spielt der Zufall Schicksal: Wie in einer Lotterie wird die Zusammensetzung und Verteilung der väterlichen und mütterlichen Chromosomenpaare ausgewürfelt.

Mit der Ausnahme eineiiger Zwillinge, die aus derselben befruchteten Eizelle hervorgegangen sind, ist aufgrund dieses Zufalls bei der Vererbung väterlicher und mütterlicher Chromosomen jeder Mensch in seiner individuellen genetischen Zusammensetzung einmalig. Dennoch besteht eine große genetische Ähnlichkeit unter Verwandten. Zwischen einem Kind und jedem seiner beiden Eltern besteht eine hälftige Übereinstimmung, da jeweils eine Hälfte des Erbgutes entweder väterlichen oder mütterlichen Ursprungs ist. Auch Geschwister teilen sich ungefähr die Hälfte aller genomischen Fragmente. Und unter entfernteren Verwandten, wie zwischen Großeltern und Enkelkindern, ist immerhin noch ein Viertel des Erbgutes annähernd identisch. Dies bedeutet letztlich, dass das Genom eines jeden Einzelnen in großen Teilen mit den Genomen seiner Verwandten übereinstimmt. Es existiert quasi ein familiäres „genomisches Kontinuum“.

Bei der Ahnenforschung kann man aufgrund von Übereinstimmungen vieler kleiner Genomfragmente folglich auch weit entfernt verwandte Personen identifizieren. Eine Übereinstimmung von einem Achtel aller Genomfragmente deutet beispielsweise auf eine Verwandtschaft dritten Grades hin.

Die Polizei machte sich bei ihren Ermittlungen vor allem diese Art der Datensuche nach

Familienmitgliedern und Verwandten zunutze. Basierend auf Berechnungen von Wissenschaftlern waren die etwa 1,28 Millionen Genom-Profile der Firma *MyHeritage* (Stand 2018) ausreichend, um mehr als der Hälfte aller heute in den Vereinigten Staaten von Amerika lebenden Bewohner europäischen Ursprungs wenigstens einen Verwandten dritten Grades zuzuordnen. Schätzungen der Forscher gehen davon aus, dass mit einer Verfügbarkeit von Genom-Profilen für rund zwei Prozent der Gesamtbevölkerung etwa neunzig Prozent aller Personen europäischen Ursprungs wenigstens ein Cousin dritten Grades oder nähere Verwandte zugeordnet werden könnte. Somit geht die Entscheidung für eine private Genomanalyse weit über die Eigenverantwortlichkeit des Kunden hinaus und betrifft immer auch dessen Verwandte.

Die entsprechenden Erfolge US-amerikanischer Ermittler haben inzwischen auch die Polizeibehörden anderer Länder auf den Plan gerufen. Gerade teilten chinesische Behörden ihre Pläne mit, für etwa ein Zehntel der männlichen Bevölkerung Chinas Genomanalysen durchführen zu lassen, um damit ihren Traum einer effektiven Kriminalitätsbekämpfung zu erfüllen.

Natürlich beteuern die Anbieter dieser Plattformen immer wieder, dass sie die DNA-Informationen ihrer Kunden nicht an Versicherer, Arbeitgeber oder andere weitergeben. Ebenso erklären sie, dass sie diese nur dann an Strafverfolgungsbehörden herausgeben, wenn sie durch einen Gerichtsbeschluss dazu aufgefordert werden. Dennoch warnte beispielsweise das US-Militär kürzlich in einer Verlautbarung seine Angehörigen vor der Nutzung solcher Genomanalysen. Ausdrücklich wies es darauf hin, dass diese weitgehend unreguliert seien und daher persönliche und genetische Informationen offengelegt werden könnten – letztlich mit direkten Konsequenzen für ihre Tätigkeit beim Militär.

Eine weitere sehr beliebte Option von Genomanalysen sind Vorhersagen von Krankheitsrisiken, die mit molekularbiologischen Untersuchungen aus der Erbsubstanz abgeleitet werden können. Einige der neuen Lifestyle-Unternehmen bieten solche Analysen an und testen etwa das Vorliegen eines erhöhten Risikos, an einer der großen Volkskrankheiten zu erkranken. Mit dem ermittelten individuellen Ergebnis kann ein Kunde dann planen, gegebenenfalls seinen persönlichen Lebensstil anzupassen.

Worauf basieren diese Untersuchungen und welche Konsequenzen können solche Informationen für Kunden, aber auch für deren Familienmitglieder haben? Überraschenderweise zeigte das Humangenomprojekt, dass selbst Menschen aus unterschiedlichen Erdteilen ein zu etwa 99 Prozent identisches Erbgut besitzen. Somit basieren die genetischen Unterschiede zwischen zwei Menschen und auch die unterschiedlichen Krankheitsrisiken auf einigen „wenigen“ Unterschieden im gesamten Erbgut. Schätzungen gehen davon aus, dass die rund drei Milliarden Buchstaben des menschlichen Erbgutes nur wenige Millionen Unterschiede aufweisen. Somit unterscheidet sich das Erbgut maximal etwa alle hundert Buchstaben. Dies ist so, als wären in diesem gesamten Text zehn Buchstaben vertauscht.

Der übliche Datensatz für eine genetische Analyse der Firma *23andMe* oder anderen umfasst circa 500.000 „Marker“, die über das gesamte Genom verteilt liegen. Als „Marker“ bezeichnet man Unterschiede in der Buchstabenfolge, die versprengt innerhalb von identischen Regionen des Erbgutes vorliegen. Die Vorhersagen von Risiko-Wahrscheinlichkeiten für bestimmte Erkrankungen beruhen nun vor

INTEGRA

HOLEN SIE SICH DIE PREISWERTESTE 96-KANAL-PIPETETTE IN IHR LABOR



MINI 96 Tragbare elektronische 96-Kanal-Pipette

Befüllt 96- und 384-Well-Platten (ganz oder partiell) schneller und präziser als herkömmliche Handpipetten. Wegen ihrer geringen Größe lässt sie sich problemlos überall im Labor einsetzen und dies zum weltweit günstigsten Preis!



0.5–12.5 µl

5–125 µl

10–300 µl

50–1250 µl

www.integra-biosciences.com

allem auf einer Korrelation von bestimmten Buchstaben – oder eben „Markern“ –, die man bereits in Verbindung mit Erkrankungen beschrieben hat. Wichtig ist dabei auch, mit welcher Häufigkeit ein bestimmter Buchstabe in der gesamten Bevölkerung auftritt. Ist ein bestimmter Buchstabe sehr häufig zu finden – beispielsweise in 95 Prozent der Bevölkerung –, dann ist seine statistische Voraussagekraft für das Krankheitsrisiko nur sehr gering. Schließlich tragen dann viele Menschen, Erkrankte wie Gesunde, diese häufige Variante des Markers.

Viel genauer und somit von höherer Wahrscheinlichkeit sind Risiko-Vorhersagen, die entweder auf vielen häufigen oder seltenen Markern basieren. Dies kann man durch statistische Verfahren erreichen, bei denen die Zahl der Datenpunkte verdichtet wird, sodass am Ende das genetische Netz sehr viel dichter gewebt ist und mehr als 25 Millionen Marker enthält. Durch dieses statistische Verfahren, das die Fachleute Imputation nennen, kann man zunehmend mit großer Wahrscheinlichkeit auch seltene genetische Varianten einer Person vorhersagen.

Solche seltenen DNA-Veränderungen tragen häufig stark zu Erkrankungen bei. Das bedeutet, dass man durch diese Analysen in höchstem Maße krankheitsrelevante Informationen erhalten kann. Sie können in einem stärkeren Ausmaß das Leben beeinflussen, als man sich dies beim Versenden der Speichelprobe vorgestellt hat. In Deutschland unterliegen diese genetischen Tests deshalb auch dem Gendiagnostikgesetz und sind prinzipiell ohne genetische Beratung durch einen ausgewiesenen Experten verboten.

Untersuchungen des menschlichen Genoms haben daher ein Potenzial, das weit über die einfachen genealogischen Anwendungen einiger Firmen hinausgeht. Wer wir sind, welches genetische Schicksal in uns ruht, welche Krankheiten wir möglicherweise im Laufe unseres Lebens erleiden werden, wie unser Gehirn die Welt um uns herum wahrnimmt und wie wir uns verhalten – dies alles liegt zu einem Teil in unserem Genom verschlüsselt. Unser Genom hat somit eine schicksalhafte Bedeutung für unser Leben. Von daher ist fast nichts so persönlich und schützenswert wie diese genetische Identität, die unser Leben

und das unserer näheren Familienangehörigen so unmittelbar betrifft.

Welche rechtlichen Verordnungen und Gesetze schützen daher die Kunden solcher Lifestyle-Unternehmen in Deutschland? Während klinische Genom-Untersuchungen und medizinische Studien durch das deutsche Gendiagnostikgesetz geregelt sind, besteht für Lifestyle-Anwendungen ein dringender Handlungsbedarf. Richtungsweisend für Unternehmen wie *23andMe* ist nicht das Gendiagnostikgesetz, sondern ausschließlich die EU-Verordnung 2016/679 zum freien Datenverkehr. Diese Verordnung zielt auf die umfassende Datensicherheit von Kundendaten unabhängig von deren Staatsangehörigkeit oder Aufenthaltsort. Entsprechend dieser Verordnung wird geregelt, dass Kundendaten durch Unternehmen zu schützen sind und dass Vorkehrungen gegen eine Weitergabe dieser Daten an Dritte getroffen werden müssen.

»Ein Datenleck in genomischen Informationen würde auch zukünftige Generationen betreffen.«

Diese Verordnung wird den besonderen Herausforderungen der Handhabung genomischer Informationen allerdings nur sehr unzureichend gerecht, da die Regelungen zum Umgang mit Genomanalysen entsprechend dem Gendiagnostikgesetz darin nicht gewürdigt werden. Zweck des Gendiagnostikgesetzes ist die Bestimmung der Verwendung genetischer Proben und Daten inklusive der Verhinderung einer Benachteiligung aufgrund genetischer Eigenschaften. Der Gesetzgeber würdigt hierin die Sicherung genetischer Daten als Schutz der Menschenwürde und des Rechtes des Menschen auf informationelle Selbstbestimmung. Klinische Genomanalysen erfordern die „informierte Zustimmung“ (*informed consent*) von Patientinnen und Patienten oder Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern wie auch die zustimmenden Voten lokaler Ethikkommissionen. Im Gegensatz dazu bewegen sich deutsche Kunden ausländischer DNA-Analyse-Unternehmen in einer rechtlichen Grauzone.

Weshalb ist ein Schutz des Einzelnen im Rahmen des deutschen Gendiagnostikgesetzes sinnvoll, und welche Gefahren drohen Kunden, die dieses Gesetz mit ausländischen Anbietern umgehen? Schätzungen gehen davon aus, dass jedes menschliche Genom zwischen 100 bis 150 Genmutationen enthält, von denen einige mit Krankheiten in Verbindung gebracht werden. Bei solchen Genmutationen liegt dann nicht mehr nur eine mögliche Risi-

ko-Wahrscheinlichkeit vor. Solche Mutationen ermöglichen eindeutige Vorhersagen, bereits unerkannt an einer Krankheit zu leiden beziehungsweise zu einem späteren Zeitpunkt Krankheitssymptome zu entwickeln. Was das Wissen um eine solche Diagnose im Zweifelsfall bedeutet, können Privatpersonen im Vorfeld oft gar nicht ermessen. Wie bereits erwähnt, bedarf in Deutschland diese Art der Untersuchung daher einer ausführlichen fachkundigen humangenetischen Vorbesprechung – sowie gegebenenfalls genetischen und medizinischen Beratungen basierend auf den konkreten Untersuchungsergebnissen.

Bleibt die Frage: Wo kann es ohne adäquate Regelungen hingehen? Eine nicht abwegige Dystopie für einen sorglosen Umgang mit persönlichen genomischen Daten ist die Möglichkeit eines „genetischen Hackens“ – mit Konsequenzen für die Betroffenen und deren Familien, die weit über die Folgen eines digitalen Hackens hinausgehen. Von einem Datenleck genomischer Informationen wären überdies auch zukünftige Generationen betroffen, die in einer Zeit leben werden, deren molekularbiologisches und diagnostisches Wissen wir heutzutage noch gar nicht erraten können.

Dass dies keine allzu ferne Zukunftsmusik ist, zeigte sich Ende Juli 2020. Eine unübersichtliche Sicherheitslage veranlasste die Betreiber der Analyse-Plattform *GEDmatch*, diese wegen Bedenken zur Datensicherheit ihrer Nutzer und möglicher Sicherheitslücken zu schließen. Hacker hatten einige Kunden der israelischen Firma *MyHeritage*, die zudem auch ein Kundenprofil bei *GEDmatch* nutzen, mit einer Phishing-E-Mail dazu gebracht, ihre Zugangs-Passwörter preiszugeben. Das Datenleck bei *GEDmatch* zeigt eindrücklich, wie schnell sensitive Genom-Informationen in falsche Hände geraten können.

Aus all diesen Gründen darf es keine leichtfertigen und schlecht informierten Entscheidungen für Lifestyle-Genomanalysen geben. So reizvoll diese Analysen auch erscheinen mögen, können sie schlimmstenfalls zu einem unwiederbringlichen Verlust der genetischen Identität ganzer Familien führen. Darüber hinaus können Genomanalysen unerwartete und schicksalhafte Informationen produzieren – beispielsweise die Vorhersage einer möglicherweise familiären genetischen Erkrankung –, die das Recht des Einzelnen oder von Familienmitgliedern auf informationelle Selbstbestimmung verletzen.

Wir plädieren daher für eine sehr bewusste Grundhaltung zum Schutz der eigenen sowie der familiären genetischen Identität. Dieses in allerhöchstem Maße schützenswerte Grundgut unserer Existenz verlangt von uns allen einen entsprechend umsichtigen und sorgsamen Umgang.

Salim Seyfried leitet die Abteilung Zoophysiologie an der Universität Potsdam.

Jeanette Erdmann leitet das Institut für Kardiogenetik an der Universität Lübeck.



Erlebnisse einer TA

Backe, backe Kuchen

Als die Laborwelt noch übersichtlich war, gab es Diplomanden, Doktoranden und Geburtstagskuchen. Heute gibt es Bachelor, Master, Doktoranden und Leute, die verschiedene Module absolvieren.

Entsprechend hat sich auch die Artenvielfalt der mitgebrachten Kuchen vergrößert. Früher brauchte man sich die Geburtstage der Kollegen nicht zu merken, sondern ging einfach an Kuchentagen zum Wandkalender, schaute nach, gratulierte der oder dem Betreffenden und tat dabei, als hätte man es die ganze Zeit schon gewusst.

Heute jedoch gibt es neben dem Geburtstagskuchen allerdings auch die:

- » „Ich-bin-neu-in-der-Arbeitsgruppe“-Kuchen,
- » „Ich-habe-meine-schriftliche-Arbeit-abgegeben“-Kuchen,
- » „Danke-für-das-Praktikum“-Kuchen.

Als ob das alleine nicht schon verwirrend genug wäre, liegt heute ein Zettel neben der Kuchenplatte: „Von Frida“.

Was erstaunlich ist, hat es doch in unserer Arbeitsgruppe noch nie eine Frida gegeben.

Später am Tag stellt sich heraus: Es handelt sich um den Hund eines unserer Bioinformatiker. Ein Hundekuchen also. Ob Frida den selbst gebacken hat?

Frauenkuchen, Männerkuchen

Die neueste Erfindung jedoch ist der „Schlechtes-Gewissen“-Kuchen. Spontan kreierte von einer Doktorandin, die einem Masterstudenten, der versehentlich mit seinem Ellbogen den Notstrom-Knopf gedrückt hatte, weismachte, dass derjenige, dem das passiert, einen Kuchen backen müsse. Da sein Kuchen letztlich wirklich lecker war, hat ihn während seiner ge-

samten Masterarbeit niemand über die kleine Flunkerei aufgeklärt.

Neulich hatten wir gar einen Doppelgeburtstag – eine Doktorandin und ein Doktorand.

Meine Kollegin und ich hatten beide Zeit und Lust zu backen. Und damit keine Unklarheiten aufkamen, einigten wir uns vorab: Meine Kollegin würde einen Frauenkuchen und ich einen Männerkuchen backen. Im Sinne der Gender-Neutralität hätten wir wohl eher zwei völlig gleichwertige Geburtstagsmensch*Innen-Kuchen oder so backen müssen – aber sei´s drum.

Mein Problem war ein anderes. Was ist ein Männerkuchen? Was zeichnet den aus? Sollte ich eine Motiv-Torte in Busenform backen? Doppel-D in essbare Spitze gekleidet? Nee, darauf hatte ich nun doch keine Lust. Ein bisschen seriöser sollte es schon sein. Im Internet fand ich schließlich ein Rezept, das dann tatsächlich den Geschmack meines Kollegen traf: Ein Kaffee-Whisky-Kuchen.

Gehaltvoll kommt an

Diesen stellte ich am nächsten Morgen neben den Frauenkuchen in die Küche – und schon drei Stunden später hatte ich vier Kommentare auf der analogen Bewertungsplattform. Die Kollegen äußerten sich erst wohlwollend zu dem tollen Kaffeegeschmack, anschließend kommentierten sie den – zugegeben – nicht unerheblichen Alkoholgehalt meines Kuchens. Nach Rezept hatte ich den gebackenen Kuchen mit 70 ml Whisky getränkt und somit offenbar einen „Don't-eat-and-drive“-Kuchen geschaffen.

Der Frauenkuchen war übrigens ein alkoholfreier, glasierter Zitronenkuchen.

Maike Ruprecht

LOOKING AT INTERACTIONS



BioNavis MP-SPR

The first choice for:

- Virus, nanoparticle and EV binding
- Cellular uptake of viruses and nanoparticles
- Molecular binding kinetics
- Layer characterisations



FIND OUT
MORE ON
lai.cenibra.de/

CENiBRA
life science solutions

Cenibra GmbH
Münsterstraße 2
D-49565 Bramsche

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



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (39)

Die medizinische Habilitation: Vom professoralen Herrschaftsinstrument zum Jodeldiplom für Chefärzte

Die medizinische Habilitation ist eine große Zeit- und Ressourcenverschwendung. Und noch schlimmer: Sie gaukelt wissenschaftlichen Professionalismus vor, wo keiner ist.

Vor nun bald zwanzig Jahren saß ich gemeinsam mit fünf anderen Leidensgenossen im Vorraum eines Hörsaals der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München. Drinnen tagte der hohe Fakultätsrat. Es galt für uns, die letzte Hürde zur Erlangung der Habilitation zu überwinden: Ein freier Vortrag ohne Hilfsmittel zu einem Thema, das nicht Gegenstand unserer Habilitationsschrift war.

Unmittelbar vor mir war ein gestandener Neurochirurg dran. Als solcher war er gewohnt, unter einem Mikroskop Aneurysmen an der Hirnbasis via Clipping abzuklemmen. Er tat

dies routiniert, Leben oder Tod seiner Patienten lagen dabei in seinen Händen. Jetzt aber war er kaltschweißig, trotz Vorab-Einnahme eines Betablockers. Kurz bevor er an der Reihe war, wollte er sich aus dem Staub machen. Er sei zu aufgeregt, er könne weder klar denken noch sprechen. Es gelang mir, ihn in letzter Minute durch gutes Zureden von seiner Flucht abzubringen. Wankend bewegte er sich in den Hörsaal...

Habilitanden wurden damals regelmäßig Opfer im Grabenkrieg der Ordinarien. Ihre Scharmützel trugen die Professoren mit harten Bandagen aus. Der Abschluss eines Habilitanden des Konkurrenten konnte einen Stellungs-vorteil bringen – oder versprach einfach nur süße Rache für eine andernorts durch ebendiesen Konkurrenten erlittene Schmach. Doch meist wurde dann in der nächsten Sitzung mit gleicher Münze heimgezahlt, und ein weiterer Habilitand geriet so ins Sperrfeuer. Wir Habilitanden waren damit Spielbälle in der ganz normalen Konkurrenz der Professoren der Fakultät.

Der für mein Fach zuständige Ordinarius beruhigte mich in den Wochen vor meinem Vortrag damit, dass er nur noch mit dem Dekan Tennis spielen müsse – und dabei verlieren. Dann bräuchte ich mir keine Sorgen machen. Und tatsächlich ließ er den Dekan gewinnen – und seither besitze ich die Venia Legendi.

Wie recht hatte doch Ernst-Ludwig Winnacker, ehemals Präsident der DFG, als er die Habilitation im Jahr 2006 als „spätmittelalterliche Errungenschaft“ sowie als „Herrschaftsinstrument altgedienter Professoren“ bezeichnete. Der Vortrag vor der hohen Fakultät war somit ein letztes Initiationsritual vor dem Eintritt in den Club derer, die auf eine Berufung zum Professor hoffen dürfen.

Heute bin auch ich gewähltes Mitglied einer solchen Fakultät und urteile über Vorträge von Habilitanden. Vermutlich sind diese immer noch sehr aufgeregt, denn auf unerklärliche Weise hat das ganze Verfahren nach wie vor eine bedeutungsschwere akademische Aura. Außerdem wird man ja nochmals „geprüft“ – und das in einem Alter, in dem man normalerweise anderen Noten erteilt.

Von den Auseinandersetzungen der Ordinarien und dem dabei fließenden Habilitandenblut ist heute aber rein gar nichts übrig geblieben. Die Habilitanden benutzen Powerpoint und werden für ihre Vorträge gelobt, woraufhin allenfalls noch ein oder zwei artige Fragen folgen. Dann wird gratuliert.

»Wenn der Titelerwerb zum Ziel der Forschung wird, geht es kaum mehr um Erkenntnisgewinn.«

Dabei ist es ziemlich egal, welche Qualität der Vortrag und die darin dargebotene Wissenschaft hatten. Entsprechend sitzt der Narr dann häufiger dabei und hat den Blick freudlos nach unten gerichtet. Immer wieder wird er dort nämlich Zeuge irrgeliteter Studiendesigns, offenen Missbrauchs von Statistik, überinterpretierter Ergebnisse sowie meist vollständig fehlender Hinweise auf die Limitationen der vorgestellten Studien. Viele der Vorträge würde man Studenten nicht mal in einem ordentlichen *Lab Meeting* durchgehen lassen. Und das wissenschaftliche Niveau der Verteidigungen von Dissertationen ist in derselben Fakultät im Mittel deutlich höher.

Hat man sich erst einmal auf den Weg zur Habilitation gemacht, ist es nur eine Frage der Zeit, bis man den Titel „Privatdozent“ auf der Visitenkarte hat. Keiner fällt durch, man muss (in Berlin) mindestens elf Originalartikel als Erst- oder Letztautor geschrieben haben, dazu Pflichtlehre absolviert und ein bisschen Didaktik geschnuppert haben. Dann lässt man das Ganze in eine schwarze Kladde binden. Davon kriegt die Familie ein Exemplar, ein paar kommen in den Bücherschrank – und der Rest wird in einem Karton gelagert, den man irgendwann entsorgen wird.

Versucht man ausländischen Kollegen klarzumachen, worum es sich bei der „Habil“ handelt, wird man meist nicht verstanden und ungläubig belächelt. Manch ein Habilitand führt den Titel „Privatdozent (PD)“ im internationalen Lebenslauf daher gleich als „Ph.D.“ Hat zwar



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.

nichts miteinander zu tun, klingt aber gut und erzeugt keine Rückfragen.

Die Habilitation wird seit Jahrzehnten aus all den genannten Gründen als spätmittelalterlicher akademischer Zopf kritisiert, den man abschneiden müsse. Die damalige SPD-Wissenschaftsministerin Edelgard Buhman versuchte dies im Jahr 2002 sogar in der Tat. Allerdings wollte sie den Teufel „Habilitation“ mit dem Beelzebub „Juniorprofessur“ austreiben. Jetzt habilitieren bei uns die Juniorprofessoren! Das Projekt ist bekanntermaßen gescheitert.

Für die Medizin kann man auch ganz einfach sagen, warum: Zum einen natürlich, weil Ärzte als Juniorprofessoren sehr viel weniger verdienen als im normalen Ärztetarif. Zum anderen – und vermutlich noch wichtiger – weil Habilitierte auf dem Arbeitsmarkt der Chefärzte in nicht-universitären Krankenhäusern einen großen Konkurrenzvorteil haben. Wenn sie dann nach der Habil fünf Jahre durchgehalten und noch ein paar Artikel veröffentlicht haben, kriegen sie schließlich eine außerplanmäßige (apl.) Professur verliehen. Das bringt dem Krankenhausträger Nimbus und zusätzliche Patienten – und dem Chefarzt ein deutlich höheres Gehalt.

Ist das Ganze also lediglich harmlose akademische Folklore und skurrile Brauchtumpflege? Ich denke: Nein! Es handelt sich vielmehr um Zeit- und Ressourcenverschwendung großen Stils – und gaukelt wissenschaftlichen Professionalismus vor, wo oftmals keiner ist.

Viele Habilitanden forschen nämlich, um zu habilitieren. Das klingt zwar harmlos, ist es aber nicht. Denn wenn der Titelerwerb zum primären Ziel der Forschung wird, geht es nicht mehr vorrangig um Erkenntnisgewinn. Dann ist es egal, ob eine klinische Studie zu wenig Patienten untersucht, um relevante Aussagen zu generieren. Denn irgendein Paper wird daraus schon zu zimmern sein – genauso wie aus einer x-beliebigen tierexperimentellen Studie.

Folglich werden hier nicht nur Ressourcen verbraten, sondern auch potenziell Patienten in Studien rekrutiert, deren Ergebnisse niemanden weiterbringen. Oder Tiere für Experimente verbraucht, deren Resultate nicht reproduzierbar sind – und die im Zweifelsfall auch gar nicht der Mühe wert sind, repliziert zu werden. Dazu sitzen wir uns den Hintern platt in den zugehörigen Kommissionssitzungen. Die Habilitanden wiederum füllen Formulare aus und schreiben dicke Bücher, die keiner liest. Gutachter verfassen über diese

Bücher Gutachten, die ebenfalls keiner liest – denn sie empfehlen ohnehin die Annahme.

In den Strudel solcher Habilitationsforschung geraten dann auch häufig mäßig gut angeleitete medizinische Doktoranden, die ihrerseits häufig nur für einen Titelerwerb forschen, nämlich den „Dr. med.“. Dies ist ein nicht minder problematisches Unterfangen, das sich der Narr bei Gelegenheit einmal separat vornehmen wird.

Natürlich gibt es hin und wieder auch ganz tolle Habilitationen. Aber wenn sie auf solider und relevanter Wissenschaft beruhen, bringt der Titel keinen Zusatzwert. Die Ergebnisse der Arbeit stehen für sich! Habilitationsschrift und Urkunde hingegen tragen zum darin erarbeiteten Erkenntnisgewinn rein gar nichts bei. Und zum Professor kann man auch mit „Habilitation-äquivalenter Leistung“ berufen werden – also mit einem ordentlichen wissenschaftlichen Œuvre sowie Lehrerfahrung.

Wofür braucht es also die Habilitation? Um es mit Loriots Frau Hoppenstedt zu sagen: „Da hab'ich was in der Hand. Da hab'ich was Eigenes. Da hab ich mein Jodeldiplom.“

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



Schützt, was wichtig ist.

LIEBHERR

HealthCare-Scientific

Von der offen gelassenen Tür bis zum Stromausfall – die Lagerung empfindlicher Substanzen kennt viele Risiken. Unsere Kühl- und Gefriergeräte sind bestens dagegen gerüstet und damit perfekt für den Einsatz in Laboren geeignet. Innovative Technologien ermöglichen eine maxi-male Temperaturkonstanz bei minimalem Energieverbrauch. Und während die integrierten Alarmsysteme für eine optimale Betriebssicherheit sorgen, haben Sie mit SmartMonitoring alle Daten im Blick. Wo auch immer Sie gerade sind.

Für mehr Informationen
QR-Code scannen.

home.liebherr.com/vaccinestorage



Corona-Club

» Mehr als 383.500 Genomsequenzen von SARS-CoV-2 haben **Stefanie Weber** und **Walter Doerfler** aus der Virologie der **Universität Erlangen-Nürnberg** samt drei weiteren Koautoren analysiert, um den zeitlichen Verlauf des Auftretens viraler Varianten während der Pandemie in zehn Ländern zu kartieren. Rund 180 Mutationen identifizierten sie dabei. Auch wenn das Auftreten einiger dieser Varianten zuletzt wieder abnahm, stieg die Zahl anderer Mutanten wegen der weltweit aktiven Virus-Replikation trotz Lockdowns und Impfkampagnen deutlich an. „Es ist zu befürchten, dass die hohe Effizienz der Mutagenese langfristig erhebliche Probleme für die Therapie und die Impfprogramme gegen das Virus generieren könnte“, wird Doerfler zitiert. „Wahrscheinlich wird SARS-CoV-2 für längere Zeit ein gefährlicher Begleiter für uns bleiben.“ Doch auch ein zweites Szenario sei denkbar: Im Laufe einer extremen Mutationsbildung könne sich das System erschöpfen und das Virus die Fähigkeit zur Vermehrung verlieren. Allerdings böte SARS-CoV-2 dafür bisher keine Hinweise. (EMBO Mol. Med.: e14062)

-RN-

» Viren sind nur erfolgreich, wenn sie die Immunabwehr entscheidend sabotieren können. Laut **Konstantin Sparrer** von der Molekularen Virologie der **Universität Ulm** verfügt gerade SARS-CoV-2 über ein „ganzes Bataillon an Proteinen, dessen Auftrag darin besteht, anti-virale Signalwege zu blockieren“. Dies ist ein Fazit seiner systematischen Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen SARS-CoV-2-Proteinen und dem angeborenen Immunsystem, an der auch Forschende aus München, Tübingen und Bonn teilnahmen. Dabei zeigten die In-vitro-Studien der drei Erstautoren **Manuel Hayn**, **Maximilian Hirschenberger** und **Lennart Koepke**, dass das Virus die Signalwege von Typ-II- und Typ-III-Interferonen jedoch nur schwach hemmen kann. Folglich könnte die Gabe geringer Konzentrationen der beiden Cytokine durchaus gut gegen SARS-CoV-2 wirken. Bislang setzten klinische Studien zur Bekämpfung von SARS-CoV-2 vorrangig auf Interferone vom Typ I. (Cell Rep.: doi: 10.1016/j.celrep.2021.109126)

-RN-

Göttingen

Ein völlig neuer Enzym-Schalter

Ein Team unter der Leitung des Enzymologen **Kai Tittmann** von der Universität Göttingen suchte eigentlich nach pharmakologischen Zielproteinen im Gonorrhoe-Erreger *Neisseria gonorrhoeae*. Was es tatsächlich in der bakteriellen Transaldolase fand, war ein völlig neuer „An-und-Aus“-Schalter für Enzyme (Nature, doi: 10.1038/s41586-021-03513-3). Folglich wieder mal ein Beispiel für „etwas gesucht, was anderes entdeckt“.

Konkret handelt es sich um einen Redox-Schalter, bei dem das „Hin und Her“ zwischen Oxidation und Reduktion über eine kovalente Querverbindung zwischen einem Cystein, einem überbrückenden Sauerstoffatom und einem Lysin bewerkstelligt wird. Auf diese Weise fungiert diese sogenannte NOS-Brücke als allosterischer Regulator des Enzyms.

Röntgenstrukturanalysen der Transaldolase im oxidierten und reduzierten Zustand of-

fenbarten den Göttingern einen sogenannten „Loaded-Spring“-Mechanismus. Dieser sorgt für eine strukturelle Entspannung bei Redox-Aktivierung, die sich von dem Schalter an der Proteinoberfläche zur aktiven Stelle im Proteininneren fortpflanzt. Die Relaxation wiederum bewirkt eine Rekonfiguration der Aminosäurereste im katalytischen Zentrum, wodurch die enzymatische Aktivität um mehrere Größenordnungen gesteigert wird.

Um ein experimentelles Artefakt auszuschließen, bestätigten Erstautorin **Marie Wensien** und Co. die überraschende Entdeckung in mehreren Wiederholungen. Noch größer wurde die Freude indes, als sie solche NOS-Brücken in der *Protein Data Bank* in weiteren verschiedenen Proteinfamilien vom Bakterium bis zum Menschen aufspürten – und dort oftmals in deren katalytischen oder regulatorischen Zentren.

-RN-

Jena / Mainz

Wie das Genom eines Symbionten zerbröckelt

Seit mehr als 68 Millionen Jahren produzieren symbiotische Bakterien der Spezies *Streptomyces philanthi* Antibiotika für den Europäischen Bienenwolf *Philanthus triangulum*, der mit ihnen wiederum seinen Nachwuchs vor Infektionen schützt. Doch trotz dieser langen mutualistischen Symbiose scheint sich

Boden-Bruthöhlen ablegen, geben sie auch ihre „Bakterien-Gäste“ über die Antennen mit in die Brutzellen ab. Dort integriert die sich entwickelnde Wespenlarve die Bakterien später in ihren Kokon, wo sie mindestens neun verschiedene Antibiotika (Streptochlorin und acht Piepicidine) produzieren – und die Larven damit gegen schädliche Pilze und Bakterien schützen.

Wie die Analyse des Teams um Seniorautor **Martin Kaltenpoth** zeigt, besitzt der Wespen-Symbiont zwar ein großes lineares Chromosom von 7,3 Mb, allerdings finden sich darin *Frameshift*-Mutationen in mehr als einem Drittel seiner proteincodierenden Gene. Ein derart hoher Anteil an Pseudogenisierung weist gemeinhin auf eine beginnende Genom-Erosion hin. Die meisten dieser Mutationen betrafen akzessorische Gene, Regulatoren und Transporter, aber auch einige zentrale Stoffwechselwege – weswegen die Bakterien etwa Biotin, Prolin oder Arginin nicht mehr selbst synthetisieren können. Umgekehrt zeigten Erstautor **Taras Nechitaylo et al.** mit differenziellen Expressionsanalysen, dass *S. philanthi* in den Antennendrüsen eine Reihe von Genen für die Antibiotika-Synthese, die Aufnahme von wirtseigenen Nährstoffen sowie den Stoffwechsel von Antibiotika-Bausteinen überexprimiert.

Offenbar hat die Genom-Erosion von *S. philanthi* damit dafür gesorgt, dass das Bienenwolf-Weibchen über die Zufuhr der nunmehr essentiellen Baustoffe die Antibiotika-Produktion seiner Symbionten je nach Bedarf regulieren kann.

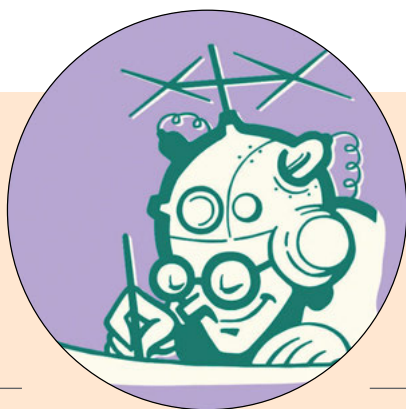
-RN-



Hält sich Bakterien in den Fühlern: Bienenwolf
Foto: MPI chem. Ökol. / M. Kaltenpoth

das Genom des Bakteriums erst seit kurzem immer stärker zugunsten der reinen Antibiotika-Produktion zu reduzieren. Die entsprechende Genom-Erosion beschreibt ein Team vom Jenaer Max-Planck-Institut für chemische Ökologie, der Universität Mainz und weiteren Partnern frisch in *P.N.A.S.* (doi: 10.1073/pnas.2023047118).

Die Bienenwolf-Weibchen kultivieren die *Streptomyces*-Symbionten in hochspezialisierten Drüsen ihrer Fühler. Sobald sie ihre Eier in



Schöne Biologie Lebend(ig)e Fossilien

Survival of the Fittest, Hopeful Monsters, Frozen Accidents... Gerade die Evolutionsbiologie hat eine Reihe kraftvoll-blumiger Begriffe hervorgebracht, die – nebenbei bemerkt – meist in deutscher Übersetzung deutlich verlieren. Das Dilemma mit solchen Begriffen ist jedoch, dass sie sich zwar besonders gut einprägen, zugunsten der „Blumigkeit“ aber oftmals an Trennschärfe verlieren. Die Folge ist, dass man immer wieder die ein oder andere falsche Bedeutung mit hineinlegt. Und dieses „Missverständnis“ wird man oftmals umso schwerer wieder los.

Nehmen wir beispielsweise die *Living Fossils*, die auf Deutsch als „lebende Fossilien“ immerhin auch ganz passabel klingen. Charles Darwin selbst führte den Begriff in *On the Origin of Species* ein. Wörtlich schrieb er damals über „äußerst abnormale Formen“ wie das Schnabeltier und den Lungenfisch:

„These anomalous forms may almost be called living fossils; they have endured to the present day, from having inhabited a confined area, and from having thus been exposed to less severe competition.“

„Populär“ wurde der Begriff jedoch erst, als man über achtzig Jahre später den ersten Quastenflosser (*Latimeria chalumnae*) vor Südafrika aus dem Meer zog. Da dessen Morphologie bis dahin nur aus weit vordatierten Fossilfunden bekannt war und er daher als lange ausgestorben galt, erinnerte man sich wieder an Darwins „lebendes Fossil“ – und fand den Begriff hier offenbar noch passender als für dessen eigene Beispiele. Seitdem hatte das „lebende Fossil“ zweierlei Bedeutungen: Es bezeichnet eine Spezies, die im Laufe der Evolution offenbar nur wenige Änderungen erfahren hat – und die daher heutzutage keine nahen Verwandten mehr hat. Und logischerweise wurde der Quastenflosser zum Paradebeispiel.

Doch jetzt kommt das Missverständnis: Da sich der Quastenflosser und andere „lebende Fossilien“ hinsichtlich ihrer Morphologie evolutionsgeschichtlich kaum weiterentwickelt haben, ging man davon aus, dass

sie über die Jahrmillionen auch genetisch quasi nahezu stillstanden. Oder anders gesagt: dass auch die Rate ihrer molekularen Evolution über all die Zeit deutlich heruntergedrosselt war. Damit jedoch würden sie gegen jegliche Prinzipien der Evolutionsgenetik verstoßen, nach denen sich Genome kontinuierlich als Folge stetiger Mutationen und genetischen *Drifts* verändern – und erst die Selektion darüber entscheidet, welche der jeweils hervorgebrachten Varianten aus der Population eliminiert oder in ihr fixiert werden.

Lange war tatsächlich die vorherrschende Meinung, dass der Quastenflosser über derart lange Zeit praktisch keine Varianten hervorgebracht hat, weil nur sehr wenig Mutationen in seinem Genom einschlugen. Dabei gab es von Anfang an eine theoretische Alternative für dessen geringe genetische Diversität, die da lautet: Es tauchen in der Tat „normal“ viele Varianten auf, nur werden sie systematisch und sofort durch eine sehr kraftvolle Selektion eliminiert. Und dies war sogar durchaus plausibel angesichts der geringen Populationsgröße der lebend gebärenden Fische, deren Nachkommen ihren über Jahrmillionen unveränderten Lebensraum niemals verließen. Entsprechend lange waren sie schon optimal daran angepasst, Varianten hatten da keine Chance.

Erst seit etwa zehn Jahren setzt sich jedoch die Erkenntnis durch, dass die Evolution des Quastenflossers tatsächlich so verlief. Sein Genom steht keineswegs still, sondern unterliegt einer ebenso schnellen molekularen Evolution wie bei anderen Fischen auch (*Bioessays* 35:332-8). Mehr noch: Erst vor rund 10 Millionen Jahren erwarben seine Vorfahren 62 neue Transposon-abgeleitete Gene – und zwar durch mehrfachen horizontalen Gentransfer (*Mol. Biol. Evol.* 38(5): 2070-5). Eine durchaus „lebendige“ Genom evolution also für einen Organismus, dem der Begriff „lebendes Fossil“ eigentlich jegliche evolutionäre Dynamik absprach.

Ralf Neumann

VÖLLIG NEUE PCR AUSSICHTEN

Nur drei Schritte bis zum Ziel!

Spezifischer Nachweis von SARS-CoV-2 in klinischen Proben mit dem MBPCR243A Probe Kit – sensitiv, akkurat, verlässlich.



HIMEDIA®

For Life is Precious

Wir beantworten Ihre Fragen

Telefon +49 6251 989 24 26

infoeu@himedialabs.com

himedialabs.com

Polarisierend

ULM: Hefegenetiker haben ein neues Detail der Polarisierung von Zellen beschrieben – und mussten dabei so manche Hypothese begraben.

Vom einfachen Prokaryoten bis zum Säugetier, von Pilzen bis zu Pflanzen: Polarisierung von Zellen ist in der Natur überall anzutreffen. Sie ist die Basis, damit Zellen sehr unterschiedliche Architekturen und Funktionen ausbilden können. Man denke an die langen Axone von Neuronen, die Epithelzellen der Epidermis und der Darmschleimhaut, und ja – auch an Stammzellen, die sich asymmetrisch teilen. Das bekannteste Beispiel aus der Welt der Pflanzen ist wohl der mehrere Millimeter oder Zentimeter lange Pollenschlauch, durch den der Pollen sein Erbgut zur tief in der Narbe versteckten Eizelle schickt.

Die eher runden Zellen der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) aber würden einem vermutlich erst einmal nicht im Zusammenhang mit Polarität einfallen. Doch Hefen entwickeln eine deutlich elliptische Form, die bei der Ausknospung der Tochterzelle durch das bevorzugte Wachstum an der Knospenspitze entsteht. Seit zig Jahren ist die schnell wachsende und genetisch leicht zu manipulierende Hefe daher ein Modellsystem, um die Polarität zu untersuchen. Woher weiß die Zelle, an welcher Stelle sie sich länger strecken soll? Und welche Moleküle sind dafür nötig?

In den Tiefen der Hefezelle

Dieser Frage geht in Ulm die Arbeitsgruppe von Nils Johnsson nach. Schon seit vielen Jahren arbeitet der Biochemiker mit Hefen, weil er in ihr Proteine im Kontext der Polarisierung vergleichsweise einfach studieren könne, wie er berichtet. „Man weiß schon viel über die sehr frühen Stadien der Knospenbildung und man kennt auch etliche daran beteiligte Proteine“, so Johnsson. Dennoch konnten die Ulmer diesem Wissen ein Detail hinzufügen. Die Basis dafür war lehrbuchmäßige Hefegenetik.

