

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

10/2022

Wirkstoff- und Gen-Delivery-Systeme



Ankommen ist alles

GESUNDHEITSDATEN
Deutsches
Digitalisierungs-Desaster

WIRKORTE SEHEN
Cell Painting
Assay

KREBS-THERAPIE
Was gibt's
Neues?

See biology in new ways

Decipher biological complexities
with single cell and spatial solutions

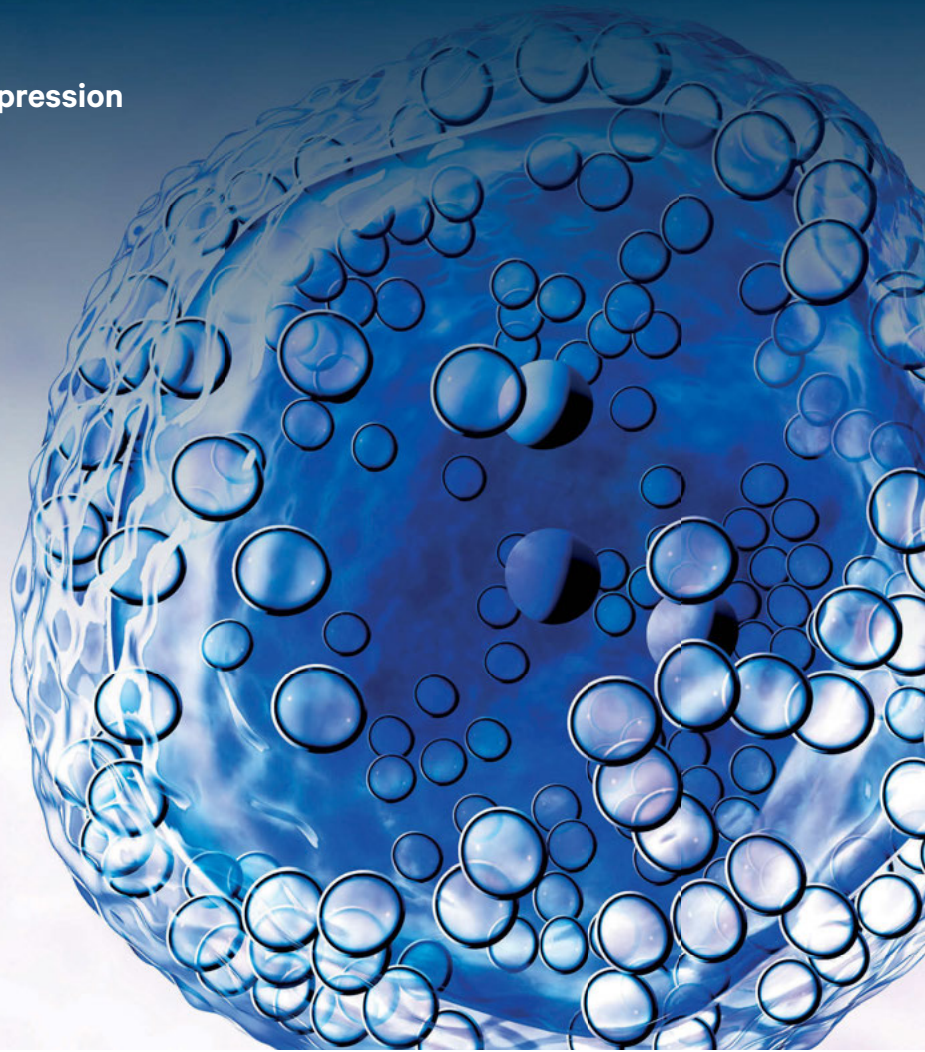
Single Cell Immune Profiling

Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression

Single Cell ATAC

Spatial Gene Expression

Single Cell Fixed RNA Profiling



Learn more:
10xgenomics.com

10x
GENOMICS



EDITORIAL



Fotos: Gemeinfrei

Liebe Leserinnen und Leser,

stellen Sie sich einmal vor, Sie sind ein Institut. Fast hundert Jahre alt, Ihre Hülle ist solide und aus Stein gebaut. Eher nüchterne Architektur, eben ein Zweckbau. Nur beim Eingang haben es die Bauherren ein wenig krachen lassen: Ein ebenso hoher wie neoklassizistischer Portikus empfängt Ihre Patienten und Mitarbeiter. Gegründet wurden Sie von einem Visionär mit dem Ziel, die Entdeckung, die sein exzentrischer, französischer Freund gemacht hat, weiter zu erforschen – vor allem aber auch, diese therapeutisch zu nutzen. Und damit war er sehr erfolgreich, vor allem in den Dreißigerjahren des letzten Jahrhunderts. Bis zu 700 Mitarbeiter forschten in Ihren Räumen und produzierten große Mengen Therapeutika.

Dann wurde Ihr Gründer als „Volksfeind“ erschossen. Dann bekam Ihr Therapeutikum eine übermächtige Konkurrenz aus den USA. Dann wurde Ihr Ansatz weltweit beinahe vergessen. Aber in Ihrem Land ist Ihr Heilmittel immer populär geblieben, und so hielten ein paar wenige Wissenschaftler den Betrieb aufrecht – auch während Kriegs- und Krisenzeiten. Das Konkurrenzprodukt aber verliert in den letzten 25 Jahren zusehends an Durchschlagskraft und deswegen gibt es inzwischen einen zunehmenden Heil-Tourismus westlicher Kranker zu Ihnen.

Na, kommen Sie drauf, wer Sie sind? Bevor Sie den Telefon-Joker anrufen, sagen wir es Ihnen: Sie sind das Eliava-Institut in Tiflis, Georgien.

Das Eliava-Institut entwickelt und praktiziert seit etwa neunzig Jahren die medizinische Phagentherapie gegen bakterielle Infekte. Bakteriophagen benutzen ausschließlich Bakterien zur Vermehrung. Durch die massenhafte Vermehrung der Phagen in den Bakterien werden diese zerstört – und der Patient geheilt. Die Phagen wirken immer nur gegen eine Bakterienart, sind also hochspezifisch.

Das Eliava-Institut entwickelte verschiedene Formen der Behandlung. Und es produzierte standardisierte Medikamente gegen stark verbreitete Bakteriosen wie beispielsweise

se Typhus, Blutvergiftung, Durchfall oder auch Salmonellose. Die Verabreichungsform ist variabel und folgt den medizinischen Notwendigkeiten: Tabletten, Sprays, Tinkturen und Infusionen. Es gibt in Georgien fast in jeder Apotheke Phagenmischungen zu kaufen, sogenannte Breitband-Phagen. Als Tropfen, als Salbe oder sogar als Shampoo. Sie wirken gegen 85 Prozent der „Alltagsinfektionen“.

Für die spezielleren und selteneren Infektionen besitzt das Institut eine große Sammlung an Bakterien- und Phagenstämmen. Damit können die Eliava-Mitarbeiter bei Bedarf Phagen vermehren, um sie dann beim Patienten wirksam einzusetzen. Finden sie gegen bestimmte Bakterienstämme nichts in ihrer Bibliothek, schicken sie ihre „Phagen-Jäger“ los. Die suchen und finden Phagen im Abwasser, in Seen, in Pfützen oder im Boden. Es gibt sie überall.



Momentan kommen neben hunderten Georgiern monatlich etwa fünfzig internationale Patienten in das Eliava-Institut, um sich behandeln zu lassen. Für sie ist das oft die letzte Rettung, bevor sie an einer Infektion mit multiresistenten Bakterien sterben, weil kein Antibiotikum mehr wirkt.