Im Zentrum des polarisierten Wachstums steht bei der Bäckerhefe – wie auch bei den meisten anderen Eukaryoten – die kleine, zur Rho-Familie gehörende GTPase Cdc42 beziehungsweise deren Homologe Rac bei Tieren, Rop bei Pflanzen. Cdc42 gehört zu

den extrem konservierten GTPasen. Ihre Funktion ist es, Energie durch die Spaltung von GTP zur Verfügung zu stellen. Das meiste Cdc42 befindet sich bei Hefezellen in deren Membranen. Will die Hefezelle eine Tochterzelle bilden, aktiviert sie Cdc42 lokal in der G1-Phase des Zellzyklus, und genau dort entsteht dann die Keimzelle für die Polarisation. Es folgt die Bildung der Knospe in der G2-Phase und endet mit der Abschnürung der Tochterzelle.

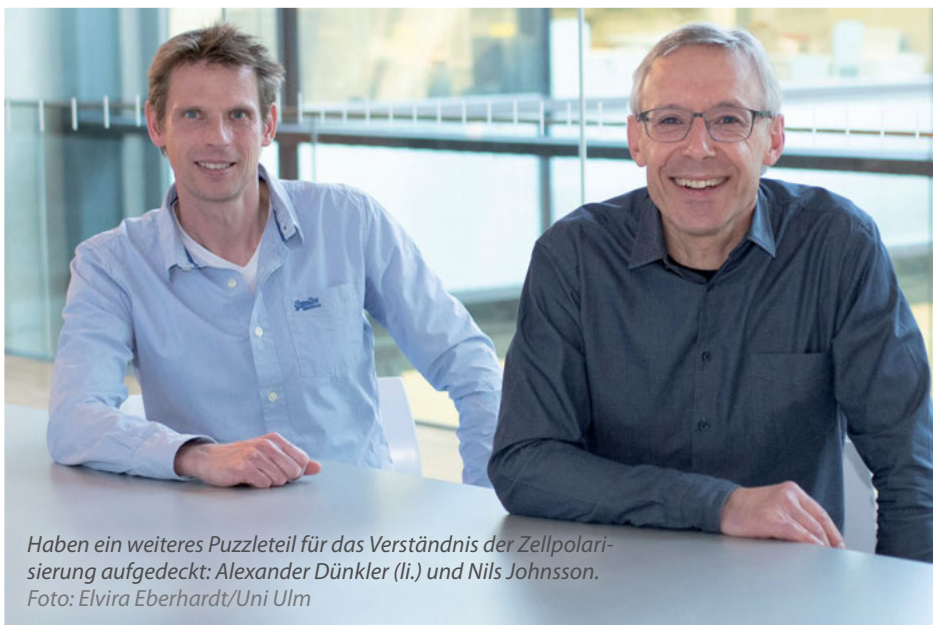
Ebenso essenziell wie Cdc42 sind für das Spitzenwachstum die Moleküle Pea2 und Spa2. Schon 1996 hatten die US-amerikanischen Hefegenetiker Nicole Valtz und Ira Herskowitz festgestellt, dass Hefen nicht mehr polarisiert wachsen, wenn eines der beiden Proteine nicht funktioniert (*J. Cell Biol.* 135(3): 725-39). Die Forscher vermuteten damals, dass die Interaktion von Pea2 und Spa2 für das *Budding Pattern*, das Knospungsmuster, nötig sei. Sie lagen damit völlig richtig.

Heute kennt man viel mehr beteiligte Moleküle und weiß, wer mit wem interagiert – verstanden ist der Prozess aber noch längst nicht wirklich. An der Stelle, an der die Knospe für die Tochterzelle entstehen soll, bildet sich ein Multi-Protein-Komplex, das Polarisom. „Polarisome enthalten viele verschiedene Proteine in unterschiedlicher Zahl und verschiedenen stöchiometrischen Verhältnissen“, stellt Johnsson fest. Aha, man findet sich in dem Proteingewusel also noch nicht so richtig zurecht. Was man weiß: Zu den Polarisom-Proteinen gehören Cdc42 sowie die Gerüstproteine Pea2 und Spa2. Sie versammeln sich an der Innenseite der Zellmembran und organisieren dort weitere Moleküle wie beispielsweise das Formin Bni1 sowie Bud6, das für die Initiation von Aktinfilamenten nötig ist. Entlang der neu geschaffenen Filamente karrt das Motorprotein Myo2 Baustoffe für die neue Zellmembran in Form von Vesikeln heran.

Interessanterweise bewegt sich Myo2 nicht nur entlang des Aktins Richtung Polarisom, sondern bleibt dort auch sitzen. Offensichtlich hat es eine weitere Funktion. Auf dessen Spur begab sich die Arbeitsgruppe in Ulm. Die Hefegenetiker hatten bereits eine Plattform für das Screenen von Protein-Protein-Interaktionen

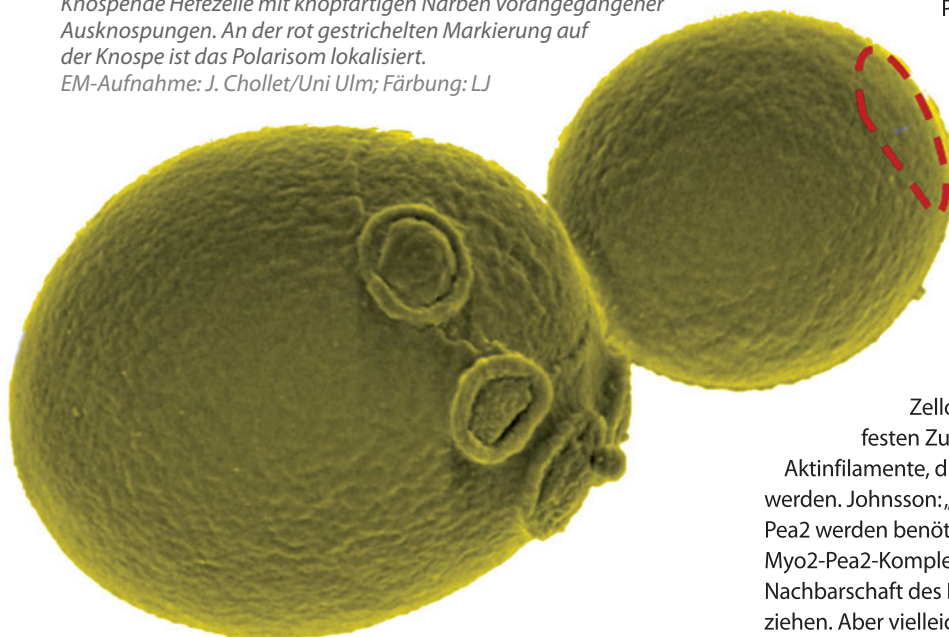
geschaffen. Damit suchten sie nun systematisch nach Molekülen, die sich mit Myo2 verbinden (*J. Cell Biol.* 220(5): e202006193). Schnell waren etliche Kandidaten gefunden. „Der verheißungsvollste war Pea2“, berichtet Alexander Dünkler, der Johnsson jahrelang zur Seite stand und inzwischen einen Industrijob hat. „Mit der Identifizierung dieser Interaktion begann die arbeitsintensive Phase.“

Wieso das? Eine Knock-out-Mutante in Hefe herzustellen, um den Phänotyp „rund statt elliptisch“ zu überprüfen, ist doch kein Hexenwerk. „Knock-outs helfen uns bei solchen Fragestellungen nicht mehr weiter“, so Johnsson. „Oft führen sie zu einem Status, den ich mit einem Multiorganversagen vergleiche. So was ist nicht sehr informativ, denn wir können dann eben nicht sagen, wo genau das Problem entstanden ist. Allele



*Haben ein weiteres Puzzleteil für das Verständnis der Zellpolarisierung aufgedeckt: Alexander Dünkler (li.) und Nils Johnsson.
Foto: Elvira Eberhardt/Uni Ulm*

Knospende Hefezelle mit knopfartigen Narben vorangegangener Ausknospungen. An der rot gestrichelten Markierung auf der Knospe ist das Polarisom lokalisiert.
EM-Aufnahme: J. Chollet/Uni Ulm; Färbung: LJ



mit definierteren Phänotypen sind viel aufschlussreicher. Allele sind sozusagen die Diamanten der Hefeforschung: selten und wertvoll.“

Also erzeugte das Forschungsteam Myo2-Varianten, bei denen zwar die Interaktion mit Pea2 gestört ist, aber Partnerschaften mit anderen Molekülen, soweit man sie kannte, nicht davon in Mitleidenschaft gezogen wurden. „Nur auf diese Weise lässt sich der Phänotyp tatsächlich auf die Störung der Partnerschaft von Myo2 und Pea2 zurückführen“, sagt Johnsson. Die Pea2-Bindungsstelle fand man schließlich an der Myo2 Cargo-Binding Domain (Myo2-CBD). Diese besteht aus drei kleineren Regionen, Pea2 benötigt nur die Region 1. „Wir haben in dieser Region dann über zwanzig Punktmutationen gesetzt und das Bindungsverhalten der Moleküle untersucht. Als essenziell stellte sich ein Arginin an Position 1419 heraus“, geht Dünkler ins Detail. Tauscht man diese Aminosäure aus, kann Myo2 nicht mehr mit Pea2 wechselwirken. Pea2 hingegen benötigt für den Kontakt mit Myo2 seine Aminosäuren an den Positionen 221 bis 350.

Scharf nachgedacht

Die Forscher vermuteten nun, dass Myo2 seinen Partner Pea2 entlang der Aktinfilamente zum Polarisom transportiert. Und tatsächlich waren in der zeitaufgelösten Mikroskopie die Moleküle simultan anzutreffen, und zwar dort, wo sich im weiteren Verlauf am Cortex der Mutterzelle die Knospe entwickeln wird. Zu ihrem großen Erstaunen beeinflusste die 1419-Mutation dieses Verhalten aber nicht: sowohl Pea2 wie auch andere zum Polarisom gehörende Moleküle (Spa2, Bni1) waren am Mutterzelle-Cortex und später an der Membran der Knospe zugegen, allerdings nicht in einer so fokussierten Form, sondern eher verstreut. Pea2 kann also auch ohne das Motorprotein dorthin gelangen. Das passte nicht zur Hypothese, also dachten die Ulmer Genetiker erneut nach.

Zunächst testeten sie *in vivo*, ob die Bindung von Myo2 an Aktin wirklich nötig ist und ob die Verbindung zwischen Myo2 und Pea2 stark genug hält, um größere Komplexe und Partikel entlang der Aktinkabel zu bewegen. Die Antwort in beiden Fällen: Ja!

Myo2-Mutanten, die sich durch eine reduzierte Affinität zu Aktin auszeichnen, blieben rund und enthielten viele verteilt liegende Polarisom-Nano-Komplexe (PNCs). Damit war klar: Die Bindung von Aktin an Myo2 ist für die Entstehung eines funktionsfähigen

Polarisoms unbedingt nötig. Für die Überprüfung des Pea2-Transports stattete die Forschungsgruppe die Peroxisomen der Hefezellen mit Pea2-Proteinen aus. Die Organellen integrierten die Moleküle in ihre Oberflächenmembranen und wurden daraufhin zur Knospenspitze befördert.

Die Größe des Polarisoms bestimmt die Stelle an der Zellmembran, in die sich Vesikel hineinfusionieren können, und damit auch die Form der entstehenden Knospe. Damit diese elliptisch wird, muss das Polarisom entgegen der kontinuierlichen Expansion der Zelloberfläche seine kompakte Form bewahren. Den festen Zusammenhalt bewerkstelligen vermutlich Aktinfilamente, die vom Polarisom aus generiert und verlängert werden. Johnsson: „Das ist unsere Hypothese: Wir denken, Myo2 und Pea2 werden benötigt, um das Polarisom zusammenzudrücken.“ Der Myo2-Pea2-Komplex könnte demnach PNCs, die sich in der Nachbarschaft des Polarisoms gebildet haben, in dessen Zentrum ziehen. Aber vielleicht ist es auch ganz anders. Vielleicht bewirkt die Myo2-Pea2-abhängige Bewegung der PNCs auf ein Zentrum hin eine solche Verdichtung der Gerüstproteine, dass diese in einem Akt der Phasentrennung das Polarisom erzeugen. Da kann Johnsson noch viel experimentieren. Will er auch. „Ich sehe zwar schon am Horizont die Pensionsgrenze, kann aber echt noch nicht ans Aufhören denken“, gibt er zu. „Für mich ist Wissenschaft wie eine Droge.“ Also dann wünscht LJ weiterhin viel Genuss an diesem Rausch!

Karin Hollricher

Hollow Fiber Bioreactor

Scale-up productions from mammalian cells using minimum incubator space



Monoclonal Antibodies
Extracellular Vesicles
Recombinant Proteins

The FiberCell Hollow Fiber Bioreactor can continuously grow practically any kind of cell at very high density: hybridomas, CHO, HEK, BHK, S2, Huh.7, THP1, A549 and MSCs...

10⁹ cells or more cultured continuously

Only requires one shelf in a standard incubator

Uses simplified chemically-defined, protein-free media



KDBIO S.A.S., 6 r. Iris, 67370 Berstett
www.kdbio.com, info@kdbio.com, 03.88.26.12.86
European distributor for FiberCell Systems Inc.



Gleich, und doch anders

BIELEFELD: Um mit den Besuchern ihrer Blüten zu kommunizieren, nutzen Pflanzen eine Vielzahl an Duftstoffen. Warum dabei selbst innerhalb derselben Art eine so große Diversität vorliegt, beginnen Pflanzenforscher gerade erst zu verstehen.

Käfer haben den Rainfarn-Pollen zum Fressen gern.
Fotos (2): AG Müller



Jedes Kind kennt die Geschichte von den Blümlein und den Bienlein. Tatsächlich ist die Bestäuberleistung, die vor allem Insekten erbringen, eine wesentliche Grundlage für unser aller Überleben. Pflanzen, die auf tierische Bestäuber angewiesen sind, produzieren Duftstoffe, um diese anzulocken. Allerdings ist die Situation wesentlich komplexer. Denn Nektar und nahrhafter Pollen ziehen auch Blütenbesucher an, die sich davon ernähren, ohne dafür eine Gegenleistung zu erbringen. Die Pflanze steht also vor einem Zielkonflikt: Sie möchte mit dem Duftbouquet ihrer Blüten gleichzeitig Bestäuber anlocken und Pollenräuber abschrecken.

Es ist dieses komplexe Zusammenspiel zwischen Blüte und Bestäuber, das Elisabeth Eilers und ihr Team vom Lehrstuhl für Chemische Ökologie unter der Leitung von Caroline Müller besonders fasziniert. Die Biologin, die ursprünglich in Bielefeld Umweltwissenschaften studiert und anschließend an verschiedenen Forschungsinstituten vor allem angewandte Aspekte der Bestäuberbiologie – abwechselnd aus Sicht der Pflanzen und der Insekten – untersucht hat, baut nun zurück an der Heimatuni ihre eigene Arbeitsgruppe auf. „Ich habe mich schon immer für Bienen, ihre Bedeutung für wirtschaftlich und ökologisch relevante Pflanzen und natürlich auch für die Gründe des Bienensterbens interessiert“, so Eilers. „Für die Interaktion zwischen Biene und Blüte ist die chemische Diversität der Pflanzen von großer Bedeutung. Wir fragen uns, warum diese große Diversität gibt und wie sie sich

auf die Bestäuber auswirkt.“ In ihrer aktuellen Studie konnten Eilers und andere Mitglieder des Teams Chemische Ökologie jetzt zeigen, dass Blüten verschiedener Individuen derselben Art sehr unterschiedlich auf Insekten wirken (*Front. Plant Sci.* 11: 611877).

Pflanzen produzieren in ihren Blüten viele verschiedene, meist flüchtige Verbindungen, die den typischen Blütenduft ausmachen. Dass sich das Duftbouquet verschiedener Arten oft sehr deutlich voneinander unterscheidet, ist kein Geheimnis. Viel weniger weiß man über die Unterschiede innerhalb derselben Art, obwohl diese sogar für die angewandte Forschung relevant sein können. „Aus landwirtschaftlicher Sicht ist die Frage nach der innerartlichen Diversität interessant, weil sie bei vielen Nutzpflanzen erwünschte oder unerwünschte Inhaltsstoffe betrifft“, weiß die Pflanzenforscherin. „Gezielte Züchtungen setzen also voraus, dass man die Diversität versteht.“

Bienenliebbling als Modellsystem

In einer von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Forschungsgruppe, zu der auch Eilers gehört und die Caroline Müller leitet, haben sich zehn Arbeitsgruppen von sieben deutschen Forschungseinrichtungen zusammengeschlossen, um der innerartlichen Chemodiversität der Pflanzen auf die Spur zu kommen. Dafür konzentrieren sich die Beteiligten auf drei Arten: die Schwarzpappel, den Bittersüßen Nachtschatten und den Rainfarn. Während die Pappel

ein windbestäubter Baum ist, sind die beiden Stauden von tierischen Helfern abhängig. „Bei allen drei Arten gibt es sogenannte Chemotypen, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden“, so Eilers. In der Regel beziehen sich die Chemotypen auf eine bestimmte Stoffklasse; bei der Schwarzpappel beispielsweise auf die phenolischen Gerbstoffe, beim Nachtschatten auf Glykoalkaloide und beim Rainfarn auf Terpenoide, die wir auch als ätherische Öle bezeichnen. „Es gibt Chemotypen, bei denen eine einzige Verbindung dominiert oder solche, bei denen ein Gemisch aus verschiedenen Verbindungen vorliegt“, erklärt Eilers und fährt fort: „Beim Rainfarn, auf den sich unsere Studie konzentriert, finden sich unterschiedliche Chemotypen oft auf kleinstem Raum und riechen auch sehr unterschiedlich, zum Beispiel nach Kampher, Eukalyptus oder nach Kamille.“

Der Rainfarn (*Tanacetum vulgare*) gehört zu den Korbblütlern (Asteraceae) und wird hauptsächlich von Bienen bestäubt. Dabei kommen sowohl Generalisten wie Honigbienen und Hummeln als auch Spezialisten wie die Rainfarn-Maskenbiene und die Rainfarn-Seidenbiene zum Einsatz. Als Belohnung erhalten die Bestäuber Pollen, der in großer Menge gebildet wird. Nektar produziert der Rainfarn dagegen nur wenig, und dieser ist außerdem etwas schwerer zugänglich wie die Forscherin bedauert: „Wir wissen, dass der Rainfarn Nektar produziert, weil an seinen Blüten Schmetterlinge saugen, die sich ausschließlich von Nektar ernähren wie etwa

Fasziniert vom Zusammenspiel zwischen Blüte und Bestäuber: Elisabeth Eilers (li.) und Caroline Müller.



Bläulinge. Bei Korbblütlern lässt sich Nektar leider generell schlecht gewinnen, aber wir arbeiten an neuen Methoden zur Nektarernte, um endlich etwas über dessen Zusammensetzung und Rolle bei der Bestäubung zu erfahren.“

Warum der Rainfarn trotz der geringen Nektarproduktion bei Blütenbesuchern so beliebt ist, stellt das Pflanzenforschungsteam noch vor ein Rätsel, denn der Pollen ist gerade für Bienen nicht besonders gesund. Eilers bringt es auf den Punkt: „Für Bienen ist der Proteingehalt eigentlich zu niedrig, und auch das Verhältnis von Protein zu Kohlenhydraten ist ungünstig.“ Dafür könnte die große Menge an Pollen den niedrigen Nährstoffgehalt wettmachen. Außerdem wird vermutet, dass der Rainfarn-Pollen die Bienen durch bestimmte Inhaltsstoffe gegen Brutparasiten schützen könnte.

Für ihre Studien haben die Bielefelder zunächst im Freiland Pflanzensamen gesucht, diese im Gewächshaus auskeimen lassen und dann bestimmt, zu welchen Chemotypen sie gehören. Die fünf häufigsten Chemotypen wurden ausgewählt und auf die Menge an Blüten, die Blütengröße, die Blühzeit und die Menge an gebildetem Pollen untersucht.

Außerdem bestimmte die Gruppe die Zusammensetzung der Pollen sowie die von ihnen gebildeten flüchtigen Verbindungen, die den sogenannten Duftraum der Blüte ausmachen. Tatsächlich unterschieden sich die fünf ausgewählten Chemotypen in allen untersuchten Parametern bis auf die Menge der Pollen. Je nach Chemotyp wies der Pollen aber einen sehr unterschiedlichen Gehalt an Makronährstoffen – also Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten – sowie ein unterschiedliches Verhältnis von Protein zu Kohlenhydraten auf. Insbesondere fand sich bei Pflanzen, die später im Jahr blühten, der nahrhafteste Pollen – möglicherweise weil die Konkurrenz um Bestäuber am Ende der Blühperiode größer wird.

Außerdem zeigte sich, dass sich die Blüten der einzelnen Chemotypen in ihrer chemischen Zusammensetzung wie vermutet unterscheiden. Allerdings waren die Unterschiede kleiner als in den Blättern. „Manche der attraktiven Duftstoffe sind in allen Blüten vorhanden“, erläutert Eilers. „Wir vermuten, dass

dadurch gewährleistet wird, dass alle Blüten bestäubt werden.“

Spannend war jetzt die Frage, wie Pollenräuber auf die einzelnen Chemotypen reagieren. Am häufigsten auf dem Rainfarn finden sich Glattkäfer der Gattung *Olibrus*, die Pollen fressen und außerdem ihre Eier auf den Blüten ablegen. Die Larven leben später als Minierer im Blütenboden und ernähren sich von den unreifen Samen. „Wir haben in Feldstudien untersucht, wie viele Käfer wir auf den verschiedenen Chemotypen finden können. Manche Chemotypen waren attraktiver für die Käfer und gleichzeitig auch stärker von Blüten-Minierern befallen“, so Eilers. Die Käfer bevorzugten außerdem Versuchsfelder, auf denen nur ein einziger Chemotyp wuchs. „Monokulturen könnten für die Insekten interessanter sein, weil einzelne Duftkomponenten deutlicher zu erkennen sind und außerdem alle Blüten gleichzeitig blühen“, spekuliert die Pflanzenforscherin und fügt hinzu, dass allerdings bislang nur eine einzelne Käferart betrachtet werden konnte.

Vorteile der Vielfalt

Als Nächstes wurden die Käfer gezielt den flüchtigen Komponenten des Duftraums ausgesetzt. Dabei bevorzugten sie bestimmte Chemotypen und generell den Duft unreifer Blüten. „Das zeigt uns, dass die Insekten sowohl die Chemotypen als auch den Reifegrad der Blüten alleine anhand ihres Duftraums unterscheiden können“, fasst Eilers zusammen. Bereits im Vorfeld der Studie hatten die Wissenschaftler vermutet, dass die Veränderung der chemischen Zusammensetzung im Jahres-

verlauf eine Möglichkeit für den Rainfarn sein könnte, mit seinem Zielkonflikt umzugehen, denn nur reife Blüten sind auf Bestäuber angewiesen. Wie sich der Käfer in dieser Beziehung im Freiland verhält, muss noch genauer untersucht werden, aber möglicherweise macht er seine Wahl auch davon abhängig, ob er gerade Nahrung oder einen Eiablageplatz sucht.

Auf jeden Fall muss die große innerartliche Diversität für den Rainfarn Vorteile haben, sind Eilers und Müller aufgrund ihrer bisherigen Arbeiten überzeugt: „Einzelne Chemotypen dürfen nicht so unterschiedlich erfolgreich sein, wie wir es in den Versuchen mit einem einzigen Pollenräuber gesehen haben, weil sonst die Vielfalt verloren gehen würde. Stattdessen hat wohl jeder Chemotyp andere Vor- oder Nachteile gegenüber verschiedenen Bestäubern oder Pollenräubern.“ Wenn verschiedene Chemotypen auf kleinstem Raum beieinander sind, wie es das Forschungsteam im Feld gesehen hat, vermischt sich der Duftraum der Blüten. Für eine Biene könnte das bedeuten, dass sie auch von Blüten angelockt wird, die vom Duft her weniger attraktiv sind. Wenn sie dann mit den Tarsen an ihren Beinen schmeckt, dass der Pollen minderwertig ist, fliegt sie zwar schneller wieder los. Aber den Pollen trägt sie dann schon an den Beinen und zur nächsten Blüte.

Die Bielefelder freuen sich nun darauf, auf ihrem neuen, größeren Versuchsfeld umfassendere Untersuchungen durchführen zu können. Ab Juli blüht der Rainfarn, und bis Oktober möchten sie vor allem das Verhalten verschiedener Bestäuber und Pollenräuber aber auch von Blattläusen im Freiland beobachten.

Larissa Tetsch



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



Große Auswahl · High-end Qualität

www.ahf.de · info@ahf.de

Machet euch die Erde untertan

BAYREUTH: Der Mensch verändert seine Umwelt wie kein anderes Tier. Wie groß sein Einfluss auf die Biodiversität tatsächlich ist, hat ein interdisziplinäres Forscherteam auf Inseln weltweit erforscht.

Mehrere Wissenschaftler für ein Forschungsprojekt unter einen Hut zu bekommen, kann ganz schön zeitaufwendig sein – Manuel Steinbauer macht es trotzdem. Denn die Forschungsfragen, die den studierten Geoökologen umtreiben, lassen sich nicht im Alleingang beantworten. Steinbauer forscht an seiner Alma Mater, der Universität Bayreuth, am Institut für Sportwissenschaften und leitet dort die Arbeitsgruppe Sportökologie, eine einzigartige Professur in Deutschland. „Wir interessieren uns dafür, welchen Einfluss große Sportveranstaltungen wie etwa Fußballmeisterschaften oder Skisprung-Turniere auf den Klimawandel

und damit die Natur haben, aber auch wie Outdoor-Sportarten sich in der unmittelbaren Umgebung auf die Flora und Fauna auswirken“, beschreibt Steinbauer die aktuell in seiner Arbeitsgruppe laufenden Projekte und fasst das Bild noch etwas größer: „Wir möchten herausfinden, wie der Mensch seine Umwelt beeinflusst.“

Eines seiner bislang größten Projekte hat Steinbauer kürzlich publiziert. Mit Sport hat es allerdings wenig zu tun: Mit einer interdisziplinären Schar an Forschern hat Steinbauer untersucht, wie sich in der Vergangenheit die Vegetation auf unterschiedlichen Inseln welt-

weit verändert hat, sobald der Mensch einen Fuß auf sie gesetzt hat (*Science* 372: 488-91).

Angefangen hat das Projekt vor fünf Jahren auf einer Konferenz auf den Azoren im atlantischen Ozean. „Dort habe ich Sandra Nogué, die Erstautorin der kürzlich erschienenen *Science*-Studie getroffen“, erinnert sich Steinbauer an die Begegnung mit der Kollegin von der *University of Southampton*. „Sie und eine andere Ökologin hatten Datensätze von Bohrkernen zweier kanarischer Inseln erhoben, und wir haben uns dann gefragt, inwiefern die Biodiversität auf diesen Inseln mit der Ankunft des Menschen zusammenhängt.“ Mithilfe der Bohrkerns konnte die Gruppe die Frage erstaunlich gut beantworten. „Wir waren von den Ergebnissen so fasziniert, dass wir uns vorgenommen haben, noch weitere Bohrkerns zu finden beziehungsweise zu entnehmen und damit die Auswirkung der menschlichen Besiedlung in einer globalen Studie auf Inseln weltweit zu untersuchen.“

Kritisch hinterfragt

Es folgte die Suche nach Kooperationspartnern – eine von Steinbauers Kernkompetenzen. „Wir haben über die Jahre hinweg immer wieder Forschungsteams kontaktiert und sie versucht zu überzeugen, dass wir unsere Daten gemeinsam analysieren“, berichtet der Bayreuther. „Ich arbeite gerne im Team und bin der Meinung, dass Kooperationen für die Forschung sehr fruchtbar sind. Oft arbeiten verschiedene Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler aus den unterschiedlichsten Disziplinen zusammen und jeder hat einen eigenen Ansatz. Das kann manchmal viel Zeit kosten und organisatorisch aufwendig sein, aber nach meiner Erfahrung verbessern Kooperationen ein Projekt fast immer, weil die Parteien die Arbeit des anderen kritisch beurteilen und diese hinterfragen.“

Doch gerade für die Insel-Studie mussten Steinbauer und Nogué Wissenschaftler weltweit für ihr Forschungsvorhaben gewinnen. „Einige Datensätze haben wir aus schon publizierten Studien oder Datenbanken entnommen, andere Bohrkerns mussten durch Arbeitsgruppen erst gewonnen werden.“ Insgesamt analysierten sie Bohrkerns von 27 In-

*Auch auf Teneriffa hat sich mit der Ankunft des Menschen die Pflanzen-Biodiversität drastisch verändert.
Fotos (2): Manuel Steinbauer*





Manuel Steinbauer freut sich darauf, bald wieder auf Konferenzen gehen zu können.

der war die Veränderung der Pflanzenlandschaft. „Wir vermuten, dass es mit der technischen Ausstattung des Menschen zu tun hat. Wenn der Mensch später auf eine Insel kommt, hat er natürlich ganz andere Möglichkeiten, die Landschaft dort zu gestalten. Er bringt vielleicht mehr unterschiedliche Pflanzenarten mit, aber auch Weidetiere und verändert die Insel damit viel radikaler.“

Bereits publizierte Studien konnten die Vermutung bestätigen, wie Steinbauer verrät:

„Die Literatur zeigt, dass in fast allen Fällen mit der Ankunft des Menschen neue Herbivoren die Insel betraten. Und diese Pflanzenfresser nahmen ganz massiven Einfluss auf die Vegetation, denn viele der Inseln beherbergen ursprünglich gar keine großen Pflanzenfresser.“

Der Mensch greife aber auch auf andere Art und Weise in das Insel-Ökosystem ein: Er fällt Bäume, pflügt den Boden um und drängt mit eingeführten Pflanzenarten die natürliche Vegetation immer weiter zurück. Blinde Passagiere können diesen Vorgang noch verstärken – zum Beispiel ein eingeschleppter Regenwurm, der sich vermehrt, den Boden umkrepelt und dafür sorgt, dass die einheimischen Pflanzen schlechtere Wachstumsbedingungen haben.

Doch bei drei der untersuchten Inseln stellte sich nach der Besiedlung mit dem Menschen kaum oder gar keine Veränderung der Vegetation ein. Was war dort passiert? „Das sind in meinen Augen typische Ausreißer, die bei wissenschaftlicher Forschung eben auftreten“, kommentiert Steinbauer gelassen. Ein Beispiel ist die Insel La Gomera: „Der Bohrkern stammt dort aus einem Gebiet, das sehr weit über dem Meeresspiegel liegt. Vielleicht sehen wir in unseren Datensätzen keinen gravierenden Einfluss des Menschen, weil dieser sich anfangs erst in Küstennähe aufgehalten hat. Vielleicht gab es aber auch vor seiner Ankunft ein Ereignis, das ohnehin die Vegetation drastisch verändert hat, zum Beispiel ein Brand.“

Viel interessanter findet der Bayreuther Forscher hingegen die Pollenbohrkernproben, die einen enormen Einfluss des Menschen belegen. „Die Datensätze der Insel Robinson Crusoe zeigen ganz deutlich, wie die Vegetation sich schlagartig mit der Ankunft des Menschen verändert hat“, interpretiert er die rasch ansteigende Kurve der dazugehörigen Science-Abbildung, welche die Verän-

derung in der Pollenzusammensetzung mit der Zeit darstellt.

Die Insel-Studie ist für das Forschungsteam aus einem bestimmten Grund besonders wertvoll: „Welchen Einfluss der Mensch auf die Vegetation hat, lässt sich auf dem Festland gar nicht mehr rekonstruieren, weil wir nicht mehr genau sagen können, wie die ursprüngliche Landschaft überhaupt ausgesehen hat“, betont Steinbauer. „Die Inseln hingegen waren lange Zeit vollkommen unberührt und wurden dann plötzlich besiedelt – und das in vergleichsweise junger Zeit, sodass der Einfluss auf die Biodiversität noch nicht so lange zurückliegt und für uns überhaupt nachverfolgbar ist.“

Zukünftig möchten sich Steinbauer und sein Team von der Uni Bayreuth die nicht-heimischen Arten auf den Inseln genauer anschauen. „Das ist allerdings ein bisschen schwierig, weil uns die Bohrkern nur Pollen liefern und diese nicht immer eins zu eins einer Art zugewiesen werden können“, ordnet der Bayreuther Geoökologe ein.

Sport als Störfaktor

Doch bevor er damit weitermacht, muss sich Steinbauer auch um seine Professur für Sportökologie kümmern. Hier arbeitet das Team gerade daran, die Aufnahmen von selbst aufgestellten Kamerafallen im Fichtelgebirge auszuwerten. „Ziel ist es, in verschiedenen Gebieten einen Eindruck zu bekommen, wie viele Menschen sich dort aufhalten, welche Sportart sie gegebenenfalls betreiben und inwiefern das die Tiere stört“, beschreibt Steinbauer das Projekt.

Die Forschung an Mensch-Tier-Interaktionen hat aber einen Haken: Die Persönlichkeitsrechte der Waldbesucher sollen geschützt bleiben. Deshalb trainieren die Bayreuther gerade eine künstliche Intelligenz (KI), welche die Forschungsgruppe dabei unterstützt, die Aufnahmen vollautomatisch auszuwerten. „Die KI kann Tiere und Sportarten klassifizieren, auch wenn die Fotos verpixelt sind oder die Kamera nur den Unterkörper aufnimmt“, so Steinbauer und gibt zu: „Die Daten aus einer einzigen Kamerafalle sind zugegebenermaßen nicht besonders spannend – aber wenn wir das Projekt weiter aufziehen und deutschlandweit Kameraaufnahmen in Naturparks analysieren, dann können wir ganz große Fragen beantworten: Zum Beispiel, wie Mensch und Tier interagieren oder in welchem Muster sich Arten bewegen.“

Das riecht nach einem neuen Kooperations-trächtigen Projekt. Steinbauer: „Die Corona-Pandemie hat es leider sehr schwierig gemacht, mit anderen Forschern in Kontakt zu treten, weil viele Konferenzen abgesagt wurden. Das fehlende *Networking* wird langfristig die Qualität der Forschung verringern.“ Zum Glück scheint ja bald ein Ende in Sicht.

Juliet Merz

seln. „Die Bohrkern stammen aus noch intakten oder schon ausgetrockneten Seen, Lagunen oder Mooren. An diesen Standorten ist die Vergangenheit sehr präzise in Sedimentschichten erhalten und herauslesbar“, erklärt Steinbauer. Bohrungen von Wiesen oder vergleichbaren Flächen hätten eine weniger gute Auflösung: Hier können Tiere wie zum Beispiel Regenwürmer, Maulwürfe oder Nager, aber auch die Wurzeln von Pflanzen den Boden umgraben und damit die einzelnen Sedimentschichten vermischen.

Um auf die Vegetation rückschließen zu können, suchte das Forscherteam in den Bohrkernen nach Spuren von Pflanzen. In den Sedimentschichten entdeckten die Wissenschaftler Pollen, die sie herauslösten, bestimmten und quantifizierten – eine Heidenarbeit, wie Steinbauer erklärt: „Erstmal ist es ein großer Aufwand, die Bohrkern überhaupt zu gewinnen. Diese dann später aufzubereiten, Proben aus den Kernen zu entnehmen und die Pollen zu analysieren, bedarf die Arbeit vieler unterschiedlicher Fachleute. Etwa für die Pollenbestimmung braucht es lokale Experten, die sich mit der Flora vor Ort und ihren Pollen auskennen, um die Pflanzen überhaupt identifizieren zu können.“ Hinter jeder Bohrkernauswertung der 27 Inseln stecke somit eine ganze Arbeitsgruppe und ein Aufwand, der quasi eine eigene Studie füllen würde.

Einschneidende Besiedlung

Steinbauer und sein Team an der Uni Bayreuth kümmerten sich schließlich um die Auswertung der Daten am Computer. Das Ergebnis: Auf 24 der 27 untersuchten Inseln hatte die Ankunft des Menschen eine Zäsur in ihrer Vegetationsgeschichte bedeutet. Besonders interessant: Je später die Menschen den Insel-Schauplatz betraten, desto gravieren-



Stichwort des Monats

Antigen-Erbsünde

Unser heutiges Stichwort dürfte manchen noch aus der Immunologie-Vorlesung bekannt sein. Zur kurzen Auffrischung: Die Antigen-Erbsünde beschreibt die Tendenz des menschlichen Organismus, Antikörper nur gegen diejenigen Epitope eines Virus herzustellen, die der ursprüngliche Stamm dieses Virus mit den nachfolgenden verwandten Stämmen gemeinsam hat, selbst wenn diese auch andere hoch-immunogene Epitope tragen.

Das Phänomen war Mitte des 20. Jahrhunderts das erste Mal beschrieben worden, als der US-amerikanische Epidemiologe Thomas Francis Junior von der Universität Michigan sich Seren von Kindern und Erwachsenen genauer angeschaut hatte (*J. Exp. Med.* 98(6): 641-56; *Proc. Am. Philos. Soc.* 104: 572-8). Francis und Co. war aufgefallen, dass die Antikörper-Antworten der Probanden nicht gänzlich auf die neu aufgetretenen Influenza-Stämme passten, sondern sich vielmehr gegen Virus-Varianten richteten, mit denen die Teilnehmer in ihrer Kindheit Kontakt hatten. Wenn eine Person im Laufe ihres Lebens Antikörper gegen bestimmte Virusstämme gebildet hatte, wurden bei einer Infektion mit einer neuen Variante dennoch die „alten“, ursprünglichen Antikörper in großen Mengen produziert. Francis *et al.* vermuteten, dass sich die Antikörperbildung an den Infektionen im Kindesalter orientieren.

Jahre später beobachteten die zwei Schweizer Immunologen Paul Klennerman und Rolf Zinkernagel vom Universitätsspital in Zürich das Phänomen auch bei zytotoxischen T-Zellen (1998, *Nature* 394: 482-5). Sie hatten Mäuse mit dem Wildstamm eines Lymphozytären-Choriomeningitis-Virus infiziert. Eine anschließende Infektion mit einer anderen Virus-Variante zeigte jedoch eine T-Zell-Antwort, die eher gegen das ursprüngliche Epitop gerichtet war als gegen die neue Epitop-Variante. Die Autoren vermuteten damals, dass dieser Mechanismus dafür sorgen könnte, dass mutierte Viren, die sich in einem einzigen Wirt entwickelt hatten, dem Immunsystem besser entkommen können.

In derselben *Nature*-Ausgabe formulierte der Molekularmediziner Andrew J. McMichael vom *John Radclif-*

fe Hospital in Oxford (UK) die beunruhigende Vermutung, dass monovalente Impfstoffe gar nicht mehr wirken, wenn das entsprechende Epitop mutiert. Die durch die Impfung induzierte Reaktion der zytotoxischen T-Zellen könnte die Infektion dann möglicherweise überhaupt nicht kontrollieren, im schlimmsten Fall könnte die Impfung die Infektion sogar verschlimmern.

Nachteil durch Impfung?

Dieser Satz lässt Impfgegner und Verschwörungstheoretiker gespannt aufhorchen. Die Theorie der Antigen-Erbsünde ist seit der ersten Beschreibung jedoch ständig infrage gestellt worden, wie Carole Henry von der Universität Chicago (USA) und Co. in einem Übersichtsartikel zusammenfassen (*Trends Immunol.* 39(1): 70-9). Sie schlagen deshalb auch einen weniger negativ konnotierten Begriff vor: etwa das Antigen-Dienstalter (*Antigenic Seniority*) oder die Antigen-Prägung (*Antigen Imprinting*). Denn laut Henry *et al.* wäre es nur dann eine wahre Sünde, wenn nichts Gutes daraus hervorginge. Ein Gegenbeispiel sind die beiden H1N1-Pandemien 1918 und 2009. Damals war die ältere Bevölkerung glimpflicher davongekommen, was schließlich auf den Kreuzschutz von Antikörpern aus früheren Infektionen zurückgeführt wurde.

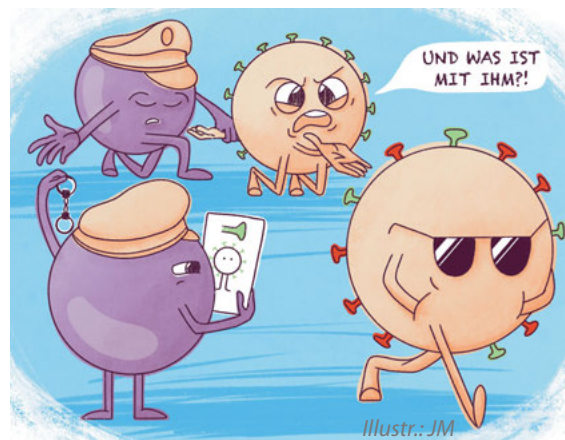
Die Autoren schreiben aber auch, dass sich das Immungedächtnis und die Antikörper bei einem antigenisch ähnlichen Stamm auf ein einzelnes Epitop versteifen können. Dabei kön-

nen die bereits vorhandenen Antikörper das Epitop blockieren oder sterisch behindern, sodass der Zugang zum Antigen verringert ist (Epitopmaskierung). Das wird dann gefährlich, wenn durch einen Antigen-Drift das Epitop verändert und dann nicht mehr erkannt werden kann. Möglicherweise nutzen Influenza-Viren genau diesen Vorgang, um dem Immunsystem des Wirtes zu entkommen.

Ein Ausweg aus der Misere könnten breit neutralisierende Antikörper sein. Sie binden an konservierte molekulare Strukturen der Viren, die sich nicht stark ändern, während der Erreger im Organismus mutiert. Der Körper kann diese Antikörper sogar selbst bilden – wie das induziert wird, untersucht ein Team um Michael Meyer-Hermann vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig.