Massenhafter, oft ungezielter und großflächiger Einsatz von Antibiotika hat zu einem rasanten Anstieg der Resistenzen geführt. Nach einer aktuellen Großstudie gab es allein 2019 in zweihundert untersuchten Ländern fast 1,3 Millionen Tote durch multiresistente Keime. Dazu kommt, dass Big Pharma weitgehend aus der Entwicklung neuer Antibiotika ausgestiegen ist. Bis zu zwei Milliarden Euro kostet eine Neuentwicklung – und dann sollen die neu entwickelten Substanzen

möglichst als Reserve zurückgehalten werden, um neue Resistenzen zu vermeiden. Damit ist kein Geld zu verdienen. Und darum geht es den Firmen ja schließlich im Kern.

Da wir gerade beim Geld sind: Eine Behandlung im Eliava-Institut kostet etwa 4.000 Euro plus Flug, Hotel und Verpflegung. Die Erfolgsaussichten: um die 85 Prozent, je nach Art, Fortschritt und Komplexität der Infektion. Dabei muss es den Institutsleuten zunächst einmal gelingen, multiresistente Bakterien im Körper der Patienten zu identifizieren und sie dann zu kultivieren. Passende Phagen müssen daraufhin in der Bibliothek gefunden oder zur Not eben „gejagt“ und vermehrt werden.

Nebenwirkungen der Phagentherapie sind keine bekannt. Und: Die Phagen passen sich koevolutionär etwaigen Resistenzen der Wirtszellen an. Man muss den Resistenzen also nicht ständig hinterherlaufen.

Warum gibt's die Phagentherapie nicht bei uns? Weil die Bürokratie nicht kann und die Industrie nicht will. Bei den Arzneimittelbehörden müsste man für jede Phagenart einzeln eine Zulassung beantragen, mit allem Drum und Dran. Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien, statistisch abgesichert, Phase-2, Phase-3, \$\$\$\$. Big Pharma hat kein Interesse, auch weil man Phagen nicht patentieren lassen kann. Trotzdem wird auch hierzulande daran geforscht, und es werden Phagen hin und wieder verschrieben. Als Ultima Ratio für den Patienten. Manchmal.

Und was war nun mit dem erschossenen Institutsgründer? Dem Freund von Félix d'Hérelle, dem Mitentdecker der Phagen? Er wurde 1937 gemeinsam mit seiner Frau auf Befehl des berühmten sowjetischen Geheimdienstleiters Lawrenti Beria verhaftet und kurzerhand erschossen. Seine Tochter wurde in ein Konzentrationslager gesteckt. Es ging ihnen damit wie Millionen anderer Sowjetbürger, die der stalinistischen Diktatur vermeintlich im Wege standen. Die Begründungen waren ebenso vielfältig wie an den Haaren herbeigezogen. Georgi Eliava wurde einfach aus dem Weg geräumt. Eine Tradition, die auch der aktuelle russische Herrscher gerne pflegt.



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Darm-Blumen“ / Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert: Inkubiert / Namensgebung in der Biologie – Die Freuden der Täufer
- 12 Frisch gepreist: Ernst-Schering-Preis / Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille / Mendel-Sondermedaille

HINTERGRUND



- 14 Bunte Bilder aus den Zellen – Nebenwirkungs-Screening von Wirkstoff-Kandidaten
- 16 Gesundheitswesen und Forschung: Datensätze sind Datensätze
- 24 Im Corona-Gespräch: Daniel Vilser über Long-COVID bei Kindern und das Fehlen zuverlässiger Biomarker
- 28 Essay von Diethard Tautz: Das Pneu-Syndrom der Forschungs-Bürokratie

SERIEN

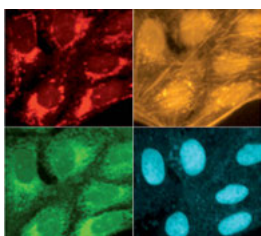


- 30 Wissenschaftsnarr (50): Der Tag, an dem der Journal-Impact-Faktor starb
- 32 Erlebnisse einer TA (156): Verzettelt
- 53 Wirkstoff des Monats (28): SP1-77
- 68 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (6): Einstiegsjobs mit Potenzial

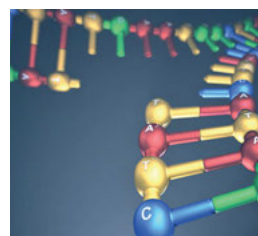
JOURNAL-CLUB



- 33 Journal-Club kompakt
- 34 Stammzellforschung in München: Totipotent durch Schneckentempo
- 36 Artenreiche Ökosysteme in Graz: Don't bust the Crust!
- 40 Geschlechtliche Fortpflanzung in Basel: Wie viel männlich oder weiblich darf's denn sein?
- 42 Stichwort des Monats: Selenoproteine und Selenosom
- 43 Schöne Biologie: Richtungswechsel



„Ein Bild sagt mehr als Tausend Worte“. Das gilt auch für den Cell-Painting-Assay, der die biologische Wirksamkeit von Wirkstoff-Kandidaten bereits vor Testung in Maus und Mensch durch morphologische, bildgebende Verfahren anzeigt. Seite 14



Je langsamer, desto totipotenter – Die Geschwindigkeit der Replikation steuert die Totipotenz von Zellen des Mausembryos, wie Forschende vom Helmholtz Zentrum München herausfanden. Ab Seite 34

” Unser Titelthema: Wirkstoff- und Gen-Delivery-Systeme

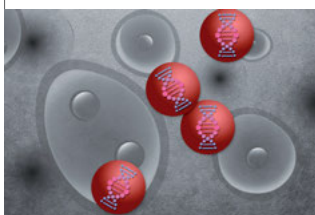
Wie zuverlässige Spediteure sollen auch Transport-Vehikel für Therapeutika und Nukleinsäuren ihre Fracht rechtzeitig und wohlbehalten an ihrem Bestimmungsort in der Zelle abliefern. Welche Probleme dabei größer sind als der Eintritt in die Zelle, lesen Sie ab **Seite 60**.

WIRTSCHAFT



- 44 Wirtschafts-News
- 46 Krebs im Fadenkreuz: Das Beispiel dreier Biotech-Start-ups mit unterschiedlichen Therapieansätzen
- 50 Firmenporträt: Smartbox (München)
- 54 Produktübersicht: RNA/DNA-Extraktions-Automaten
- 59 Neue Produkte

METHODEN



- 60 Methoden-Special: Neue Wirkstoff- und Gen-Delivery-Systeme
- 64 Neulich an der Bench: mostly natural Sequencing-by-Synthesis (mnSBS)

BUCH ET AL.