In Computersimulationen konnte die Gruppe zeigen, dass Gedächtnis-B-Zellen von vorigen Immunreaktionen bei einer erneuten oder andauernden Infektion Antikörper produzieren, die an dominant präsentierte Virus-Epitope binden (*Cell Rep.* 29 (5): P1066-73.E5). Dieser Vorgang verhindert, dass die B-Zellen zurück in die Keimzentren der Lymphknoten gelangen, um sich auf neue oder mutierte Epitope zu spezialisieren. Der Vorteil: „Das macht den Weg frei für B-Zellen, die sich auf die schlecht zugänglichen Epitope konzentrieren können und erklärt, warum einige Individuen die breit neutralisierenden Antikörper erzeugen“, erklärt Meyer-Hermann in einem Interview mit dem HZI. Die Selbst-Unterdrückung der Gedächtniszellen kommt jedoch meistens zu spät, alle B-Zellen mit dem Potenzial, an die versteckten Epitope zu binden, sterben. Meyer-Hermann schlägt deshalb vor, durch eine Injektion mit Antikörpern gegen dominante Epitope die Ausbildung der B-Zellen auf die versteckten Epitope zu verlagern.

Im Zuge der aktuellen Corona-Pandemie stellt sich dennoch die Frage: Spielt die Antigen-Erbsünde auch bei SARS-CoV-2 und seinen Varianten eine Rolle? Dies und mehr beantwortet der Charité-Infektiologe Leif Erik Sander im Corona-Gespräch ab Seite 14.



Juliet Merz



Kennen Sie sie?

Die Benennungsverweigerte

Mit ihren Ergebnissen beschämte sie keinen Geringeren als Carl von Linné. Woraufhin dieser ihr die wohlverdiente Anerkennung verweigerte.

Von 2013 bis 2016 überprüfte eine Kommission sämtliche Freiburger Straßennamen. In ihrem Abschlussbericht schlug sie schließlich die Umbenennung von zwölf Straßen vor, da sie die betreffenden Namensgeber nach heutiger *Political Correctness* für nicht mehr tragbar hielt. In weiteren 15 Fällen sollte der Name zwar nicht geändert, aber zusätzlich „kritische“ Erläuterungsschilder angebracht werden. In diese zweite Kategorie gehörte nach Auffassung der Kommission auch die Linnéstraße. Deren „Urteil“ über den schwedischen Naturforscher, der im 18. Jahrhundert die biologische Systematik begründete, lautete wie folgt:

„Von Linné teilte die Spezies Mensch in vier Rassen anhand von körperlichen Merkmalen ein und wies diesen auch höhere und niedrigere charakterliche Eigenschaften zu. So wurde zum Beispiel das Temperament der ‚Afrikaner‘ als ‚boßhaft, faul, nachlässig‘ bezeichnet. Darüber begründete und verfestigte er mit seiner Klassifizierung und auch Sexualisierung des Pflanzenreichs anhand der Morphologie in männliche und weibliche Pflanzen sowie durch die nicht zwingende Klassifikation von Tieren (Säugen als weibliche Grundfunktion und Wesensbestimmung) eine Denkweise und Gesellschaftsordnung, die die Unterordnung von Frauen unter Männer sowie die traditionelle geschlechtliche Arbeitsteilung als natürlich erklärt und ‚beweist.‘“

Für das Ergänzungsschild schlug die Kommission daher vor:

„Carl von Linné (1707-1778). Schwedischer Naturforscher und Begründer der biologischen Systematik, Vordenker einer biologisch begründeten Geschlechterhierarchie und Rassenlehre.“

Gerade unter Naturwissenschaftlern kam dieses Urteil nicht wenigen wie eine schlechte Posse vor. Die Gesuchte unseres Rätsels hin-

gegen hätte das Urteil wahrscheinlich unterschrieben – und zwar aufgrund ihrer ganz eigenen Erfahrungen mit Herrn Carl von Linné.

Als Tochter schottischstämmiger Eltern wurde sie in der damaligen Kolonie New York ausschließlich zu Hause erzogen. Dabei hatte sie das Glück, dass ihr Vater sich dieser Aufgabe sehr gewissenhaft annahm, obwohl er als Absolvent der *University of Edinburgh* in der neuen Heimat zunächst als Arzt und Wissenschaftler arbeitete, um wenig später sogar zum Vizegouverneur der Kolonie aufzusteigen. Zu seinen Aufgaben in diesem Amt gehörte auch die Klassifizierung der Pflanzen in der gesamten Region – wofür er seine Tochter sehr bald als „Hilfskraft“ anlernte.

Im Rahmen dieser botanischen Ausbildung machte er sie auch mit Linnés kurz zuvor entwickeltem System der Pflanzenklassifizierung vertraut. Im Jahr 1743 veröffentlichte er schließlich unter Mithilfe seiner damals 19-jährigen Tochter das erste botanische Werk über die Pflanzenarten der Kolonie-Region.

Damit diese ihr autodidaktisches Studium fortsetzen konnte, beschaffte ihr der Vater weitere Literatur und Pflanzenschnitte. Zugleich stellte er den Kontakt zu einer ganzen Reihe bedeutender

Botaniker her – darunter neben Peter Collinson aus London und dem Amerikaner Alexander Garden eben auch zu Carl von Linné.

In fünf Jahren sammelte unsere Gesuchte im Tal des unteren Hudson River über 400 Pflanzenarten und klassifizierte sie nach von Linnés neuem System. Nahezu alle dokumentierte sie durch detaillierte Tuschezeichnungen. Zudem stellte sie mit einer eigens von ihr entwickelten Technik Tintenabdrücke der Blätter her. Ihr Original-Manuskript, in dem sie die Flora der Region New York zusammengefasst hatte, spülten die Unruhen des amerikanischen Unabhängigkeitskriegs schließlich bis nach London ins *Natural History Museum*, wo man es heute noch bestaunen kann.

Irgendwann während dieser Studien stieß unsere Sammlerin allerdings auf Ungereimt-

heiten in von Linnés eigenen Klassifikationen. Konkret fand sie die Blätter und Blütenstände einer *Polygala*- und einer *Clematis*-Art falsch dargestellt – und vermerkte von Linnés Fehler mit seinem Namen in ihrem Manuskript.

Weiterhin blieb bei all diesen Aktivitäten natürlich nicht aus, dass unsere Gesuchte auch Pflanzen entdeckte, die bisher noch nirgendwo beschrieben waren. In einem Fall teilte sie von Linné mit, dass sie eine neue Art gefunden habe, die sie nach ihrem Kollegen Garden mit „Gardenia“ benennen wollte. Von Linné verwarf ihre Einschätzung und ordnete die Pflanze der bereits bekannten Gattung *Hypericum* zu. Später belegten andere Botaniker, dass unsere Gesuchte richtig gelegen hatte. Und selbst als bald darauf mehrere andere Botaniker von Linné baten, eine weitere von ihr neu entdeckte Art – wie es üblich war – mit ihrem Namen zu benennen, lehnte dieser ab und taufte sie auf *Helleborus*.

Der Großteil der internationalen Botanikerzunft missbilligte die ungerechte Ablehnung von Linnés – und führte sie schon damals auf dessen negatives Frauenbild zurück. Ihre Rehabilitation als die erste große Botanikerin Amerikas erlebte unsere Gesuchte selbst dann nicht mehr. Sie starb bald nach dieser Episode im Alter von nur 42 Jahren.

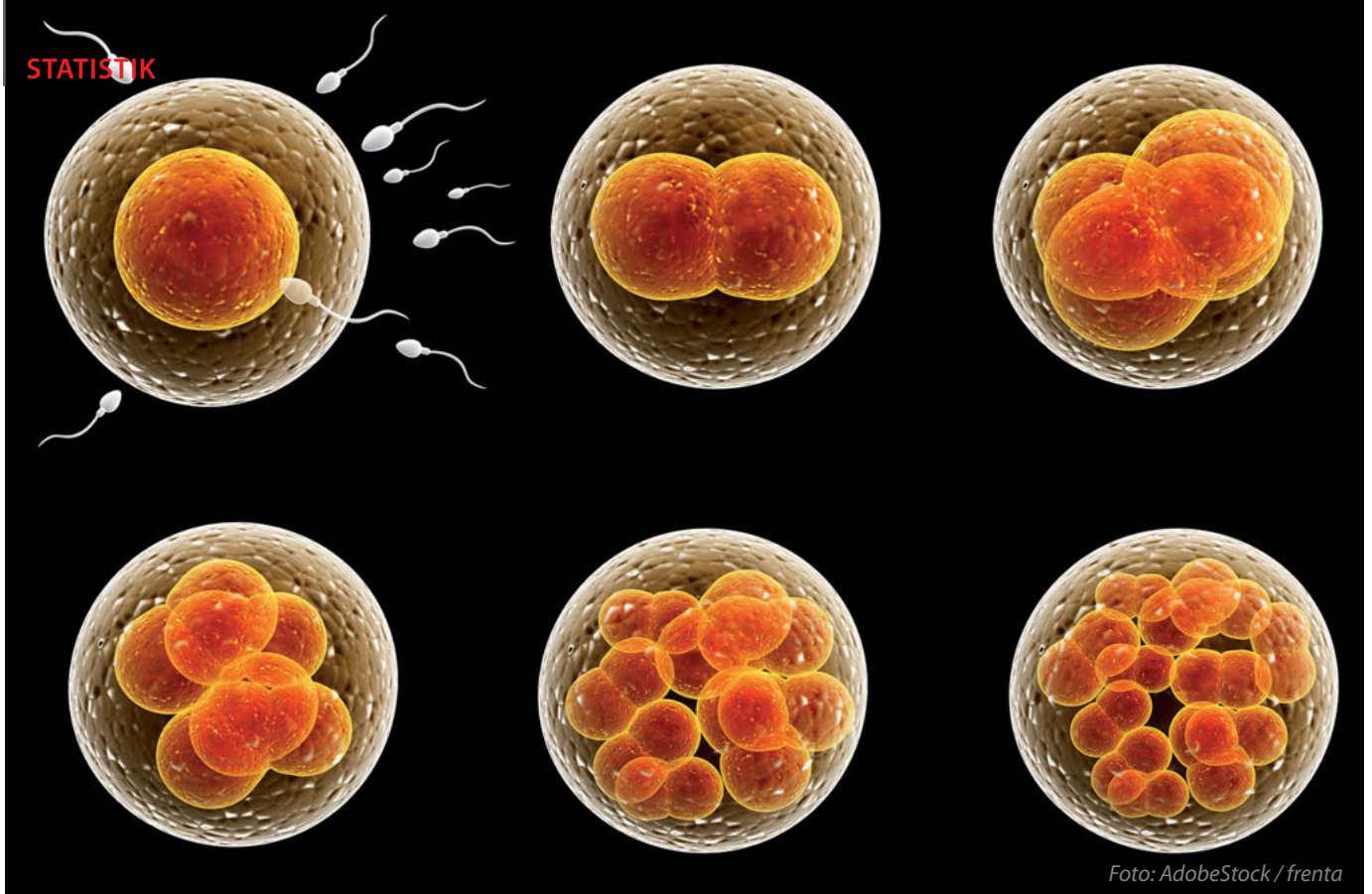
-RN-

Na, wer ist's?

Mailen Sie den gesuchten Namen sowie Ihre Adresse an: redaktion@laborjournal.de. Wir verlosen zwei *Laborjournal*-T-Shirts. In LJ 4/2021 suchten wir **Katalin Karikó**. Gewonnen haben **Hartmut Berger** (Kamenz) und **Christiane Brenner** (Heidelberg).

Auflösung aus LJ 5/2021:

Der „Aggressionsdämpfer“ ist **Anthony Fauci**, der als Infektionsimmunologe und Direktor des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) die US-Regierung in der Coronakrise berät.



Publikationsanalyse 2010 – 2019: Reproduktionsforschung

Schwerpunkt weiblich

Viele Zitierungen zur Reproduktionsbiologie sammeln insbesondere Forscher an Instituten zur Tierzucht. Oozyte, Zygote und der weibliche Uterus sind dabei von größerem Interesse als männliche Gameten.

Mit jeder Kopie wird ein Dokument etwas schlechter; und jedes Werkzeug nutzt sich mit der Zeit ab. Auch unsere Körperzellen können sich nicht unendlich oft replizieren; Gelenke verschleißen und Organe arbeiten unzuverlässiger. Wir altern. Nur Zellen der Keimbahn scheinen vom gnadenlosen Lauf der Zeit verschont. Von Generation zu Generation schlagen sie dem Tod des Vielzellers ein Schnippchen. Machen wir uns ruhig einmal bewusst, dass jeder von uns zwei Keimbahnen entstammt, die bereits in der jüngeren Vergangenheit der Menschheitsgeschichte zu einer Linie zusammenlaufen, die seit mehr als 500 Millionen Jahren existiert!

Eigentlich ist damit schon die Zuständigkeit der Reproduktionsforscher erklärt. Zugleich ahnen wir aber, welche anderen Disziplinen das Feld streift. Denn dass alle somatischen Körperzellen altern, stimmt im Bilderbuchbeispiel. Doch ein bösartiger Tumor ignoriert dieses Alterungsprogramm. Doch halt: Ist Altern etwa nicht einfach ein Verschleiß, sondern ein genetisch determiniertes Schicksal? Onkologie und Altersforschung interessieren sich dafür – und widmen sich dabei natürlich etlichen embryonalen Signalwegen. Dennoch sind sie natürlich nicht Thema dieser Rankings. Und klar, Prozesse rund um die

Embryonalentwicklung spielen auch in die Reproduktionsforschung hinein – doch hierfür bekommt die Entwicklungsbiologie ihr eigenes Ranking, sodass Projekte zu Zebrafisch und Krallenfrosch für die aktuelle Publikationsanalyse keine Rolle spielen. Zumal wir im Folgenden sowieso sehen werden, dass die vielzitierte Reproduktionsforschung am Menschen und an Nutzsäugetieren stattfindet.

Spermien und Sinneszellen

Wie immer lassen sich die Grenzen dennoch nicht messerscharf ziehen, was wir kurz an zwei Beispielen der „Köpfe“-Liste belegen wollen: Martin Knöfler (20.) von der Medizinischen Universität Wien widmet sich unter anderem dem Wnt-Signalweg. Doch ist das nicht ein klassisches Gebiet der Entwicklungsbiologen und -genetiker? Wer eher mit *Drosophila* vertraut ist, kennt das Gen beispielsweise unter dem Namen „Wingless“. Doch Knöfler interessiert sich eben in erster Linie für die Vorläuferzellen der Plazenta und deren Differenzierung – wie auch für Prozesse rund um den Trophoblasten. Während Entwicklungsbiologen den Embryo anschauen, geht es den Reproduktionsforschern eher darum, in welcher Umgebung der Embryo heranwächst –

bei höheren Säugetieren also auch um die Einnistung in den Uterus sowie die Funktion aller weiteren extra-embryonalen Strukturen.

Das zweite Beispiel ist nun tatsächlich ein Exot unter den Reproduktionsforschern: U. Benjamin Kaupp (27.) vom Forschungszentrum caesar der Uni Bonn. Ein Blick auf seine Artikel offenbart vor allem das Thema Signalverarbeitung. Und während alle anderen meistzitierten „Köpfe“ mindestens eine Handvoll Veröffentlichungen in Fachblättern der Kategorie „Reproduktionsbiologie“ platzieren, gibt es unter Kaupps 34 Papern nur eine einzige solche Arbeit. Ansonsten geht seine Arbeitsgruppe etwa auch den Sinneszellen der Netzhaut oder dem Riechen auf den Grund – bis hin zur Ebene der Ionenkanäle und molekularen Signale. Allerdings ist das Spermium einer Sinneszelle durchaus ähnlich. Und genau hierzu gibt es von den Bonnern eben eine Reihe von Publikationen. Wie nämlich navigiert das Spermium zum Ziel? Wie reagiert es auf äußere chemische Signale und passt daraufhin seine Bewegungen an?

Im Analysezeitraum befassen sich 25 der 34 Artikel von Kaupp *et al.* mit Spermien und den Prozessen der chemischen Signalgebung von außen bis hin zur Steuerung des Flagellums. Kaupp dürfte zudem der einzige der

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

aktuellen Top-30-„Köpfe“-Liste sein, der regelmäßig mit Seeigel-Gameten arbeitet. Entsprechend finden wir auf Platz 6 der meistzitierten Artikel ein Paper der Kaupp-Gruppe zum Calcium-Einstrom in Spermien. Während viele andere vielzitierte „Köpfe“ nah an der Klinik oder aber zur Optimierung der Tierzucht arbeiten, ist Kaupp folglich vielmehr als Grundlagenforscher an den Spermien interessiert. Vorrangig mit Spermien sowie der Fruchtbarkeit des Mannes beschäftigen sich überdies nur sechs weitere „Köpfe“ aus unserer Top-30-Liste – am häufigsten von diesen zitiert ist Sabine Kliesch (9.) von der Uniklinik Münster.

Gebärmutter und Endometriose

Auch geht es zwar im meistzitierten Artikel des Analysezeitraums 2010 bis 2019 um die männliche Fruchtbarkeit, fast alle anderen Beiträge widmen sich dagegen jedoch Oozyte, Zygote, Gebärmutter oder weiblichen Hormonen – auch wenn das nicht jeder Titel gleich signalisiert. So etwa der Artikel auf Platz 8 zu assistierten Reproduktionstechniken: Hier ist natürlich die *In-vitro*-Fertilisation der erste Schritt, doch geht es in der Folge um den erfolgreichen Transfer der Embryonen und den Verlauf der Schwangerschaft.

Rund um das Stichwort „Schwangerschaft“ mussten wir dann Reproduktionsforschung und Gynäkologie voneinander abgrenzen. Hier sind wir pragmatisch vorgegangen und haben auf die Fachzeitschriften geschaut. So tauchen Publikationen von Autoren, die über Endometriose schreiben, häufig in Journalen zur Reproduktionsbiologie auf. Die Bildung des Endometriums, also der Gebärmutterinnenhaut, ist essenziell für eine erfolgreiche Einnistung des frühen Embryos. Bei der Endometriose bildet sich dieses Gewebe jedoch auch außerhalb der Gebärmutter, führt häufig zu Beschwerden und kann auch die Fruchtbarkeit herabsetzen.

Acht der meistzitierten „Köpfe“ arbeiten explizit an Instituten zur Frauenheilkunde, der meistzitierte unter ihnen ist Ludwig Kiesel (7.) vom Uniklinikum Münster. Wie viele andere humanmedizinisch ausgerichtete Reproduktionsforscher publiziert auch er viel zur Endometriose. Fast 900 seiner Zitierungen verdankt er einem Leitlinien-Beitrag zu Umgang und Behandlung der Erkrankung. Das Paper ist im *Web of Science* als „Article“ gelistet und fließt damit in Kiesel's Zitations-Statistik ein. Allerdings haben wir diese Arbeit in der Tabelle der „Reviews“ aufgeführt.

Ärzte an Geburtskliniken forschen nicht selten auch zur Präeklampsie oder Schwanger-

schaftsvergiftung. Zu ihnen zählt Ana Zenclussen (23.), die im Analysezeitraum an der Uniklinik Leipzig tätig war. Zenclussen ist unter den „Köpfen“ gelistet, weil sie 18 ihrer 61 Artikel in Zeitschriften zur Reproduktionsmedizin beziehungsweise -biologie platzierte. Dabei interessierte sie insbesondere die Rolle des Immunsystems während der Schwangerschaft. Andere Forscher, die vorzugsweise zur Präeklampsie publizieren, tauchen dagegen selten oder gar nicht in reproduktionsbiologischen Journalen auf. Wir haben daher deren Veröffentlichungen zum Thema nicht berücksichtigt, da sie ihre Resultate offenbar in anderen Fach-*Communities* diskutieren wollen. Auch Onkologen und Publikationen mit Fokus auf gynäkologisch relevante Krebserkrankungen bleiben außen vor – andernfalls wäre die Überlappung mit den Krebsforschern einfach zu groß gewesen.

Knockout für Nutztiere ...

Bleibt noch die Tierforschung zur Reproduktionsbiologie. Dabei kann es um Grundlagen gehen wie etwa das Etablieren von Knockout-Schweinen im Labor von Heiner Niemann (6.) an der Medizinischen Hochschule Hannover bis hin zum Optimieren der Tierzucht – beispielsweise im Hinblick auf die Milchproduktion. Zu diesem Thema hatten wir vor einiger Zeit Michael Hoelker interviewt (laborjournal.de/editorials/1021.php), der jetzt Platz 14 der „Köpfe“ belegt und im Versuchsgut Frankenforst der Uni Bonn an Rinderembryonen forscht.

Eigentlich bleiben Molekularbiologie und Genetik hier außen vor, so dass wir Epigenetik und *Imprinting* innerhalb der Keimbahn nicht berücksichtigt haben. Denn hier arbeiten Wissenschaftler an etablierten Mausmodellen und nutzen die Zucht als Methode für andere Fragestellungen. Doch bei den größeren Nutztieren, insbesondere Schweinen und Rindern, kommen diese Methoden ebenfalls mit einem Fokus auf Reproduktion und Züchtung zum Einsatz. So steht mit Eckhard Wolf dann auch ein Nutztier-Biotechnologe auf Platz 1 der meistzitierten Köpfe. Über 5.800 Zitierungen bringt das „Urgestein“ der Szene vom Genzentrum der Universität München in unserer Analyse auf die Waage. Wolf gehörte

um die Jahrtausendwende zu jenen Pionieren, die via Kernttransfer die ersten Rinder geklont hatten.

Zusammen mit Wolf arbeiten insgesamt neun der ermittelten meistzitierten Reproduktionsforscher an veterinärmedizinischen Instituten oder Einrichtungen zur Nutztier-Zuchtforschung. Fünf von ihnen stehen in den Top-Ten.

... und das Klonen

Rund um die Molekularbiologie jenseits der etablierten Labortiere haben wir zudem noch zwei Arbeiten in die Liste der meistzitierten Artikel aufgenommen, die wir ebenfalls der Reproduktionsforschung zuordnen. Auf Platz 7 eine Publikation, an der der bereits erwähnte Holger Niemann mitwirkte und in der die Autoren den Einsatz von Zinkfinger-Nukleasen als gentechnisches Knockout-Werkzeug bei Schweinen beschreiben. Und auf Platz 2 ein Artikel zur epigenetischen Reprogrammierung der Säugerzygote: Hier untersuchte das Autorenteam den Schritt der Demethylierung vor Beginn der Embryonalentwicklung. Zu den Verfassern gehört übrigens ein weiterer Pionier aus der Säugerklonforschung, der den Einzug unter die 30 meistzitierten „Köpfe“ mit 1.368 Zitierungen indes nur knapp verpasst hat: Valeri Zakhartchenko von der Universität München.

Geographisch gesehen führen zwei Städte das Ranking an: Bonn, vor allem dank der dortigen Tierwissenschaftler, sowie Münster, das viele Beiträge zur Andrologie lieferte. Je fünfmal tauchen diese Städtenamen auf den Visitenkarten unserer „Köpfe“ auf. Graz ist dreimal dabei, aber dank Wien und Innsbruck kommt Österreich insgesamt ebenfalls auf fünf Reproduktionsforscher.

Unterm Strich scheint der Reproduktionsforschung momentan also vor allem am Herzen zu liegen, möglichst viel über den Anteil des weiblichen Säugerorganismus zu verstehen. Thematisch wäre der Mann demnach gerade eher eine Randerscheinung. Dafür aber tragen 26 der dreißig meistzitierten „Köpfe“ – und damit auch diesmal wieder die große Mehrheit – einen männlichen Vornamen.

Mario Rembold

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

Reproduktionsforschung

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. Cooper, TG;...; Behre, HM;...; Vogelsong, KM World Health Organization reference values for human semen characteristics. <i>HUM REPROD UPDATE</i> 16(3): 231-45 (MAY-JUN 2010)	1.287
2. Wossidlo, M;...; Lepikhov, K;...; Zakhartchenko, V;...; Arand, J;...; Walter, J 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. <i>NAT COMMUN</i> 2: 241 (MAR 2011)	534
3. Schaefer-Graf, UM; Wendt, L; Kilavuz, O; Gaber, B; Metzner, S; Vetter, K; Abou-Dakn, M How Many Sonograms Are Needed to Reliably Predict the Absence of Fetal Overgrowth in Gestational Diabetes Mellitus Pregnancies? <i>DIABETES CARE</i> 34(1): 39-43 (JAN 2011)	533
4. Thangaratinam, S;...; Kunz, R;...; Khan, KS Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. <i>BMJ-BRIT MED J</i> 344: e2088 (17 MAY 2012)	473
5. Vento-Tormo, R;...; Goncalves, A;...; Teichmann, SA Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. <i>NATURE</i> 563(7731): 347-53 (15 NOV 2018)	385
6. Strunker, T; Goodwin, N; Brenker, C; Kashikar, ND; Weyand, I; Seifert, R; Kaupp, UB The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca ²⁺ influx in human sperm. <i>NATURE</i> 471(7338): 382-6 (17 MAR 2011)	330
7. Hauschild, J;...; [+ 11 Koautoren mit 6 aus D, z. B. Niemann, H] Efficient generation of a biallelic knockout in pigs using zinc-finger nucleases. <i>PROC NATL ACAD SCI USA</i> 108(29): 12013-17 (19 JUL 2011)	250
8. Kupka, MS;...; Goossens, V Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. <i>HUM REPROD</i> 29(10): 2099-113 (OCT 2014)	239
9. Broer, SL;...; Ebner, T;...; Broekmans, F Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. <i>HUM REPROD UPDATE</i> 19(1): 26-36 (JAN-FEB 2013)	229
10. Suthar, VS; Canelas-Raposo, J; Deniz, A; Heuwieser, W Prevalence of subclinical ketosis and relationships with postpartum diseases in European dairy cows. <i>J DAIRY SCI</i> 96(5): 2925-38 (MAY 2013)	190



Eckhard Wolf, München (li., 1.),
Karl Schellander, Bonn (re., 2.)

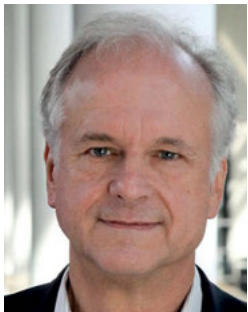


Udo Jeschke, München (li., 8.),
Sabine Kliesch, Münster (re., 9.)



Thomas Strowitzki, Heidelberg (li., 18.),
Heinrich Bollwein, Zürich (re., 19.)

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. Dunselman, GAJ;...; Kiesel, L;...; Nelen, W ESHRE guideline: management of women with endometriosis. <i>HUM REPROD</i> 29(3): 400-12 (MAR 2014)	899
2. Dewailly, D;...; Griesinger, G;...; Anderson, RA The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. <i>HUM REPROD UPDATE</i> 20(3): 370-85 (MAY-JUN 2014)	418
3. Gellersen, B; Brosens, JJ Cyclic Decidualization of the Human Endometrium in Reproductive Health and Failure. <i>ENDOCR REV</i> 35(6): 851-905 (DEC 2014)	325



Bettina Toth, Innsbruck (li., 25.),
U. Benjamin Kaupp, Bonn (re., 27.)

Publikationsanalyse 2010 – 2019

Von Mario Rembold



Wolfgang Heuwieser, Berlin (li., 4.),
Heiner Niemann, Hannover (re., 6.)



Gernot Desoye, Graz (li., 11.),
Wolfgang Weidner, Gießen (re., 16.)



Ralf Einspanier, Berlin (li., 21.),
Ana C. Zenclussen, Leipzig (re., 23.)



Achim Schneider, Berlin (li., 29.),
Michael von Wolff, Bern (re., 30.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Eckhard Wolf , Genzentrum LMU München	5.825	232
2. Karl Schellander , Inst. f. Tierwiss. Univ. Bonn	2.749	139
3. Thomas Haaf , Inst. f. Humangenet. Univ. Würzburg	2.715	105
4. Wolfgang Heuwieser , Tierklin. f. Fortpfl. FU Berlin	2.663	153
5. Dawit Tesfaye , Inst. f. Tierwiss. Univ. Bonn	2.484	112
6. Heiner Niemann , MH Hannover (bis 2016 Nutztiergenet. Friedr.-Löffler-Inst. Neustadt)	2.374	98
7. Ludwig Kiesel , Klin. f. Frauenheilk. u. Geburtshilfe Univ. Münster	2.274	61
8. Udo Jeschke , Forschungslabor Frauenklinik Univ.-klin. München	2.167	174
9. Sabine Kliesch , Zentr. f. Reprod.-med. & Androl. Univ.-klin. Münster	2.154	115
10. Hermann M. Behre , Zentr. f. Reprod.-med. & Androl. Uni.-klin. Halle	2.077	34
11. Gernot Desoye , Klin. f. Frauenheilkunde u. Geburtshilfe Med. Univ. Graz	2.062	98
12. Berthold Huppertz , Zellbiol., Histol. u. Embryol. Med. Univ. Graz	2.022	89
13. Ernst Tholen , Inst. f. Tierwiss. Univ. Bonn	1.983	92
14. Michael Hoelker , Versuchsgut Frankenforst Univ. Bonn	1.902	79
15. Christine Aurich , Besamungs- u. Embryotransferstation Vet.-med. Univ. Graz	1.898	139
16. Wolfgang Weidner , Urol., Kinderurol. & Androl. Univ.-klin. Gießen	1.829	108
17. Stefan Schlatt , Zentr. f. Reprod.-med. u. Androl. Univ. Münster	1.759	79
18. Thomas Strowitzki , Gyn. Endokrinol. u. Fertilitätsstör. Univ.-klin. Heidelberg	1.730	122
19. Heinrich „Heiner“ Bollwein , Klin. f. Reprod.-med. Tierspital Univ. Zürich	1.684	124
20. Martin Knöfler , Reproduktionsbiol. Med. Univ. Wien	1.678	52
21. Ralf Einspanier , Inst. f. Veterinärbiochem. FU Berlin	1.671	82
22. Ulrich Zechner , Senckenberg Zentr. f. Humangen. Mainz	1.670	63
23. Ana C. Zenclussen , Gynäkol. u. Geb.-hilfe Univ. Leipzig (seit 2020 UFZ Leipzig)	1.610	61
24. Jörg Gromoll , Zentr. f. Reprod.-med. u. Androl. Univ. Münster	1.607	64
25. Bettina Toth , Gynäkol. u. Reprod.-med. Univ.-klin. Innsbruck (bis 2016 Heidelberg)	1.605	90
26. Trevor G. Cooper , Zentr. f. Reprod.-med. u. Androl. Univ. Münster (jetzt China)	1.597	19
27. U. Benjamin Kaupp , Forschungszentrum caesar Univ. Bonn	1.593	34
28. Ralf Dittrich , Frauenklin. Univ.-klin. Erlangen	1.544	79
29. Achim Schneider , Klin. f. Gynäkol. Charité Berlin	1.487	78
30. Michael von Wolff , Gynäkol. Endokrinol. Reprod.-med. Univ.-Frauenklin. Bern	1.405	83

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2010 bis 2019 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 17. Mai 2021.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2010 und 2021 bevorzugt in Fachblättern zu Reproduktionsbiologie oder -medizin oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

Wichtig: Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen.

Listen: Mario Rembold

Atriva Therapeutics, Tübingen

Beschleunigter Corona-Blocker

Läuft bei Atriva. Das erst 2015 gegründete Tübinger Unternehmen hat sich eine frische Forschungsförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) in Höhe von 11,4 Millionen Euro gesichert. Diese Fördermittel sollen den Weg von Atrivas Top-Therapeutikum ATR-002 auf den Markt beschleunigen.

Aktuell wird ATR-002 in einer klinischen Phase-2-Studie an 220 COVID-19-Patienten mit moderatem bis schwerem Krankheitsverlauf getestet. Der Kinase-Inhibitor wurde generell zur Behandlung von Infektionen der Atemwege mit RNA-Viren entwickelt und soll außer gegen SARS-CoV-2 auch gegen das Influenza- und das Hantavirus wirken. ATR-002 blockiert durch die Inhibition der MAPK/ERK-Kinase (MEK) den Export viraler Genom-Proteinkomplexe vom Kern ins Zytoplasma. Dadurch ist die Virus-Replikation lahmgelegt und es werden keine neuen Viruspartikel gebildet.

Obendrein reduziert ATR-002 durch seine immunmodulatorische Aktivität die Gefahr einer unkontrolliert überschießenden Immunantwort. Dieses als Zytokinsturm bekannte, lebensbedrohliche Phänomen tritt gelegentlich bei Patienten auf, die schwer an COVID-19 erkrankt sind.

Erst Ende letzten Jahres konnten sich die Führungsriege und Mitarbeiter des Start-ups über ein Darlehen der Europäischen Investitionsbank in Höhe von insgesamt 24 Millionen Euro freuen. Bereits wenige Monate zuvor hatte das junge Biopharma-Unternehmen 8,6 Millionen Euro Kapital im Rahmen einer Wandelanleihe eingeworben. Die jetzt erhaltene BMBF-Förderung ist Teil eines Programms zur Förderung von Forschung und Entwicklung dringend benötigter Therapeutika gegen COVID-19. Insgesamt 50 Millionen Euro werden hierbei auf acht deutsche Unternehmen aufgeteilt, die an COVID-19-Wirkstoffen forschen.

-SM-

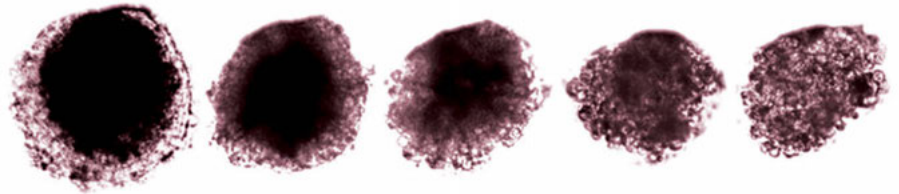
PreComb Therapeutics, Hombrechtikon/Schweiz

Automatisiert personalisiert

In einer *Seed*-Finanzierungsrunde hat das 2018 gegründete Schweizer Start-up PreComb Therapeutics 2,2 Millionen Schweizer Franken eingesammelt. Damit will das Unternehmen mit Sitz am Zürichsee, 25 Kilometer südöstlich von

des jeweiligen Patienten behandeln zu können.

Im Gegensatz zu Organoiden aus Tumorstammzellen, die mitunter lange kultiviert werden müssen, sind die Mikrotumoren in-



Ein Patienten-spezifischer 3D-Mikrotumor schmilzt unter Medikamenteneinfluss dahin...

Fotos: PreComb

Zürich, die eigene 3D3-Plattform zur Patientenspezifischen Wirkstoff-Testung weiterentwickeln.

Aus Patienten-eigenen Tumorzellen züchten die PreComb-Forscher 3D-Mikrotumoren, die sie dann auf Medikamentensensitivität und -resistenz testen. So lassen sich personalisiert und präzise mögliche Kombinationstherapien zusammenstellen, um die Krebserkrankung

innerhalb von nur gut fünf Tagen bereit zur Testung – und das im Fall von PreComb voll automatisiert. So kann ein entsprechendes Gerät direkt in der Klinik und somit am *Point of Care* eingesetzt werden.

Beteiligt an der Finanzierungsrunde haben sich Kinled Austria, der High-Tech Gründerfonds sowie FiveT Capital Holding.

-SM-

Twenty-One Semiconductors, Stuttgart

Grün-gelbe Erleuchtung

Das Start-up mit dem etwas sperrigen Namen Twenty-One Semiconductors (21S) hat in einer ersten Finanzierungsrunde den High-Tech Gründerfonds überzeugen können, in ihre Technologie zu investieren. Wie viel die Stuttgarter einheimen konnten, wird nicht verraten. Wofür hingegen schon: Mit dem Geld sollen die firmeneigenen Laserkristalle weiterentwickelt werden, die das Farbspektrum Halbleiter-basierter Laser um den grün-gelben Bereich erweitern.

Laser mit Zentralwellenlängen im sichtbaren Spektralbereich sind aus der Forschung kaum mehr wegzudenken. Sie regen zum Beispiel fluoreszierende Proteine in biochemischen Assays oder lebenden Zellen an. Diese leuchten dann, lassen sich lokalisieren und im besten Fall quantifizieren. Ein bekanntes Beispiel ist etwa die Durchflusszytometrie. Bei diesem Routineverfahren in Forschungs-, Entwicklungs- und Diagnostik-Labors werden Zellsuspensionen mithilfe von Laserlicht charakterisiert und sortiert. Je mehr unterschiedliche Laserfarben ein Zytometer zur Verfügung hat, umso mehr Parameter können in einem Durchgang gemessen werden.

Damit jedoch unterschiedliche Anregungslaser in ein Gerät passen, müssen sie

kompakt konstruiert sein. Auf Halbleiterdioden basierende Laser können das, denn sie benötigen im Vergleich zu Festkörperlasern weniger Drumherum wie etwa eine riesige Kühleinheit. Bisher deckten diese Halbleiterdioden aber meist nur das rote und blaue Farbspektrum ab. 21S hat daher einen neuartigen Laserkristall entwickelt, der nun auch Licht im gelb-grünen Spektrum deutlich einfacher ermöglicht.

Genannt haben die Jungunternehmer ihre Technologie MEXL (*ME*mbra*n*e *e*Xternal-cavity *L*aser), abgeleitet vom physikalischen Prinzip des *Membrane External-Cavity Surface-Emitting Laser* (MECSEL). Herzstück ist eine nur wenige Mikrometer dünne Halbleiter-Membran. Damit die entstehende Hitze effizient abgeleitet werden kann, ist die Membran zwischen zwei sogenannten Wärmespreizern eingebettet. Das Ergebnis ist ein Laser mit sehr hoher Ausgangsleistung – und damit ein deutlich effizienteres und kompakteres Laser-Bauteil im Vergleich zu etablierten Modulen.

Twenty-One Semiconductors wurde 2019 als Spin-off des Instituts für Halbleiteroptik und Funktionelle Grenzflächen (IHFG) an der Universität Stuttgart gegründet.

-SM-

BioVersys, Basel

Verflüssigt

Für die Entwicklung neuer Antibiotika gegen (multi)resistente Bakterien hat das Schweizer Biopharma-Unternehmen BioVersys einen Kredit über 20 Millionen Euro von der Europäischen Investitionsbank erhalten.

Ein vielversprechender Kandidat in BioVersys' Antibiotika-Pipeline ist BV100, der Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* (CRAB) den Garau machen soll. Diese gram-negativen Stäbchenbakterien lösen beispielsweise Lungenentzündungen und hartnäckige Wundinfektionen aus. Die Sterblichkeitsrate bei einer Infektion mit Antibiotika-resistenten *A. baumannii* liegt bei mehr als fünfzig Prozent.



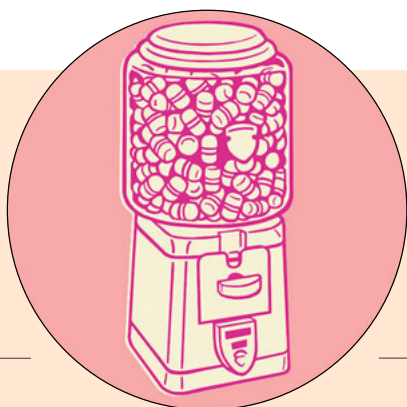
Acinetobacter baumannii Foto: BioCote

BV100 basiert auf dem bereits Anfang der 1990er-Jahre zugelassenen Antibiotikum Rifabutin. Dieser zu den Rifamycinen gehörende Wirkstoff wird bei Infektionen mit gram-positiven und -negativen Bakterien eingesetzt

wie auch gegen Tuberkulose-verursachende Mykobakterien. Rifabutin hemmt die DNA-abhängige bakterielle RNA-Polymerase. Während Rifabutin als Hartkapsel geschluckt wird, haben die Forscher von BioVersys BV100 zur intravenösen Injektion weiterentwickelt. Das soll die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs im Körper erhöhen.

BioVersys wurde 2008 als Spin-off aus dem Departement für Biosysteme der ETH Zürich gegründet. Da für BV100 jetzt klinische Studien anstehen, um das Präparat auf Verträglichkeit und potenzielle Nebenwirkungen abzuklopfen, kommt die Finanzspritze gerade recht.

-SM-



Wirkstoff des Monats Inclisiran

Im März kam mit Inclisiran ein weiterer Wirkstoff auf den Markt, der auf Enzymhemmung via RNA-Interferenz (RNAi) durch small interfering RNAs (siRNAs) basiert. Dabei senkt Inclisiran effektiv den LDL-Cholesterin (LDL-C)-Spiegel, sodass es letztlich zur Therapie schwerer Fettstoffwechselstörungen zugelassen wurde.

Konkret drosselt Inclisiran die Synthese der erst 2003 entdeckten Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). Das Enzym bindet als Serinprotease an den Komplex aus LDL-Rezeptor und LDL und markiert den LDL-Rezeptor damit für den lysosomalen Abbau. Die Rezeptoren stehen dadurch in den Leberzellen nicht mehr zur Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blutplasma zur Verfügung, sodass der Cholesterinspiegel auf diese Weise nicht weiter abgesenkt werden kann. Die Idee, PCSK9 irgendwie aus dem Spiel zu nehmen, um einen ungesund hohen LDL-Cholesterin-Spiegel zu senken, lag also nahe.

Zu diesem Zweck wurden zunächst die PCSK9-Antikörper Evolocumab und Alirocumab entwickelt und 2015 zugelassen. Die siRNA Inclisiran funktioniert aber noch besser: Schon eine subkutane Injektion senkte in Studien das Plasma-LDL-Cholesterin um die Hälfte – und das über ein halbes Jahr lang.

Damit die siRNA von den Hepatozyten aufgenommen werden kann, ist sie mit drei Molekülen N-Acetylgalactosamin (GalNAc) verknüpft – einem Liganden des Asialoglycoprotein-Rezeptors (ASGPR). ASGPR wurde in den Sechzigerjahren als erstes tierisches Lektin entdeckt und wird nach seinen Entdeckern auch als Ashwell-Morell-Rezeptor bezeichnet. Er wird von Hepatozyten mit 500.000 Molekülen pro Zelle stark exprimiert und bedeckt fünf bis zehn Prozent der Zelloberfläche. Auf die Bindung des siRNA-Konjugats folgt eine rasche Endozytose. Ins Zytosol entlassen lösen

die kleinen RNAs eine robuste und selektive Unterdrückung der PCSK9-Translation aus.