- 66 Eine gar nicht schlüpfrige Hommage an den Schleim *Das Buch vom Schleim* von Susanne Wedlich
- 67 Die Tropen kommen *Tropenmedizin – Infektionskrankheiten* von Christian G. Meyer

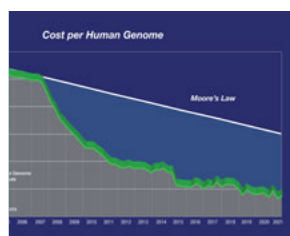
SONSTIGES



- 43 Impressum
- 53 Preisrätsel: Der Körperchen-Nominierte
- 78 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag

SERVICE

- 70 Kongresse
- 72 Fortbildungen
- 75 Stellenmarkt



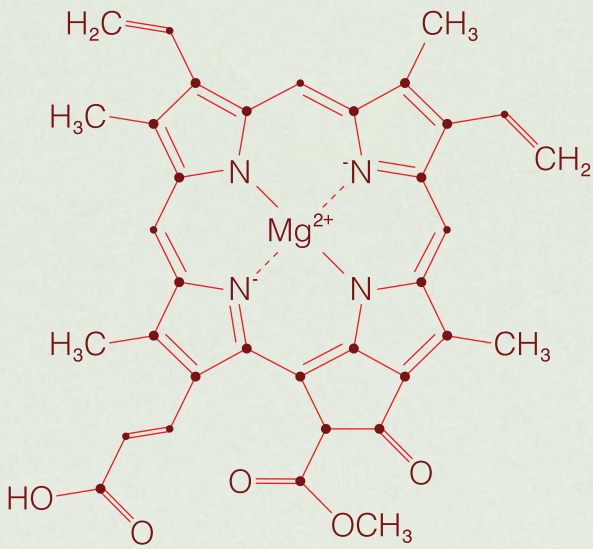
Seit 2015 sinken die Sequenzierkosten nur noch langsam und liegen derzeit knapp unter 1.000 Dollar pro humanem Genom. Mit der neuen Technik des US-Start-ups Ultima Genomics soll die Sequenzierung nur noch 100 Dollar kosten – das Rad neu erfinden musste die Firma dafür aber nicht. **Seite 64**

 www.facebook.de/laborjournal

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

www.laborjournal.de

Growing ideas for science



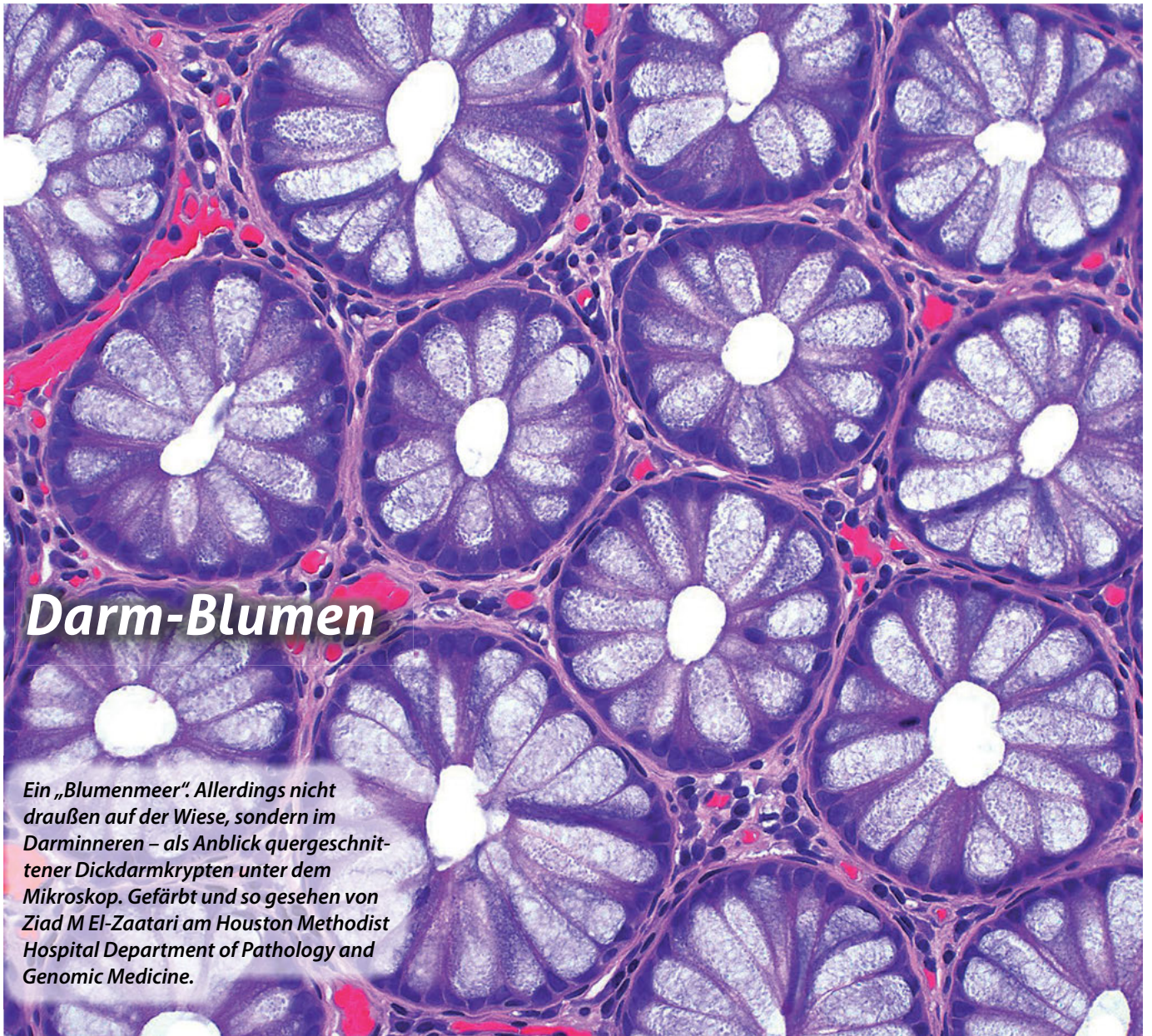
Ihre besten Ideen dürfen nicht warten. Wir beliefern Ihr Labor innerhalb 24 Stunden und sorgen so zuverlässig für Ihre **Entfaltung**. — #growwithus

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.de

ROTH[®]
CARL





Darm-Blumen

Ein „Blumenmeer“. Allerdings nicht draußen auf der Wiese, sondern im Darminneren – als Anblick quergeschnittener Dickdarmkrypten unter dem Mikroskop. Gefärbt und so gesehen von Ziad M El-Zaatari am Houston Methodist Hospital Department of Pathology and Genomic Medicine.

Forscher Ernst

von Rafael Florés



FlexAble

Antibody Labeling Kits

Die einfachste Methode, um Fluorochrome, Enzyme und Moleküle zu konjugieren.
Validiert für Immunofluoreszenz, Western Blot und Durchflusszytometrie.

Any antibody. Any color. Any time.

- ✓ Funktioniert mit Antikörpern aller Hersteller
- ✓ Kompatibel mit jeder Antikörperkonzentration & allen Puffern
- ✓ Einfaches & schnelles Protokoll in zwei Schritten
- ✓ Markiere 0.5 µg ohne Pufferaustausch
- ✓ Markiere bis zu 50 verschiedene Antikörper mit einem Kit
- ✓ Keine zusätzlichen Geräte nötig

FlexAble Antibody Labeling Kits für
Kaninchen IgG und Maus IgG1

CoraLite® 488

CoraLite Plus 550

CoraLite Plus 650

CoraLite Plus 750



Entdecke FlexAble

Proteintech Antikörper und Produkte garantieren verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse: Weltweit +160.000 Zitationen in wissenschaftlichen Publikationen.

Inkubiert

Gerade in diesen Corona-Zeiten wurde sie als Heilmittel beschworen: die Wissenschaftskommunikation. Man müsse den Leuten die wissenschaftlichen Fakten und Zusammenhänge nur besser erklären, dann würden sie mit der Zeit schon immun werden gegen all die pseudo-informierten Querschüsse von anderer Seite. So, salopp gesagt, das Konzept.

Die ketzerische Frage allerdings lautet: Hat das jemals funktioniert? Erst kürzlich hatte der Wissenschaftspublizist Ernst-Peter Fischer dazu eine klare Meinung bei uns: „Ach du meine Güte! Das versucht man mit der Initiative ‚Public Understanding of Science‘ seit mehr als zwanzig Jahren – und ist dabei kläglich gescheitert.“

Wir geben zu: Wir sehen es ähnlich! Die Crux ist doch: Selbst wenn man Infektionspathologie oder Impfeffekte so eindringlich wie möglich erklärt, erreicht man damit fast ausschließlich nur diejenigen, die mit der Wissenschaft sowieso im Reinen sind. Die ihr großteils auch vertrauen, wenn sie nicht alle Einzelheiten und Zusammenhänge verstehen. Womit das Ganze in aller Regel kaum mehr darstellt als ein „Preaching to the Converted“ – wie der Engländer sagt.

Und der Rest? Hier kam schon unser „Wissenschaftsnarr“ Ulrich Dirnagl vor drei Jahren in einem seiner Beiträge nach langer Analyse zu dem Schluss: „Wissenschaftsskeptiker werden nicht durch mehr ‚Wissenschaft‘ bekehrt.“

Es geht also um Vertrauen in die Wissenschaft an sich. Und zwar auf die gleiche Weise, wie unter den Wissenschaftlern selbst. Schließlich vertrauen auch Virologen den Schlussfolgerungen der Klimaforcher, ohne deren Modellierungen verstehen zu müssen.

Damit indes – und jetzt zur guten Nachricht! – steht es selbst im dritten Corona-Jahr offenbar gar nicht schlecht. Laut dem jüngsten Wissenschaftsbarometer wünschen sich knapp 70 Prozent unserer Bevölkerung, dass politische Entscheidungen auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen sollten. Und mehr noch: Ganze drei Viertel fordern, dass die Wissenschaft stärker öffentlich Stellung beziehen sollte, wenn politische Entscheidungen deren Erkenntnisse nicht berücksichtigen.

Das klingt doch nach einem klaren Vertrauensvorschuss. Allerdings auch nach dem Wunsch, sich mehr in die Politik einzumischen.

Ralf Neumann

Fokussiert

Namensgebung in der Biologie

Die Freuden der Täufer

Zu den schönen Dingen in der Bioforschung gehört sicherlich, dass man viele Namen vergeben darf. Also weniger, dass Biologen viele Namen vergeben dürfen, sondern vielmehr, welche Namen sie bisweilen wählen. Wobei man natürlich relativieren muss, dass die Originalität, die manche Forscherinnen und Forscher hierbei entfalten, eine ganz andere Art der Freude auslöst als eine überraschende Forschungserkenntnis. Aber immerhin ...

Erst kürzlich gab sich beispielsweise der Frankfurter Senckenberg-Arachnologe Peter Jäger sehr ausgiebig dieser Freude hin – und outete sich dabei endgültig als großer Fan des britischen Rockmusikers David Bowie. Hatte er bereits 2008 eine von ihm erstbeschriebene südostasiatische Riesenkrabbspinne auf den Namen *Heteropoda davidbowie* getauft, fügte er der Spinnenkunde jetzt gar eine ganze Gattung aus der Familie der Kammspinnen neu hinzu – und nannte sie schlichtweg *Bowie* gen. nov. Zusätzlich zu einigen „Quereinstei-

einen subversiven Schwenk. Als beispielsweise die US-Entomologen Quentin Wheeler und Kelly Miller 2005 insgesamt 65 Unterarten von Schleimpilz-fressenden Schwammkugelkäfern neu beschrieben, benannten sie drei davon nach dem damaligen US-Präsidenten Bush, dessen Vizepräsidenten Cheney sowie dem Verteidigungsminister Rumsfeld (*Bull. Am. Mus. Nat. Hist.* 291: 1-95). Seitdem sind die drei verewigt in *Agathidium bushi*, *cheneyi* und *rumsfeldi* – allesamt Käfer, die ihren Tag damit verbringen, in faulem Schlick herumzugraben. Ein Schelm, wer Böses dabei denkt.

Dass man Spezies nach Prominenten aus Politik, Sport oder Showbusiness benennt, ist freilich nicht neu. Nelson Mandela beispielsweise ist zugleich Namenspatron einer marinen Nacktschnecke und einer parasitierenden Wespenart. Oder etwa folgende Organismen, bei denen ebenfalls unschwer zu erkennen ist, wer bei der Namensgebung Pate stand:

die Langbeinfliege *Campsicnemi* *charliechaplini*, die Zikaden *Baeturia laureli* und *Baeturia hardyi*, die Spinne *Draculoides bramstokeri*, die Wespe *Mozartella beethoveni* – oder die hawaiianischen Riesenpinnenarten *Orsonwelles othello*, *macbeth*, *falstafficus* und *ambersonorum* – jeweils benannt nach berühmten Rollen des Schauspielers.

Aber nicht nur Organismen, auch manche Gene erhalten prominente Namenspaten. So nannten etwa No-

belpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhart und Co. ein Zebrafisch-Gen Einstein, ein weiteres – eher augenzwinkernd – Keinstein. Und im *Volvox*-Genom springt ein mobiles DNA-Element mit dem Namen des ehemaligen US-Basketball-Sprungwunders Michael Jordan umher.

Unschwer könnte man jetzt noch über eine Reihe weiterer witziger Wortspiele bei biologischen Namensgebungen berichten. Über die Wespe *Aha ha* etwa, oder die Käfergattung *Ochisme* („Oh, kiss me!“). Den trockensten Humor brachte jedoch womöglich die österreichische Entomologin Ulrike Aspöck auf: Sie benannte die dritte, vierte und fünfte Unterart der Fliege *Agulla modesta* kurzerhand mit *adryte*, *aphyrte* und *aphynfte* – nachdem sie bereits zuvor eine Kamelhalsfliege *Raphidia noane* (= „noch eine“) getauft hatte.

Ralf Neumann



Bowie neukoeln – Spinne mit berühmtem Namenspatron. Foto: Senckenberg/Jäger

gern“, die demnach bisher fälschlich eingeordnet waren, identifizierte Jäger 54 neue Vertreter dieser zwischen dem Himalaya und Nordaustralien heimischen Gattung. Diesen gab er durchweg Namen, die an Hits, Alben oder Charaktere des Musikers erinnern – wie etwa *Bowie ziggystardust*, *Bowie majortom*, *Bowie heroes*, *Bowie fashion*, *Bowie scarymonsters* oder *Bowie blackstar* (*Zootaxa* 5170 (1): 1–200).

Warum er sich ausgerechnet diese Freude gönnte? Dazu erklärt Jäger: „Ich wollte anlässlich des 75. Geburtstags Bowies an diesen unvergleichbaren und viel zu früh verstorbenen Künstler erinnern, aber vor allem zählt für mich hier der Naturschutzgedanke: Wir schützen nur, was wir kennen – und ein attraktiver Name bleibt eher in der Erinnerung!“

In anderen Fällen nahm die Freude der Namensgebung hingegen durchaus auch mal

END OF YEAR PROMO 2022

BUY 2 AND GET 3 MIX & MATCH



Valid: 10.10.2022 until 10.12.2022



GET 1 FREE
NOW!