Inclisiran wurde von den RNA-Interferenz-Spezialisten der US-Firma Alnylam entwickelt und an Novartis lizenziert. Sowohl Inclisiran wie auch ein anderes siRNA-Medikament namens Givlaari (LJ 9/2020: 53) basieren letztlich auf patentierten Entdeckungen von Forschern der Universitäten Bayreuth und Göttingen. Doch nicht die deutsche Biotech- und Pharmabranche, sondern die US-Amerikaner von Alnylam blieben unbeirrt und machen nun damit Kasse. Bayer lehnte die Erfindung mit den Worten ab, man sehe darin kein Zukunftspotenzial. So stellte es jedenfalls Roland Kreuzer dar, der mit seinem Bayreuther Kollegen Stefan Limmer das erste Patent für eine RNAi-Anwendung am Menschen anmeldete und die Firma Ribopharma in Kulmbach gründete. Auch keine der fünfzig Risikokapital-Gesellschaften, bei denen sie ihr Konzept vortrugen, hatte sich engagieren wollen. Dann wurde Alnylam quasi Seniorpartner und hatte damit die Hand auf den Patenten. Am Ende kaufte Roche den ganzen Kulmbacher Laden, der mittlerweile als Alnylam Europe AG firmierte, und führte die dortigen Labors unter eigenem Namen weiter.

Karin Hollricher

[Wer mehr darüber erfahren möchte, wie es passieren konnte, dass die überwiegend deutsche Entwicklung dieser siRNA-Technologie hierzulande – trotz ständigen Beklagens der zu geringen Wertschöpfung aus Forschungsergebnissen – nicht in Produkte umgesetzt wurde, dem empfehlen wir unser Online-Editorial „USA hopp, Deutschland flop: Welterste RNAi-Therapie vor Zulassung“ aus dem Jahr 2017 (laborjournal.de/editorials/1350.php).]

TRIFUNKTIONALE ANTIKÖRPER I

Aller guten Dinge sind drei

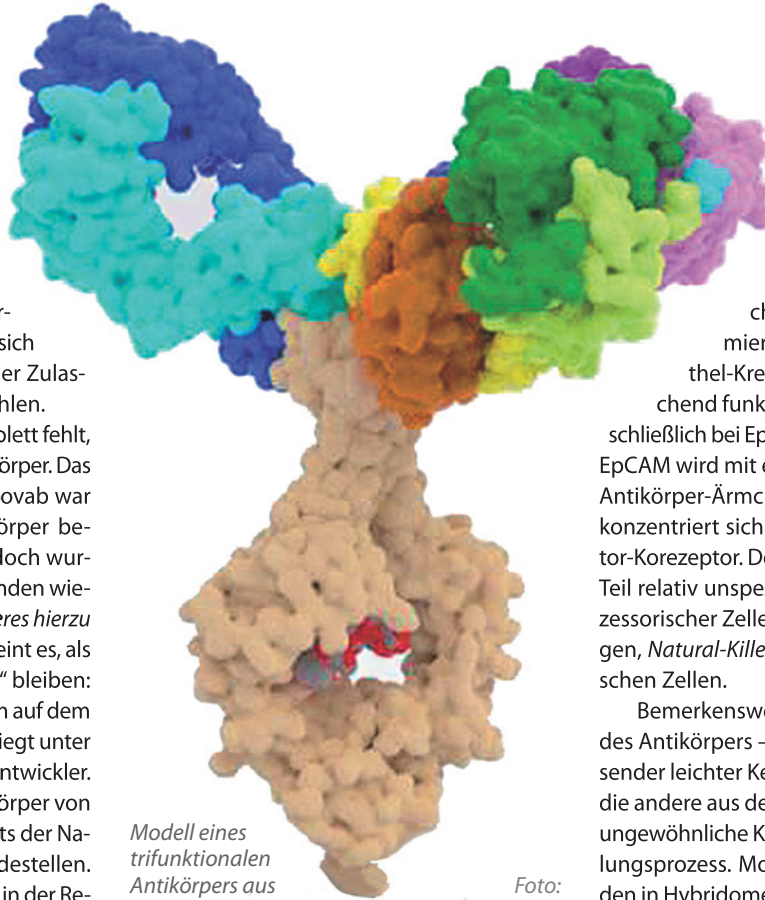
Trifunktionale Antikörper sind eher Exoten im Therapeutika-Zoo. Schließlich ist ihr stürmisches Potenzial nur schwer zu bändigen. Dem bayrischen Antikörper-Entwickler Trion Pharma war dies zwar schon vor mehr als zehn Jahren gelungen, dennoch währte der Ausflug auf die öffentliche Bühne nur kurz. Jetzt soll's laut Ex-Chef Horst Lindhofer ein zweiter Anlauf richten – mit neuer Firma, neuer Indikation und ganz viel Überzeugung.

Aktuell sind zahlreiche therapeutische Antikörper bereits zugelassen, das Paul-Ehrlich-Institut zählt allein 112 monoklonale. Hauptsächlich für die Krebstherapie sind zudem inzwischen mehr als zehn Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (*Antibody Drug Conjugates, ADC*) erlaubt. Weitere potenzielle Antikörper-basierte Therapeutika befinden sich in Phase-3-Studien oder kurz vor der Zulassung. Das sind beeindruckende Zahlen.

Was aber in der Auflistung komplett fehlt, sind sogenannte trifunktionale Antikörper. Das war nicht immer so, denn mit Removab war ein solcher therapeutischer Antikörper bereits 2009 zugelassen worden – jedoch wurde er 2017 aus wirtschaftlichen Gründen wieder vom Markt genommen (*Genaueres hierzu im Interview auf S. 42*). Dennoch scheint es, als sollte es nicht bei der „Nullnummer“ bleiben: Heute sind wieder einige Kandidaten auf dem Weg in klinische Studien – und das liegt unter anderem an der Beharrlichkeit der Entwickler.

Was genau trifunktionale Antikörper von anderen unterscheidet, verrät bereits der Name: Sie haben drei funktionale Bindestellen. Während konventionelle Antikörper in der Regel über die variablen Regionen – also die beiden Ärmchen – nur ein Antigen binden, sind trifunktionale Antikörper quasi Hybride, die mit ihren zwei Ärmchen jeweils unterschiedliche Antigene binden. Wie andere Voll-Antikörper weisen trifunktionale Antikörper zudem einen intakten Fc-Teil auf. Wenn wir beim Extremitäten-Vergleich bleiben, ist das der Antikörper-Fuß. Über den kann der Antikörper etwa an Fcγ-Rezeptoren binden.

Bekanntestes Beispiel für einen trifunktionalen Antikörper ist Catumaxomab, der 2009 unter dem Namen Removab von der Planegger Trion Pharma gemeinsam mit Fresenius Biotech auf den Markt gebracht wurde. Eingesetzt wurde der Antikörper bei malignem Aszites, einer Krebs-bedingten Bauchwassersucht. Tumoren der Eierstöcke sowie der Lunge oder des Magens streuen mitunter in das Peritoneum, also den Bauchraum. Krebszellen wiederum produzieren oft Wachstumsfaktoren wie VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), die Gefäßwände durchgängiger ma-



Modell eines trifunktionalen Antikörpers aus dem 3D-Drucker

Foto: Biological Models

chen. Außerdem ist bei einer solchen Erkrankung meist der Abfluss von Lympflüssigkeit gestört. Deshalb sammelt sich mehr Flüssigkeit als normal im Bauchraum, was unter anderem starke Schmerzen und Erbrechen zur Folge hat. Generell ist die Überlebensprognose zu diesem Zeitpunkt bereits schlecht und liegt eher bei Wochen als Monaten.

Halb Maus, halb Ratte

Als Standardtherapie bei malignem Aszites gilt die Parazentese, also das Entfernen der Flüssigkeit aus dem Peritoneum. Erst wenn dies nicht mehr ausreichend half, kam Catumaxomab zum Einsatz und wurde dann direkt in die Bauchhöhle infundiert. Der Antikörper reduzierte die intraperitoneale Tumormasse und verlängerte den Zeitpunkt bis zur nächsten Parazentese oder schenkte den Patienten in einigen Fällen sogar weitere Lebenswochen.

Als trifunktionaler Antikörper bindet Catumaxomab drei unterschiedliche Ziele. Eines ist EpCAM (*Epithelial Cell Adhesion Molecule*), ein Transmembran-Glykoprotein, das auf zahlreichen Karzinomen überexprimiert wird und deshalb als Epithel-Krebsmarker gilt. Dementsprechend funktioniert Catumaxomab ausschließlich bei EpCAM-positiven Karzinomen. EpCAM wird mit einem der beiden variablen Antikörper-Ärmchen gegriffen. Das andere konzentriert sich auf CD3, den T-Zell-Rezeptor-Korezeptor. Der Fuß dockt über seinen Fc-Teil relativ unspezifisch am Fcγ-Rezeptor akzessorischer Zellen an – wie etwa Makrophagen, *Natural-Killer* (NK)-Zellen oder dendritischen Zellen.

Bemerkenswert ist, dass die eine Hälfte des Antikörpers – also eine schwere mit passender leichter Kette – aus der Maus stammt, die andere aus der Ratte. Der Grund für diese ungewöhnliche Kombination liegt im Herstellungsprozess. Monoklonale Antikörper werden in Hybridomen exprimiert, also in (so gut wie) unsterblichen Fusionszellen aus Antikörper-produzierenden B-Zellen mit Myelomzellen. Für trifunktionale Antikörper müssen nun Anti-EpCAM-produzierende Hybridome mit Anti-CD3-produzierenden Hybridomen verschmolzen werden. Es entstehen Hybrid-Hybridome oder sogenannte Quadrome. Sind beide eingesetzten Hybridome aus der Maus, können sich alle Antikörper-Ketten lustig miteinander verknüpfen, wie es gerade passt. Das hat zur Folge, dass der Experimentator mit einer Unmenge an Fehlpaarungen konfrontiert wird. Fusioniert er aber ein Maus-Hybridom mit einem Ratten-Hybridom, suchen sich die Maus-schwere-Ketten brav Maus-leichte-Ketten und die Ratten-Pendants verhalten sich ebenso, so dass sich zumindest die eine Hälfte des gewünschten Produkts relativ zuverlässig und freiwillig zusammensetzt. Es müssen also deutlich weniger Zellen gescreent werden, um eine korrekte Paarung und somit den gewünschten trifunktionalen Antikörper zu erhalten.

Was aber bringt es nun, drei Ziele zu binden? Klar, der anti-EpCAM-Teil gegen das Tumorantigen klebt den Antikörper zuverlässig an Krebszellen, womit er sie quasi markiert. Über den Anti-CD3-Arm werden gleichzeitig T-Zellen ins Geschehen gezogen. Damit bringt der Antikörper Tumor- und T-Zelle in räumliche Nähe, so dass die CD3-positive T-Zelle ihren Job erledigen kann – nämlich die zelluläre Immunabwehr anschubsen und die Tumorzelle zerlegen. Und das kann sie durch die Antikörper-basierte Kopplung an die Tumorzelle sogar ohne eine Peptid- oder MHC-Spezifität ihres T-Zell-Rezeptors.

Damit wäre nun eigentlich alles erledigt. Klassische bispezifische Antikörper arbeiten übrigens genauso. Sie bestehen oft aus zwei miteinander verknüpften Fab-Fragmenten, ihnen fehlt also der Fc-Teil. Ein Beispiel ist etwa Blinatumomab (Handelsname Blincyto, Amgen) gegen CD3 auf T-Zellen sowie CD19 auf B-Zellen bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Blinatumomab ist ein sogenannter BiTe (*Bispecific T-Cell Engager*), also ein Fusionsprotein aus zwei scFv (*Single Chain Variable Fragments*). Statt Fab-Fragmente haben sich die Entwickler hier auf die äußersten Enden der Ärmchen zweier unterschiedlicher Antikörper konzentriert, genauer V_L und V_H , die beispielsweise über ein Peptid gekoppelt werden.

Anders dagegen typisch monospezifische, monoklonale Antikörper – wie etwa der bereits 1997 als erste Krebstherapie zugelassene Rituximab. Über den Fc-Teil aktivieren diese Antikörper ausschließlich die Antikörper-abhängige Zell-vermittelte Zytotoxizität (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*, ADCC), also Fresszellen wie Makrophagen und dendritische Zellen.

Stürmische Kaskaden

Catumaxomab macht durch seine hybride Konstruktion beides: Er aktiviert CD3-positive T-Zellen und Fresszellen. Letztere erledigen praktischerweise noch einen weiteren Job. Sie greifen sich Tumorzell-Trümmer und präsentieren sie fortan auf ihrer Oberfläche. Damit trainieren sie naive T-Zellen und schaffen ein Krebsgedächtnis – quasi eine hochspezifische, patienteneigene Krebsimpfung.

Jetzt hat es aber durchaus Gründe, dass das Gros der therapeutischen Antikörper entweder T-Zellen oder dendritische Zellen und Co. zum Tumor-Gemetzel rekrutieren. Denn jede Bindung eines Antikörpers an entweder CD3 oder den Fc-Rezeptor führt zur – durchaus gewollten – Aktivierung der jeweiligen Zell-Spezies. Die aktivierten Zellen schütten hernach etwa Zytokine aus, um auch weiteren Immunzellen klarzumachen: Hier passiert etwas – schaut doch auch mal vorbei! Je nach

Therapeutikum geschieht dies aber auch mal etwas – sagen wir – überschäumend. Mediziner sprechen dann vom Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS, *Cytokine Release Syndrome*) oder dramatischer vom Zytokinsturm. Kurzum: Das Immunsystem gerät außer Kontrolle, weil sich eine Kaskade von Aktivierungen in Gang gesetzt hat und den gesamten Körper in einen Zustand der akuten „Über-Entzündung“ bringt. Sowohl bei Rituximab als auch bei Blinatumomab ist dieses Phänomen bekannt, ebenso auch bei CAR-T-Zell-Therapien.

Hat ein Antikörper jetzt aber zwei dieser aktivierenden Einheiten, kann man sich vorstellen, dass es dort doppelt so heftig abgeht. Gleichzeitig macht diese Trifunktionalität Catumaxomab aber auch deutlich effizienter im Kampf gegen Tumorzellen. Gelöst wurde das Problem der zu erwartenden starken Immunaktivierungen über zwei Mechanismen. Weil der Antikörper so effizient wirkt, kann mit extrem niedrigen Dosen gearbeitet werden. Catumaxomab wurde über zehn Tage in insgesamt vier Infusionen verabreicht, beginnend mit gerade einmal zehn Mikrogramm. Am zehnten Tag schloss der erste Zyklus mit 150 Mikrogramm ab. Zum Vergleich: Rituximab wird auch heute noch mit 375 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche dosiert. Für einen 1,70 Meter großen und 70 Kilogramm schweren Menschen wären das etwa 680 Milligramm pro Dosis, also mehr als 4.300-mal so viel wie die höchste Dosis von Catumaxomab.

Weniger ist mehr

Geringe Dosis heißt aber auch weniger Nebenwirkungen. Da zudem mit einer noch deutlich geringeren Dosis gestartet wurde, trat über den Zeitraum von zehn Tagen eine Art Gewöhnung ein, sodass sich die Nebenwirkungen tatsächlich in Grenzen hielten. Der zweite Vorteil war sicherlich die lokale Gabe ins Peritoneum, während andere Antikörper systemisch gegeben werden. So erreichte nur ein Bruchteil des infundierten Catumaxomab überhaupt den gesamten Körper.

Klingt doch alles vielversprechend. Entwickelt wurde Catumaxomab von Horst Lindhofer, ehemaliger Geschäftsführer von Trion Pharma (*siehe Kasten S. 42*) und seinen Kollegen am heutigen Helmholtz-Zentrum in München. Als Catumaxomab nach erfolgreich abgeschlossenen klinischen Studien als erstes immunonkologisches Therapeutikum die Zulassung für die Behandlung von malignem Aszites erhielt, schien alles perfekt. Aber nur wenige Jahre später verschwand der Antikörper wieder vom Markt. Warum? Wer könnte das besser berichten als der Catumaxomab-Erfinder Lindhofer, der inzwischen zwei weitere Firmen gegründet hat – Lindis Biotech und Lin-

dis Bloodcare. Deshalb hat *Laborjournal* ihn genau das gefragt – und überdies noch vieles mehr (*siehe Interview S. 42*).

Klar ist: Catumaxomab und andere trifunktionale Antikörper sind noch immer im Rennen – Catumaxomab inzwischen aber für eine andere Indikation, das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom. Zudem entwickelt Lindis Biotech unter dem Namen TRIOMAB weitere Antikörper-Kandidaten, etwa gegen Lymphome.

Aber noch ein anderer Ansatz soll Catumaxomab wieder auf den Markt bringen, diesmal im Rahmen eines Medizinprodukts namens CATUVAB. Damit will die andere aktuelle Lindhofer-Firma, Lindis Bloodcare, die Maschinelle Autotransfusions-Technologie (MAT) bei Eigenblut-Refusionen in Rahmen von Tumor-OPs unterstützen.

Sauberes Eigenblut

Bei Operationen mit hohem Blutverlust wird das Blut gegebenenfalls gesammelt, die Erythrozyten aufkonzentriert und dem Patienten refundiert. So wird vermieden, Fremd-Blutkonserven geben zu müssen. Denn die führen mitunter zu Abstoßungsreaktionen oder anderen Komplikationen. Bei Tumor-Operationen ist die Refusion von Eigenblut allerdings nicht erlaubt, denn während der OP lösen sich immer auch Zellen des Tumors und schwimmen dann mit im Blut. Im schlimmsten Fall würde der Operateur dem Patienten also mit den Erythrozyten auch Krebszellen refundieren, was einer beschleunigten Metastasierung gleichkommen würde.

Hier kommt Catumaxomab ins Spiel. Im gesammelten Patientenblut greift sich der Antikörper Tumorzellen sowie allerlei Lymphozyten. Diese Konglomerate werden dann aus dem Blut gefischt. CATUVAB kombiniert also den trifunktionalen Antikörper mit einer Filtriereinheit, die in das normale MAT-Verfahren integriert werden kann. Erste Versuche zeigten, dass auf diese Weise EpCAM-positive Tumorzellen zu hundert Prozent aus dem Blut entfernt werden. Die noch in diesem Jahr angestrebte EU-Zertifizierungsstudie REMOVE an 110 Patienten soll nun zeigen, dass das System auch im OP-Ablauf funktioniert.

Die Entwicklung von CATUVAB wurde im Dezember 2019 mit mehr als fünf Millionen Euro von Privatinvestoren sowie dem High-Tech-Gründerfonds und anderen Förderinstrumenten finanziell unterstützt. Das klingt letztlich doch nach einem späten Happy End für Catumaxomab – und dürfte auch seinen anderen trifunktionalen Antikörper-Kollegen Auftrieb geben.

Sigrid März

TRIFUNKTIONALE ANTIKÖRPER II: HORST LINDHOFER IM GESPRÄCH

„Die Ärzteschaft war noch nicht bereit“

Horst Lindhofer erzählt, warum Trion Pharmas bereits zugelassener trifunktionaler Antikörper wieder vom Markt verschwand – und wie er mit ihm über seine aktuelle Firma Lindis Biotech einen neuen Versuch wagt.

Laborjournal: Herr Lindhofer, 2009 kam der trifunktionale Antikörper Catumaxomab unter dem Handelsnamen Removab auf den europäischen Markt, damals noch unter Trion Pharma gemeinsam mit Fresenius Biotech. 2013 meldete Trion Pharma Insolvenz an und der Antikörper wurde später vom Markt genommen. Was war passiert?

Horst Lindhofer » Wir waren damals absolut überrascht. Ich kam aus der Forschung, und mir wurde immer gesagt: Wenn du die

Zulassung schaffst, dann ist alles in Butter. Und die Zulassung hatten wir ja erfolgreich geschafft. Trion Pharma war verantwortlich für die GMP-Produktion, wir haben die klinischen Studien mitbetreut, alles war in Ordnung. Jetzt im Nachhinein denke ich, dass die behandelnde Ärzteschaft einfach noch nicht bereit war für solch eine innovative Immuntherapie, vor allem bei einer so schwierigen Indikation wie malignem Aszites. Die Erkrankung ist zu Beginn der Behandlung bereits sehr weit fortgeschritten, die Patienten leben mit oder ohne

Antikörper-Therapie nicht mehr sehr lange. Da wurde dann oft die Frage gestellt: Warum soll ich ein so teures Medikament bei einem Patienten im Endstadium einsetzen? Lange wurden die 10.000 Euro für die Therapie ja auch nicht erstattet, in Frankreich bis zum Schluss nicht. Wir haben den Antikörper also einfach nicht verkaufen können. Diese Reaktionen am Markt hatten wir so nicht vorhergesehen.

Ist die Bereitschaft, therapeutische Antikörper einzusetzen, inzwischen größer?

Lindhofer » Wenige Jahre später wurden die ersten Checkpoint-Inhibitoren für Melanome zugelassen. Auf einmal war es kein Problem mehr, auch zehnmal so teure Therapien zu erstatten. Ich denke, wir waren einfach zu früh mit solch einer Therapie. Einen Vorwurf kann man niemandem machen, alle haben großartige Arbeit geleistet – unser Team und auch das von Fresenius Biotech. Aber die Barrieren waren zu hoch. Irgendwann war klar, dass Fresenius seine Biotech-Sparte verkaufen würde – und Removab mit ihr. Der Käufer Neopharm, eine israelische Generika-Firma, konnte eine Weiterentwicklung nicht stemmen und irgendwann blieben die Zahlungen aus. Das war der Zeitpunkt, an dem der Gang zum Insolvenzgericht nicht mehr abgewendet werden konnte. Eine harte Erfahrung, denn die Mitarbeiter sind einem ja auch ans Herz gewachsen. Aber es gab leider keine Alternative.

Die Patente für Removab gehörten Trion Pharma, dort stand auch die Produktionsanlage – aber die Marktzulassung lag bei Neovii? Dieses biopharmazeutische Unternehmen war ja damals aus der Übernahme der Fresenius Biotech gegründet worden.

Lindhofer » Ja, das war alles sehr zersplittert mit den Rechten. 2017, als schon lange keine Antikörper mehr produziert wurden, hat Neovii die Marktzulassung aus rein kommerziellen Gründen an die EMA zurückgegeben.

Aber Sie haben Catumaxomab aus der Insolvenzmasse zurückkaufen können?

Lindhofer » Genau, mit der Lindis Biotech. Mir war ja klar, dass es nicht am Antikörper lag. Wir hatten ihn nur zu früh und vielleicht für eine falsche Indikation entwickelt. Also haben wir überlegt: Welche andere Indikation ist vielversprechender? Es gab einige Dinge zu berücksichtigen, wie etwa keine systemische Gabe – wegen der Nebenwirkungen. Ir-



Foto: Lindis Biotech

Horst Lindhofer (Jahrgang 1959) studierte an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München Biologie und promovierte am LMU-assoziierten Max-von-Pettenkofer-Institut. 1998 gründete er in Planegg sowohl **Trion Pharma** wie auch **Trion Research**. In diesem Schwesterunternehmen lagerte Lindhofer Projekte aus, die nicht gemeinsam mit Fresenius Biotech und somit bei Trion Pharma bearbeitet wurden. Inzwischen ist Trion Research als Auftragsforschungs-Unternehmen aktiv, während Trion Pharma 2013 Insolvenz anmelden musste.

2010 gründete Lindhofer – ebenfalls in Planegg – **Lindis Biotech**. Dieses Unternehmen kaufte später Trion Pharmas wichtigstes Produkt, den Antikörper Catumaxomab, aus der Insolvenzmasse auf und entwickelt ihn, wie auch weitere trifunktionale Antikörper, weiter.

In Hennigsdorf gründete Lindhofer gemeinsam mit dem aktuellen Geschäftsführer Franzpeter Bracht **Lindis Bloodcare**, das den Antikörper Catumaxomab als Medizinprodukt CATUVAB vermarktet.

Noch vor seiner Unternehmer-Laufbahn strebte Lindhofer eine musikalische Karriere als Sänger und Gitarrist in der 1973 gegründeten Band **United Balls** an. Mit dem Lied „Pogo in Togo“ feierte diese Neue-Deutsche-Welle-Gruppe um 1980 internationale Erfolge. Damals versprach Lindhofer, dass er mit der Band wieder auftreten würde, wenn er tatsächlich einmal ein Krebsmedikament auf den Markt bringen würde. 2009 war es so weit.

gendwann berichtete mir eine Bekannte von ihrem Vater, der an Blasenkrebs erkrankt war. War das eine mögliche neue Anwendung für Catumaxomab? Meine Kollegen und ich haben uns eingelese und festgestellt, dass das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom zu den EpCAM-exprimierenden Tumoren gehört und zudem extrem Chemotherapie-resistent ist. Die bisherige Therapie bestand neben dem Entfernen von Tumorgewebe aus der Einspülung des Tuberkulose-Impfstoffs BCG [*Bacille-Calmette-Guerin; Anm. d. Red.*] in die Blase. BCG löst eine unspezifische Entzündung der Blase aus und aktiviert damit das Immunsystem. In bis zu dreißig Prozent der Fälle lässt sich so das Karzinom für längere Zeit zurückdrängen. Allerdings bricht auch jeder fünfte Patient die Therapie ab. Jeder, der schon einmal eine Blasenentzündung hatte, weiß, dass das sehr schmerzhaft ist. Trotzdem ist der Ansatz gut. Es ist eine Immuntherapie, bloß extrem unspezifisch. Mit Catumaxomab könnten wir die Therapie deutlich spezifischer machen.

»Alle haben mich angeschaut wie ein Gescheiterter, vor allem hier in Deutschland.«

Mit dieser neuen Idee sind Sie dann auf Investorensuche gegangen, um klinische Studien und eine erneute Zulassung finanzieren zu können?

Lindhofer » Das war nach der Insolvenz tatsächlich nicht einfach, alle haben mich angeschaut wie ein Gescheiterter, vor allem hier in Deutschland. Aber wir haben Kontakt zu einem jungen chinesischen Start-up bekommen. Die erzählten uns, dass es in China einige Firmen gibt, die unser Konzept kopieren. Dort waren wir also irgendwie bekannt wie ein bunter Hund, und dementsprechend offen waren chinesische Unternehmen gegenüber unserem Ansatz. Mit Linton Pharm aus Guangzhou sind wir uns dann schnell einig geworden: Sie erhalten die Rechte für Asien und Australien, Lindis hingegen für Europa, USA und den Rest der Welt. Seitdem entwickeln wir mit Catumaxomab eine Therapie gegen das nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinom.

Dennoch: Haben Sie manchmal Angst, dass sich die Geschichte wiederholt?

Lindhofer » Klar. Man sieht ja, wie lang so eine Entwicklung dauert. Vom ersten Entwurf über die Jahre bei Trion Pharma bis zur Zulassung – das waren knapp zwanzig Jahre meines Lebens. So viel Zeit habe ich nicht mehr [lacht]. Also müssen wir schauen, dass wir jetzt

schneller zu Pote kommen. Aber beim Blasenkarzinom haben wir einen großen Vorteil: Mit etwa 16.000 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland, von denen 75 Prozent nicht-muskelinvasiv sind, ist diese Indikation recht häufig. Außerdem ist sie eine Art Vorstufe, der Tumor hat noch nicht in den Körper metastasiert. Wir können unsere Therapie also relativ früh im Krankheitsverlauf einsetzen. Beim Aszites war die Krankheit ja bereits im Endstadium, wenn wir Catumaxomab einsetzen. Wir haben zwar deutliche Effekte gesehen, aber es ging nur um weitere Wochen oder Monate, nicht um eine echte Perspektive für den Patienten. Hier besteht jetzt eine gute Chance auf Heilung. Das an sich ist ja schon einmal eine schöne Situation. Aber natürlich ergibt es auch kommerziell deutlich mehr Sinn.

Inzwischen entwickeln ja viele Unternehmen CAR-T-Zell-Therapien, unterschiedlichste Antikörper-Compound-Kombinationen oder therapeutische Antikörper. Sie forschen weit und breit als einzige Firma an trifunktionalen Antikörpern. Haben Sie niemals gezweifelt? Vielleicht gibt es ja Gründe, dass andere Forscher und Unternehmen nicht diesen Weg gehen?

Lindhofer » Nein, ich zweifle überhaupt nicht. Ich kenne die Ansätze der anderen Unternehmen sehr gut, ihre Argumente und Denkweisen. Sie gehen auf Nummer sicher und verzichten beispielsweise auf den Fc-Teil, sodass vielleicht weniger Zytokine freigesetzt werden. Aber sie müssen dann auch den Nachteil in Kauf nehmen, dass die Effektivität nicht mehr so gut ist. Zudem haben wir den Vorteil, dass wir schon über zwanzig Jahre klinische Erfahrung haben und somit bereits viele Stolperfallen kennen und umschiffen können. Schauen Sie sich doch mal an, wie viele multispezifische Antikörper in den letzten Jahren auf den Markt gekommen sind! Oftmals klappt alles perfekt *in vitro* und in Mäusen. Das Schwierige ist aber, diese komplexen und anspruchsvollen Technologien in den Patienten zu bringen.

Wenn der erste Antikörper von Lindis Biotech zugelassen wird, werden Sie dann erneut ihre alte Band, die United Balls [siehe Kasten], reaktivieren – wie schon mal 2009 geschehen?

Lindhofer » [lacht] Ja, ich stehe schon in Verhandlung. Man muss aber ehrlicherweise sagen, dass das noch eine Weile dauern wird. Wir sind mit Catumaxomab jetzt in der klinischen Studien-Phase 1. Wenn alles gut läuft, haben wir vielleicht in vier oder fünf Jahren eine Zulassung. Das wäre natürlich traumhaft.

Gespräch: Sigrid März

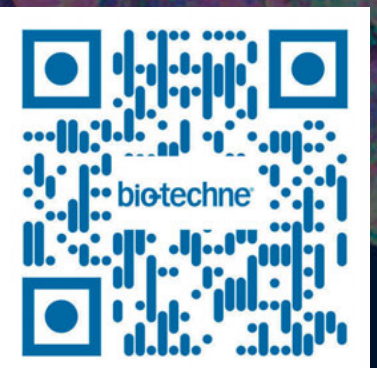
ULTIMATRIX JETZT VERFÜGBAR!

BRINGEN SIE IHRE ORGANOIDE IN DIE NÄCHSTE DIMENSION

PRODUKT-MERKMALE:

- Hohe Proteinkonzentration (10-12mg/ml)
- Angereichert mit Entactin
- Konsistente Leistung zwischen Lots
- Minimales Endotoxin Profil

FORDERN SIE EINE KOSTENLOSE PROBE AN



FIRMENPORTRÄT POLYMUN, KLOSTERNEUBURG (ÖSTERREICH)

Gut verpackt

Der österreichische Dienstleister Polymun bietet seinen Kunden unter anderem Biopharmazeutika, Liposomen und Lipid-Nanopartikel an. Besonders Letztere sind aktuell sehr gefragt, denn Impfstoff-Hersteller wie BioNTech betten ihre sensible mRNA in Transportvehikel aus Lipid-Gemischen, damit die wertvolle Fracht ihr Ziel sicher erreicht.

Corona-Impfstoff – da denkt man an Astra-Zeneca, an CureVac und natürlich BioNTech/Pfizer. Gesprochen wird über Impfdosis-Abstände, Wirksamkeit und mRNA. Und wenn man ganz genau hinhört – oder sich ein bisschen auskennt –, dann hört man auch etwas über Transportvehikel, Liposomen oder Lipid-Nanopartikel (LNPs). Denn ohne die nützt auch die ausgeklügeltste DNA- oder RNA-Komposition nichts. Das weiß auch Dietmar Katinger, Geschäftsführer der Firma Polymun in Klosterneuburg im Wiener Umland. Unter anderem versorgt er inzwischen auch BioNTech mit ebensolchen Lipid-Nanopartikeln. Dabei hatte alles ganz anders angefangen.

Polymun-Gründer ist Dietmar Katingers Vater Hermann. Er gilt als Pionier der industriellen Säugtier-Zellkultur in Bioreaktoren, die er an der Universität für Bodenkultur (BOKU) in Wien weiterentwickelte – 1976 war er Gründungsmitglied der Europäischen Gesellschaft für Tierzelltechnologie (ESACT). Stets war es ihm wichtig, dass seine universitäre Forschung in die industrielle Anwendung gelangt. Daher war er auch früh als Berater für die pharmazeutische Industrie tätig und hat sogar ganze Anlagen mitgestaltet. „Er plante damals die erste Produktionsanlage für tierische Zellkulturen“, erinnert sich Sohn Dietmar. „Das war beim Wiener Unternehmen Bender, das inzwischen zu Boehringer Ingelheim gehört. Bereits seit 1980 wurde dort in großem Maßstab α -Interferon hergestellt, eine Gruppe von Virus-reaktiven Zytokinen.“

Eigentlich war es also nur logische Konsequenz, dass Hermann Katinger irgendwann eine eigene Firma gründen würde. Im Jahr 1992,

er war inzwischen ordentlicher Universitätsprofessor in Wien, war es schließlich so weit und Polymun erblickte das Licht der österreichischen Biotech-Welt. Primäres Ziel: Eigene Forschungsprojekte in die Klinik bringen, zum Beispiel breit neutralisierende HIV-Antikörper. Trotz zahlreicher Kooperationen wurden aber viele der Projekte nach und nach eingestellt.

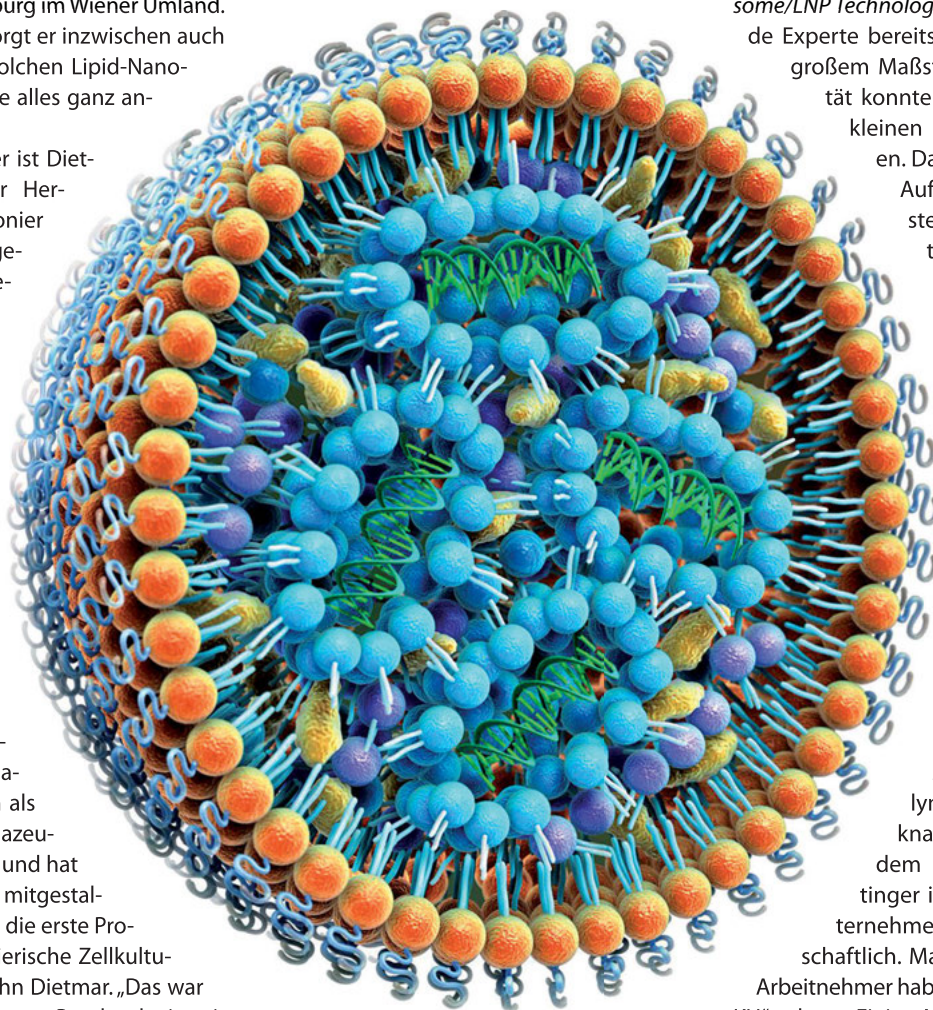
Zehn Jahre später war klar, dass Hermann Katinger sich doch wieder mehr dem Profes-

bendimpfstoffe promoviert. „Ich habe damals gesagt: Ich mach' es, aber wir richten die Firma neu aus – hin zu mehr Auftragsentwicklungen und Produktion von Biopharmazeutika“, erzählt Dietmar Katinger. So geschah es dann auch.

„Außerdem haben wir entschieden, die bei uns bereits existierende Liposomen-Technologie auszubauen“, erzählt der Polymun-Geschäftsführer. Rückblickend war das eine weise Wahl. Mit Andreas Wagner, *Head of Liposome/LNP Technology*, saß der entsprechende Experte bereits in der Firma. Auch in großem Maßstab und in GMP-Qualität konnte so die Produktion der

kleinen Lipid-Partikel anlaufen. Das Konzept ging auf, die Auftrags-Pipeline wuchs stetig – vor allem, so Katinger, weil erfolgreiche Projekte zu zufriedenen Kunden führten, die wiederum kräftig die Werbetrommel rührten. Letztlich wurde auf diese Weise 2018 auch das Mainzer Biotech-Unternehmen BioNTech auf Polymun aufmerksam und setzte fortan auf Lipid-Nanopartikel *made in Austria*.

Seit 2010 ist Dietmar Katinger Geschäftsführer bei Polymun, heute arbeiten knapp 95 Menschen bei dem Dienstleister. Laut Katinger ist der Umgang im Unternehmen familiär und freundschaftlich. Man kennt sich. Viele der Arbeitnehmer haben ebenfalls an „der BOKU“ gelernt. „Einige Arbeitsgruppenleiter sind schon ewig bei uns. Und auch nach dem Auszug aus dem Uni-Gebäude in den Gewerbepark in Klosterneuburg herrscht bei uns noch immer auch ein universitärer Spirit“, sagt Katinger. Da ist der Chef einfach „der Dietmar“. Und natürlich passt es, dass Polymun nach wie vor zu einhundert Prozent in Familien-



Nukleinsäure (grün) in Lipid-Nanopartikel
Illustr.: Precisionnanosystems

ren-Dasein widmen wollte und die Geschäfte an seinen Sohn übergeben würde. Der hatte zwischenzeitlich in Wien Lebensmittel- und Biotechnologie studiert und über Influenza-Le-

besitz ist. Auch Gründer Hermann Katinger ist weiterhin dabei und hat als CSO ein wachstames Auge auf die wissenschaftlichen Geschicke der Firma.

Wofür aber benötigen Unternehmen wie BioNTech Liposome und LNPs? Liposomen bestehen aus einer Lipid-Doppelmembran, die einen flüssigkeitsgefüllten Innenraum umgibt. Im Inneren können so zum Beispiel wasserlösliche Wirkstoffe verstaut werden. LNPs hingegen haben einen eher soliden Charakter. Die Lipidmoleküle drängen sich um eine mehr oder weniger lipophile Substanz oder Molekülmischung im Inneren, während nach außen hin die hydrophilen Molekülköpfe ein Schwimmen in wässrigen Lösungen ermöglichen.

Eher ein Dienstleister

Die mRNA-Impfstoffhersteller greifen in der Regel auf LNPs mit Durchmessern zwischen 50 und 100 Nanometern zurück. Diese enthalten kationisierte synthetische Lipide, die sich besonders gern an Nukleinsäuren anlagern. Im Falle der Impfstoffe sind LNPs also Transportvehikel, um etwa mRNA sicher zum Zielort zu bringen. Denn nackte mRNA wäre direkt nach der Injektion in den Muskel einer Armada an Wächtern und Aufräumern in Form von Ribonukleasen oder phagozytotisch aktiven Immunzellen ausgesetzt.

Gegen enzymatische Degradation helfen auch Modifizierungen der mRNA nur bedingt. Nur wenn die mRNA-Moleküle die körpereigenen Antigen-präsentierenden Zellen erreichen, also etwa dendritische Zellen und Makrophagen, können diese das *Spike*-Protein von SARS-CoV-2 produzieren und auf ihrer Oberfläche den Antikörper-produzierenden B-Zellen entgegenstrecken. Also werden die Nukleinsäuren mit einer Schutzschicht aus Lipidgemischen umgeben, die zudem dafür sorgen, dass die Nanopartikel mit ihrer wertvollen Fracht die Membran der Zielzellen durchdringen.

Was aber ist dabei Polymuns Aufgabe? „Zu uns kommt man, wenn man zum Beispiel Formulierungen optimiert oder Liposomen und Lipid-Nanopartikel in guter Qualität hergestellt haben möchte“, erklärt Katinger. Die meisten Kunden haben schon ein sehr konkretes Konzept und oft sogar alle nötigen Bestandteile für die Liposomen oder LNPs im Gepäck. Polymuns Expertise ist es, all diese Einzelteile sinnvoll zusammenzusetzen. „Wir konzentrieren uns auf den Herstellungsprozess, auf die Qualität und Stabilität – und natürlich auf die GMP-Produktion“, sagt Katinger. Alles andere sei Sache des Kunden, der sich viel besser mit der exakten Wirkungsweise oder Anwendung auskenne.

Natürlich beraten Polymuns Wissenschaftler auch, manchmal raten sie sogar von Projekten ab. Aber im Großen und Ganzen sieht Katinger sich und seine Firma eher als ausführender Dienstleister.

Zur Herstellung der Liposomen und LNPs nutzt Polmun die sogenannte Ethanolinjektions-Technik. Dafür lösen die Biotechnologen Lipide oder Lipid-Mischungen in reinem Ethanol oder vergleichbaren Lösungsmitteln. Nach und nach wird das Ethanol-Lipid-Gemisch mit einer wässrigen Lösung verdünnt, in welcher beispielsweise der Wirkstoff schwimmen kann. „Die Lipide können irgendwann nicht mehr in Lösung bleiben und formen sich zu sphärischen Strukturen, sprich zu kleinen Kügelchen, wodurch sie automatisch eine energetisch optimale Ausrichtung und Form einnehmen“, erklärt Katinger. Das klingt zwar simpel, aber das Verfahren hat es in sich. Lipid- und Wirkstoffkonzentration, Lipid-Zusammensetzung, Temperatur, pH-Wert

tech- und Pharmaunternehmen bauen auf die Expertise des österreichischen Mittelständlers. Allein vier Impfstoff-Projekte versorgt Polmun laut Katinger mit LNPs, neben BioNTech und CureVac auch das *Imperial College London* sowie das US-Unternehmen Arcturus Therapeutics. „Das hat zu einem sehr hohen Arbeitsaufwand geführt, aber natürlich auch zu einer deutlichen Umsatzsteigerung“, fasst er die Corona-bedingte Lage zusammen.