Please cite sales agreement

EOY22

to receive your discount



This offer is valid in Germany and Switzerland for orders placed from October 10th to December 10th, 2022. From the predefined list of products, this offer is redeemed by adding any combination of 3 items to your order, the lowest priced item is free from the predefined list. Cannot be combined with any other discount. Offer applies to list price in effect at the time order is received. Not for resellers.

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

Geld kompakt

» Unter Federführung der **Charité – Universitätsmedizin Berlin** wird in den kommenden drei Jahren ein Verbundprojekt der Rolle des Arylhydrocarbon-Rezeptors bei Ernährungs-modulierten **chronischen Entzündungen** nachgehen. Den Verbund aus sechs Projektpartnern mit Namen **TARget (Targeting AhR-dependent Inflammation for Organ Protection)** wird das **Experimental and Clinical Research Center (ECRC)**, ein gemeinsames klinisches Forschungszentrum der Charité und des **Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin**, leiten. Das **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)** fördert ihn mit rund drei Millionen Euro.

» **Hornhaut-Eintrübungen** sind die zweithäufigste Erblindungsursache weltweit. In der Regel kommt es dabei infolge von Entzündungen zu einer Einsprossung von Blut- oder Lymphgefäßen. Dadurch sinkt die Transparenz und der Patient braucht gegebenenfalls eine Hornhauttransplantation. Allerdings kann es hierbei zur Abstoßung des Transplantats kommen, wofür es bislang keine Therapie oder Prävention gibt. Ein neuer Ansatz ist die Modulation des Immunsystems der Hornhaut mittels UV-Licht. Um dieses Konzept der „lymphangioregressiven Präkonditionierung“ in die Patientenversorgung zu überführen, unterstützt das **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)** eine neue multizentrische, prospektive und randomisierte Pilotstudie über fünf Jahre mit insgesamt drei Millionen Euro. Koordiniert wird sie vom **Zentrum für Augenheilkunde** sowie dem **Zentrum für Klinische Studien an der Uniklinik Köln**.

» Mit Long- und Post-COVID sind Langzeitfolgen nach Infektionen ins Rampenlicht gerückt, die der Symptomatik bei **Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischer Fatigue Syndrome (ME/CFS)** entsprechen. Das **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)** fördert hierzu über die kommenden drei Jahre einen Forschungsverbund unter Leitung der **Charité – Universitätsmedizin Berlin** mit rund zwei Millionen Euro. In dessen Fokus: Die molekularen Hintergründe der komplexen neuroimmunologischen Erkrankung. -RN-

Frisch gepreist

Ernst-Schering-Preis 2022

Mit KI den Spieß umgedreht

Die Schering-Stiftung verlieh ihren gleichnamigen und mit 50.000 Euro dotierten Preis in diesem Jahr an **Gisbert Schneider**, Professor für Computer-Assisted Drug Design am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der ETH Zürich sowie Direktor des Singapore-ETH Centre. Der „gelernte“ Biochemiker und Bioinformatiker, der zwischenzeitlich auch bei Roche Pharma aktiv war, gilt als Pionier des zielgerichteten Wirkstoffdesigns mithilfe maschineller Lernmethoden. Mit seinem Team trieb er die Anwendung künstlicher Intelligenz (KI) so weit voran, dass damit zuverlässige Vorhersagen über die Wirksamkeit potenzieller Arzneistoff-Kandidaten möglich wurden.

Insbesondere setzen Schneider *et al.* ihre Algorithmen ein, um das Design hypothetischer Molekül-Kandidaten nach der Synthese und biochemischen Tests durch Feedback kontinuierlich weiter zu verbessern. Dabei haben Schneider und Co. den Spieß gewissermaßen umgedreht: Während andere bislang auf der Suche nach neuen Wirkstoffen um-



Gisbert Schneider

Foto: Daniel Winkler / ETH Zürich

fangreiche Naturstoffsammlungen durchforsten, fahndet sein Team mithilfe des Computers nach möglichen Zielmolekülen von Naturstoffen, um pharmakologisch relevante Wirkstoff-Zielprotein-Paare zu identifizieren.

Dies gelang den Zürchern beispielsweise zuletzt mit **Marinopyrrol A** – einem bakteriellen Molekül, das sowohl antibiotisch wirkt wie auch Entzündungen und sogar Tumorstoffwachstum eindämmen kann. Mit ihrem Algorithmus identifizierten Schneider und Co. zunächst acht Rezeptoren

und Enzyme, über die das bakterielle Molekül seine Wirkungen entfalten kann. Im nächsten Schritt designten sie via Machine Learning hunderte virtuelle Moleküle, die potenziell analog wirken könnten. Die vier besten Kandidaten synthetisierte Schneiders Team daraufhin – und tatsächlich wirkten diese auf sieben der acht Zielproteine in vergleichbarer Weise wie **Marinopyrrol A**. Der entscheidende Clou dabei: Die vier Moleküle sind wesentlich weniger komplex aufgebaut und deutlich leichter zu produzieren. -RN-

Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille

Alle für einen

Im September zeichnete die Deutsche Zoologische Gesellschaft (DZG) den Zell- und Entwicklungsbiologen **Thomas Bosch** von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) mit der **Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille 2022** aus. Insbesondere am Süßwasserpolypen *Hydra* studierte Bosch mit seinen Mitarbeitern die funktionellen Wechselwirkungen zwischen Wirt und dessen Mikrobiom. Aber auch über *Hydra* hinaus fand er weitere Beispiele, wie tierische Wirte mit ihren assoziierten Bakterien einen Metaorganismus formen, der sich als funktionelle Einheit zum gemeinsamen Vorteil aller Beteiligten entwickelt – und demnach auch als solcher evolviert.

Die **Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille** ist mit 10.000 Euro dotiert. -RN-

Mendel-Sondermedaille

Noble Premiere

Bereits im Juli wurde die Entwicklungsgenetikerin und Nobelpreisträgerin **Christiane Nüsslein-Volhard** mit der **Mendel-Sondermedaille** der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina geehrt. Die ehemalige Direktorin des Tübinger Max-Planck-Instituts für Entwicklungsbiologie, das Anfang dieses Jahres in Max-Planck-Institut für Biologie umbenannt wurde, steht damit für eine Premiere: Ihre Pionierarbeiten zur *Drosophila*-Embryonalentwicklung sowie zur Entwicklung und Genetik des Zebrafischs waren der Akademie erstmals die Verleihung der Sondermedaille wert. Bisher hatte sie seit 1965 lediglich die „normale“ Mendel-Medaille verliehen, zuletzt im vorigen Jahr an den Humangenetiker **Stefan Mundlos**. -RN-



**FLEXIBEL.
KOMPAKT.
UNKOMPLIZIERT.**

VANTastar®

Entwickelt, um Ihnen die Assay-Optimierung zu erleichtern: Unser neuester Microplate Reader liefert bestmögliche Datenqualität und Flexibilität - ganz ohne zusätzliche Anpassungen.

- Optimale Messeinstellungen durch die EDR-Technologie
- Maximale Leistung und Flexibilität dank LVF Monochromatoren™
- Automatische Crosstalk-Reduktion für beste Lumineszenz-Daten
- Blitzschnelle Absorptionsspektren
- Budgetfreundlicher und kompakter Allrounder
- Zuverlässigkeit - Made in Germany

www.bmglabtech.com

**BMG LABTECH**
The Microplate Reader Company

NEBENWIRKUNGS-SCREENING VON WIRKSTOFF-KANDIDATEN

Angemalte Zellkompartimente

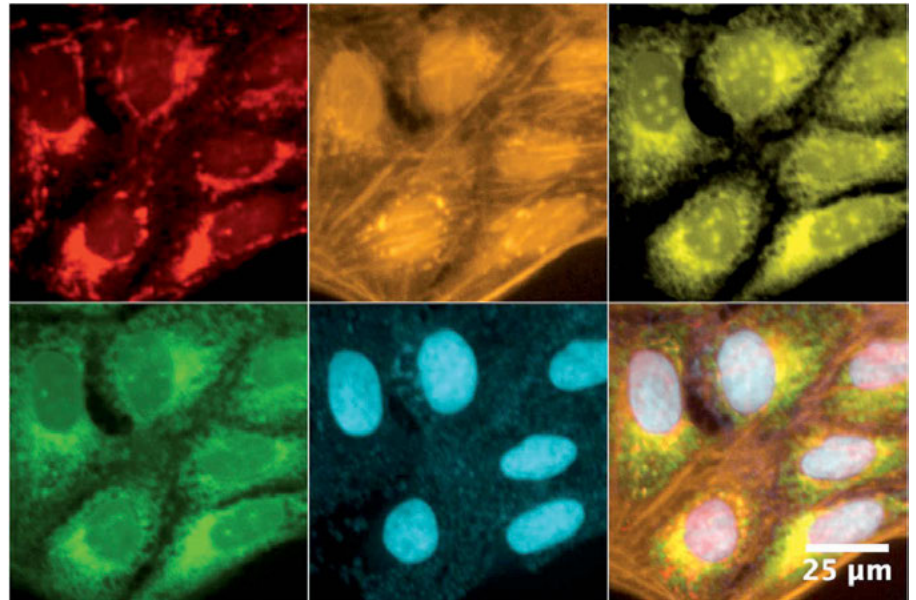
„Ein Bild sagt mehr als tausend Worte“. Das gilt auch für den Cell-Painting-Assay, der die biologische Wirksamkeit von Prüfsubstanzen durch morphologische, bildgebende Verfahren anzeigt.

Die Entwicklung neuer pharmazeutischer Therapeutika ist ein riskantes Geschäft. Neunzig Prozent aller potenzieller Wirkstoffe fallen durch, hauptsächlich wegen fehlender Wirksamkeit, gefolgt von zu hoher Toxizität.

Aus ökonomischer wie medizinischer Sicht sollte man daher schon in einem frühen Stadium der pharmakologischen Entwicklung testen, welche Wirkung eine Substanz auf das zelluläre Geschehen hat – und zwar im Hochdurchsatz mit vergleichsweise geringem finanziellem und personellem Aufwand. „Wir haben hier eine MPG-eigene Screening Facility, das Compound Management and Screening Center, kurz COMAS, in der wir neue Substanzen, die auf der Basis naturstofflicher Grundgerüste synthetisiert wurden, auf ihre biologische Aktivität prüfen. Deshalb suchten wir nach einem Verfahren, mit dem sich die zelluläre Wirkung einer Substanz möglichst umfassend untersuchen lässt, sodass wir Informationen über ihre Wirkweise gewinnen sowie potenziell schädliche Substanzen möglichst früh aussortieren können“, berichtet Slava Ziegler. Sie leitet am Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund eine Projektgruppe in der Abteilung Chemische Biologie.

Tatsächlich gab es mit dem Cell-Painting-Assay (CPA), der am Broad Institute im US-amerikanischen Cambridge entwickelt worden war, bereits eine entsprechende Technik (*Nat. Protoc.* 11: 1757-74). Der Clou des CPA ist die gleichzeitige Markierung verschiedener Zellkompartimente, die die bildgestützte, automatisierte Analyse des Zell-Phänotyps ermöglicht. Die gewählten Farbstoffe sollten sich jedoch spektral nicht ins Gehege kommen. Laut Protokoll färbt man Zellkerne mit Hoechst 33342 blau, das endoplasmatische Retikulum (ER) mit Concanavalin A grün, die RNA der Nukleoli mit SYTO14 gelb und Mitochondrien mit MitoTracker rot. Den Golgiapparat markiert man mit Weizenkeim-Agglutinin und Aktin mit Phalloidin. Die beiden letztgenannten Farbstoffe fluoreszieren zwar bei sehr ähnlichen Wellenlängen orange, doch kann man sie aufgrund ihrer Bindung an sehr unterschiedliche Zellstrukturen leicht auseinanderhalten. Auf diese Weise lässt sich die Fluoreszenz der eingesetzten Farbstoffe auf fünf Kanäle gleichzeitig auslesen.

„Das klang auf dem Papier sehr verlockend und recht einfach“, sagt Ziegler. „Auf



Mit fünf verschiedenen Farben kolorierte U2OS-Zellen. Im sechsten Bild (u.r.) ist eine Montage der einzelnen Farbkanäle zu sehen.
Foto: Gruppe Carpenter

384-Loch-Platten kann man damit über 1.000 Parameter auswerten und erreicht einen höheren Durchsatz als mit anderen Profilierungsmethoden wie Transkriptomik oder Proteomik.“

Dennoch dauerte es in Dortmund länger, bis der Cell-Painting-Assay reibungslos lief. Der Knackpunkt war die morphometrische Analyse, also die automatisierte Bildauswertung. Der Einfluss einer Substanz ist nur in seltenen Fällen so gravierend und eindeutig, dass man ihre Effekte schon mit bloßem Auge erkennen kann. In der Regel benötigt man eine Software, um in den dicht gepackten Zellen, in denen sich die bunten Markierungen überlagern, Veränderungen zu identifizieren. „Die Software ‚Cell Profiler‘, die am Broad Institute entwickelt wurde, sieht weit mehr als das Auge allein“, so Ziegler.

Nachdem der CPA einwandfrei funktioniert, testeten die Forschenden mit ihm zunächst Referenzsubstanzen, von denen sie wussten, was sie in der Zelle anstellen, woran sie binden und welche Signalwege sie beeinflussen. Darauf aufbauend überprüften sie die Wirkung neuer, noch nie getesteter (nicht annotierter) Substanzen – etwa auf Tubulin. „Es gibt zwar *In-vitro*-Tubulin-Tests, doch sie spiegeln aus verschiedenen Gründen nicht immer die zelluläre Realität wider“, erklärt Ziegler. Im CPA produzierten die Referenzsubstanzen Nocodazol,

Vincristin und Vinblastin, die bekanntermaßen an Tubulin binden und damit die Zellteilung beeinträchtigen, reproduzierbar sehr ähnliche CPA-Fingerprints. Mit diesen verglichen die Forschenden die CPA-Profile ihrer Substanzbibliothek (*Cell Chem. Biol.* 29, 1-12). Moleküle verschiedenster Strukturen erzeugten Tubulin-spezifische Fingerprints, etwa Benzimidazol-Derivate. Dass diese heterozyklischen, aus je einem Benzol- und Imidazolring bestehenden Aromaten mit Tubulin interagieren, ist bekannt und wurde im CPA bestätigt. Auch der Naturstoff Rotenon lieferte den für Tubulin-interagierende Substanzen typischen Phänotyp. Eigentlich ist Rotenon ein Inhibitor des mitochondrialen Komplexes I und dadurch der Atmungskette; allerdings verhindert der Naturstoff auch die Entstehung von Mikrotubuli. So lässt sich der CPA-Phänotyp erklären.