Nicht nur Lipide im Köcher

Und wenn der Liposomen-Markt irgendwann wieder schrumpft? Polmun hat vorgesorgt, denn die Firma steht auf mehr als einem Bein. Ein sehr lukratives sind beispielsweise Biopharmazeutika aus Säuger-Zellkulturen wie das rekombinante humane Follikel-stimulierende Hormon (rhFSH) für die *In-vitro*-Fertilisation. „Wir haben es ge-



Hat gerade gut lachen: Polmun-Chef Dietmar Katinger

Foto: Talentor

– der Vorgang ist komplex und muss für jedes Projekt neu definiert werden.

Ebenso können Liposomen nicht nur passiv beladen werden – wie im obigen Beispiel –, sondern auch aktiv. Über einen Gradienten wandern etwa amphiphile Moleküle durch die neu entstandenen Membranen ins Liposomen-Innere. Sobald sie drin sind, verhindert eine pH-Wert-Änderung, dass sie auf dem gleichen Weg wieder hinaus wandern.

Offenbar versteht Polmun sein Handwerk, denn zahlreiche kleine und große Bio-

schafft, den Wirkstoff für das erste Biosimilar herzustellen, das inzwischen unter dem Namen Bemfola auf den Markt gekommen ist“, sagt Katinger.

Aber wir erinnern uns: Polymuns Stärke ist die Optimierung von Herstellungsverfahren. Um die Vermarktung und dergleichen kümmert sich deshalb als Lizenznehmer das ungarische Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen Gedeon Richter (Budapest). Bleibt also alles wie immer.

Sigrid März



PRODUKTÜBERSICHT: RT-QPCR-KITS

Umschreiben und kopieren

RT-qPCR-Kits für reverse Transkription und quantitative PCR sind zwar praktisch, aber auch sehr teuer und derzeit nicht immer leicht zu kriegen. Eine Alternative sind eigene Mastermixe und selbstgereinigte Enzyme.

Als der Molekularbiologe Bob Griffith eines Tages Ende der Achtzigerjahre im Labor der kalifornischen Biotech-Firma Cetus eine PCR ansetzte, war er offensichtlich nicht ganz bei der Sache. Aus Versehen pipettierte er Ethidiumbromid mit in das Reaktionsgefäß, das eigentlich für den späteren Nachweis der PCR-Produkte in einem Agarose-Gel vorgesehen war. Mehr nebenbei erzählte er dies seinem Kollegen Russell Higuchi, als dieser die entstandenen PCR-Produkte bereits auf einem Agarose-Gel analysierte.

Erstaunt stellte Higuchi jedoch fest, dass die Taq-Polymerase offensichtlich nicht vollständig von dem fluoreszierenden Farbstoff inhibiert worden war. Das brachte ihn auf eine Idee: Wenn sich Ethidiumbromid während der PCR zwischen die neusynthetisierten DNA-Stränge einlagert, müsste man den Verlauf der Amplifikation anhand der zunehmenden Fluoreszenz in Echtzeit verfolgen können. Um dies zu prüfen, installierte er zusammen mit dem Cetus-Mitarbeiter Robert Watson eine Videokamera über dem Thermoblock, welche die Änderung der Fluoreszenz in den PCR-Tubes aufnahm.

Wie erwartet verstärkte sich die Fluoreszenz mit jedem Zyklus der exponentiell verlaufenden PCR. Mithilfe einer *Template*-Verdünnungsreihe sowie einer logarithmischen Darstellung der Exponentialfunktion berechneten die zwei schließlich die Konzentration des eingesetzten *Templates*. Higuchi und Watson nannten ihre Technik noch kinetische PCR-Analyse. Es dauerte aber nicht lange, bis sich für ihr Verfahren der Begriff quantitative PCR oder kurz qPCR durchsetzte.

Da Ethidiumbromid die PCR-Polymerase doch ziemlich stark ausbremst, wurde es sehr schnell durch andere Fluoreszenz-Farbstoffe ersetzt, etwa SYBR-Green. Ansonsten hat sich am Grundprinzip der von Higuchi und Watson entwickelten Farbstoff-basierten qPCR nicht viel verändert, mit Ausnahme von Laser- und Hightech-bestückten qPCR-Cyclern.

Cetus hatte damals aber noch eine andere Detektions-Technik für die qPCR im Rennen, deren Grundprinzip von David Gelfands



In ihren ersten qPCR-Versuchen beobachteten Russ Higuchi und seine Kollegen von der Firma Cetus die Zunahme des interkalierenden Farbstoffs noch mit einer CCD-Kamera.

Fotos: Russ Higuchi

Gruppe entwickelt wurde. Gelfand hatte Ende der Achtzigerjahre als Erster die Taq-Polymerase kloniert. Bereits 1991 kam er auf den Gedanken, die 5'-3'-Exonuklease-Aktivität der Taq für ein Proben-basiertes PCR-Nachweisverfahren auszunutzen. Als Probe verwendete er ein am 5'-Ende mit radioaktivem ^{32}P markiertes Oligo, das innerhalb der Zielsequenz mit dem *Template* hybridisierte. Wie von Gelfand vermutet, knabberte sich die Taq vom 5'-Ende her durch die Probe und setzte hierdurch mit jedem PCR-Zyklus mehr Radioaktivität frei.

Lieber Fluorophor als ^{32}P

Mit ^{32}P will man im Labor aber möglichst wenig zu tun haben, und so wurde die radioaktive Markierung der qPCR-Probe einige Jahre später durch ein gequenchtetes Fluorophor ersetzt. Bei diesen sogenannten TaqMan-Proben hängt ein Fluoreszenz-Farbstoff

am 5'-Ende des Proben-Oligos und wird von einem Quencher-Farbstoff am 3'-Ende daran gehindert zu fluoreszieren. Die 5'-3'-Exonuklease-Aktivität der Taq setzt den Farbstoff im Verlauf der PCR am 5'-Ende jedoch frei, wodurch ein von Zyklus zu Zyklus stärker werdendes Fluoreszenz-Signal entsteht. TaqMan-Proben sind die mit Abstand am häufigsten eingesetzten qPCR-Proben. Mittlerweile kreierten findige Forscher aber einen ganzen Zoo ähnlich funktionierender Oligo-Proben, etwa *Molecular Beacons*, *Scorpion*- und *Amplifluor*-Primer, sowie *Snake*- oder *Lion*-Proben.

Kaum war die qPCR-Technik Mitte der Neunzigerjahre unter Dach und Fach, verknüpfte sie ein Team des kalifornischen Biotechnologie-Pioniers Genentech mit der reversen Transkription (RT) von mRNA zu cDNA und stellte die erste RT-qPCR vor. Ab diesem Zeitpunkt gab es kein Halten mehr. In Windeseile verdrängte die RT-qPCR die damals gebräuchlichen Techniken zur Genexpressions-Analyse,

wie zum Beispiel Northern Blots oder Microarrays. Gleichzeitig eroberte sie auch Diagnostiklabore, die sie routinemäßig zum Beispiel für den Nachweis von Pathogenen, Bakterien oder RNA-Viren wie SARS-CoV-2 einsetzen.

Es dauerte dann auch nicht lange, bis die ersten RT-qPCR-Kits auftauchten, die inzwischen zur Grundausstattung vieler Forschungslabore gehören und auch in der klinischen Diagnostik unverzichtbar sind.

Alles in einem Tube

Besonders praktisch sind RT-qPCR-Kits beziehungsweise Mastermixe für die Ein-Schritt-RT-qPCR, bei der reverse Transkription und PCR-Amplifikation gemeinsam in einem Reaktionsgefäß stattfinden. Dazu enthalten die Mischungen neben einer temperaturstabilen DNA-Polymerase auch eine Reverse Transkriptase. In vielen Standard-Kits besteht dieses Enzym-Duo aus der Taq-Polymerase von *Thermus aquaticus* sowie der Reversen Transkriptase des Moloney-Maus-Leukämie-Virus (MMLV-RT).

Eigentlich kommen sich die beiden Enzyme während des üblichen RT-qPCR-Protokolls nicht in die Quere: Die MMLV-RT synthetisiert zunächst bei 50 Grad Celsius mithilfe des *Antisense*-Primers eine cDNA des *RNA-Templates*. Hierfür erhält sie meist einige Minuten Zeit. Danach ist die Taq-Polymerase an der Reihe. In den etwa vierzig Zyklen der qPCR verlängert sie immer wieder die bei etwa 55 Grad Celsius an das cDNA-*Template* bindenden Primer, wodurch die cDNA amplifiziert wird.

Die Taq hat aber auch eine *Template*-unabhängige terminale Transferase-Aktivität, mit der sie zum Beispiel ein Adenin an das 3'-Ende von PCR-Produkten anhängt. Für Klonierungstechniken wie die TA-Klonierung ist das ganz praktisch. Bei der RT-qPCR kann die auch bei Raumtemperatur vorhandene terminale Transferase-Aktivität jedoch Probleme verursachen – etwa wenn die Taq vor der eigentlichen qPCR zusätzliche Basen an die Enden der PCR-Primer anfügt. Dann geht im dümmsten Fall ihre Spezifität flöten, wodurch sie auch an zufälligen Stellen mit dem PCR-*Template* hybridisieren können.

Heißer Start

Viele Hersteller packen deshalb *Hot-Start*-Taq-Polymerasen in ihre RT-qPCR-Kits, die mit verschiedenen Tricks daran gehindert werden, schon bei niedrigen Temperaturen aktiv zu werden. Zu den Klassikern zählen *Hot-Start*-Taq-Polymerasen, die bei Raumtemperatur durch eine reversible chemische Modifikation der Seitenketten oder spezifische Antikörper inaktiviert werden. Steigt die Temperatur während des Denaturierungs-Schritts

der PCR, werden sie reaktiviert und legen erst danach mit der Verlängerung der Primer los. In beiden Fällen verläuft die Aktivierung aber ziemlich schleppend und kann schon mal eine Viertelstunde dauern. Völlig ohne Zeitverzögerung lassen sich *Hot-Start*-Taq-Polymerasen hingegen mithilfe von Aptameren aktivieren. Aptamere sind kleine mit speziellen Auswahlverfahren gewonnene Oligonukleotide, die sehr spezifisch über nicht-kovalente Wechselwirkungen an ihre Zielmoleküle binden.

Für *Hot-Start*-Polymerasen entwickelte Aptamere binden nur bei Raumtemperatur an das Enzym. Erreicht die Temperatur circa



Statt viel Geld für RT-qPCR-Kits auszugeben oder in Zeiten von Corona ausverkauften RT-qPCR-Kits hinterherzurrennen, kann man die zwei benötigten Enzyme auch in E. coli exprimieren und danach über eine Affinitätsäule reinigen.

Foto: Bin He

45 Grad Celsius, lösen sie sich sofort von der Polymerase und geben ihre Aktivität frei. Der Trick mit den Aptameren funktioniert auch mit der Reversen Transkriptase. Diese kann bei Raumtemperatur ebenfalls nicht ganz stillhalten und nutzt dabei auch unerwünschte RNA-Abschnitte als *Template*. Verhindern lässt sich dies mit einer sogenannten *Warm-Start*-RT, die erst von der Leine gelassen wird, wenn sich die blockierenden Aptamere bei 45 Grad Celsius von ihr verabschieden.

In Zeiten von Corona sind viele *One-Step*-RT-qPCR-Kits aber nicht nur sehr teuer, sondern auch knapp. Kein Wunder, bei den unzähligen auf der RT-qPCR basierenden SARS-CoV-2-Tests, die inzwischen einen großen Teil der für die Herstellung der Kits benötigten Enzyme und Chemikalien verschlingen. Im Gegensatz zu Diagnostiklaboren, die auf zuge-

lassene, zielspezifische RT-PCR-Kits und Mastermixe angewiesen sind, gibt es für akademische Forscher und Labore eine sehr günstige und nicht allzu aufwendige Alternative: Sie können die benötigten Mastermixe, einschließlich Taq-Polymerase und Reverser Transkriptase einfach selbst herstellen.

Eine sehr detaillierte Anleitung dazu veröffentlichte zum Beispiel die Gruppe von Xavier Darzacq und Robert Tjian an der *University of California* in Berkeley (*Curr. Protoc.*, 1, e130). Tjians Team konzipierte das Protokoll, zusammen mit einer einfachen RNA-Extraktions-Technik, für den Nachweis von SARS-CoV-2. Man kann es aber auch problemlos auf RT-qPCRs für generelle Forschungszwecke übertragen.

Die Sache ist im Grunde ziemlich simpel und wäre sicher ein schönes Projekt für Fortgeschrittenen- oder Mitarbeiter-Praktika. Die Taq-Polymerase wird als His-getaggtetes Protein in *E. coli* exprimiert und zunächst mithilfe einer Ni-NTA-Säule und danach mit einer Heparin-gefüllten Flash-Chromatographie-Säule gereinigt. Mit Formaldehyd kann man die Taq anschließend sogar in eine *Hot-Start*-Taq umwandeln. Die von dem Formaldehyd verursachten Vernetzungen blockieren das Enzym bei Raumtemperatur, lösen sich jedoch während des Denaturierungs-Schritts der PCR bei 95 Grad Celsius wieder auf. Ganz ähnlich verläuft die Reinigung der MMLV-Reversen-Transkriptase, die ebenfalls als His-getaggtete Variante in *E. coli* exprimiert und danach mit einer Ni-NTA-Säule vorgereinigt wird. Den Feinschliff erhält die MMLV-RT jedoch in der anschließenden Kationen-Austauschchromatographie.

Eigener Mastermix

Auch die Herstellung des Mastermixes für die Ein-Schritt-RT-qPCR ist kein Hexenwerk. Die kalifornische Gruppe nennt ihn *Basic Economical Amplification Reaction mix* oder kurz BEARmix. Er enthält im Wesentlichen Tris-HCl, KCl und MgCl₂, jede Menge Trehalose, ein bisschen DTT und EDTA, DNA- und RNA-freies Wasser sowie die obligatorischen dNTPs. Taq und MMLV-RT werden in einem hundertfachen BEARmix gelöst, der aliquotiert und dann bei -20 Grad Celsius eingefroren wird.

Schritt für Schritt und mit allen nötigen Volumen- oder Konzentrationsangaben beschreibt die Gruppe schließlich, wie man den BEARmix mit den darin gelösten Taq und MMLV-RT für die Proben- oder Farbstoff-basierte RT-qPCR einsetzt. Und wer keinen qPCR-Cycler hat, erhält als Bonus auch noch eine Anleitung, wie man die Konzentration der detektierten SARS-CoV-2-RNA mit einem normalen Thermocycler und einem Gel-Imager bestimmen kann.

Harald Zähringer

Produktübersicht: RT-qPCR-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Agilent Technologies Germany Waldbronn www.agilent.com Kontakt: Tel. +49 800 603 1000 customercare_germany@ agilent.com	miRNA QRT-PCR Two Step Mastermix	Erst-Strang-cDNA-Synthese von tailed miRNAs Maximale Spezifität Kompatibel mit EvaGreen	724,- (200 Rkt.)
	Brilliant II QRT-PCR Two Step Sybr Mastermix	Zwei-Schritt-Mastermix Drei-Schritt-Cycling-Protokoll Finale ROX-Konzentration: 30 nM oder 500 nM Kompatibel mit Sybr Green	935,- (400 Rkt.)
	Brilliant II QRT-PCR One Step Sybr Mastermix	Ein-Schritt-Mastermix Drei-Schritt-Cycling-Protokoll Finale ROX-Konzentration: 30 nM Kompatibel mit Fluorophor-getaggtter Probe	935,- (400 Rkt.)
	Brilliant III Ultra-Fast QRT-PCR Mastermix Brilliant III Ultra-Fast QRT-PCR Sybr Mastermix	Ausgelegt auf schnelle Zyklen Zwei-Schritt-Cycling-Protokoll Kompatibel mit Proben Günstige Großpackungen verfügbar	613,- (400 Rkt.)
Avantor / QuantaBio Darmstadt www.avantorsciences.com Kontakt: Thomas Feulner Thomas.Feulner@ avantorsciences.com Order via www.VWR.de	UltraPlex 1-Step ToughMix	Ready-to-use-Mastermix für Proben-basierte Detektion Vierfach konzentriert, No ROX, Low ROX oder High ROX RNA-Input: 1 pg – 100 ng Verbesserte Resistenz gegen PCR-Inhibitoren Multiplexing von bis zu fünf Zielen	Auf Anfrage
	qScript XLT 1-Step RT-qPCR ToughMix	Ready-to-use-Mastermix für Proben-basierte Detektion Zweifach konzentriert, No ROX, Low ROX oder High ROX RNA-Input: 1 pg – 100 ng Verbesserte Resistenz gegen PCR-Inhibitoren Multiplexing von bis zu vier Zielen	Auf Anfrage
	qScript 1-Step Virus ToughMix	Ready-to-use-Mastermix für Proben-basierte Detektion Zweifach konzentriert, No ROX oder Low ROX RNA-Input: 1 pg – 100 ng Verbesserte Resistenz gegen PCR-Inhibitoren Multiplexing von bis zu vier Zielen	Auf Anfrage
	qScript One-Step SYBR Green RT-qPCR	Zwei-Komponenten-System für SYBR-basierte Detektion Zweifach konzentriert, No ROX oder Low ROX RNA-Input: 1 pg – 100 ng RT-Enzym: MMLV, RNase H+	801,- (200 Assays)
	Qscript Iyo 1-step	Lyophilisiertes Single-Tube-Format, für Proben-basierte Detektion RNA-Input: 0,5 pg – 500 pg Multiplex-PCR	91,60 (24 x 25 µl)
BioCat Heidelberg www.biocat.com Kontakt: Sieke Schaepe Tel. +49 0 6221 7141516 info@biocat.com	SensiFAST SYBR Kits	2-Step-RT-qPCR, Hi-ROX, Lo-ROX und No-ROX Verlässliche Quantifizierung von Targets, die in geringer Kopienzahl vorliegen Reproduzierbare Ergebnisse in 30 min Antikörper-vermittelter Hot Start	328,- (500 Rkt.) 342,- (Hi-ROX)
	SensiFAST Probe Kits	2-Step-RT-qPCR, Hi-ROX, Lo-ROX und No-ROX, kompatibel mit Proben Verlässliche Quantifizierung von Targets, die in geringer Kopienzahl vorliegen Reproduzierbare Ergebnisse in 30 min Antikörper-vermittelter Hot Start	332,- (500 Rkt.)
	SensiFAST cDNA Synthesis Kit	2-Step-RT-qPCR Hohe Target-Affinität, kein Bias, optimierter Mix von Random-Hexamer- und Oligo-dT-Primern Sehr sensitiv, verlässliche reverse Transkription auch unter schwierigen Bedingungen Reverse Transkription mit hohen Ausbeuten in 5 min	270,- (50 Rkt.) 1.305,- (250 Rkt.)
	SensiFAST SYBR One-Step Kits	Optimierter 1-Step-Puffer Reproduzierbare Ergebnisse in 40 min Antikörper-vermittelter Hot Start Hi-ROX-, Lo-ROX- und No-ROX-Kits	167,- (100 Rkt.)
	SensiFAST Probe One-Step Kits	Optimierter 1-Step-Puffer für Proben-basierte Detektion Reproduzierbare Ergebnisse in 40 min Antikörper-vermittelter Hot Start Exzellente Ergebnisse in Multiplexing Assays Hi-ROX-, Lo-ROX- und No-ROX-Kits	167,- (100 Rkt.) 137,- (Lo-ROX)
	SARS-CoV-2 Real-Time RT-PCR Kits	Detektion von SARS-CoV-2-spezifischen Genen Detektion der E/RdRP-Gene (Charité Protokoll empfohlen von der WHO) Detektion der N1/N2/RNaseP-Gene (CDC Protokoll) CE-markierte Kits verfügbar	Abhängig vom Kit
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. +49 89 3188 4177 Info.sales.lsg@bio-rad.com	Reliance SARS-CoV-2 RT-PCR Assay Kit (IVD)	Multiplex-Real-Time-PCR-Kit (IVD) zur Detektion von SARS-CoV-2-N1 und -N2 Humanes RNase-P(RP)-Gen Unabhängige Positiv- und Negativ-Kontrollen CE-IVD-Kit beinhaltet alle Kontrollen	Auf Anfrage
	Reliance SARS-CoV-2 Flu A Flu B RT-PCR Assay Kit (IVD)	Multiplex-Real-Time-PCR-Kit (IVD) zur Detektion von SARS-CoV-2-Nukleokapsid-Gen M1-Protein-Gen Flu A NS2-Protein-Gen Flu B Humanes RNase-P(RP)-Gen Unabhängige Positiv- und Negativ-Kontrollen CE-IVD-Kit beinhaltet alle SARS-CoV-Kontrollen	Auf Anfrage (in Kürze verfügbar)
	Zika, Dengue, and Chikungunya (ZDC) Real-Time PCR Assays	Multiplex-Real-Time-PCR-Assay zur Detektion von Zika (ZIKV), Dengue (DENV1,2,3,4) und Chikungunya (CHIKV) viraler RNA plus einer internen Kontrolle "Wet-Lab" validiert auf Bio-Rad CFX96 und ABI7500 Kompatibel mit Extrakten aus Serum, Plasma, Sserumfreien Körperflüssigkeiten, Cerebrospinal-Flüssigkeiten und Mosquitos Kompatibel mit RNase-P-Assays	Auf Anfrage
	SARS-CoV-2 ddPCR Kit	SARS-CoV-2-Detektion in Nasopharyngealabstrichen, Nasenabstrichen oder Spülflüssigkeiten Hohe Sensitivität und Genauigkeit bei Proben mit sehr geringen Virusmengen Einfach zu bedienende Software Resistent gegen PCR-Inhibitoren Erkennt SARS-CoV-2-N1 und -N2 sowie humanes RPP30	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Bioron Roemerberg www.bioron.net Kontakt: Tel. +49 6232 298 45 0 info@bioron.netmail	Smart One RT-PCR Master Mix	Zweifach konzentriert One-Tube-Master-Mix Sofort einsatzbereit	320,- (100-200 Rkt.)
	Reverse	Reverse Transkriptase / RNase H minus Bis 55 °C stabil, 50.000 Units	295,-
	Tth Polymerase	Reverse Transkriptase und Polymerase-Aktivität 2.500 Units	320,-
	TaqMan Master Mix	Sofort einsatzbereit Für TaqMan-Proben Multiplexing	256,- (1.000 Rkt.)
	RNase Inhibitor	RNA-Protektion 2.000 Units	66,60
Biotechrabbit Hennigsdorf www.biotechrabbit.com Kontakt: Bernd Haase Tel. +49 30555 78210 info@biotechrabbit.com	4X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Probe Master Mix	Einzel- und Multiplex-qRT-PCR Detektion von Pathogenen, die nur in kleinen Kopienzahlen vorliegen Standard- und Fast-qRT-PCR	0,68 pro Reaktion
	5X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Probe Master Mix, lyophilized	Stabiles Lyophilisat Einzel- & Multiplex-qRT-PCR Detektion von Pathogenen, die nur in kleinen Kopienzahlen vorliegen Standard- und Fast-qRT-PCR	1,06 pro Reaktion
	4X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Green Master Mix	Frühe Ct-Werte Linearer Verlauf bei unterschiedlichen RNA-Verdünnungen sowie Standard- und Fast-qRT-PCR-Bedingungen	0,54 pro Reaktion
Biozym Scientific Hessisch Oldendorf www.biozym.com Kontakt: Tel. +49 5152 9020 support@biozym.com	4X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Probe Master Mix	Für Standard- und Fast-qPCR-Geräte Single- und Multiplex-Anwendungen Sensitiv, spezifisch und robust No-ROX-, High-ROX- & Low-ROX-Varianten	695,- (1.000 Rkt.)
	5X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Probe Master Mix	Lyophilisierter MasterMix für Lagerung und Transport bei Raumtemperatur Für Standard- und Fast-qPCR-Geräte Single- und Multiplex-Anwendungen Sensitiv, spezifisch und robust	192,- (200 Rkt. à 20 µl)
	4X CAPITAL 1-Step qRT-PCR Green Master Mix	Für Standard- und Fast-qPCR-Geräte Sensitiv, spezifisch und robust No-ROX-, High-ROX- und Low-ROX-Varianten	556,- (1.000 Rkt.)
Canvax Biotech Córdoba, Spanien www.canvaxbio.com Kontakt: Tel. +34 957 348 066 info@canvaxbio.com	qMAXSen SARS-CoV-2 RT-qPCR Detection Kit [N1 and RNase P genes-based assay]	Robuste und reproduzierbare, einstufige Detektion gemäß 2019-nCoV-CDC-Assays	424,- (100 Rkt.)
	qMAXSen One-Step Green RT-qPCR Kit	Für mehr Spezifität, Empfindlichkeit und Ausbeute bei der cDNA-Synthese und qPCR in einem einzigen Röhrchen Low Rox oder High Rox	139,- (100 Rkt.) 466,- (500 Rkt.)
	qMAXSen One-Step Probe RT-qPCR Kit	Für mehr Spezifität, Empfindlichkeit und Ausbeute bei der cDNA-Synthese und qPCR in einem einzigen Röhrchen High Rox oder Low Rox	139,- (100 Rkt.) 466,- (500 Rkt.)
GeneON BioScience Ludwigshafen www.geneon.net Kontakt: Tel. +49 621 5720864 info@geneon.net	One.Direct.Step RT-qPCR Mastermix für Probes / TaqMan	RT-qPCR-Mastermix für die direkte PCR aus Vollblut, Swaps oder Gewebe ohne vorherige Aufreinigung der Proben Auch für Multiplex-PCR geeignet Mit oder ohne ROX	Ab 479,- (2 x 1,25 ml)
	One.Direct.Step RT-qPCR Mastermix mit SYBR Green	Direkte RT-qPCR in einem Tube von Abstrichen, Vollblut, Gewebe Auch für Multiplex-PCR geeignet Mit oder ohne ROX	Ab 479,- (2 x 1,25 ml)
	One.Step RT-qPCR Kit mit EvaGreen	RT-qPCR-Mastermix speziell für Genotypisierung und HRM-Analyse	Ab 380,- (2 x 1,25 ml)
	One.Step RT-qPCR Kit mit SYBR Green	Mit oder ohne ROX	Ab 380,- (2 x 1,25 ml)
	One.Step RT-qPCR Kit UNG/dUTP	COVID-19-validierter RT-qPCR-Mastermix für Dual Labeled Probes	Ab 479,- (2 x 1,25 ml)
	BIO-Star RT-qPCR Sybr BLUE (One-Step)	RT-qPCR-Mastermix mit SYBR Green, speziell für GC-reiche Templates Blauer Farbstoff für visuelle Kontrolle	Ab 325,- (2 x 1,25 ml)
	Bio-Star RT-qPCR EXTREME (2x)	RT-qPCR-Mastermix mit RNA-SCRIPT RT (25x) Sehr stabil auch bei Raumtemperatur	Ab 362,- (2 x 1,25 ml)
Genaxxon Bioscience Ulm www.genaxxon.com Kontakt: Tel. +49 731 3608 123 info@genaxxon.com	Genaxx1Step RT-qPCR SARS-CoV-2 CDC Probe Assay Kit	Reverse Transkriptase und DNA-Polymerase in einem Enzym Kein zeitaufwendiger isothermaler Zwischenschritt notwendig Extreme Thermostabilität: Sekundärstrukturen vernachlässigbar Weniger Pipettierschritte sparen Zeit und Kosten	205,- (125 Rkt.) 945,- (625 Rkt.)
	Genaxx1Step RT-qPCR SARS-CoV-2 Probe Kit	Reverse Transkriptase und DNA-Polymerase in einem Enzym Kein zeitaufwendiger isothermaler Zwischenschritt notwendig Extreme Thermostabilität: Sekundärstrukturen vernachlässigbar Weniger Pipettierschritte	445,- (100 Rkt.) 1.975,- (500 Rkt.)
	PHOENIXDX 2019-NCOV	Komplettes RT-qPCR-basiertes Detektionssystem für das SARS-CoV-2-Virus	475,- (50 Rkt.)
	cDNA One-Step RT-qPCR 2X GreenMastermix	Sofort einsetzbarer, zweifach konzentrierter RT-qPCR-Mix mit EvaGreen Reverse Transkription und qPCR in einem Ansatz Schnelle Real-Time-Quantifizierung von RNA-Targets Mit RNase-Inhibitor	102,25 (500 µl) 408,89 (2 x 1,25 ml) 1.635,19 (10 x 1,25 ml)
	cDNA One-Step RT-qPCR 2X Mastermix - Probe	Sofort einsetzbarer, zweifach konzentrierter RT-qPCR-Mix Reverse Transkription und qPCR in einem Ansatz Schnelle Real-Time-Quantifizierung von RNA-Targets Mit RNase-Inhibitor	408,50,- (2 x 1,25 ml) 1.635,- (10 x 1,25 ml)
	HotScriptase Probe RT-qPCR Mastermix ohne ROX	Reverse Transkriptase und DNA-Polymerase in einem Enzym Kein zeitaufwendiger isothermaler Zwischenschritt notwendig Extreme Thermostabilität: Sekundärstrukturen vernachlässigbar Weniger Pipettierschritte sparen Zeit und Kosten	155,- (1,25 ml) 715,- (5 x 1,25 ml)

RT-qPCR-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
highQu Kraichtal www.highQu.com Kontakt: Tel. +49 7250 3313401 info@highQu.com	4X 1Step RT qPCR Probe Kits	Vierfach konzentriert für hohe Probenvolumen von bis zu 10 µl Erkennt weniger als 5 RNA-Kopien pro Reaktion Ideal für Multiplex-Reaktionen Erhältlich mit unterschiedlichen ROX-Konzentrationen	Ab 342,50
	1Step RT qPCR Probe Kits 1Step RT qPCR Green Kits	Effiziente cDNA-Synthese durch Mischung aus thermostabiler Reverser Transkriptase und RNase-Inhibitor Sowohl für Standard- als auch für Fast-Cycling-Protokolle sowie GC-/AT-reiche Templates Erhältlich mit unterschiedlichen ROX-Konzentrationen	Ab 224,50
Jena Bioscience Jena www.jenabioscience.com Kontakt: Bürk Schäfer Tel. +49 3641 628 5000 info@jenabioscience.com	SCRIPT Direct RT-qPCR ProbesMaster SCRIPT Direct RT-qPCR ProbesMaster highROX SCRIPT Direct RT-qPCR SybrMaster SCRIPT Direct RT-qPCR SybrMaster highROX	Robuste RT-qPCR-Mastermixe mit und ohne ROX bzw. SYBR Green Sensitive und spezifische Amplifikationen direkt aus Geweben, Abstrichen oder Blutproben Reduktion von Aufwand und Kosten Zweifach konzentriert, mit allen nötigen Reagenzien, außer Template, Primer und Fluoreszenz-markierten Sonden Weniger Pipettierschritte minimieren das Kontaminations-Risiko	486,-
	SCRIPT RT-qPCR ProbesMaster SCRIPT RT-qPCR ProbesMaster highROX	Kompatibel mit TaqMan-Proben Variante mit Uracil-N-Glycosylase (UNG) und dUTP anstatt TTP, verhindert Verschleppung kontaminierender DNAs aus vorherigen PCRs Zweifach konzentriert, mit und ohne ROX Inklusive aller Reagenzien außer Template, Primer und Fluoreszenz-markierten Sonden Weniger Pipettierschritte minimieren das Kontaminations-Risiko	388,80
	SCRIPT RT-qPCR ProbesMaster UNG		466,60
	SCRIPT RT-qPCR SybrMaster SCRIPT RT-qPCR SybrMaster highROX	Mit Fluoreszenz-Farbstoff SYBR Green Zweifach konzentriert, mit und ohne ROX Inklusive aller nötigen Reagenzien außer Templates und Primer	388,80 1.555,30
	SCRIPT RT-qPCR GreenMaster SCRIPT RT-qPCR GreenMaster highROX	Mit Fluoreszenz-Farbstoff EvaGreen, mit und ohne ROX Zweifach konzentriert, inklusive aller nötigen Reagenzien außer Templates und Primer	388,80
	SCRIPT Reverse Transcriptase	Gentechnisch veränderte M-MLV Reverse Transkriptase (M-MLV-RT) mit eliminiertes RNase-H-Aktivität und erhöhter thermischer Stabilität Das Enzym synthetisiert cDNA mit Längen von 100 bp bis zu 10 kb	183,30 (S) 733,20 (L)
	RNase Inhibitor	Rekombinantes Protein aus <i>Mus musculus</i> Blockiert ein breites Spektrum eukaryotischer RNasen, inkl. RNase A, B und C Die Inhibition erfolgt durch eine nicht-kovalente Bindung im Verhältnis 1:1 mit hoher Affinität (4×10^{-14} M)	50,50 (S) 202,20 (L)
LGC Biosearch Technologies Teddington, England www.lgcgroup.com Kontakt: Genomics.emea@lgcgroup.com	RapiDxFire qPCR 5X Master Mix, GF	Effektive Detektion pathogener RNA-Viren Fünffach konzentriert 48 Stunden bei Raumtemperatur stabil, ideal für automatisierte Arbeitsabläufe Großer dynamischer Bereich ermöglicht Multiplexing Hergestellt in ISO-13485-zertifizierter Anlage, Chargengleichheit	242,- (1 ml) 2.090,- (10 ml)
	EpiScript RNase H-Reverse Transcriptase	Rekombinante MMLV-RT mit stark reduzierter RNase-H-Aktivität Höhere Spezifität bei erhöhten Temperaturen bis 55 °C 200 U/µl	98,- (0,125 ml) 834,- (1,25 ml)
myPOLS Biotec Konstanz www.mypols.de Kontakt: order@mypols.de Tel. +49 7531 122 965 00	Volcano3G RT-PCR Probe 2x Master Mix IVD (CE-IVD)	Bereits IVD-zertifizierte Komponente Für generische RNA-Targets	Auf Anfrage
	Volcano3G RT-PCR Probe 2x Master Mix	Für generische RNA-Targets	100,- (100 Rkt / 25 µl)
	Volcano3G RT-PCR 2x Master Mix (+Green-Dye)	Für generische RNA-Targets Schmelzpunktmessungen	100,- (100 Rkt. / 25 µl)
	RevTaq RT-PCR DNA Polymerase	Thermostabile, Reverse Transkriptase & DNA-Polymerase in einem Enzym vereint	90,- (100 Rkt. / 25 µl)
neoFroxx Einhausen www.neofroxx.com Kontakt: Julia Bauer Tel. +49 6251 989 24 0 info@neofroxx.com	HiPCR Coronavirus (Covid-19) Multiplex Probe PCR Kit 2.0	Qualitativer Nachweis von SARS-CoV-2 Zielgene: Envelope-Gen (Texas Red), Nucleocapsid-Gen (FAM), RdRp-Gen (Cy5) Interne Kontrolle: RPPH1 Gen (JOE)	216,- (50 Rkt.)
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de Kontakt: Tel. +49 69 305-23140 oder 0800 BIOLABS (246 5227) info.de@neb.com	Luna Universal Probe One-Step RT-qPCR Kit	Sondenbasierte OneStep-RT-qPCR Entwickelt nach MIQE-Richtlinien für beste qPCR-Praxis Reaktionsansatz bei Raumtemperatur dank HotStart-Taq und Luna-WarmStart-RT Gut sichtbarer inerter blauer Farbstoff schützt vor Pipettierfehlern Kompatibel mit gängigen PCR-Geräten, auch erhältlich ohne ROX	198,- (200 Rkt.) 448,- (500 Rkt.) 788,- (1.000 Rkt.) 1.738,- (2.500 Rkt.)
	Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit	Wie oben, plus interkalierendem Fluoreszenzfarbstoff für sondenfreie Detektion und Quantifizierung Einfache und schnelle Protokolle dank umfassendem Master-Mix-Format Ideal für Routine-Analysen, da kompatibel mit optionalem Verdau von Übertrags-Kontaminationen durch thermolabile UDG	218,- (200 Rkt.) 498,- (500 Rkt.) 869,- (1.000 Rkt.) 1.924,- (2.500 Rkt.)
	Luna Probe One-Step RT-qPCR 4x Mix with UDG	Basierend auf Luna Universal Probe One-Step RT-qPCR, mit weiteren Vorteilen Mastermix enthält RT- und PCR-Reagenzien plus UDG-Carryover-Schutz Vierfach konzentriert, höheres Probenvolumen pro Test möglich, dadurch höhere Sensitivität Bis zu 5x Multiplex-Detektion und Quantifizierung	310,- (200 Rkt.) 698,- (500 Rkt.) 1.241,- (1.000 Rkt.)

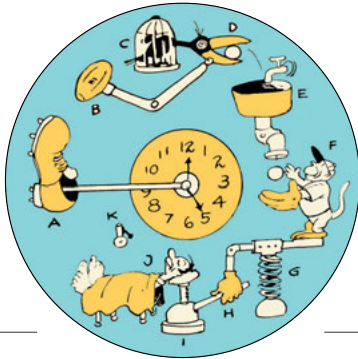
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
New England Biolabs (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 50	Luna Cell-Ready (Probe) One-Step RT-qPCR Kit	Basierend auf Luna Universal One-Step RT-qPCR, plus Zellyse-Modul Zuverlässige und verlustfreie RNA-Quantifizierung direkt aus Zellkulturlysats Schnelles Lyseprotokoll inklusive gDNA- und Proteinabbau, Schutz der RNA Keine (Plastik-) Säulenaufreinigung notwendig Erhältlich für Sonden- und Farbstoffdetektion	898,- (100 + 500 Rkt.) 854,- (100 + 500 Rkt.)
	LUNA SARS-CoV-2 RT-qPCR Multiplex Assay Kit	Kit-Format mit vierfach konzentriertem Master-Mix, enthält alle notwendigen Komponenten, Primer-Sets und Positiv-Kontroll-Templates Einfache Multiplexanalyse mehrerer Proben Positiv- und Negativ-Kontrolle in einer Reaktion dank Sonden mit drei verschiedenen Fluorophoren Für Automationen geeignet: Stabiler Reaktionsansatz bei Raumtemperatur durch WarmStart-Technologie Zuverlässige Detektion von SARS-CoV-2 für Forschungszwecke mit einer Nachweisgrenze von 5 Kopien/Reaktion	295,- (96 Rkt.) 1.288,- (480 Rkt.)
Nippon Genetics Europe www.nippongenetics.eu Kontakt: Oliver Schwarz Tel. +49 2421 554960 info@nippongenetics.de	qPCRBIO SyGreen 1-Step Go	Nachweis von mRNA, Total-RNA und viraler RNA RNase-Inhibitor zum Schutz der Proben Prozessive Polymerase für schnelle, zuverlässige Analysen Nachweis von 10 pg – 100 ng Total-RNA	Ab 126,-
	qPCRBIO SyGreen 1-Step Detect	Nachweis von mRNA, Total-RNA und viraler RNA RNase-Inhibitor zum Schutz der Proben Sensitive Polymerase für den Nachweis geringster Mengen Nachweis von 1 pg – 10 ng Total-RNA	Ab 126,-
	qPCRBIO Probe 1-Step Go	Höchste Sensitivität Schnelle und präzise Analyse durch moderne Polymerase Effizient bei Multiplex-Ansätzen Nachweis von SARS-CoV-2	Ab 126,-
	qPCRBIO Probe 1-Step Virus Detect	Ultrasensitive Detektion viraler RNA Vierfach konzentrierter Mix für Hochdurchsatzanalysen Validiert für den qualitativen Nachweis von SARS-CoV-2 Getestet mit den CDC- und WHO/Charité-Primern	Ab 252,-
Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Michelle Erwig Tel. +49 6227 6906 185 michelle.erwig@promega.com Agnieszka Dobrogowski Tel. +49 6227 6906 182 A.Dobrogowski@promega.com	GoTaq 1-Step RT-qPCR System	BRYT Green ermöglicht niedrigere Cq-Werte auch bei schwacher Expression der Zielsequenz Voll kompatibel mit SYBR Green I Protokoll Reproduzierbare Ergebnisse Einsetzbar auf allen gängigen Thermocyclern	312,-
	GoTaq 2-Step RT-qPCR System	cDNA-Synthese mit GoScript-Reverse-Transcription-System BRYT Green ermöglicht niedrigere Cq-Werte auch bei schwacher Expression der Zielsequenz Voll kompatibel mit SYBR-Green-I-Protokoll Optimierte Reagenzien liefern reproduzierbare Ergebnisse Einsetzbar auf allen gängigen Thermocyclern	279,-
	GoTaq Probe 1-Step RT-qPCR System	Sondenbasiert Hocheffiziente vollständige cDNA-Synthese – auch in Gegenwart von Inhibitoren Kompatibel sowohl mit Standard- als auch mit Fast-Cycling-Protokollen Optimierte Reagenzien liefern reproduzierbare Ergebnisse	Ab 318,-
	GoTaq Probe 2-Step RT-qPCR System	cDNA-Synthese mit GoScript-Reverse-Transcription-System Sondenbasiert Effiziente vollständige cDNA-Synthese, auch in Gegenwart von Inhibitoren Kompatibel sowohl mit Standard- als auch mit Fast-Cycling-Protokollen Optimierte Reagenzien liefern reproduzierbare Ergebnisse	269,-
	Wastewater SARS-CoV-2 RT-qPCR Systems (N1, N2 or E Gene)	Sensitiver Nachweis der SARS-CoV-2-RNA aus Abwasserproben Besonders Inhibitor-resistente RT-qPCR-Reagenzien Abwasserspezifische Kontrollen und Normalisierungsstandards (PMMoV) gemäß der Empfehlung der EU-Kommission	Auf Anfrage
Roboklon Berlin www.roboklon.com Kontakt: Ingo Fritz Tel. +49 30 318 09 376 i.fritz@roboklon.de Hersteller: EURx Ltd.	SG 1-Step RT-qPCR Master Mix	Interkalierender Farbstoff SYBR Green Kompatibel mit nahezu allen marktüblichen Geräten Perpetual-Taq-DNA-Polymerase, „HotStart“ mit monoklonalem Antikörper dUTP/UNG-Kontaminationsschutz, Uracil-N-Glycosylase liegt dem Kit als separates Tube bei	25,- (25 Rkt.) 100,- (100 Rkt.)
	SG 1-Step RT-qPCR Master Mix plus ROX	Wie SG 1-Step RT-qPCR Master Mix ROX liegt als separates Tube bei	28,- (25 Rkt.) 100,- (100 Reaktionen)
	SG OneStep PRO RT-qPCR Kit	Interkalierender Farbstoff SYBR Green Kompatibel mit nahezu allen marktüblichen Geräten Neue, extrem thermostabile Reverse Transkriptase (toleriert Denaturierung) Neue „Proofreading“-DNA-Polymerase dUTP/UNG-Kontaminationsschutz, Uracil-N-Glycosylase liegt dem Kit als separates Tube bei	25,- (25 Rkt.) 100,- (100 Rkt.)
	SG OneStep PRO RT-qPCR Kit plus ROX	Wie SG OneStep PRO RT-qPCR Master Mix ROX liegt als separates Tube bei	28,- (25 Rkt.) 106,- (100 Rkt.)
	Probe OneTube RT-qPCR Kit	Kompatibel mit Fluoreszenz-Proben Eigene Farbstoffwahl, kompatibel mit marktüblichen Geräten Sensitive, moderat thermostabile (35-55°C) Reverse Transkriptase onTaq-DNA-Polymerase, extrem dichter „HotStart“ mit chemischem Inhibitor, lange Denaturierung erforderlich dUTP/UNG-Kontaminationsschutz, thermolabile Uracil-N-Glycosylase liegt als separates Tube bei	25,- (25 Rkt.) 100,- (100 Rkt.)

RT-qPCR-Kits

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKTNAME	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Roboklon (Fortsetzung) Kontakt siehe Seite 51	Probe OneTube RT-qPCR Kit plus ROX	Wie Probe OneTube RT-qPCR Kit ROX liegt als separates Tube bei	28,- (25 Rkt.) 106,- (100 Rkt.)
	Probe Multiplex OneTube RT-qPCR Kit	Kompatibel mit Fluoreszenz-Proben Eigene Farbstoffwahl, kompatibel mit nahezu allen marktüblichen Geräten Sensitive, moderat thermostabile (35–55°C) Reverse Transkriptase TiTaq-DNA-Polymerase, „HotStart“ mit thermal abhängigem Inhibitor Optimierungsziele: Multiplex und geringe Durchsatzzeiten für High Throughput	135,- (100 Rkt.) 555,- (500 Rkt.)
	Probe Multiplex OneTube RT-qPCR Kit plus ROX	Wie Probe Multiplex OneTube RT-qPCR Kit ROX liegt als separates Tube bei	141,- (100 Rkt.) 585,- (500 Rkt.)
Steinbrenner Laborsysteme Wiesenbach www.steinbrenner.de Kontakt: mail@steinbrenner-laborsysteme.de Tel. +49 6223 967300	primaQUANT 1STEP Probe Multiplex	Ultra-Fast geeignet Multiplex 2x Master-Mix Sonden/TaqMan Made in Germany	Ab 500,- 1.580,- (2.000 Rkt.)
	primaQUANT 1STEP CYBR	Ultra-Fast geeignet SYBR Green 2x Master-Mix Made in Germany	Ab 500,- 1.580,- (2.000 Rkt.)
	primaREVERSE BASIC RT-Kit	Ultra-Fast geeignet Ready-to-use Made in Germany	210,- (100 Rkt.)
Takara Bio Europe Saint-Germain-en-Laye (FRA) www.takarabio.com Kontakt: Tel. +33 1 3904 6880 infoEU@takarabio.com	PrimeScript RT Master Mix	Reverse Transkription in 15 min Auch für GC-haltige oder stärker strukturierte Templates geeignet Two-step-RT-qPCR	Auf Anfrage
tebu-bio Offenbach www.tebu-bio.com Kontakt: Tel. +49 69 801013 0 germany@tebu-bio.com	Coronavirus (SARS-CoV-2) Real Time RT-PCR Nucleic Acid Detection Kit	Qualitativer Nachweis des Nukleokapsid(N)-Gens (SARS-CoV-2) in humanen Rachenabstrichen und Alveolarspülungen Mit Sonde und spezifischen Primern für 3 Regionen des N-Gens Zusätzliche Primer für das humane Housekeeping-Gen RNP als interne Referenz	536,- (20 Tests)
	BlazeTaq One-Step SYBR Green RT-qPCR Kit	SYBR Green, High-Fidelity-Hot-Start-DNA-Polymerase, optimierter Reaktionspuffer und dNTPs Nachweis von Ziel-RNA aus 0,1 pg extrahierter RNA Hohe Spezifität Hohe Amplifikationseffizienz Kompatibel mit unterschiedlichen RT-PCR-Geräten Mit oder ohne ROX	159,- (100 Rkt.)
	BlazeTaq Probe One-Step RT-qPCR Kit	High-Fidelity-Hot-Start-DNA-Polymerase, optimierter Reaktionspuffer und dNTPs, verwendet Hydrolysesonden Genauer Nachweis von Ziel-RNA aus 0,1 pg extrahierter RNA Hohe Spezifität Hohe Amplifikationseffizienz Kompatibel mit unterschiedlichen RT-PCR-Geräten Mit oder ohne ROX	127,- (100 Rkt.)
	CytoCt One-Step SYBR Green RT-qPCR Kit	5 ml Lysepuffer, 200 µl DNase I RT-qPCR direkt aus kultivierten Zellen ohne RNA-Aufreinigung Sensitiver Nachweis der Genexpression aus 10–100.000 kultivierten Zellen Hoher Durchsatz und kürzeres Protokoll Robuste Leistung Mit oder ohne ROX	859,- (100 Rkt.)
	CytoCt Probe One-Step RT-qPCR Kit	5 ml Lysepuffer, 200 µl DNase I Praktische RT-qPCR direkt aus kultivierten Zellen ohne RNA-Aufreinigung Sensitiver Nachweis der Genexpression aus 10–100.000 kultivierten Zellen Hoher Durchsatz und kürzeres Protokoll Robuste Leistung Mit oder ohne ROX	833,- (100 Rkt.)
	All-in-One miRNA qRT-PCR Detection Kit	Optimierte Mischung aus Poly-A-Polymerase und Reverser Transkriptase mit PAP/RT-Puffer Robuste cDNA-Synthese von mature miRNAs Detektiert miRNA aus 10 pg Small-RNA oder 20 pg Total-RNA	527,- (20 RT & 200 qPCR)
	ThermoFisher Langensfeld www.thermoFisher.com Kontakt: Tel. +49 0800 1 536 376 info.labequipment.de@thermoFisher.com	SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR Kit	ROX oder noROX Hot-Start-Taq
TaqMan Fast Virus 1-Step Master Mix		Tolerant gegen Inhibitoren Einstufige qRT-PCR Für Standard- und Fast-Cycling	Auf Anfrage
TaqPath 1-Step RT-qPCR Master Mix		Mit ROX Standard- und Fast-Cycling Sehr sensitiv	Auf Anfrage
TaqPath 1-Step Multiplex Master Mix		Sehr sensitiv Optimierte für Multiplexing Mit oder ohne Referenzfarbstoff Mustang Purple	Auf Anfrage
Zymo Research Europe Freiburg www.zymoresearch.de Kontakt: Tel. +49 761 60068 710 sales@zymoresearch.de	Quick SARS-CoV-2 rRT-PCR Kit	Sensitiver Test Spezifisch für SARS-CoV-2 Ready-to-use-MasterMix	1.191,-
	Quick SARS-CoV-2 Multiplex Kit	Sensitiver Test Spezifisch für SARS-CoV-2-Stämme Keine Überkreuz-Reaktivität Ready-to-use-Reagenzien Skalierung auf 384 Proben möglich	545,50



Neue Produkte

KÜHLEN

PCR-Kühlbox

Name und Hersteller:

Kühlbox PCR von Carl Roth

Technik: Nach zwei Stunden Vorkühlen bei -20°C kühlt die Box die Proben eine Stunde auf 0°C oder bis zu drei Stunden unter 5°C . Ein Farbwechsel zeigt das Überschreiten der Temperaturgrenze von 6°C an. Der belüftete Deckel sorgt für ein schnelleres Abkühlen der Proben im Gefrierschrank. Er ist abnehmbar und durch Drehen um 180° auch als Ständer verwendbar. Die Box ist alphanumerisch codiert mit 96 Stellplätzen in der Anordnung 8×12 .



Vorteile: Das eisfreie Kühlsystem ist geeignet zur Vorbereitung und Lagerung von PCR-Einzelgefäßen, -Streifen und -Platten, zur Kühlung wärmeempfindlicher Anwendungen, PCR- oder zellbasierter Assays sowie zum sanften Auftauen von Proben und Stoppen von Reaktionen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 721 5606 0

www.carlroth.com

SARS-COV-2

RT-PCR-Kit

Name und Hersteller:

Volcano3G Direct COVID-19 Kit von myPOLS Biotec

Technik: Das Kit ist für den qualitativen RT-PCR-Nachweis von SARS-CoV-2 in nicht-extrahierten Patientenproben bestimmt. Der Duplex-Assay erfasst gleichzeitig das SARS-CoV-2-N1-Gen (FAM-Kanal) und das humane RNaseP-Gen (Cy5-Kanal, zur Kontrolle der Probenqualität). Das Kit ist kompatibel mit Standard-Real-Time-PCR-Cyclern.

Vorteile: Der Assay ist mit Probenmaterial aus Rachenspülungen (20 Sekunden gurgeln) validiert. Dies erleichtert die Probennahme. Durch die direkte RT-PCR mit nicht-extrahierten Proben und das sehr kurze PCR-Protokoll (unter einer Stunde in Standard-Real-Time-Cyclern) ist der Nachweis einfacher, schneller und kostengünstiger als mit einem herkömmlichen RT-PCR-Kit und RNA-Extrakten.

Mehr Informationen:

Tel. +49 7531 122 965 00

www.mypols.de



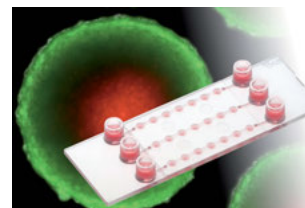
3D-ZELLKULTUR

Durchflusskammer

Name und Hersteller:

μ -Slide Spheroid Perfusion von ibidi

Technik: Das μ -Slide besteht aus 3×7 Wells mit flachem Boden, die über einen darüberliegenden Kanal verbunden sind. Jedes Well bildet eine eigene Nische, in der die Zellen kultiviert werden. Sphäroide können direkt im Slide generiert werden. Alternativ können vorhandene 3D-Zellaggregate, die mit einem beliebigen Protokoll erstellt wurden, in das μ -Slide transferiert werden. Nach dem Schließen der Wells wird der Kanal mit Medium gefüllt und die Perfusion mithilfe einer Zellkulturpumpe gestartet. Die Proben werden durch den dünnen Coverslip-Boden mikroskopiert.



Vorteile: Bei der Perfusion durch den Kanal diffundiert das frische Medium kontinuierlich zu den Zellen. Dies gewährleistet eine optimale Nährstoff- und Sauerstoffversorgung während des gesamten Experiments, ohne die Probe signifikanten Scherkräften auszusetzen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 520 46 17 0

www.ibidi.com

NUKLEINSÄUREN

Extraktion

Name und Hersteller:

EZ2-Connect von Qiagen

Technik: Die Instrumente arbeiten mit vorgefüllten Kartuschen. Sie verarbeiten mit einer auf Magnet-Partikeln basierenden Technologie bis zu 24 Proben in etwa 20 Minuten. Die Plattform wird ab Juli in drei Versionen erhältlich sein: Jeweils eine für die Forschung und den Einsatz in pharmazeutischen Laboren sowie eine für die Forensik.

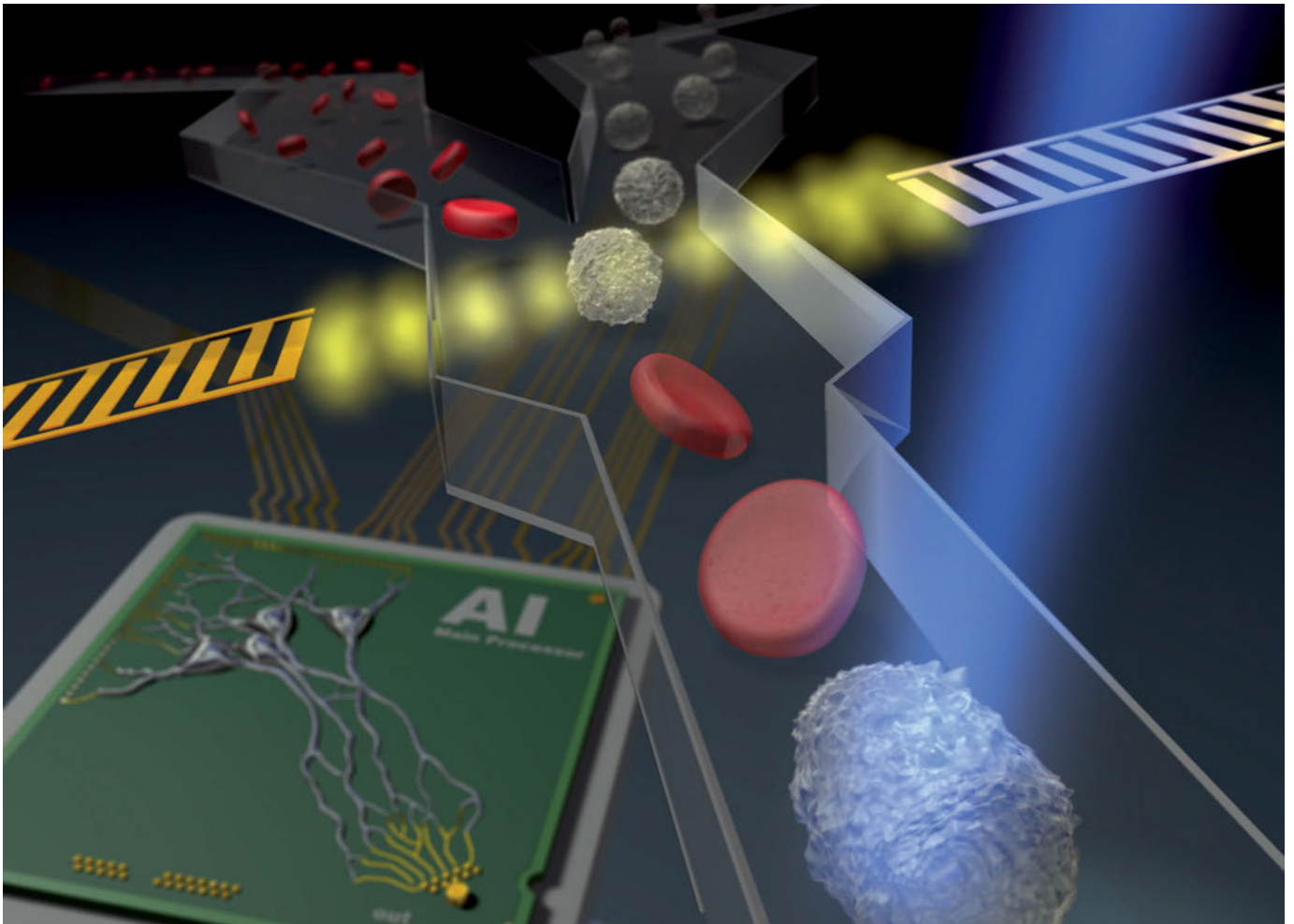
Vorteile: Die Geräte nutzen neue Ansätze für die Extraktion von zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) und Nukleinsäuren aus verschiedenen Probentypen, wie beispielsweise FFPE-Proben.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2103 29 12000

www.qiagen.com





Labelfreie Zellsortierungstechniken vereinen Mikrofluidik, auf neuronalen Netzen basierende künstliche Intelligenz, ausgefeilte optische Bilderfassungssysteme sowie raffinierte Sortiermethoden.

Illustr.: MPI Erlangen, Ahmad Ahsan Nawaz

Methoden-Special: Aktuelle Zellsortierungstechniken

Gesichtserkennung für Zellen

Für die Zellsortierung braucht es nicht unbedingt Fluoreszenz-Marker. Dank künstlicher Intelligenz lassen sich Zellen auch mithilfe von Durchlicht-Bildern, mechanischen Eigenschaften oder Raman-Spektren sortieren.

Moderne Durchflusszytometer können mithilfe von Fluoreszenz-Markern zehntausende Zellen pro Sekunde sortieren und mehr als zwanzig Farben auseinanderhalten. Der hierfür verwendete Begriff *Fluorescence-Activated Cell Sorting* oder FACS ist eigentlich ein eingetragener Markenname des *Cell-Sorter*-Pioniers BD Biosciences. Er wird inzwischen aber synonym für alle fluoreszenzbasierten Durchflusstechniken verwendet, welche die Zellen in winzigen Tröpfchen vereinzeln und dann über statische Aufladung sortieren.

Die hierfür eingesetzten Fusionsproteine, wie GFP, beeinträchtigen aber meist auch andere Zellfunktionen – ebenso wie fluoreszierende Antikörper auf oder in der Zelle. Für den

klinischen Einsatz muss man sowieso auf transgene Labels verzichten – etwa wenn die Zellen eines Patienten für therapeutische Zwecke wiederverwendet werden.

FACS und Co. können Zellen aber auch ohne Fluoreszenz-Marker identifizieren. Je größer eine Zelle ist, desto stärker streut sie Licht, das auf sie fällt, nach vorne. Und je komplexer ihre Struktur, desto ausgeprägter ist die seitliche Streuung. Beide Parameter kann man unabhängig voneinander bestimmen und damit auch ohne Fluoreszenz-Markierung zum Beispiel Granulozyten von T-Zellen unterscheiden.

„Hierauf kann man sich aber nicht verlassen, wenn sich die untersuchten Zellen stark in ihrem Brechungsindex unterscheiden“,

wirft der Physiker Maik Herbig ein. Kennt man den Refraktionsindex nicht, lassen sich Größe und Struktur der Zellen nicht mehr sicher abschätzen. Viel praktischer wäre es, wenn ein Zellsortiergerät die Zellen „anschauen“ würde und dann anhand einer lichtmikroskopischen Aufnahme entscheidet, welche es auswählen muss.

Wie gut Mustererkennung bereits funktioniert, weiß jeder, der schon mal die reverse Bildersuche bei Google verwendet hat. In einem bildbasierten Durchflusszytometer müssten die Zellbilder jedoch extrem schnell erkannt und zugeordnet werden, wenn das Gerät auch bei der Sortier-Geschwindigkeit mit einem klassischen FACS mithalten soll.

Herbig absolvierte seine Doktorarbeit an der Technischen Universität Dresden in der Arbeitsgruppe von Jochen Guck. Sein Doktorvater ist inzwischen nach Erlangen ans Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin umgezogen; beide Labore arbeiten aber noch immer eng zusammen. Während seiner Promotion hat Herbig die Bilderkennung optimiert und neuronale Netzwerke trainiert, damit die Software Zellen zuverlässig und schnell erkennt. „Bei künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen denkt man zuerst an leistungsfähige Grafikkarten und Serverfarmen, die man von Amazon mietet und ansteuert“, erklärt Herbig. „Aber wir möchten ja innerhalb von wenigen hundert Mikrosekunden eine Antwort auf das Bild haben, und vor einigen Jahren hätte man wahrscheinlich gesagt: Das geht nicht!“

Damit gab sich Herbig aber nicht zufrieden. Künstliche Intelligenz kopiert das Prinzip eines biologischen Nervensystems – auch wenn künstliche neuronale Netze natürlich viel einfacher gebaut sind als ein Gehirn. Herbig verwendet für seine Arbeit ein sogenanntes mehrlagiges Perzeptron (*Multilayer Perceptron* oder MLP). Bei der Bildverarbeitung beginnt alles mit den Bildpixeln. Jedem Pixel ist im Fall eines lichtmikroskopischen einfarbigen Bildes ein Helligkeitswert zugeordnet. Über mehre-

re Schichten oder *Layer* simulierter Neurone sind in einem MLP letztlich alle Pixel miteinander verknüpft und werden verrechnet. Was genau der Algorithmus warum macht, weiß auch der Entwickler nicht, denn das Netzwerk wird auf eine bestimmte Aufgabe hin trainiert und optimiert sich selbst (siehe hierzu auch *LJ 3/2019*, Seite 16).

Kleiner Ausschnitt genügt

Die Neuronen der verschiedenen Schichten sind nicht wirklich parallel verschaltet wie in einem echten Gehirn, sondern durch Rechenoperationen verbunden, die ein Computer abarbeiten muss. „Je mehr Pixel ein Bild hat, desto länger dauert die Berechnung. Ich habe deshalb zunächst geschaut, ob man wirklich die gesamte Aufnahme braucht“, erklärt Herbig. Die Kamera des Sortiergeräts nimmt Fotos mit einer Größe zwischen 100 x 40 und 250 x 100 Pixeln auf. „Irgendwo in diesen Bildern versteckt sich die Zelle“, erläutert Herbig. „Und für die Bildauswertung brauche ich ja nur die Pixelbox mit der Zelle.“ Im Rückblick beschreibt Herbig die Idee als „eigentlich ganz simpel“, aber letztlich sei diese Auswahl die eigentliche Magie hinter der Bildverarbeitung.

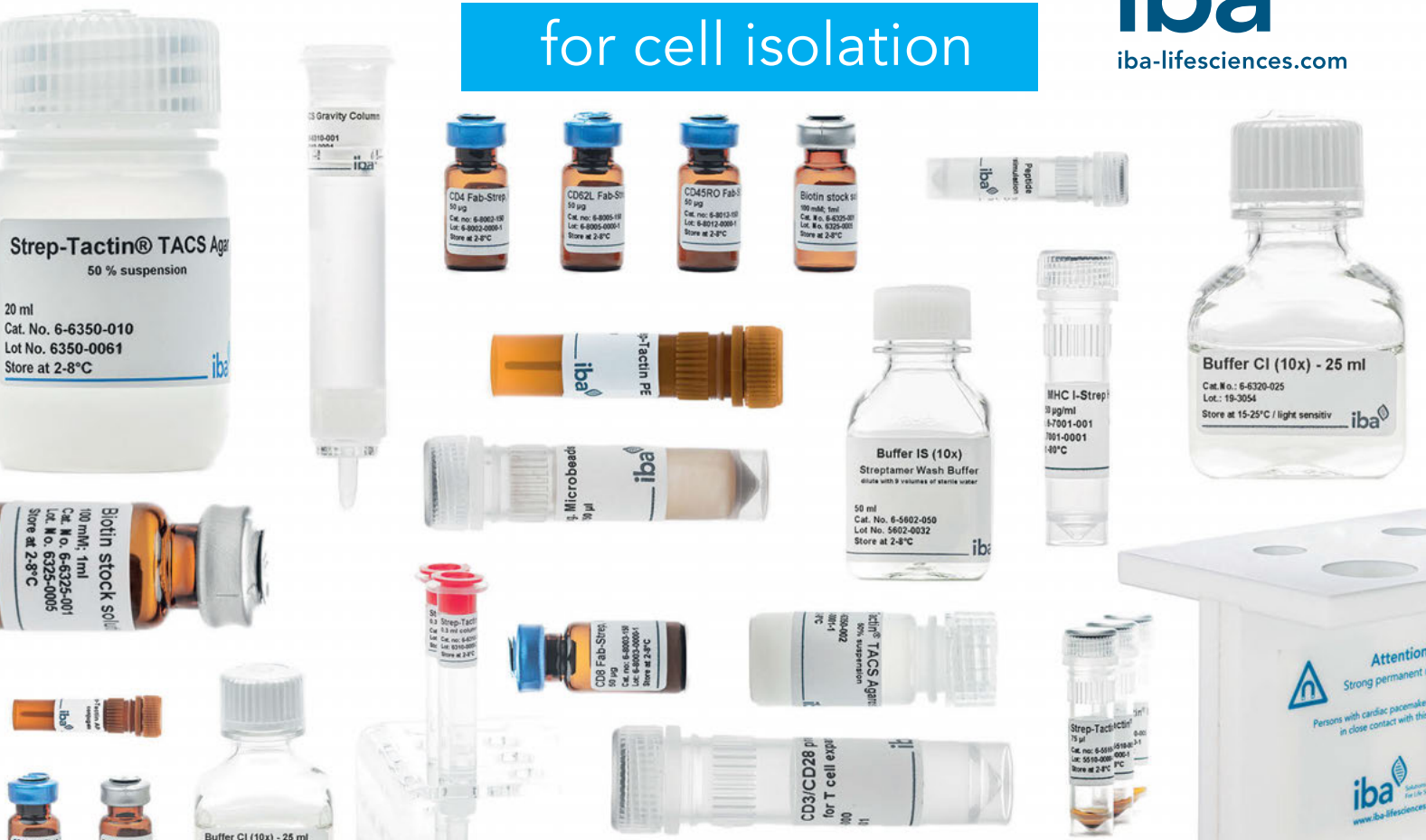
Durch das dünne Kanälchen im Zytometer, das die Zellen einzeln durchlaufen, fließt

vor allem Flüssigkeit. Auf den meisten Fotos sind also gar keine Zellen zu sehen – sie enthalten überhaupt keine sinnvolle Information. „Das ist einfach nur Hintergrund, und wenn wir diesen Hintergrund vom jeweils folgenden Bild wieder abziehen, erkennt man eine Zelle sehr leicht.“ Im Prinzip sei das Verfahren also eine Rauschunterdrückung. Als Nächstes wird in Echtzeit eine Kontur detektiert und eine sogenannte *Bounding Box* um die erkannte Struktur gelegt – die relevanten Pixel werden praktisch eingerahmt. „Diese Operationen schafft der Computer extrem schnell, und hier können wir schon mal entscheiden, ob wir die Zelle überhaupt brauchen.“ Elastische Zellen wie rote Blutkörperchen werden zum Beispiel stark in die Länge gezogen. So lässt sich allein an Form und Größe der *Bounding Box* eine Vorauswahl treffen.

Meist habe das neu generierte Bild mit der Zelle dann eine Größe von etwa 36 x 36 Pixeln. „Das ist eine Bildgröße, für die MLPs sehr effizient sind und schnell genug zum Sortieren. Die Berechnungszeit beträgt etwa 120 Mikrosekunden – da war ich selbst überrascht“, meint Herbig. In der Praxis schaffe man, so der Physiker, zuverlässig fünfzig Zellen pro Sekunde. „Theoretisch kämen wir wahrscheinlich auch an die 300 Zellen pro Sekunde heran, aber da müsste die Konzentration schon

High performance research tools for cell isolation

iba
iba-lifesciences.com





Für seine mit summa cum laude bewertete Doktorarbeit zur Bild-basierten Zellidentifizierung und Sortierung in Jochen Gucks (r.) Labor erhielt Maik Herbig (M.) im März den Dresden Excellence Award 2020. Verliehen wurde der Preis vom Oberbürgermeister der Stadt Dirk Hilbert. Nicht schlecht für jemanden, der in Gucks Gruppe als Techniker anfang und eigentlich gar nicht promovieren wollte.

Video: Jürgen Männel

sehr hoch sein, und man hätte auch häufiger mal eine falsche Zelle mit dabei.“ Vor diesem Spagat zwischen Ausbeute und Reinheit steht man aber grundsätzlich bei der Zellsortierung. Herbig spricht von „*yield versus concentration*“. Will man beides, muss man entsprechend mehr Zeit einplanen.

Die labelfreie Zellsortierung, an der Herbig mitgearbeitet hat, berücksichtigt aber noch einen weiteren Parameter: die Verformbarkeit der Zellen. „Jochen Guck interessiert sich für Zellmechanik, und ich glaube, wenn es dazu schon gute Techniken gäbe, würde er diese für die Forschung nutzen“, vermutet Herbig.

Da Methoden zur Zellmechanik-Messung bislang aber rar oder umständlich sind, entwickelt Guck sie selbst. So auch für die Zellsortierung. „Wir lassen die Zelle relativ schnell durch einen Kanal fließen, der nur wenig breiter ist als die Zelle selbst. Aufgrund des parabolischen Strömungsprofils in diesem Rohr fließt die Flüssigkeit am Rand langsamer als in der Mitte“, beschreibt Herbig das Prinzip und nennt als Beispiel ein Schiff, das auf einem Fluss unterwegs ist. In der Mitte des Flusses ist die Strömung am stärksten, am Rand ist sie schwächer. Bei einem Schiff, das beinahe so breit ist wie der Fluss, wirkt hierdurch eine Kraft auf das Schiff ein. „Das Schiff kommt ja an seinen Rändern langsamer vorwärts als in

der Mitte“, so Herbig. „Ebenso wird eine Zelle dann auseinandergezogen.“ Wie stark die Zelle deformiert, hängt von ihren mechanischen Eigenschaften ab, die zum Beispiel durch Zytoskelett und Membran-Zusammensetzung beeinflusst werden. Man weiß aber zunächst nicht, ob eine Zelle von vornherein eine längliche Form hat oder erst durch die Kräfte im Kanal verformt wurde. „Deswegen machen wir für die Zellmechanik immer zwei Messungen: einmal vor dem Kanal, damit wir den nicht-deformierten Zustand kennen, und im Kanal. Die beiden Messungen kann man dann voneinander subtrahieren.“

Extrem kurze Belichtung

Im Kanal entsteht auch das lichtmikroskopische Foto, das mithilfe des neuronalen Netzes ausgewertet wird. Das stellt besondere Anforderungen an die Hardware, erläutert Herbig. „Damit diese Kräfte überhaupt auftreten, sind wir gezwungen, die Zellen mit hoher Geschwindigkeit durch den Kanal zu schicken. Hierdurch bekommen wir ein Problem, das man aus der Sportfotografie kennt: Die Fotos wirken verschwommen.“ Folglich braucht man eine sehr kurze Belichtungszeit, in der sich das Objekt kaum weiterbewegt. „Wir arbeiten deswegen mit einer LED, die kurze Lichtpulse

generiert, die nur zwei Mikrosekunden dauern.“ Das Ganze ist mit einem Hellfeld-Mikroskop und einer Hochgeschwindigkeitskamera kombiniert.

Vorge stellt haben die Forscher aus Dresden und Erlangen die labelfreie Sortierung vor einem Jahr in *Nature Methods* (17(6): 595-9). Sie verwendeten dazu ein sogenanntes RT-FDC-Gerät, das ebenfalls im Guck-Labor entwickelt wurde. RT-FDC steht für *Real-Time Fluorescence and Deformability Cytometry* (*Nat. Methods* 15(5): 355-8). Das inzwischen auch kommerziell erhältliche RT-FDC verknüpft die Fluoreszenz-Messungen mit der Deformationszytometrie. „Das ermöglichte mir, sehr schnell Daten zu generieren, um das neuronale Netz zu trainieren“, blickt Herbig zurück.

Denn zur Kontrolle hatte er neben dem lichtmikroskopischen Foto auch das Fluoreszenz-Signal zur Hand, um das Netzwerk anzuleiten. „Wir haben zur Kontrolle Zellen sortiert, die noch nicht gefärbt waren“, beschreibt Herbig die Experimente, mit denen die Arbeitsgruppe das neuronale Netz auf seine Zuverlässigkeit hin überprüfte. „Die Zellen haben wir erst danach gefärbt und dann geschaut, ob es wirklich die richtigen waren.“

Hat man erst einmal ein neuronales Netz zum Sortieren bestimmter Zellen validiert, kann man labelfrei sortieren und kommt oh-

ne Fluoreszenz-Markierung aus. „soRT-FDC“ nennt sich dieses Verfahren (*sorting* RT-FDC). Grundlage ist die gleiche in Dresden entwickelte Mikrofluidik-Plattform wie beim RT-FDC, die sich weiter anpassen lässt. Für die aktuelle Methode wird ein Chip verwendet, auf dem die erkannten Zellen durch Schallwellen „angeschubst werden“, wie es Herbig ausdrückt, um in eine Abzweigung zu gelangen. „Wir haben damit ein Sortiersystem, bei dem wir jede Komponente für den Einmalgebrauch einsetzen können“, freut sich Herbig und nennt als mögliche Anwendung die Zellsortierung für Therapieverfahren.

Bislang gebe es zwei dieser speziell angepassten soRT-FDC-Geräte – jeweils eines in Dresden und Erlangen. Die Hardware ist aber noch nicht so weit optimiert, dass man sie quasi „per Knopfdruck“ einsetzen kann. Allerdings wirken die Forscher um Guck und Marius Aders Gruppe in Dresden, zu der auch Herbig noch gehört, ohnehin häufig als Kooperationspartner an Studien mit. „Mit den Unikliniken in beiden Städten sind wir sehr gut vernetzt und haben auch schon menschliche Blutproben am RT-FDC gemessen“, berichtet Herbig.

Wilde Mischung

Er nutzt soRT-FDC derzeit, um Retina-Zellen aus der Maus zu erkennen. Im Gegensatz zu Blutproben steht man beim Herauslösen von Zellen aus Geweben vor weitaus größeren Herausforderungen, weiß Herbig. „In diesen dissoziierten Geweben hat man noch viele Zellaggregate und Dreck, und alles klebt gern zusammen. Daher habe ich mir Gedanken gemacht, wie man diese Probleme lösen kann.“

Hierzu ist ganz aktuell ein *Preprint* auf *bioRxiv* verfügbar. Es enthält ein Protokoll, das die

Aufbereitung von Gewebe für die labelfreie Zytometrie sowie das Training neuronaler Netze für die Erkennung von Photorezeptoren beschreibt (doi: 10.1101/2021.05.05.442869).

Künftig möchte Herbig die *Deep-Learning*-Technologie leichter und plattformübergreifend zugänglich machen. „Ich habe eine Software geschrieben, in der man per *Drag and Drop* Bilder einfügen kann. Über ein *Drop-Down*-Menü sucht sich der Anwender dann ein neuronales Netz aus und muss nur noch auf einen Knopf drücken, um sein Modell zu trainieren.“ Bislang ist das Programm für die institutseigene RT-FDC-Sortiermaschine optimiert. Herbig möchte die Software aber auch für andere Geräte und Verfahren anpassen. Sein nächstes Projekt führt ihn nach Tokio in das Labor von Keisuke Goda. „Eigentlich wäre ich schon dort, aber durch Corona hat sich alles verzögert.“

Die Forscher im Goda-Lab sind auf die Entwicklung neuer Zellsortiermethoden spezialisiert und widmen sich derzeit der Raman-Spektrometrie. Im Sommer letzten Jahres veröffentlichten sie einen Artikel in *Nature Communications* zum *Raman Image-Activated Cell Sorting* (RIACS; 11(1): 3452). Ihr Ziel ist es, die Raman-Spektrometrie für den hohen Durchsatz zu optimieren.

Was verbirgt sich hinter dem Raman-Effekt beziehungsweise der Raman-Streuung? In Molekülen und Kristallgittern vibrieren die Elektronen auf einem bevorzugten Energieniveau. Absorbiert ein Elektron ein Photon, kann es auf ein etwas höheres „virtuelles Niveau“ springen. Im Gegensatz zur Anregung durch Fluoreszenz handelt es sich nicht um ein stabiles Energieniveau – meist gibt das Elektron sofort wieder ein Photon gleicher Energie ab. Von außen betrachtet ist also nichts

passiert. In seltenen Fällen gelangt das Elektron aber nicht zurück auf sein Grundniveau, sondern bleibt auf einem geringfügig höheren Niveau stehen. Es „fällt“ also nicht so tief, wie es angehoben wurde. Das in diesem Fall abgestrahlte Photon ist ein bisschen energieärmer – oder anders ausgedrückt: Seine Wellenlänge ist etwas größer.

Wird ein bereits angeregtes Elektron durch einen Laserstrahl auf ein noch höheres virtuelles Niveau angehoben, fällt es zumeist wieder auf den Grundzustand zurück. Dabei gibt es ein geringfügig energiereicheres Photon ab, da es tiefer gefallen ist, als es vorher angehoben wurde.

Spektraler Fingerabdruck

Bei der Raman-Streuung detektiert man also zusätzliche Wellenlängen, die leicht über oder unter der Anregungswellenlänge liegen. Einzelne Elektronenpaarbindungen zwischen Atomen erkennt man auf diese Weise an ganz charakteristischen spektralen Fingerabdrücken. Tatsächlich kann man über die Lichtpolarisation eines Lasers auch Molekülanordnungen in Kristallen rekonstruieren – und sie lässt auch Rückschlüsse auf die Temperatur einer Substanz zu.

Für die Zytometrie ist die Raman-Streuung interessant, weil man mit ihr Zellen allein anhand der darin enthaltenen Moleküle charakterisieren kann – also ebenfalls ohne künstlich zugefügte Fluoreszenz-Label. Was in der Theorie simpel klingt, ist in der technischen Umsetzung aber ganz und gar nicht trivial. Die Raman-Anregung ist extrem selten. Die Moleküle, die in geringer Konzentration vorliegen, liefern kaum Signale und sind sehr schwer nachweisbar. Goda und Kollegen schaffen es

- Integrated imager
- Higher yields, greater insights, **faster processing**
- Double assurance of clonality
- Patented, **highly efficient** single-cell dispensing
- Reduced risk of cross-contamination
- Easy to operate, intuitive platform, minimal training

UP.SIGHT™

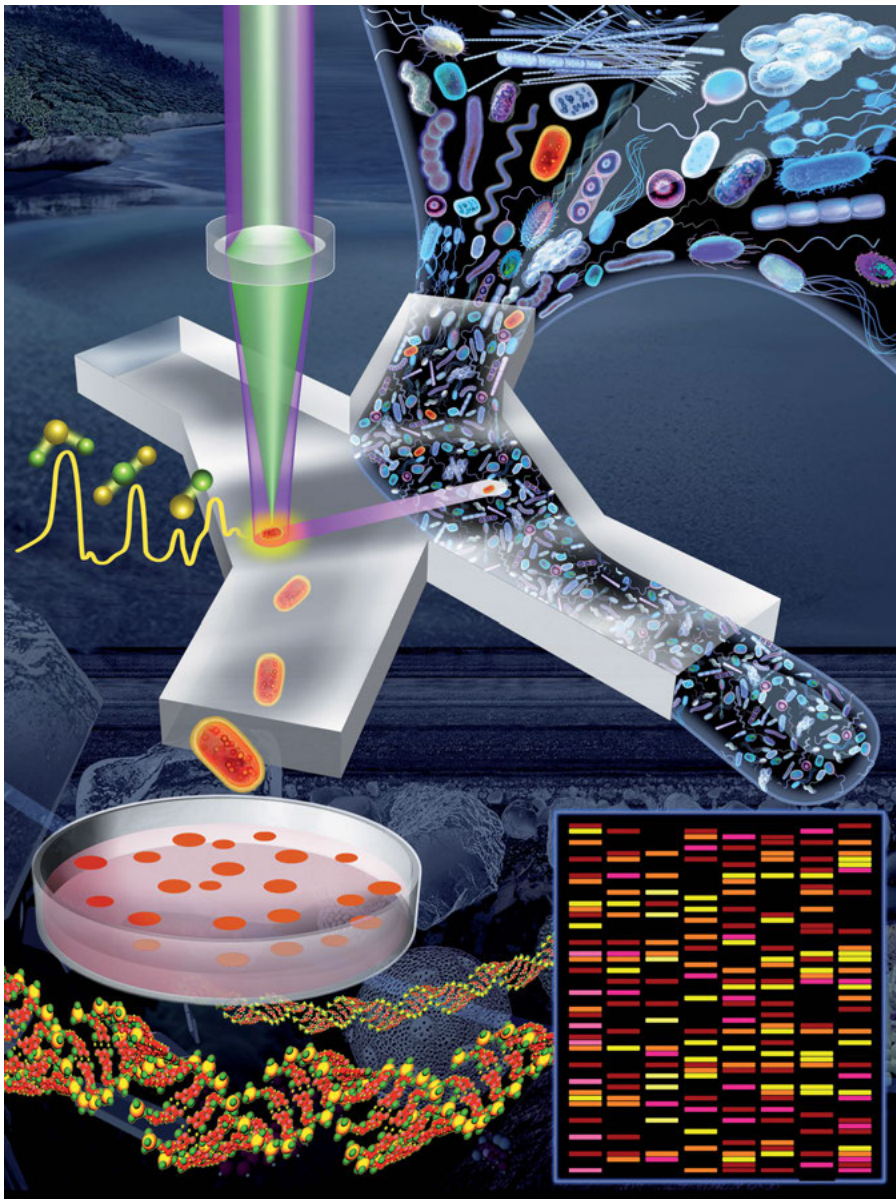
ELEVATE YOUR CELL LINE DEVELOPMENT WORKFLOWS

Our all-in-one single-cell dispenser and imager allows for deterministic single-cell isolation, enables nozzle imaging and 3D Full Well Imaging for a double assurance of monoclonality from two independent optical apparatuses, resulting in >99.99% probability of clonality.



Learn more at [cytene.com](https://www.cytene.com)





Das Prinzip der Raman-basierten Sortierung von Mikroorganismen für Metagenom-Analysen ist recht einfach. Die technische Umsetzung ist dagegen nicht ganz so trivial.

Illustr. Lee KS, Gorick G und Stocker R

derzeit, rund einhundert Events pro Sekunde automatisiert im Raman-Zytometer zu erfassen. Ein Event bedeutet aber nicht, dass wirklich eine Zelle erkannt und ausgewählt wurde. Ereignisse können auch eine später verworfene Zelle oder Schwebstoffe in der Probe sein. Die Zahl steht nicht für die Ausbeute.

Raman-Sortierung im Sediment

Ein Team um Roman Stocker an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich nutzt zusammen mit Kollegen aus Wien und Uppsala ebenfalls die Raman-Streuung für die Zellsortierung. Die Forschenden wollen mit ihr gezielt Mikroorganismen aus Proben herauspicken, zum Beispiel aus Meeresedimenten. Die Details hierzu veröffentlichte die Gruppe Anfang des Jahres in *Nature Pro-*

ocols (16(2): 634-76). Im Hinterkopf hatte sie dabei Metagenom-Analysen. „Die Anwesenheit eines Gens zu detektieren, bedeutet nicht unbedingt, dass die Zellen die damit assoziierte Funktion auch wirklich ausüben“, schreiben die Autoren in ihrem Paper. Ein wichtiger Fokus des Artikels liegt daher auf der Vorbereitung der Proben. Im ersten Schritt werden die Organismen kultiviert. Das Team beschreibt unter anderem auch anaerobe Kulturbedingungen, um zum Beispiel Darm-Mikroben am Leben zu halten. In die Nährmedien werden stabile Isotope wie Deuterium oder ¹³C gegeben. Nur Zellen, die metabolisch aktiv sind, bauen diese in ihre Biomoleküle ein. Da auch die Elektronenpaarbindungen zu diesen Isotopen charakteristische Raman-Signaturen zeigen, lassen sich die tatsächlich aktiven Zellen aussortieren. Dazu werden sie mit

einer optischen Pinzette in dem kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom des Geräts festgehalten und herausgefischt. Anschließend können die Forscher die Genome analysieren ohne befürchten zu müssen, irrelevante Fremdsequenzen zu erfassen. Auch eine Kultivierung ist prinzipiell möglich, da die Sortiermethode die Zellen schont.