Die Forschenden fanden Nocodazol-typische Phänotypen aber auch mit Substanzen, von denen bisher nicht bekannt war, dass sie Tubulin beeinflussen würden. Dazu gehörten auch verschiedene Proteinkinase-Inhibitoren. „Der biologisch-pharmakologischen Grundlage dieses Effekts kann man nun auf den Grund gehen“, so Ziegler. In der Bibliothek von COMAS fanden die Forschenden fünfzehn Verbindungen, die ähnliche phänotypische Profile wie Nocodazol zeigten. Alle inhibieren *in vitro*

die Tubulin-Polymerisation sowie das Wachstum der Kontroll-Zelllinie U2OS.

Dieses Analyse-Prinzip lässt sich generalisieren: Bilden sich in Gegenwart völlig unterschiedlicher Substanzen ähnliche phänotypische Profile aus, kann man davon ausgehen, dass die Moleküle dieselbe biologische Aktivität beeinflussen oder sogar dasselbe Ziel beziehungsweise denselben Signalweg modulieren. Daher landen sie im selben Cluster – auch wenn sie strukturell völlig unterschiedlich sind (*Chembiochem* 21: 1-12). Hierdurch gelangte Rotenon in den Cluster für Tubulin-bindende Moleküle. Auch Inhibitoren der Kinasen mTOR, AKT und PI3K fanden sich in einem gemeinsamen Cluster wieder. Obwohl sie unterschiedliche Zielmoleküle ansteuern, aber im selben Signalweg aktiv sind, erzeugen sie sehr ähnliche phänotypische Profile.

„Wenn Veränderungen immer eindeutig denselben Zellbestandteilen zuzuordnen sind, wie bei den Tubulin-Experimenten, ist die Bildauswertung bei der Prüfung unbekannter Substanzen eher einfach“, berichtet Ziegler. „Schwierig wird es, wenn eine neue Verbindung ein bis dahin noch nicht beobachtetes Profil zeigt und man auch kein Target dieser Verbindung kennt.“

Genau das passierte, als die Forschenden vier Substanzen untersuchten, die auf der Basis eines Indolochinolizin-Grundgerüsts synthetisiert worden waren. Naturstoffe dieser Bauart zeigen vielerlei biologische Aktivität. Aber nur eine Verbindung lieferte einen Fingerprint, der den Profilen vieler anderer annotierter Verbindungen ähnlich war. „Trotzdem konnten wir dieser Substanz keine Aktivität zuordnen, da alle ähnlichen Referenzverbindungen sehr unterschiedliche annotierte Wirkweisen hatten“, erklärt die Wirkstoff-Forscherin.

Ihr Team führte daher ein Proteom-Profilung durch. Dabei stellte sich heraus, dass das besagte Molekül in die Cholesterin-Verstoffwechslung eingreift – ebenso wie 26 weitere Verbindungen. „Elf Prozent der von uns getesteten Referenzverbindungen zeigten dieses Profil, das waren 449 von insgesamt 3.951 im CPA getesteten Referenzsubstanzen“, so Ziegler. „Das hatten wir nicht erwartet.“

Der Effekt tritt häufig über Umwege auf, die zu Lysosomen führen. Die meisten Moleküle mit dem beobachteten morphologischen Profil erhöhen nämlich den pH-Wert in diesen Organellen – und das stört den Cholesterin-Metabolismus. „Über dieses morphologische Profil kann man den Einfluss von Sub-

stanzen auf die Cholesterin-Synthese nachweisen und erklären, was meist nichts mit ihrer annotierten Wirkweise zu tun hat“, freut sich Ziegler.

Die ergebnisoffene, morphologische, bildbasierte Bestimmung der biologischen Aktivität einer Prüfsubstanz im Hochdurchsatz erfüllt die technischen Vorgaben, die die US-Behörde Environmental Protection Agency für toxikologische Prüfungen vorschlägt. Die CPA-Entwickler um Anne Carpenter vom Broad Institute gehen deshalb davon aus, dass sich die Technik rasch weiterentwickelt (*Nat. Rev. Drug. Disc.* 20: 145-59).

Sie machten sich auch gleich an die Arbeit und starteten JUMP-CP (Joint Undertaking in Morphological Profiling with Cell Painting), an dem auch das MPI in Dortmund beteiligt war. Die Zielvorgabe lautet: Generiere einen Datensatz, der die Information aus einer Milliarde Zellen unter dem Einfluss von 140.000 Substanzen widerspiegelt.

Das wird spannend, denn mit dem Assay lassen sich nicht nur mögliche Nebenwirkungen vorhersagen, sondern auch (neue) Funktionen von Proteinen aufdecken und modulieren.

Karin Hollricher



Professionell gekühlt. Präzise und sicher.

Der Schutz hochsensibler Substanzen und hat im Gesundheitswesen oberste Priorität. Unsere professionellen Kühl- und Gefriergeräte und digitale Überwachungslösung SmartMonitoring sind speziell für diese hohen Anforderungen entwickelt. Entdecken Sie maximal sichere Kühllösungen auf home.liebherr.com/ScientificHealthcare

LIEBHERR

Kühlen und Gefrieren

GESUNDHEITSWESEN UND FORSCHUNG:

Datensätze sind Datenschätze!

„Die Daten sind vorhanden, doch niemand kann sie nutzen“ – so könnte man überspitzt das Zusammenspiel zwischen Gesundheitswesen und Forschung zusammenfassen. Aber es gibt positive Entwicklungen.

Am 16. September 2022 stimmte der Bundesrat dem neuen Infektionsschutzgesetz mit aktualisierten Corona-Regeln für den Herbst zu. Im *ZDF heute-journal* war es nur eine Randnotiz im Beitrag: „Eigentlich sollten Krankenhäuser künftig Daten an Gesundheitsämter übermitteln. ‚Nicht umsetzbar‘, heißt es jetzt von den Kliniken.“

Doch sollte Deutschland als eines der fortschrittlichsten Industrieländer eigentlich hinnehmen, dass es in den 20er-Jahren des 21. Jahrhunderts nicht möglich ist, automatisiert und regelmäßig ein paar simple Zahlen von A nach B zu schicken? Ausgerechnet während einer Pandemie, in der es um Leben und Tod gehen kann, scheitert der Austausch medizinischer Daten zwischen gesundheitsrelevanten Einrichtungen. All das zieht sich als roter Faden durch die Corona-Zeit, denn immer wieder aufs Neue berichten uns Expertinnen und Experten aus unterschiedlichen Disziplinen in den *Laborjournal*-Interviews, was wir alles wissen könnten.

„Die Daten sind vorhanden“, betonte Immunologe Andreas Bergthaler im Mai 2022 in einem unserer Corona-Gespräche (*LJ* 6/2022, ab Seite 17). Man müsse diese Daten nur zusammenbringen! Bergthaler, tätig an der Medizinischen Universität Wien, blickt vor allem aus österreichischer Perspektive auf die Herausforderung mit dem Umgang mit Daten. Doch das Allermeiste wird auch der deutschen Leserin bekannt vorkommen.