Bescheidener Durchsatz

Für die Zytometrie und die Entscheidungsprozesse beim Sortieren setzt das Team ebenfalls auf maschinelles Lernen. Im Vergleich zur klassischen Durchflusszytometrie scheinen die Durchsatzraten aber ernüchternd. In Stockers Paper ist von einer Ausbeute von 500 Zellen pro Stunde (!) die Rede. Allerdings käme man bei einer Sortierung per Hand mittels Raman-Spektroskopie auf nur rund zwei Zellen pro Stunde, sodass die Automatisierung bereits einen Zeitgewinn um zwei Größenordnungen darstellt. Zudem sollte man bedenken, dass es um ganz andere Fragestellungen geht als etwa bei der Analyse von Blutzellen.

Im Alltag einer *Core Facility* spielt die klassische Durchflusszytometrie aber immer noch eine Schlüsselrolle, weiß Elmar Endl, der am Uniklinikum Bonn unter anderem den Betrieb der Großgeräte koordiniert. „Geschichtlich kommt das Prinzip der Tröpfchensortierung aus der Entwicklung des Tintenstrahldruckers, und jeder weiß ja, wie schnell ein Tintenstrahldrucker Tröpfchen in bestimmte Richtungen leiten kann.“ Somit spielen auch Fluoreszenz-Label nach wie vor eine große Rolle. Spannend findet Endl die Idee, irgendwann einmal den 3D-Druck auf die Zytometrie zu übertragen und gewebeartige Zellkulturen zu generieren. „Das ist momentan wirklich noch Forschung“, betont Endl. „Aber wenn man Kollagenfasern druckt – wieso kann man dann nicht gleich auch Zellen aussortieren und an der korrekten Stelle im Gewebe platzieren?“

Auslese auf Chip

Auch chipbasierte Zytometer tauchen inzwischen vermehrt in den Großzentren auf, die zum Beispiel eingesetzt werden, wenn die Proben besonders rein bleiben müssen. Umgekehrt sind mit diesen Geräten auch abgeschlossene Systeme für den Umgang mit hochinfektiösem Material realisierbar – was mit einem FACS der alten Schule nicht möglich ist.

Bis die neuen labelfreien Methoden samt KI-Mustererkennung im großen Stil in die Labore einziehen, wird es aber wohl noch etwas dauern. Doch schon jetzt werden viele neue Sortier-Ideen in Forschungsprojekten umgesetzt, die das bloße *Proof-of-Concept*-Stadium bereits hinter sich gelassen haben.

Mario Rembold

Sebigboss

Hat jemand `ne Idee für ein neues T-Shirt?

12. März 12:22



Best(s)eller

Vielleicht was Lustiges mit Corona? 🦠🍷

12. März 13:07



Ausdiemaus

Laaangweilig! 😴

12. März 13:08



Conductor

Mal was mit Peer-Review? Ist´n Dauerthema.

12. März 13:24



Pablo II



Beer Review? 🍺🍺

12. März 14:55



Sebigboss

Zu sächsisch!!!

12. März 15:00



Pablo II



Fear Review? 🧟👽

12. März 15:49



Conductor

Willst DU mit so einem Schlips rumlaufen? 🧔

12. März 15:52



Pablo II



Pear Review? 🍏🍏🍏🍏

12. März 16:31



Sebigboss 🏆🍷👏
Yesss

12. März 16:38



Ausdiemaus

Wie die gucken...
...sooo süß! 😍

12. März 16:39



Best(s)eller

Eher „kernig“

12. März 16:39



Sebigboss

Ok, bestell´ s mal. Wenn Du einen Preis hast, gib` gleich Bescheid.

12. März 16:44



Best(s)eller

15 EU

12. März 17:22



Sebigboss
Ab in den...



www.laborjournal.de/shop

SARS-CoV-2-Methoden: Varianten-Detektion ohne NGS

Mutationen auf der Spur

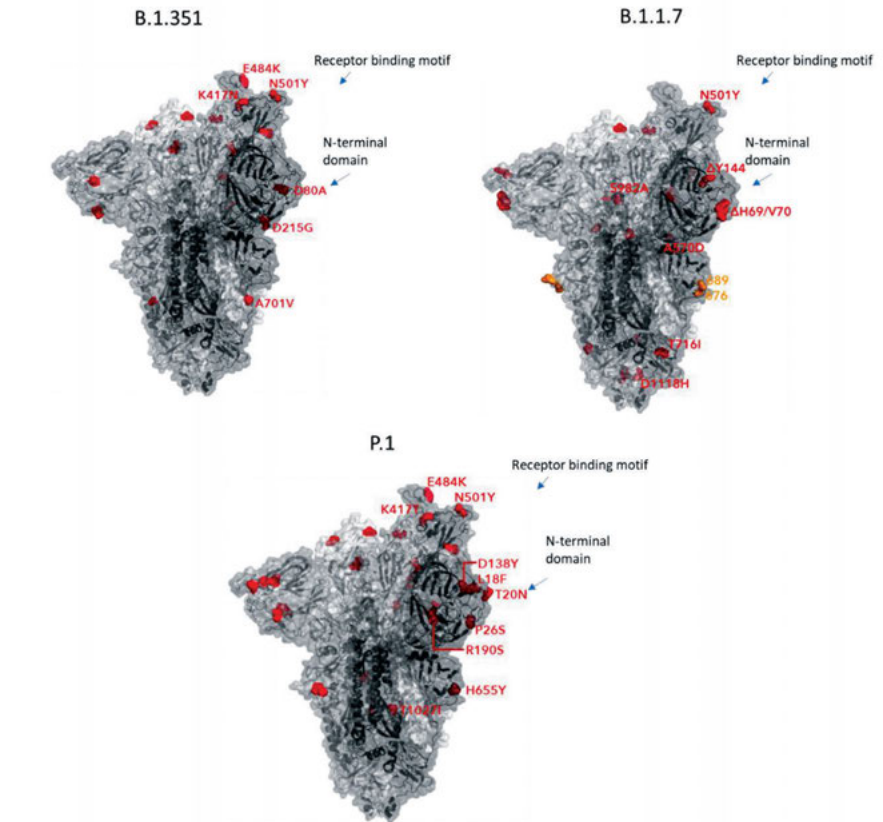
In der letzten LJ-Ausgabe beschrieb Sascha Tierling vom Institut für Genetik/Epigenetik der Universität des Saarlandes eine von ihm entworfene Primer-Extension-Technik zur schnellen Detektion von SARS-CoV-2-Varianten. Findige Forscher entwickelten für die Varianten-Analyse aber noch weitere, teils sehr unterschiedliche Methoden.

Mutationen bei SARS-CoV-2 sind zwar seltener als bei Influenzaviren, aber dennoch zum Teil besorgniserregend. Sogenannte *Variants of Concern* (VOC) übertragen sich effizienter, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für Re-Infektionen, ändern den Krankheitsverlauf oder das Altersspektrum, dämpfen die Wirksamkeit von Impfstoffen oder verursachen falsch-negative Testergebnisse. Spätestens seit Auftreten der Abstammungslinien B.1.1.7, B.1.351, P.1 und zuletzt B.1.617.2 (indische Variante) ist klar, dass Tests nicht nur den bloßen Infektionsstatus feststellen sollten, sondern zumindest in Stichproben auch die vorliegende Virus-Variante.

Die komplette Sequenzinformation eines Virus erhält man nur, wenn man das vollständige Genom sequenziert (*Whole Genome Sequencing*). Aufgrund der hohen Kosten kann aber nur ein Bruchteil der positiven SARS-CoV-2-Proben gleichzeitig auch sequenziert werden. Zudem geben die meist erst nach Tagen vorliegenden Sequenzier-Ergebnisse den Virus-Varianten einen Vorsprung, der nur schwer wieder aufzuholen ist. Die derzeit kursierenden VOCs tragen Mutationen primär im *Spike*-Protein. Man kann sich deshalb auf das S-Gen oder bestimmte Abschnitte daraus beschränken und deren PCR-Produkte mit der Sanger-Sequenzierung analysieren. Die WHO empfiehlt, zur Unterscheidung gängiger Varianten zumindest den N-Terminus codierenden Teil des S-Genes zu sequenzieren, inklusive der Rezeptorbindungsdomäne (aa 1-541) – oder besser noch etwas darüber hinaus (aa 1-800).

Kein PCR-Produkt

Die britische Variante B.1.1.7 ist leicht an sechs fehlenden Nukleotiden (nt 207-212) zu erkennen. Sie führen dazu, dass Reverse-Transkriptase-qPCRs (RT-qPCR) fehlschlagen, die auf einen Sequenzabschnitt des S-Genes zielen. Versucht man mit der RT-qPCR im Multiplex-Prinzip Abschnitte von S-Gen, ORF1 und N-Gen zu amplifizieren, liefern nur die letzten beiden PCR-Produkte. Durch die fehlende Amplifikation des S-Gen-Abschnitts (*S-Gen Target Failure*) outet sich die Deletionsvariante. Ist die Prävalenz von B.1.1.7 hoch, ist die



Mutationen im Spike-Protein der zur Sorge Anlass gebenden, global auftretenden Varianten B.1.351, B.1.1.7 sowie P.1. Tückisch sind insbesondere Mutationen in der Nähe der Rezeptorbindungsdomäne sowie in Ziel-Regionen für Antikörper.

Illustr.: COG-UK

Zuordnung relativ klar. Ob aber womöglich doch eine andere mutierte Variante vorliegt, verrät nur die vollständige Sequenzanalyse.

Schnelle Informationen zu Virus-Varianten erhält man auch mit Schmelzkurven-Analysen der PCR-Produkte. Je nach Mutation zeigt die Schmelzkurve eine charakteristische Verschiebung des Schmelzpunktes. So kam zum Beispiel eine Ende Januar vom Robert-Koch-Institut durchgeführte Ad-hoc-Erhebung zur Verbreitung von B.1.1.7 mithilfe von Schmelzkurvenanalysen zu dem Ergebnis, dass 6,9 Prozent von 1.800 Positiv-Proben die Mutation N501Y sowie die Deletion delH69/V70 aufwiesen, die typisch sind für B.1.1.7.

Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) sind ebenfalls ein guter Ansatzpunkt, um bekannte Varianten nachzuweisen. Kennt man

die Position und Art des SNPs, lässt sich eine positive Probe ganz gezielt analysieren. Sobald das Virus jedoch eine neue Mutation aufweist, muss auch die SNP-Detektion nachjustiert werden. Für die SNP-Genotypisierung definierten britische Forscher anhand umfassender Sequenzvergleiche spezifische Marker (*PLoS ONE* 16(2): e0243185).

Die Gruppe konzentrierte sich in den bis zum September 2020 vom COVID-19-Genomics-UK-(COG-UK)-Konsortium zusammengetragenen etwa 40.000 Sequenzen auf polymorphe Allele, die mindestens mit einer Häufigkeit von einem Promille auftraten. Seltener Polymorphismen wertete sie als identisch nach dem Motto „die Mutation hat sich nicht durchgesetzt und ist vernachlässigbar“. 41 SNPs erfüllten dieses Kriterium, von denen 22 für ei-

ne klare Zuordnung zu einer bestimmten Variante ausreichen.

Daraufhin designten die Forscher Varianten-spezifische Vorwärts-Primer für die Genotypisierung-Reaktion, die sie mit der sogenannten *One-Step-PACE-RT (PCR Allele Competitive Extension)* durchführten. Die Vorwärts-Primer tragen am 5'-Ende eine spezielle *Tail*-Sequenz, die zu einer von zwei FRET-Kassetten im Mastermix passen: Eine ist mit dem gelöschten (gequenchten) Fluoreszenz-Farbstoff FAM gelabelt, die andere mit dem gequenchten Fluoreszenz-Farbstoff HEX. Auf die *Tail*-Sequenz folgt ein zur Virussequenz passender Abschnitt von fünfzig Nucleotiden, der unmittelbar vor dem SNP liegt. Das 3'-Nucleotid entspricht einem bestimmten SNP beziehungsweise der Wildtypsequenz. Der universelle Rückwärts-Primer zielt dagegen auf eine konservierte Region fünfzig Nucleotide stromabwärts des SNPs.

Nach der reversen Transkription der Virus-RNA binden die Vorwärts-Primer an die einzelsträngige DNA und werden verlängert. Das geschieht aber nur, wenn das 3'-Nucleotid passt. Im Verlauf der PCR werden die *Tail*-Sequenzen in die amplifizierten Fragmente integriert und schließlich auch die zu diesen komplementären Sequenzen hergestellt. Die FRET-Kassette bindet an die passende komplementäre *Tail*-Sequenz, wodurch die Löschung des Farbstoffs aufgehoben wird und die Probe rot beziehungsweise blau fluoresziert. Sind in der Probe beide Varianten (SNP und Wildtyp) vorhanden, entsteht ein gemischtes Farbsignal. Das Verfahren ist mit entsprechenden 1.536-Well-Platten-Thermocyclern sowie Mikropplatten-Lesegeräten für den Hochdurchsatz geeignet, die Kosten pro Probe liegen unter zwei Euro. Nicht alle Sequenzregionen, die von der Position der jeweiligen SNPs vorgegeben sind, eignen sich jedoch als Marker. In diesen Fällen bleibt das Signal aus.

Gefakte Oligos

Weniger kompliziert klingt dagegen ein ebenfalls auf speziellen Oligonucleotiden beruhendes Verfahren, das kalifornische Forscher von der Krebsdiagnostik abgeschaut haben. Die *Molecular-Clamping-RT-qPCR* nutzt „gefakte“ Oligos, sogenannte Xeno-Nucleinsäuren (XNAs), die sich über Festphasenpeptidsynthese aus Monomeren von Nucleotid-Imitaten (Fmoc-A,-T,-C,-G) herstellen lassen. Wie klassische dsDNA bilden XNAs Doppelhelices mit Watson-Crick-Basenpaarung, sie paaren sich aber auch mit DNA zu XNA/DNA-Heteroduplexen. XNA/DNA-Doppelstränge sind um einiges stabiler als entsprechende dsDNAs – solange keine Fehlpaarungen existieren. Die aufgrund von *Mismatches* entstehenden Unterschiede der Schmelztemperatur macht sich

die *Molecular-Clamping*-Methode zunutze: Im Gegensatz zu Mutanten binden Wildtyp-*Templates* so stark an die dazu passenden XNAs, dass die Amplifikation verhindert wird.

Die Forscher konzentrierten sich auf die Mutationen N501Y sowie D614G und legten zunächst die Größe der Amplifikationsprodukte fest. Dazu wählten sie die Primer für möglichst hoch konservierte Abschnitte so, dass relativ kurze PCR-Produkte (70-150 bp) entstehen. Die XNAs für die Varianten N501Y beziehungsweise D614G decken den Sequenzabschnitt mit der Mutation ab, passen aber exakt zur Sequenz des Wildtyps. Bei der Analyse von Patientenabstrichen mit der *One-Step-RT-qPCR* setzt man einem Teil der Reaktionsansätze eine XNA zu. RT-qPCR-Ansätze ohne XNA liefern identische qPCR-Kurven, unabhängig von der in der Probe vorhandenen Virus-Variante. Mit XNA entstehen in Proben, die nur den Wildtyp enthalten, praktisch keine detektierbaren PCR-Produkte – im Gegensatz zu Proben mit N501Y oder D614G (*medRxiv*, doi: 10.1101/2021.04.01.21254484).

Variantsuche mit CRISPR ...

Eine elegante auf CRISPR-Cas basierende Technik zur Detektion von SARS-CoV-2-Varianten entwickelte die Gruppe des indischen Molekularbiologen und Sitar-Virtuosen Debjyoti Chakraborty am *CSIR-Institute of Genomics & Integrative Biology* in New Delhi. Chakraborty, der am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden bei Frank Buchholz promovierte, nutzt dazu eine spezielle Eigenschaft der Nuclease Fncas9 aus dem Bakterium *Francisella novicida*: Fncas9 bindet nicht an Zielsequenzen, wenn die eingesetzten sgRNAs an den Positionen 2 und 6, die auf das *Proximal Adjacent Motif* (PAM) folgen, *Mismatches* tragen.

Auch andere *Mismatches* führen zu einer schwächeren Bindung oder verhindern sie ganz. Dies kann man für das Design von sgRNAs ausnutzen, die SARS-CoV-2-Varianten aufspüren. Die Inder durchforsteten die 32 wesentlichen Einzelnucleotid-Varianten von B.1.1.7, B.1.351 sowie P.1 und fanden zehn, die sich als Ziele für entsprechend designte sgRNAs eignen – darunter die in allen drei Varianten vorkommende Mutation N501Y.

Die sgRNAs setzten sie schließlich in einem *Rapid Variant Assay* (RAY) ein (*medRxiv*, doi: 0.1101/2021.02.01.21250900). Bei diesem hängt man mithilfe eines biotinylierten RT-PCR-Primers eine Biotin-Gruppe an die amplifizierten Sequenzen von Wildtyp oder Mutanten. Anschließend inkubiert man die PCR-Produkte mit Fncas9 sowie einer auf die gesuchte Mutation zugeschnittenen sgRNA und analysiert die entstehenden Fragmente mit der Agarose-Gelelektrophorese.

Noch flotter und auch außerhalb des Labors kann man die biotinylierten Amplifikate mit Streptavidin beschichteten *Dip-Sticks* detektieren und die Varianten anhand ihres Laufverhaltens zuordnen. Die Varianten-Analyse mit RAY dauert nur eineinhalb Stunden, doch gilt auch hier: Die Methode erkennt nur bekannte Mutationen, wie zum Beispiel N501Y.

... oder Massenspektrometer

Einen Massenspektrometrie-basierten Varianten-Test des amerikanischen Herstellers Agena Bioscience hat der molekularbiologische Servicedienstleister Seq-It aus Kaiserslautern weiterentwickelt. Bei diesem sogenannten MassArray-System wird ein Panel, das fünf Varianten enthält, anhand von zwanzig genetischen Markern analysiert. Das Panel wird in 96- oder 384-Well-Platten mit den entsprechenden Primern überprüft. Dazu wird zunächst die RNA der Proben extrahiert. Anschließend amplifiziert man die relevanten Sequenzabschnitte mithilfe der Primer in einer *One-Step-RT-PCR* im *Multiplexing*-Format. Die entstandenen cDNAs werden danach in Gegenwart von Masse-modifizierten Terminator-Nucleotiden (ddNTPs) um genau ein Nucleotid (die SNP-Position) verlängert und auf einen sogenannten *Matrix-precoated Spectro-Chip* aufgetragen. Von diesem gelangen sie schließlich in ein Massenspektrometer, das die bei der Extension eingebauten ddNTPs analysiert und den jeweiligen SNPs beziehungsweise Varianten zuordnet.

Auch auf Protein-Ebene könnte die Massenspektrometrie bei der Suche nach Varianten weiterhelfen. Forscher um Kevin M. Downard von der *University of New South Wales* in Sydney, die sich schon lange mit SNPs in Influenzaviren befassen, übertrugen die mit diesen gewonnenen Techniken auf SARS-CoV-2 (*ACS Infect. Dis.* 6(12): 3269-76).

Der *Proteotyping*-Ansatz der Australier geht von kultivierten Viren oder von Abstrichen aus. Nach einer Polyethylenglycol-Fällung werden die Viren rekonstituiert und in einem Puffer mit Ultraschall behandelt, der für den anschließenden Verdau mit Trypsin versetzt wird. Danach wird die Probe im MALDI-Massenspektrometer analysiert. SARS-CoV-2 verhält sich in diesem durch einige Signatur-Peptide, die aus seinen häufigsten Proteinen S, E, M und N entstehen.

Ob die Australier ihr System tatsächlich zur Detektion von Varianten einsetzen können, ist aber noch offen. So ist zum Beispiel die prominente Aminosäure-Position N501 nicht unter den neun detektierbaren Peptiden, dafür aber K417, die in B.1.351 (K417N) sowie P.1 (K417T) mutiert ist.

Andrea Pitzschke



NEULICH AN DER BENCH (204): EXPANSIONSMIKROSKOPIE 2.0

Aufgeplusterte Zellen unter dem Nanoskop

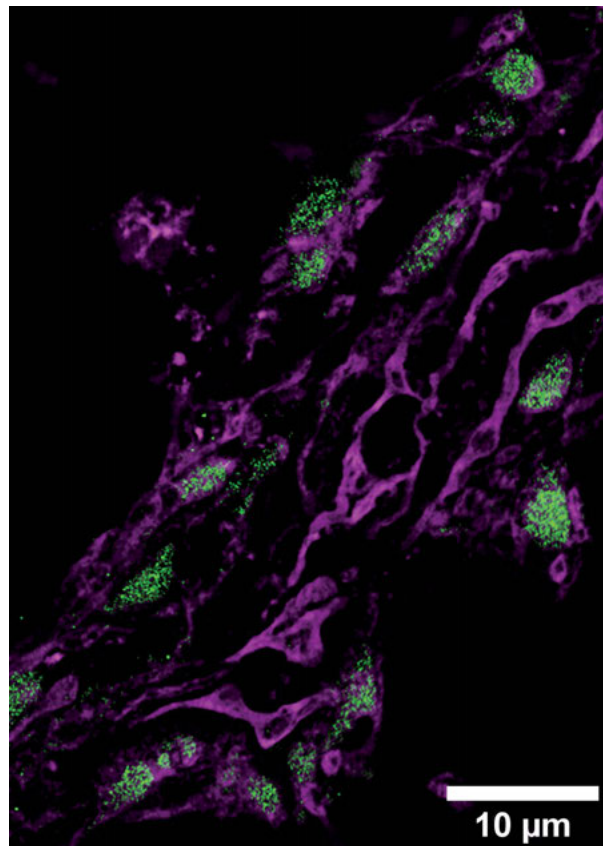
In der Welt der Mikroskopie dreht sich (fast) alles um die Auflösung. Die bisherigen Grenzen der supraauflösenden Technologien lassen sich durch Kombination mit der Expansionsmikroskopie deutlich nach unten verschieben.

Vor einigen Jahren überraschten Fei Chen, Edward Boyden und Kollegen vom *Massachusetts Institute of Technology* in Cambridge (USA) mit einer technisch schlichten, aber – man möchte fast sagen – genialen Idee: Sie hatten die Expansionsmikroskopie (ExM) entwickelt, mit der sich die Auflösung der Lichtmikroskopie, die auf die halbe Wellenlänge des Lichts begrenzt ist, deutlich steigern lässt (*Science* 347(6621) 543-8; *LJ* 5/2019, Seite 54). Durch das Aufblähen der Probe mithilfe Acrylamid-haltiger, quellfähiger Hydrogele um das gut Vierfache erreichten die Forscher damals siebzig Nanometer transversale Auflösung (xy-Ebene). Sie bewegten sich damit in den Sphären der supraauflösenden Nanoskopie – mit einem konfokalen Mikroskop. Das war schon super, es geht aber noch besser.

Inzwischen wurden die Protokolle für die Fixierung der Zellen und ihrer Bestandteile in dem Hydrogel verfeinert. Mit Protein-Retention-ExM (ProExM) beispielsweise lassen sich Proteine chemisch mit Matrixmolekülen verbinden und damit immobilisieren. Man kann Proben mehrfach nacheinander expandieren und gelangt so zu einer vierzigfachen Vergrößerung des Volumens. Nutzt man dann zur Abbildung die Strukturierte Illuminationsmikroskopie (SIM) oder eine Nanoskopie-Technologie, lässt sich deren Auflösungsvermögen noch mal um den Faktor der Expansion steigern.

Vor oder nach der Expansion?

Mit der Entwicklung der hierfür nötigen Methoden beschäftigen sich Markus Sauer und seine Mitarbeiter im Department für Biotechnologie und Biophysik der Universität Würzburg. Zunächst war eine grundsätzliche Frage zu klären: Markiert man die Proben mit Antikörper-gekoppelten Fluorophoren besser vor oder nach der Expansion? Nachher ist besser, und das aus zwei Gründen. Erstens ist bei der nachträglichen Markierung der sogenannte



Pan-neuronale Markierung proteindichter Strukturen mittels NHS (N-Hydroxysuccinimid)-Farbstoff-Konjugat (magenta) und Visualisierung synaptischer Vesikel (grün) nach vierfacher Expansion.

Aufnahme: Markus Sauer

Linkage Error niedriger. Dieser beschreibt den Fehler bei der Lokalisation, der entsteht, weil die markierten Antikörper eine gewisse physikalische Ausdehnung haben. Der *Linkage Error* bei der Immunfluoreszenz-Mikroskopie mit primären und sekundären Antikörpern beträgt 17,5 Nanometer. Das ergaben Messungen an elektronenmikroskopischen Bildern. Die markierte Struktur erscheint im Bild also wesentlich größer als sie tatsächlich ist. Markiert man die Probe vor der Expansion, werden nicht nur die Abstände zwischen den Antigenen größer, sondern auch die zwischen den Antikörpern und den Antigenen. Der *Linkage Error* vergrößert sich also entsprechend dem Expansions-

faktor. Markiert man aber erst nach Quellen des Hydrogels, sind zwar die Antigene um den Expansionsfaktor auseinandergedriftet, doch die nachträglich applizierten Antikörper binden eng an ihre Ziele, also ohne diesen Faktor. Somit sinkt der *Linkage Error* bei nachträglicher Markierung und die Genauigkeit der Lokalisation steigt. Die nachträgliche Markierung ist aber auch besser, weil zwischen den auseinandergetriebenen Molekülen Platz ist, in dem die Antikörper an zuvor verdeckte Antigene und Epitope binden können. „Man hat dann viel mehr Signal“, sagt Sauer.

Wie weit sie mit einer Kombination von ExM und der lichtmikroskopischen SIM kom-

men würden, untersuchten das Würzburger Forschungsteam an verschiedenen Modellsystemen, unter anderem an synaptomalen Komplexen von Mäusen. Das sind Chromosomenstrukturen, die während der Prophase der Meiose I entstehen. Dabei liegen die gepaarten Chromosomen nebeneinander. Das Gebilde sieht wie eine Leiter aus, wobei über Proteine kondensierte und stabilisierte Chromosomen die Holme bilden – um im Bild zu bleiben – und über Sprossen aus Proteinen miteinander verbunden sind.

In den Holmen sitzen unter anderem synaptonemale Komplexproteine SYCP3: sie verdichten die chromosomale DNA. Die Auflösung mit der strukturierten Illuminationsmikroskopie ist um den Faktor zwei besser als die Physik eigentlich erlaubt. Sie liegt bei 120 Nanometern in der xy-Ebene. Damit lassen sich die individuellen Holme allerdings nicht darstellen. Doch mit der ExM-SIM gelang es, die individuellen Strukturen abzubilden, und zwar mit einer Auflösung von zwanzig bis dreißig Nanometern (*Nat. Comm.* 11: 3222) – was zuvor nur mit dSTORM möglich war (*PNAS* 112: 2029). „STORM oder dSTORM funktioniert nur mit ausgewählten Farbstoffen und maximal zwei Farben wirklich gut und 3D-Imaging bleibt aufwendig“, erklärt Sauer. „Demgegenüber kann man die 3D-SIM mit vier Farben durchführen.“ Ein enormer Vorteil.

Gleichmäßig aufblähen

Eine Kombination von ExM mit einer Nanoskopie-Technologie verspricht eine noch bessere Auflösung. Zehn bis zwanzig Nanometer seien jetzt für jeden erreichbar, schrieb Sauer im *Wiley Analytical Science Magazine*. Tatsächlich? „Prinzipiell schon, aber man muss die Expansion der Proben im Griff haben und dafür sorgen, dass sie wirklich isotrop, also völlig gleichmäßig, expandieren. Das ist nach unseren Erkenntnissen die größte Fehlerquelle.“

Mit Kollegen anderer Universitäten, darunter auch dem ExM-Pionier Edward Boyden, probierten die Würzburger verschiedene Expansions-Protokolle aus (*Nat. Methods* 16: 71). Test- beziehungsweise Kontrollobjekte waren die bereits umfassend beschriebenen Zentriolen. „Nur eine Methode hat funktioniert. Mit den anderen hatten wir manchmal Strukturen, die nicht mal annähernd wie Zentriolen aussahen“, berichtet Sauer. Wer mit solchen Untersuchungen beginnen möchte, dem empfiehlt der Experte deshalb, erst an Clathrin-beschichteten Vesikeln auszutesten, ob mit dem verwendeten Verfahren die Gewebe-Expansion wirklich gleichmäßig ist.

Die ExM-dSTORM-Kombination testeten die Forscher an Mikrotubuli. Die sind 25 Nanometer im Querschnitt groß. Markiert man

sie mit primären und sekundären Antikörpern, erreichen sie auf dem dSTORM-Bild 60 Nanometer im Querschnitt – das ist der Effekt des *Linkage Errors*. Auch diese Proben markierte die Gruppe deshalb nach der Expansion. Dabei tauchte allerdings ein Problem auf: Die Proben schrumpften in dem für die STORM-Markierung nötigen salzhaltigen Puffer wieder. Warum? Die Expansions-Polymere sind geladen. Diese Ladungen stoßen sich ab, die Wassermoleküle können sich dazwischen einlagern. Das ist die Basis der enormen Ausdehnungskapazität. Salze neutralisieren die Ladungen, deshalb fallen die Hydrogele darin wieder in sich zusammen. Um das zu verhindern, fixierten die Forscher die Proben nach der Expansion ein zweites Mal, und zwar mit einem ungeladenen Gel, dessen Struktur sich unter dem Einfluss der Puffersalze nicht verändert. Mit der nach der Expansion markierten ExM-dSTORM erzielte Sauer's Team Auflösungen von deutlich unter 15 bis 20 Nanometern.

Diese Werte kann man auch erreichen, wenn man die ExM mit STED (*Stimulated Emission Depletion*) kombiniert, wie die Arbeitsgruppe von Helge Ewers (Freie Universität Berlin) und Kollegen vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden vorführten (*ACS Nano* 12: 478; *Methods in Cell Biol.* 161: 15).

„Das Schöne an der Expansionsmikroskopie ist, dass die Proben hoch transparent sind“, so Sauer. Man kann also auch gut in die Tiefe gehen und 3D-Bilder generieren. „Allerdings sind die Signale durch die Expansion weiter auseinander, die Probe insgesamt natürlich größer.“ Auf einer 80 x 80 x 15 Mikrometer großen Probe bildeten die Forscher beispielsweise das gesamte Chromosomen-Set eines Spermiums ab – mit überraschend detaillierten Strukturen der Moleküle. Auf solch großen Proben fänden Ungeübte die Signale mitunter gar nicht, ist Sauer überzeugt. Darum der Rat: Wer sich damit befassen möchte, sollte bei den Experten in die Lehre gehen.

Und was kommt jetzt, nach der *Super-Resolution*? Klar, darauf kann nur die *Ultra-Resolution* folgen. Ein bis zwei Nanometer ist das Ziel. Um das zu erreichen, taten sich die Teams von Sauer, Sylvio Rizzioli (Göttingen) und Boyden zusammen. „Wenn uns das gelingt, können wir tatsächlich einzelne Proteine sehen und das Geschehen in Synapsen molekular verfolgen“, sagt Sauer. Für die Entwicklung der Ultra-Resolution durch Verzahnung von ExM und Einzelmolekül-Lokalisationsmikroskopie (SMLM) machte der Europäische Forschungsrat elf Millionen Euro für einen *ERC Synergy Grant* locker. Mitte des Jahres startet das Projekt.

Karin Hollricher

neofroxx

Für ein grüneres Labor

Für ein grüneres Labor



www.neofroxx.com

FORSCHUNGSFÖRDERUNG IN ZEITEN VON CORONA

Nachwuchs in Not

Lockdown und Kontaktbeschränkungen haben auch so manches Labor lahmgelegt. Für Nachwuchsforscher kann das die berufliche Karriere bedrohen, etwa wenn Stipendien oder Arbeitsverträge nicht verlängert werden. Ausgerechnet mit EU-Förderung kann man hier in eine besondere Klemme geraten.

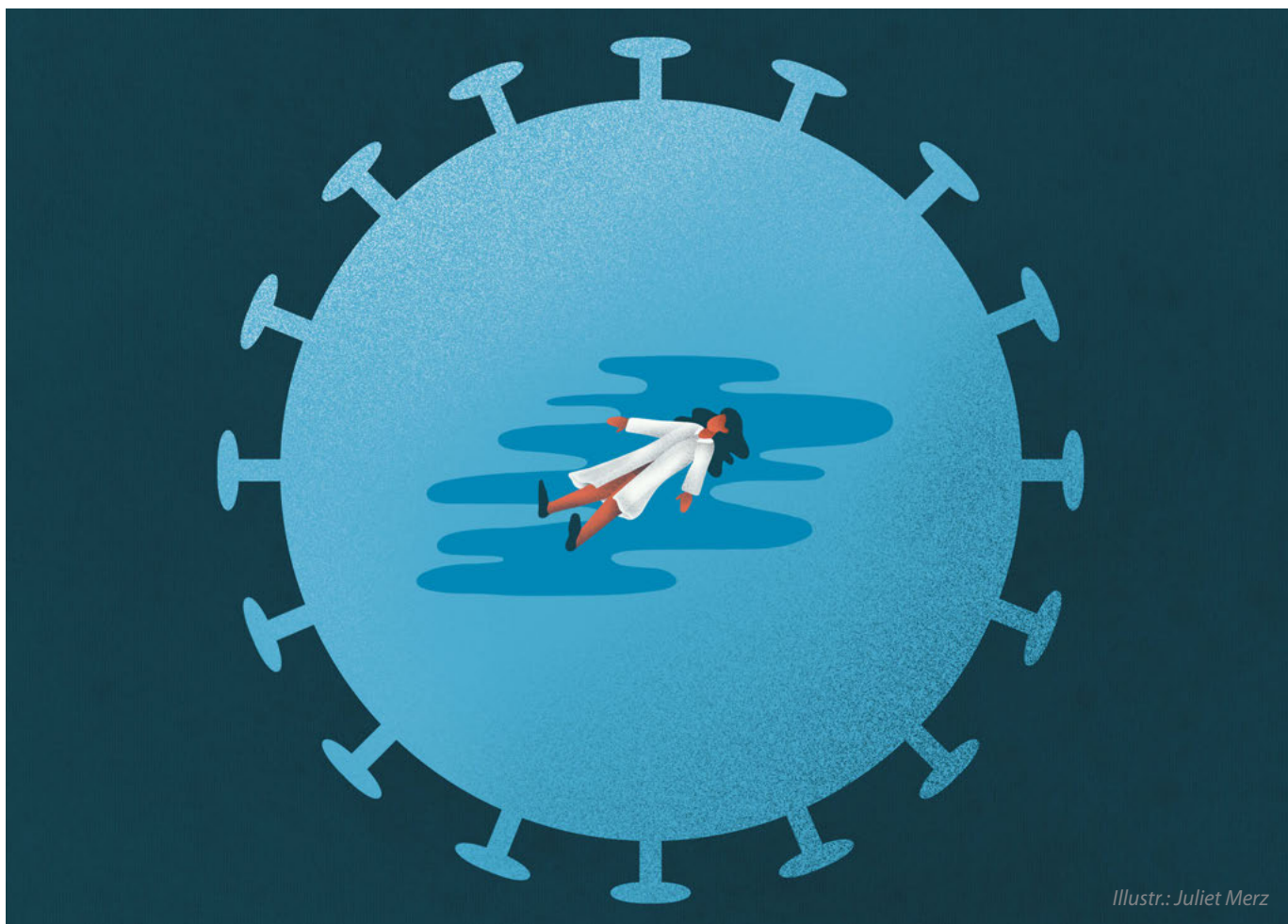
Die Corona-Pandemie hat ganze Wirtschaftszweige vorübergehend auf Eis gelegt – und wer am Ende finanziell wieder auf die Beine kommt, ist ungewiss. Genauso wenig machen die Auswirkungen Halt vor der Karriereplanung junger Menschen. Werfen wir daher einen Blick auf die spezielle Situation von Nachwuchsforschern, die vom Labor ins Homeoffice umziehen mussten und dort natürlich nur eingeschränkt oder gar nicht an ihren Projekten arbeiten konnten. Klar, unser Fokus liegt auf Doktoranden und Postdocs der Lebenswissenschaften, aber letztendlich stellt die Pandemie auch andere Disziplinen vor große Herausforderungen.

Der Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung

(SNF) begann 2018 mit der *Career Tracker Cohorts Study* ein Projekt, um die Karrierewege von Forschern und den Einfluss von Förderungen zu evaluieren (*careertrackercohorts.ch*). Im Herbst 2020 gab es eine Umfrage unter Postdocs, die mit einem Mobilitätsstipendium des SNF finanziert sind. Die Antworten von 303 Befragten konnten ausgewertet werden, und die Ergebnisse haben die Studienleiterinnen um Andrea Erzinger vom *Interfaculty Centre for Educational Research (ICER)* der Uni Bern Ende März in einem Blog-Beitrag auf *nccr-onthemove.ch* vorgestellt.

Wie zu erwarten gaben die Befragten an, 2020 mehr von zu Hause aus gearbeitet zu haben als vor der Pandemie. Im Durchschnitt fühlten sich die Jungforscher weniger produk-

tiv, obwohl sie mehr Zeit in ihre Arbeit investierten. Auf weniger Arbeitszeit als zuvor kamen jene, die im Lockdown nebenher noch ihre Kinder betreuen mussten. Weiterhin schätzten die meisten Studienteilnehmer ihre Karrierechancen durch die Folgen der Corona-Pandemie als schlechter ein. Abgesagte Konferenzen, geschlossene Labore und eingefrorene Projekte sowie Kooperationen wurden in diesem Zusammenhang angegeben. Die Befragten meldeten zurück, dass sie deutlich weniger publiziert hätten als zuvor geplant. Allerdings war der Pessimismus bei Biologen und Mediziner weniger stark ausgeprägt, und natürlich waren diejenigen, die an COVID-19 forschten, weniger besorgt um ihre Zukunft als andere Nachwuchswissenschaftler.



Illustr.: Juliet Merz

Wer in der Schweiz als Postdoc tätig war, machte weniger pessimistische Angaben im Fragebogen als jene mit Anstellung in Nordamerika. Positiv formuliert: Vielleicht steht Europa im Vergleich doch ganz gut da. Nun basiert die Umfrage nur auf der Selbsteinschätzung der Postdocs, und 300 Teilnehmer lassen vielleicht Rückschlüsse speziell auf die Mobilitätsstipendiaten des SNF zu, wohl kaum aber auf die gesamteuropäische Situation der Nachwuchsforscher.

So weit zunächst ein paar trockene Fakten. Im Einzelfall aber geht es für junge Forscher nicht allein um Zukunftsängste, sondern um ganz konkrete finanzielle Nöte. Insbesondere bei Förderungen auf EU-Ebene scheint die Bürokratie ein gewaltiger Bremsklotz für die Nachwuchswissenschaftler zu sein.

Antonia Weberling etwa berichtet uns, wie sie 2020 als Marie-Curie-Stipendiatin vom Lockdown getroffen wurde. Weberling absolvierte 2017 ihren Master in Biochemie an der Freien Universität Berlin und spezialisierte sich dabei auf Entwicklungsbiologie. Anschließend bewarb sie sich erfolgreich für ein Doktorandenstipendium des *Image-in-Life*-Konsortiums im Rahmen der Marie-Skłodowska-Curie-Maßnahmen (MSCA). MSCA ist Teil des Programms „*Horizon 2020*“, mit dem die EU Forschung und Innovation fördern will.

Acht Monate verloren

MSCA-Stipendiaten wählen ein Institut innerhalb der EU, aber außerhalb ihres Heimatlandes für ihre Arbeit. Mithilfe des Stipendiums begann Weberling Ende 2018 ihre Promotion an der Universität Cambridge. „Hier arbeite ich an der frühen Embryonalentwicklung von Mensch und Maus“, erklärt sie. Der Lockdown im März 2020 unterbrach nicht einfach nur ihre Arbeit, sondern warf sie um Monate zurück. „Biologische Labore können ja nicht einfach für ein paar Wochen abgeschlossen werden, und dann macht man weiter wie zuvor“, erklärt sie. „Ich arbeite mit Mäusen – und die mussten fast alle getötet werden, weil auch die Tierhäuser geschlossen waren. Nur für die Zucht durften in sehr begrenztem Umfang Tiere versorgt werden.“

Kompliziert sei das, wenn man mit seltenen Linien arbeitet, die sonst vielleicht nur einmal auf der Welt existieren, fährt Weberling fort. „In meinem Fall konnten wir ein Zuchtmännchen halten, das zum Glück gedeckt hat. Das waren dann aber nach drei Monaten Lockdown noch mal weitere fünf Monate, bis ich weiterarbeiten konnte.“

Ein MSCA-Stipendium kann für maximal drei Jahre gewährt werden. In der biologischen Forschung sind drei Jahre bisweilen jedoch

knapp bemessen, um ein Projekt zu Ende zu bringen. Das sei machbar, wenn man zuvor sehr gut plane, meint Weberling. Nur konnte niemand eine weltweite Pandemie voraussehen. Jetzt galt es, eine Lücke von acht Monaten zu füllen, in der Weberlings Promotion quasi stillstand.

Weberling erzählt, dass zunächst verständlicherweise alle überrumpelt waren von der Pandemie und dem Lockdown. Der für sie zuständige Projekt-Koordinator sei aber zuversichtlich gewesen, irgendeine Lösung zu finden – und trat dann auch an die Kommission heran, um zu hören, was man tun könne. Schließlich lief es darauf hinaus, dass Weberling und anderen Stipendiaten drei ernüchternde Vorschläge unterbreitet wurden. „Wir könnten entweder unbezahlten Urlaub für die Zeit der Unterbrechung nehmen oder auch nach Ablauf der drei Jahre unbezahlt an dem Projekt weiterarbeiten“, fasst Weberling zusammen. Die dritte Alternative wäre gewesen, das Stipendium auslaufen zu lassen, ohne das Projekt zu beenden.

„Das sind drei Optionen, die vollkommen unangemessen sind“, findet Weberling. „Wie soll man als Student oder Postdoc unbezahlten Urlaub nehmen, wenn man keine Rücklagen hat?“ Erschwerend komme hinzu, dass ein Marie-Curie-Stipendium ja eine Tätigkeit im Ausland zwingend vorschreibt. Und dort kann man nicht einfach Arbeitslosengeld bekommen, ohne vorher dort gearbeitet zu haben. „Trotzdem muss man dort seine Miete und sein Essen weiter zahlen“, fügt Weberling hinzu.

Ebenso ärgerlich findet sie den Vorschlag, ein Forschungsprojekt einfach abzubrechen. „Wir möchten am Ende auch Ergebnisse präsentieren, und außerdem sind das ja zum Teil auch medizinisch relevante Fragen. Ich forsche am Zeitpunkt der Einnistung des Embryos in den Mutterleib, und die Einnistung schlägt in dreißig Prozent der menschlichen Schwangerschaften fehl.“ Weiter erinnert Weberling daran, dass die Karrierechancen ja maßgeblich an Publikationen gemessen werden. „Dann steht man nach drei Jahren vor dem Nichts!“

Das passe überhaupt nicht in das Bild, das die EU mit den Marie-Curie-Stipendien verbreiten wolle. „Diese Stipendien gelten ja als Eliteförderung Europas. Es gibt sehr viele Auflagen, und es ist schwer, dort überhaupt reinzukommen.“ Neben EU-Abgeordneten mehrerer Mitgliedsstaaten wurde inzwischen auch der Ombudsmann der EU-Kommission eingeschaltet, um eine Kommunikation mit der EU-Kommission zu ermöglichen. Der schlägt zum Beispiel vor, eine Plattform für Betroffene einzurichten, um unbürokratisch nach Lösungen zu suchen. In einem Antwortschreiben

lobt die EU-Kommission zwar die Vorschläge des Ombudsmanns, sieht sich aber in vielen Fällen auch an Satzungen und Vorgaben gebunden. Zu flexiblen Lösungen in Einzelfällen sei man aber immer bereit.

Die Kommission verweist in ihrer Antwort weiterhin auf ihre Webseite zu den *Marie-Skłodowska-Curie-Actions* mit diversen *Guidelines* sowie Fragen und Antworten zu den EU-Förderungen. Wer sich dort durch die FAQs klickt, stößt auf Phrasen wie „maximale Flexibilität“. Zum Beispiel darf man auch im Homeoffice forschen, was aber den wenigsten Lebenswissenschaftlern weiterhelfen dürfte. Ein übersichtlicher Leitfaden, was man konkret in welcher Situation tun kann, fehlt oder ist sehr gut versteckt.

Fehlt der politische Wille?

Weberling erwähnt, dass sie sehr wohl von Stipendiaten wisse, deren Forschung als „wichtig“ erachtet und verlängert wurde, weil sie für die aktuelle Coronakrise relevant sei. „Gleichzeitig bekommen wir die Rückmeldung, man könne keine Projekte verlängern, weil man alle gleich behandeln möchte – was an sich ja schon absurd ist.“ Weberling betont, dass sie und andere Betroffene von mehreren EU-Abgeordneten unterstützt werden. „Auch deren Briefe an die Kommission werden stets mit ähnlichen Floskeln beantwortet.“ Eine rechtliche Grundlage zu mehr Unterstützung gebe es nach Einschätzung dieser Abgeordneten sehr wohl. „Also fehlt wohl einfach der politische Wille, etwas zu tun“, folgert Weberling.

Eine Nachricht hatte Weberling bereits vergangenen Sommer als offenen Brief formuliert und direkt an EU-Kommissionspräsidentin Ursula von der Leyen gerichtet. „Bis heute haben wir darauf keine Antwort“, berichtet sie enttäuscht. Unverständnis zeigt sie für eine Rückmeldung der Kommission, wonach nur vier MSCA-Stipendiaten überhaupt unzufrieden seien mit den individuellen Lösungen, die man gefunden habe. Unter dem Hashtag *#Iam1ofthe4* findet man hierzu auch auf Twitter Kommentare weiterer Betroffener. Weberling erwähnt zudem eine eigene informelle Umfrage unter MSCA-Stipendiaten. „Es gibt insgesamt etwa 9.500 *Marie-Curie-Fellows*. Aus unserem Netzwerk haben wir Rückmeldungen von 1.600 unzufriedenen Stipendiaten bekommen.“

Weberling hat sich inzwischen mit anderen Stipendiaten von EU-Förderungen zusammengetan und engagiert sich, individuelle Lösungen zu finden. Auf der Webseite *rescue-horizon-europe.org* setzen sie und ihre Mitstreiter sich außerdem dafür ein, dass EU-Förderungen für die Forschung nicht weiter gekürzt

Laborjournal 27. Jahrgang | Heft 6/2021

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:

© sichon, michaklootwijk, DrHitch (alle
Adobe) und W. Peitz (Charité)
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

werden. (Mehr hierzu schreibt Antonia Weberling selbst in unserer kommenden LJ-Sommeressay-Ausgabe 7-8/2021.)

National läuft's besser

Wer von den Forschungsförderern seines Heimatlands unterstützt wird, hat es in der Pandemie offenbar leichter, auch finanziell über die Runden zu kommen. Wir haben uns speziell im *Laborjournal*-Verbreitungsgebiet umgehört, welche Lösungen möglich sind. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) schreibt uns, sie habe früh auf die Pandemie reagiert und Maßnahmen zur Abfederung eingeleitet: „Die kostenneutrale Verlängerung von Projekten gehört dazu ebenso wie Ausgleichs-, Überbrückungs- und Zusatzfinanzierungen oder die Verlängerung von Ausschreibungen, Stipendien und Anstellungsverträgen von Doktorandinnen und Doktoranden. Graduiertenkollegs können die Vertragslaufzeit für ihre Promovierenden über die Regellaufzeit von 36 Monaten hinaus auf bis zu 48 Monate verlängern.“ Andere Stipendien der DFG lassen sich um weitere sechs Monate ausweiten; außerdem sei es möglich, Auslandsstipendien flexibel in ein Inlandsstipendium umzuwandeln.

Im März hat die DFG eine Verlängerung dieser unterstützenden Maßnahmen beschlossen. Die Details zu den einzelnen Programmen und Stipendien teilte die DFG in ihrer „Information für die Wissenschaft Nr. 25“ mit.

Auch in Österreich kompensiert der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF) einige Pandemie-bedingte Nachteile. So können Personalkosten auch bei Projektunterbrechungen übernommen werden, sofern nachweislich die Corona-Maßnahmen der Regierung Grund der Unterbrechung sind. Auch kostenneutrale Projektverlängerungen sind möglich. „Die meisten der betroffenen Forschenden nehmen die kostenneutrale Verlängerung in Anspruch“, schreibt uns FWF-Pressesprecher Stefan Kranewitter und rät, diese kostenneutralen Verlängerungsmöglichkeiten möglichst zu nutzen. „In speziellen Einzelfällen [kann man] die jeweilige FWF-Ansprechperson für das jeweilige Förderprogramm [...] kontaktieren.“

Für den SNF in der Schweiz teilt uns Pressesprecher Christophe Giovannini mit, dass man von der Pandemie betroffene Forscher unterstützen wolle – aber auch, dass die Mittel begrenzt seien. „Wir bekommen kein zusätzliches Geld. Jede Projektverlängerung geht zu Lasten von möglichen neuen Projekten.“ Insgesamt seien mehr als 15 Millionen Franken in Projekte geflossen, damit die Forscher trotz der Pandemie ihre Ziele erreichen. Giovannini betont aber: „Der SNF verlangt, dass die For-

schungsarbeiten so organisiert und angepasst werden, dass sie innerhalb der ursprünglichen Frist abgeschlossen werden können.“ Verlängerungen seien in gut begründeten Ausnahmefällen möglich, zum Beispiel bei Mobilitätsstipendien um bis zu zwei Monate.

Ein Blick zurück nach Deutschland zeigt, dass hier offenbar nach wie vor die Befristung von Arbeitsverträgen zum Problem für junge Forscher wird. Denn das Wissenschaftszeitvertragsgesetz erlaubt sachgrundlose Befristungen über das im sonstigen Arbeitsrecht mögliche Maß hinaus, sodass hierzulande praktisch jeder Doktorand oder Postdoc mit einem Arbeitsvertrag an einer deutschen Hochschule befristet beschäftigt ist. Verlängerungen liegen dann im Ermessen des Arbeitgebers.

Arbeitgeber in der Pflicht

Die Gewerkschaft Erziehung und Wissenschaft (GEW) kritisiert diese Befristungspraxis schon seit Jahren. Andreas Keller, Leiter des Vorstandsbereichs Hochschule und Forschung, berichtet über regelmäßige Meldungen von Mitgliedern in den letzten Monaten: „[Sie] beklagen, dass ihre Zeitverträge oder Stipendien nicht oder nicht ausreichend verlängert werden, obwohl sie Pandemie-bedingte Beeinträchtigungen und Verzögerungen ihrer Forschung geltend machen.“

Besonders problematisch sei es, wenn Jungforscher zusätzlich Kinder betreuen. Bei den Drittmittelgebern sieht Keller dabei allerdings kein größeres Problem. „Es ist eher die Haltung der Arbeitgeber. Diese haben häufig große Angst vor einer Entfristungsklage der Beschäftigten.“ Und das, obwohl es bis April dieses Jahres möglich war, wegen Corona Zeitverträge über die Höchstbefristungsdauer hinaus zu verlängern. „Für Neuverträge gibt es diese Pandemie-bedingte Verlängerungsoption allerdings nicht mehr“, bedauert Keller.

Wer von einem auslaufenden Zeitvertrag betroffen ist, dem empfiehlt Keller, sich als GEW-Mitglied für eine Rechtsberatung an den Landesverband zu wenden oder den Betriebs- oder Personalrat zu kontaktieren.

Bleibt noch zu sagen, dass während der Recherche zur Situation der Nachwuchsforscher allgemein der Eindruck aufkam, dass Frauen stärker negativ betroffen sind. Gerade die Professoren und andere Personen in Leitungspositionen sollten jetzt ein offenes Ohr für ihre Doktoranden und Postdocs haben, die ja idealerweise nicht im Labor leben, sondern unter Umständen auch noch eine Familie zu versorgen haben. Die Pandemie fordert weiterhin von allen kreative Lösungen.

Mario Rembold

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

16.6.–19.6. Online

15. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (KIT 2021) mit 28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und 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

24.6.–25.6. Online

34th Conference of the European Macrophage and Dendritic Cell Society (EMDS): Macrophages and Dendritic Cells in Infection and Inflammation – Molecular Mechanisms and Roles in Pathology |
Info: <https://conferences.au.dk/EMDS>

27.6.–2.7. Online

70th Interdisciplinary Lindau Nobel Laureate Meeting |
Info: www.lindau-nobel.org

30.6.–3.7. Online

15th World Immune Regulation Meeting – Immune Activation, Effector Functions and Immune Tolerance with a Special Focus on Autoimmunity and Allergy |
Info: www.wirm.ch

1.7.–3.7. Online

1st International Varicella Zoster Symposium | Info: <https://1varicellazostersymposium.com/invitation>

1.7.–3.7. Online

13th Secon Conference: Microbiota, Probiotics and Host | Info: www.dghm.org/startseite/fachgruppen/mikrobiota-probiotika-und-wirt

3.7.–8.7. Online

45th Congress of the Federation of European Biochemical Societies (FEBS) |
Info: <https://2021.febscongress.org>

7.7.–9.7. Online

EMBO | EMBL Symposium: New Approaches and Concepts in Microbiology | Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2021/EES21-07

6.7.–15.7. Online

Virtual Continuing Education Symposium 4 of the British Society of Toxicological Pathology (BSTP): Respiratory System |
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://coursesand-conferences.wellcomegenomecampus.org/our-events/nursing-genomics-healthcare-2020>

12.7.–14.7. Online

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

24.7.–28.7. Wien (AT)/Online

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

25.7.–30.7. Online

29th Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology and 20th European Conference on Computational Biology |
Info: www.iscb.org/ismbeccb2021

26.7.–30.7. Online

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>

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>

23.8.–27.8. Online

ICY15 Meets ICYGB30 – 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 Leberstagung 2021 |
Info: www.deutsche-leberstiftung.de/hepnet-symposium

29.8.–2.9. Online

26th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry (EFMC-ISMC 2021) | Info: www.efmc-ismc.org

30.8.–31.8. Würzburg

Symposium on Insect Timing |
Info: <https://dzg-meeting.de/de/symposia-workshops/satellite-symposiaworkshops/insect-timing>

30.8.–4.9. Würzburg

113th Annual Meeting of the German Zoological Society |
Info: <https://dzg-meeting.de>

1.9.–3.9. Online
Annual Meeting of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy (DGNN) |
Info: www.dgmn-conference.de

1.9.–3.9. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: CRISPR and Beyond – Perturbations at Scale to Understand Genomes | *Info: <https://coursesandconferences.wellcomeconnectingscience.org/news/conferences>*

1.9.–4.9. Online
Opening Doors to the World of Immunology – 6th European Congress of Immunology (ECI 2021) |
Info: <https://eci2021.org>

5.9.–8.9. Göttingen
ProkaGENOMICS 2021 – From Small Viruses to Complex Communities |
Info: www.prokagenomics.org

6.9.–7.9. Düsseldorf
Structural Variant Discovery – Meeting 2021 des Biologisch-Medizinischen Forschungszentrums (BMFZ) |
Info: <https://bmfz.hhu.de>

6.9.–8.9. Halle
German Conference on Bioinformatics (GCB) | *Info: <https://gcb2021.de>*

7.9.–9.9. Online
Labvolution 2021 |
Info: www.labvolution.de/de/news/news-uebersicht.xhtml

7.9.–10.9. Online
EMBL Conference: Protein Synthesis and Translational Control |
Info: www.embl.de/training/events/2021/TRC21-01

12.9.–14.9. Online
73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) |
Info: www.dghm-kongress.de

13.9.–14.9. Köln
2nd Cologne Conference on Food for Future |
Info: www.food-for-future.eu

13.9.–15.9. Online
Wellcome Genome Campus Scientific Conference: Virus Genomics and Evolution | *Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events>*

13.9.–17.9. Online
German Conference on Synthetic Biology (GCSB21) – Engineering Living Systems | *Info: <https://dechema.de/GCSB21.html>*

15.9.–16.9. Online
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) | *Info: www.dgi-jahrestagung.de*

15.9.–17.9. Online
EMBO | EMBL Symposium: Multi-omics to Mechanisms – Challenges in Data Integration |
Info: www.embl.org/about/info/course-and-conference-office/events/ees21-09

20.9.–21.9. Stuttgart
Deutsche Biotechnologietage 2021 |
Info: www.biotechnologietage.de

20.9.–22.9. Braunschweig
Jahrestagung der Gesellschaft für Genetik | *Info: www.gfgenetik.de/tagungen*

21.9.–23.9. Basel (CH)
Ilmac 2021 – Industriemesse für Forschung und Entwicklung, Umwelt- und Verfahrenstechnik in Pharma, Chemie und Biotechnologie |
Info: www.ilmac.ch

21.9.–23.9. Online
115. Jahrestagung der Anatomischen Gesellschaft |
Info: www.115th-innsbruck.com

22.9.–24.9. Online
54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) |
Info: www.dgti-kongress.de

22.9.–24.9. Jena
16th Conference of the International Society for Tryptophan Research (ISTRV) | *Info: www.istry2021.com*

24.9.–25.9. Augsburg
20. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Akkreditierter Laboratorien (AAL) | *Info: www.aal-tagung.de*

24.9.–25.9. Halle
Biodiversität und die Zukunft der Vielfalt – Jahresversammlung der Leopoldina | *Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/jahresversammlung*

24.9.–27.9. Seeon
11th International Kloster Seeon Meeting on Angiogenesis and 5th Young Investigators Meeting |
Info: www.vwfb.de

26.9.–28.9. Köln
CMMC Symposium – 25 Years of Progress in Molecular Medicine: From Basic Research to Clinical Application | *Info: www.cmmc-uni-koeln.de/events/cmmc-symposium-2021*

Workshops

2021

21.6.–23.6. Online
EMBO Workshop: Lactate – Unconventional Roles of a Nutrient Along Tumor Landscape | *Info: <https://meetings.embo.org/event/20-lactate>*

21.6.–24.6. Online
Interdisciplinary Workshop on Synthetic Gene Drives |
Info: <https://flodebarre.github.io/genedrive2021/index.html>

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

28.6.–1.7. Online
European Workshop on Bacterial Protein Toxins (ETOX) |
Info: www.etoxt-meetings.org

28.6.–2.7. Online
EMBL and Wellcome Genome Campus Joint Course: Summer School in Bioinformatics |
Info: <https://coursesandconferences.wellcomegenomecampus.org/our-events>

12.7.–16.7. Online
EMBO Workshop: Intercellular Communication and Plasmodesmata in Plant Development and Disease |
Info: <https://meetings.embo.org/events>

9.8.–12.8. Bad Herrenalb
Summer School Biotransformations |
Info: <https://dechema-dfi.de/en/Biotransformations2020.html>

29.8.–1.9. Online
EMBO Workshop: The Mobile Genome – Genetic and Physiological Impacts of Transposable Elements |
Info: <https://meetings.embo.org/events>

1.9.–4.9. Berlin
From Target to Market – The GLA (Akademie Gläsernes Labor) Biotech and Pharma Summer School |
Info: www.glaesernes-labor-akademie.de/de/biotech-pharma

8.9.–10.9. Berlin
26th International Workshop on Single Molecule Spectroscopy & Super-Resolution Microscopy in the Life Sciences | *Info: www.picoquant.com/events/detail/single-molecule-workshop*

12.9.–15.9. Berlin
EMBO Workshop: Molecular and Cell Biology of Septins | *Info: <https://meetings.embo.org/event/20-septins>*

13.9.–17.9. Berlin
EMBO Workshop: The Evolution of Animal Genomes | *Info: <https://meetings.embo.org/events>*

19.9.–23.9. Berlin
28th International Complement Workshop: Germany is the Home of Complement – Bring Complement Back to its Roots to Paul Ehrlich |
Info: www.icw2021berlin.de

20.9.–24.9. Online
EMBO Workshop: DNA Topology in Genomic Transactions |
Info: <https://meetings.embo.org/event/21-dna-topology>

21.9.–24.9. Martinsried
EMBO Workshop: The Inflammasomes – The Next Frontier |
Info: <https://meetings.embo.org/event/20-inflammasomes>

26.9.–1.10. Pamhagen (AT)
EMBO Workshop: Meiosis |
Info: <https://meetings.embo.org/event/21-meiosis>

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

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: Proteinbio-
chemie und Proteinanalytik |
 Info: www.lab-academy.de

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

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

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

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

1.7. Online
Klinkner-Fortbildung: Methoden-
schule – 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/fortbildung/event/30821.html

IMMUNOLOGIE

17.6.–18.6. Online
Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Im-
munologie | 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/moderner-einsatz-der-immunhistochemie-grundkurs-5>

6.7.–8.7. Nürnberg
GDCh-Kurs: Grundlagen der
Immunchemie | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

30.8. Online
Lab Academy Crash Course:
Basics of Immunology |
 Info: www.lab-academy.de

IN SILICO

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

KARRIERE

28.6. Online
DHV-Online-Seminar: Verhandlun-
gen bei Erstberufung | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

6.7. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung
auf eine Professur | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

HOX LIFE SCIENCE
 GmbH

Webinar BWL

für den Einstieg in die
Pharma- & Biotechbranche



Dr. Morna Gruber
 Biologin & Geschäftsführerin
 HOX Life Science GmbH

✉ Kontakt@hox.de
 ☎ +49 698700664 12
 ⓘ www.hox.de/BWL-Flyer

Absolventen der Naturwissenschaften wird gerne zurückgespielt, dass ihnen die Industrie-Erfahrung und die betriebswirtschaftliche Denkweise fehle. Wir helfen Euch, diese Wissenslücke zu schließen und den Jobeinstieg mit links zu meistern.

Nächster Start:
Donnerstag, 24. Juni 2021
immer 19-21 Uhr

12 Einheiten über 12
Wochen à 120 Minuten.

KARRIERE

8.7. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 1) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

13.7. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

14.7. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungspraxis aktuell | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

15.7. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft (Teil 2) | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

20.7. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

26.7. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen effektiv führen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

17.8. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

27.8. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungspraxis aktuell | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

LABOR-MANAGEMENT

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

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

LABOR-MANAGEMENT

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

22.6.–30.6. Online
Egnaton-Academy: Nachhaltigkeit im Labor – wirtschaftliches, ressourcenschonendes und sicheres Arbeiten | Info: www.egnaton.com

24.6.–25.6. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org>

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>

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>

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

MIKROSKOPIE

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

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

PCR

26.7. Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time (q)PCR 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

PCR

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

ZELLEN UND GEWEBE

23.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Viraler Gentransfer I – Grundlagen | Info: www.lab-academy.de

24.6. Online
Lab-Academy-Basiskurs: Viraler Gentransfer II – Spezielle Vektorsysteme und Sicherheit | Info: www.lab-academy.de

RANDGEBIETE

29.6. Online
GDCh-Kurs: Vorkommen und Nachweise von Endotoxinen und Pyrogenen unter Berücksichtigung regulatorischer Bedingungen | Info: www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung

SONSTIGE

16.6.–20.6. Berlin
DIW-MTA-Weiterbildung: Praxisanleitung in der MTA-Ausbildung | Info: <https://diw-mta.de/gesamtuebersicht-aller-seminare>

24.6. Online
Hox-Life-Science-Webinar: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechbranche (12 Wochen, je 2 h, immer donnerstags) | Info: www.hox.de/BWL-Flyer

Stellenanzeigen



Positions for a research technician and a PhD student in Molecular Cell Biology in Berlin (f/m/d) – (04/2021)

The Haucke laboratory seeks to recruit a research technician and a PhD student in molecular cell biology to study how osmotic stress regulates exo-/ endocytosis to control the biogenesis and function of lysosomes and how this may relate to human disease [see: Lopez-Hernandez, T. et al (2020) Nat Cell Biol 22:815-2]. To this aim we combine CRISPR genome engineering, proteomics, and various microscopy approaches. The PhD student and technician will be jointly supervised by Drs. Tania Lopez-Hernandez and Volker Haucke.

Qualifications

We seek highly motivated, ambitious, and talented young scientists and technicians to join an enthusiastic and collaborative team in an outstanding scientific environment to perform research. Candidates for the position as a research technician should have received appropriate training as a laboratory assistant (BTA, CTA, MTA or alike) or, alternatively, a BSc degree in molecular biology. PhD student candidates should have a master's degree in molecular biology, biochemistry, biophysics, or related fields. All applicants are expected to benefit from excellent written and oral communication skills and display a high personal motivation to excel in science. The working language is English.

Research Environment

The Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) is a non-university research institute that conducts basic research in molecular pharmacology and provides a vibrant and collaborative environment with state-of-the-art facilities and employees from all over the world.

Are you interested?

Please submit your complete application documents, containing a letter with a personal statement describing your scientific accomplishments and your interests in our laboratory, your CV and bibliography as well as contact information for 3 references in electronic form as a single pdf-file via email to Dr. Tania Lopez-Hernandez (LopezHernandez@fmp-berlin.de) or Prof. Volker Haucke (haucke@fmp-berlin.de). Applications will be considered upon submission. The positions are available from 1 July 2021 (or later) and are based on contracts for the civil service (TVöD). They will be time limited for an initial period of two years with the possibility of extension. For further information about the Institute and the Haucke department see www.leibniz-fmp.de/haucke.

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



Blieben Sie anspruchsvoll!

Ihre Zukunft am Ortenau Klinikum

Betriebsstelle
Offenburg

Zeitraum
Unbefristet

Kontakt
Dr. Christian Göpfert,
Chefarzt,
0781 472-8600

Beginn
Nächstmögl. Zeitpunkt

Umfang
Vollzeit

Online
informieren
und direkt
bewerben!

Itd. Medizinisch- technischer Laboratoriumsassistent_{m/w/d} für das Zentrallabor

→ Offenburg

→ Detaillierte Stellenbeschreibung:

www.ortenau.jobs/36805

Arbeitsplätze mit Zukunft!

Das Ortenau Klinikum hat viel zu bieten – nutzen Sie unsere exzellenten Möglichkeiten für Ihre berufliche Entwicklung.

Ausführliche Infos finden Sie in unserem Karriere-Portal. →



→ www.stellenangebote-ok.de

Weitere Stellenangebote

finden Sie auf unserem Online-Stellenmarkt (www.laborjournal.de/stellen). Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) aufgeben.

Noch Fragen?

Tel. +49-761-2925885 oder
E-Mail: stellen@laborjournal.de



ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 7/8-2021 (erscheint am 16.7.2021)	1.7.2021
Ausgabe 9-2021 (erscheint am 13.9.2021)	30.8.2021

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).

Kommissionen am Bundesinstitut für Risikobewertung

AUFRUF ZUR BEWERBUNG FÜR DIE MITGLIEDSCHAFT IN DER Bf3R-KOMMISSION
2022 – 2025 (2. BERUFUNGSPERIODE)



Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) sucht Wissenschaftler*innen der Naturwissenschaften, Tier- und Humanmedizin, Bioinformatik und –statistik und Epidemiologie, sowie Expert*innen im Bereich der Forschungsförderung und der Genehmigung von Tierversuchsanträgen zur Beratung des **Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R)**.

Das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) wurde 2015 am BfR gegründet mit dem Ziel Tierversuche auf das unerlässliche Maß zu beschränken und für Versuchstiere den bestmöglichen Schutz zu gewährleisten. Weiterhin fördert das Bf3R Forschungsaktivitäten und den nationalen sowie internationalen Dialog in der 3R-Forschung.

Die Arbeit des Bf3R beruht auf fünf Kompetenzbereichen:

- Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)
- Verminderung der Belastung und Verbesserung der Lebenssituation von Versuchstieren
- Alternativmethoden in der Toxikologie
- Nationaler Ausschuss für den Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren
- Koordinierung der Forschungsförderung für Alternativmethoden

Die Kommission berät das Bf3R als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium bei der Erfüllung seiner wissenschaftlichen Aufgaben und hat dabei allein empfehlenden Charakter. Sie tagt zwei Mal pro Jahr und die Sitzungssprache ist deutsch.

Die Bf3R-Kommission wird für den Zeitraum vom 1.1.2022 bis zum 31.12.2025 neu berufen.

Interessierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler können sich bis zum 30.06.2021 für die Mitarbeit in der Bf3R-Kommission bewerben.

Bewerbungsverfahren

Nähere Informationen sowie den Link zur Bewerbungsplattform finden Sie auf: www.bfr.bund.de

Für Rückfragen oder bei Problemen bei der Bewerbung wenden Sie sich bitte per Mail an: bfr-kommissionen@bfr.bund.de



NEU: Stellenmarkt-Newsletter

» *Alle zwei Wochen – alle neuen Jobs auf LJ-online. Direkt klickbar.*



» Hier anmelden:

www.laborjournal.de/stellen

Sie können den Newsletter jederzeit problemlos wieder abbestellen.

LABOR JOURNAL newsletter Stellen

Lieber Leser, liebe Leserin,

hier die aktuellen Job-Angebote aus dem Laborjournal-Stellenmarkt. Alle Angebote wurden nach dem 15.05.2021 eingegeben:

BIOMEX Premium-Job

Labor- / Produktionsleiter (m/w/d)

Aufgaben: Sicherstellung der Einhaltung der gesetzlichen Anforderungen im Produktionsbereich / Produktionsplanung / Delegation und Koordination von Aufgaben an die Produktionsmitarbeiter / Umsetzung produktions technischer Anforderungen / Durchführung von Qualifizierungen und Validierungen von Geräten und Prozessen / Durchführung von Studien und CE-Markierungen / Entscheiden von Maßnahmen bei Auffälligkeiten im Prozess oder an Geräten / Sicherstellung der Zuverlässigkeit... [mehr](#)

Biomex GmbH
Heidelberg 20.05.2021

MDC

Technical Assistant (m/f/d) RNA Biology and Posttranscriptional Regulation

Job description: Generation of knockout and transgenic cell lines by stable transfection / Generation of mRNA-seq, scRNA-seq and ribo-seq next generation sequencing libraries / Generation of knockout targeting vectors and mammalian expression vectors... [mehr](#)

Max Delbrück Center for Molecular Medicine
Berlin 27.05.2021

UNIVERSITÄT LEIPZIG

Wissenschaftliche/-r Mitarbeiter/-in / Doktorand/-in (d) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Das interdisziplinäre Forschungsprojekt beschäftigt sich mit neuartigen mehrphasigen Biomaterialien für die Langzeit-Freisetzung von Therapeutika nach epikutaner und intradermaler Applikation. Es werden die Interaktionen der Haut mit den Materialien und die Wirkstofffreisetzung charakterisiert um die Eigenschaften der Materialien für die geplante Anwendung zu optimieren... [mehr](#)

Universität Leipzig, Medizinische Fakultät
Leipzig 26.05.2021

ARI

Technischer Assistent (w/m/d) für die Arbeitsgruppe Immunsignale und Krebs

Unsere internationale Arbeitsgruppe ist am Zentralinstitut für Translationale Krebsforschung der TUM (TranslatUM), am Campus des Klinikums rechts der Isar angesiedelt. Wir untersuchen die Signaltransduktionsprozesse der Immunabwehr und welchen Einfluss Veränderungen in



University of
Zurich^{UZH}

ETH zürich

International Ph.D. Programs in the Life Sciences

What is the Life Science Zurich Graduate School? The Life Science Zurich Graduate School consists of several highly competitive PhD programs. We are run jointly by the ETH Zurich and the University of Zurich. Our programs offer research and education opportunities in a stimulating international environment for ambitious students who wish to work towards a PhD degree. If you are accepted to our school you will perform your research project in one of the participating research groups according to your scientific interest. Throughout the curriculum we offer advanced teaching and training courses. The program language is English. PhD studies usually last 4 years.

Education: You must hold or anticipate receiving a Master's degree or equivalent from a university in a relevant field before starting the PhD program. If you are accepted for the program you will have to register with either the University of Zurich or ETH Zurich, depending on the affiliation of the research group you are joining.

How do I finance my PhD? All research groups within the Life Science Zurich Graduate School provide financial support in accordance with the PhD student salary set by the Swiss National Science Foundation (between CHF 47'040.- to CHF 50'040.-).

How is the research environment? Our aim is to attract to Zurich the most promising young scientists from across the world. We offer you a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform cutting-edge research. As a PhD student you are part of a vivid scientific and social community and get the opportunity to work with the leading scientists in your field of interest. With around 500 research groups and more than 1500 PhD students, the Life Science Zurich Graduate School is one of the larger graduate schools in Europe.

How can I apply? Our web pages provide detailed information for submission of application. Please refer to the guidelines as we only take into consideration applications received in the required format: <http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html>

Our application deadlines are 1 July and 1 December.

Contact details:

Dr. Susanna Bachmann
Life Science Zurich Graduate School
University of Zurich
Winterthurerstrasse 190
CH-8057 Zurich
Switzerland

Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)

<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>



Freie Mitarbeiter gesucht

Sie möchten gerne Texte
für unseren Methodenteil
schreiben? Riechen Sie
rein in die Welt des
Journalismus.

E-Mail an:

hz@laborjournal.de



PASSION FOR
PERFORMANCE

Rentschler
Biopharma

GEMEINSAM GEGEN COVID-19



Erfahre mehr auf
unserer Website!

Wir suchen Dich!

Laborant/TA (m/w/d)
Prozessingenieur (m/w/d)
Prozessmanager (m/w/d)
Manager Quality (m/w/d)

Rentschler Biopharma SE

Erwin-Rentschler-Str. 21

88471 Laupheim

welcome@rentschler-biopharma.com



www.uniklinik-freiburg.de/karriere

UNSER TEAM
BRAUCHT SIE!



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FREIBURG



Die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Dir.: Univ.-Prof. Dr. R. K. Domschke) sucht zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine*n

Laborkoordinator*in (m/w/d)

in der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe „Molekulare Psychiatrie und Psychotherapie“

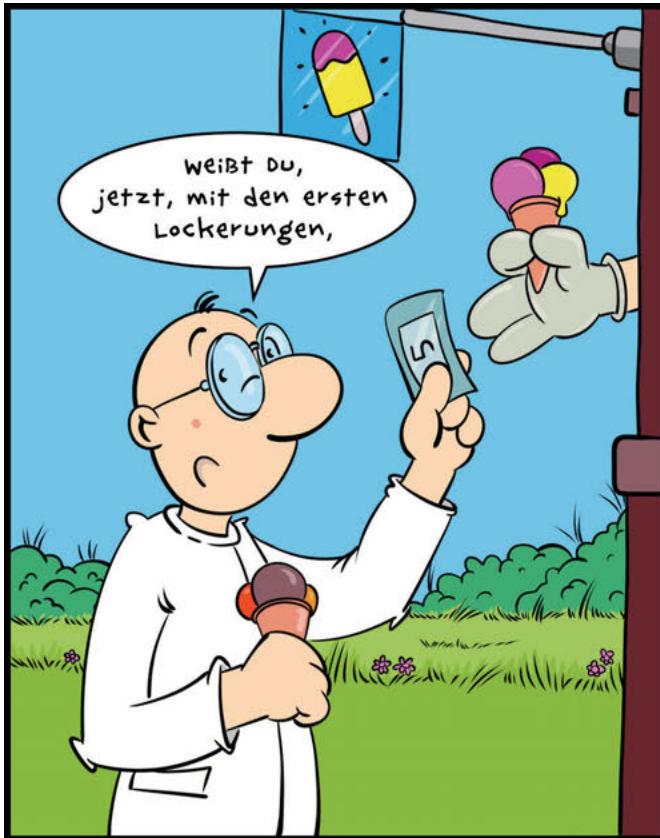
Die Stelle beinhaltet die eigenständige Planung, technische Durchführung, Auswertung und Weiterentwicklung molekularbiologischer, insbesondere epigenetischer Analysen. Sie arbeiten in einem multidisziplinären Team, koordinieren das MTA-Team und kümmern sich um die Organisation der Laborabläufe, -geräte und -ressourcen.

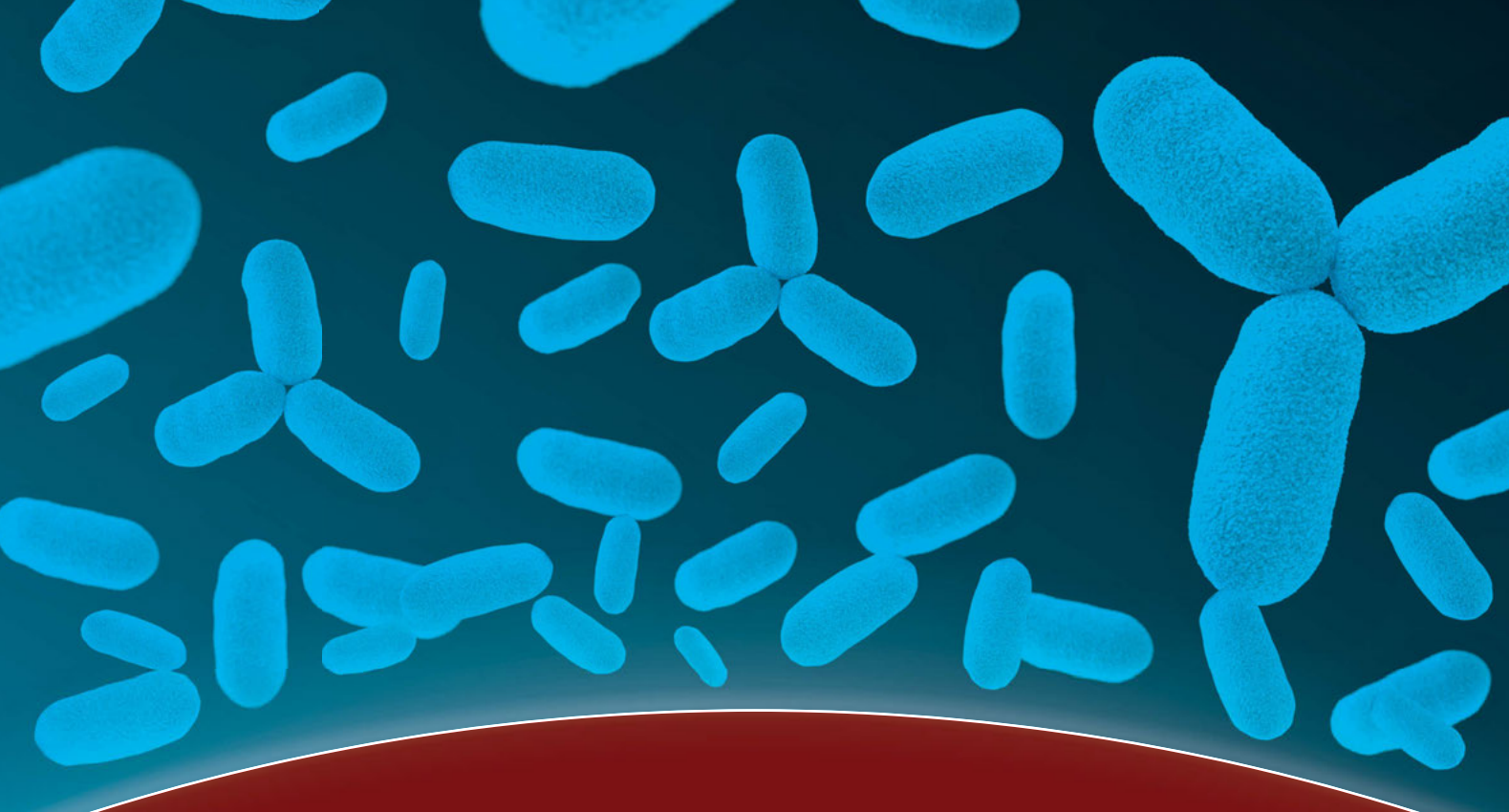
Neurobiologie o.ä., eine mehrjährige Berufserfahrung und hohe fachliche Kompetenz in der Etablierung, Durchführung, Auswertung und Aufbereitung genetischer/epigenetischer Methoden und Daten. Eine Promotion im Bereich der molekularbiologischen Forschung ist erwünscht.

Wir erwarten ein abgeschlossenes Studium (Diplom/MSc) der Biologie,

Interesse? Weitere Informationen und Bewerbung bis zum 30.06.2021 unter www.uniklinik-freiburg.de/karriere

Allgemeiner Hinweis: Die Vergütung erfolgt nach Tarif. Vollzeitstellen sind grundsätzlich teilbar, soweit dienstliche oder rechtliche Gründe nicht entgegenstehen. Schwerbehinderte werden bei gleicher Eignung besonders berücksichtigt. Einstellungen erfolgen durch die Abteilung Personalbetreuung





ROTHERZONE

ROTI®CONTIPLATE

ABKLATSCHPADDEL

HANDHYGIENE

ABKLATSCHPLATTEN

HYGIENE BEI WASSER-
UND KÜHLANLAGEN

WE  PROTHECT

READY-TO-USE
PROBENNAHMESYSTEME

HYGIENE IN DER
LEBENSMITTELPRODUKTION

**Stopp für Bakterien,
Keime und Viren.**

HANDESINFEKTION

TROCKENNÄHRMEDIEN

Unsere Produkte und unsere kompetente Beratung sind DER Erfolgsfaktor im Hygiene Monitoring. Unsere Spezialisten unterstützen Sie jederzeit. Die **Highprotection Zone**. Made by ROTH.

ROTI®PLATE90

DIPSLIDES

FERTIGNÄHRMEDIEN

carlroth.de
[#rothezone](https://twitter.com/rothezone)

Ihr Partner für
Laborbedarf, Life Science
und **Chemikalien.**





Lighting the way.™

Luna® Universal qPCR & RT-qPCR Produkte.

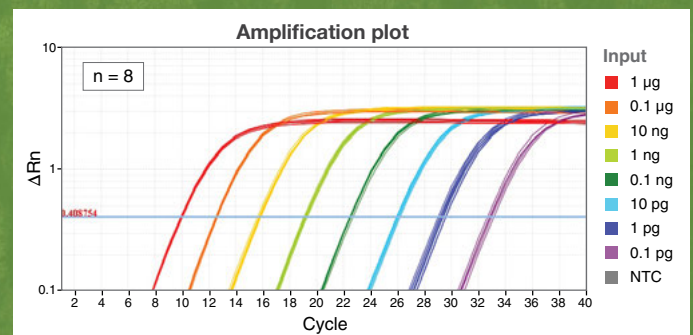
Ihre Luna-Vorteile:

- Einfaches Reaktions-Setup & schnelle Protokolle
- Höchste Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit
- Exzellente Sensitivität und Genauigkeit auf allen Templates (egal ob AT-reich, GC-reich,...)
- Kompatibel mit allen gängigen qPCR-Maschinen (inkl. ROX) und verfügbar für farbstoff- oder sondenbasierte Detektion
- Ein inerter blauer Farbstoff im Luna-Mastermix dient Ihnen als Schutz vor Pipettierfehlern

Informieren Sie sich noch heute und bestellen Sie Ihr kostenfreies Testmuster unter:

www.neb-online.de/qPCR

NEBs Luna-Kits für RT-qPCR nutzen eine einzigartige „Designer“ Reverse Transkriptase und bieten Ihnen unerreichte Sensitivität, Reproduzierbarkeit und qPCR-Performance.



RT-qPCR gegen humane GAPDH RNA mittels Luna Universal One-Step RT-qPCR Kit* über 8-log Verdünnungsstufen der Input-RNA (0,1 pg – 1 µg Jurkat Gesamt-RNA) und 8 Replikaten pro Verdünnung, Reaktionsansatz und Temperaturzyklus nach Protokollangaben, inklusive einem 10-minütigen RT-Schritt bei 55°C für die thermostabile Luna WarmStart® Reverse Transcriptase. NTC = Kontrolle ohne RNA-Input.

*RTase auch für Two-Step-Protokolle als praktisches LunaScript® RT SuperMix Kit separat erhältlich!