Zwischen Notizzetteln und Faxgerät

Gehen wir von hier aus ein gutes Jahr zurück, als wir im *Laborjournal* gemeinsam mit sechs Köpfen der Corona-Front eine Bestandsaufnahme zu einem Jahr Pandemie wagten (*LJ* 4/2021, ab Seite 16). Deutschland war demnach in Sachen Grundlagenforschung gut aufgestellt. Schlecht hingegen lief es überall dort, wo Daten im ärztlichen und klinischen Alltag anfielen oder Behörden und Ämter involviert

waren. Zu lesen war dort von überarbeitetem Personal in Gesundheitsämtern, die 2020 mit handschriftlichen Notizen kämpften und gar nicht dazu kamen, all die gesammelten Daten aufzubereiten und für eine Auswertung zusammenzuführen. Faktisch hatten wir nach einem Jahr mit SARS-CoV-2 keine Ahnung, wo sich die Menschen in Deutschland mit dem Virus ansteckten – und mussten die Wissenslücken durch Daten aus dem Ausland füllen. Großbritannien galt als ein Musterbeispiel, mit einem zentralisierten staatlichen Gesundheitssystem, wo der National Health Service (NHS) jedem Bürger eine medizinische Versorgung garantiert. Anscheinend fließen hier die Daten auch einfacher von der Klinik zu zentralen Stellen.

Dass es auch nach mehr als zweieinhalb Jahren Pandemie für die Kliniken noch immer eine Herausforderung darstellt – nein, dass es ihnen anscheinend sogar unmöglich ist, Daten an die Gesundheitsämter zu schicken, mag einerseits nach einem schlechten Scherz klingen,

Illustr. (2): iStock / erhui1979

andererseits scheint niemand ernsthaft überrascht. Die Pandemie ist ja hoffentlich in wenigen Monaten bis Jahren durch, da lohnt es sich jetzt auch nicht mehr, die Faxgeräte einzumotten, könnte man zynisch resümieren. Fairerweise sei erwähnt: Ob die Datenübermittlungen allein an den Kliniken scheitern würden oder nicht insgesamt an einer fehlenden Infrastruktur, sei mal dahingestellt. Bei aller Härte bleibt vor allem festzuhalten: Krankenhäuser arbeiten vielerorts am Limit, und dass sich das Personal dort nicht noch zusätzliche Aufgaben aufladen will, ist mehr als verständlich.

Tatsächlich hängt am Austausch von Gesundheitsdaten aber weit mehr als nur ein optimales Pandemiemanagement. Einerseits lässt sich nämlich direkt die Versorgung einzelner Patienten verbessern, andererseits sind solche Daten für die Forschung wertvoll. Machen wir ein Gedankenexperiment: Wären die Gesundheitsdaten aller Bürger Deutschlands der Forschung zugänglich, könnte man über viele Jahre hinweg Kohorten verfolgen, die ein bestimmtes Medikament gegen eine bestimmte Krankheit einnehmen. Verschiedene Medikamente ließen sich miteinander vergleichen. Man könnte nach Mustern suchen, etwa: Wer

erkrankt an einem bestimmten Tumor? Und wegen welcher Beschwerden war diese Person zehn Jahre zuvor in Behandlung?

Disease-Management-Programme (DMP)

Natürlich darf niemand als Einzelperson aus den Datensätzen identifizierbar sein, während gleichzeitig aber für den longitudinalen Blick dennoch zuzuordnen sein muss, welche Angaben über die Zeit hinweg zu ein und derselben Person gehören. Solche Daten dürfen also nicht komplett anonymisiert sein, sondern man benötigt eine Pseudonymisierung. Eine solche Verarbeitung und Nutzung von Gesundheitsdaten ist mit dem Datenschutz vereinbar und findet auch hier in Deutschland bereits statt. Allerdings könnte wohl noch vieles verbessert werden.

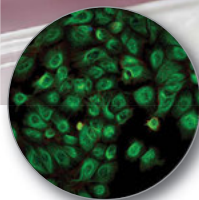
Ein Beispiel sind die Disease-Management-Programme (DMP), strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch erkrankte Menschen. DMP gibt es bislang für zehn Erkrankungen, darunter Brustkrebs, Depressionen oder Diabetes mellitus (Typ 1 und 2). Sie sollen sicherstellen, dass ein Patient nach mo-

deren evidenzbasierten Standards behandelt wird, wobei Patienten auch besondere Beratungen und Schulungen bekommen können. Zwischen Arzt und Patient werden Therapieziele vereinbart. Umgekehrt wird auch jedes DMP regelmäßig validiert. Ärzte und Patienten geben über Fragebögen Angaben zu Beschwerden, Behandlung und Medikation ab. Der behandelnde Arzt bekommt dann mitunter auch zu einzelnen Patienten ein Feedback, welche Diagnostik er noch durchführen sollte oder welche Medikation zu überdenken wäre. Auch Behandlung über Einrichtungsgrenzen hinweg soll mithilfe der DMP koordiniert und auf dem aktuellen Stand der klinischen Forschung stattfinden.

DMP sind also ein System, das der Idee nach zunächst einmal direkt den Patienten zugutekommt, aber eben auch zu jedem Patienten gesundheitsrelevante Daten erfasst. Die Teilnahme an einem DMP ist für Patienten und für Ärzte freiwillig. Träger und Anbieter der DMP sind die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland; erhoben und ausgewertet werden die Daten zu den DMP durch ebenjene Krankenkassen und die Kassenärztlichen Vereinigungen.

Kleine Säule große Power!

Transfektions-fertige Plasmid-DNA im Handumdrehen ZymoPURE™ (II) Plasmid Kits



Endotoxinfrei
Impfstoff-Qualität
($<0,025$ EU/ μ g DNA)



Anwendungsfertig
Transfektions-fertige Midi- & Maxipräps in <20 Minuten; auch für Plasmide bis 200 kb (BAC/YAC/PAC).



Hochrein
Für Anwendungen in sensitiven Primärzellen, in-vivo-Injektionen, Klonierungen, CRSPR, lentivirale Vektoren, Genmodifikationen u.v.m.

Weitere Informationen unter: www.zymoresearch.de/pages/zymopure

Im Juli dieses Jahres nun wiederholte die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) eine Forderung, die ihr laut Pressemitteilung bereits seit mehreren Jahren am Herzen liegt, aber bislang weitestgehend verhallt sei: Der Gesetzgeber möge eine Verpflichtung erlassen, die Dokumentationsdaten aus den DMP bundesweit zusammenzuführen. Speziell für Diabetes erhebt man regelmäßig etliche Blutwer-

Daraufhin kommt das Medikament auf den Markt und kann verschrieben werden. „Dann ist es wichtig zu sehen: Was passiert denn in der Realität?“, fährt Kaltheuner fort. Es könne sein, dass das Medikament gar nicht von den Ärzten verschrieben wird. Vielleicht setzen einige Patienten den Wirkstoff wieder ab. „Das kann vorkommen, wenn die Studienpopulation, mit der man ursprünglich getes-

17 KV-Bezirken ein fast identischer Datensatz vor“, freut sich Kaltheuner. Diese Datensätze könne man leicht zusammenführen, obwohl die Daten getrennt voneinander erhoben wurden. Tatsächlich existiere solch eine gesetzliche Verpflichtung bereits, sie ergebe sich aus dem fünften Sozialgesetzbuch § 137f. Dort besagt Absatz (4), dass eine regelmäßige externe Evaluation der Daten erfolgen müsse und auch zu veröffentlichten sei. Nach einer Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses sind hier auch Evaluationsergebnisse auf Bundesebene und kassenübergreifend zu aggregieren. „Leider passiert das nur auf einem Minimalniveau, um den gesetzlichen Anforderungen Genüge zu tun“, bedauert Kaltheuner. „Wir hätten gern, dass die Daten auch den öffentlichen medizinischen Forschungsinstitutionen sowie medizinischen Fachgesellschaften zur Verfügung gestellt werden können – zur weiteren intensiveren Auswertung.“

Hier sei der Gesetzgeber gefragt, findet Kaltheuner, denn auf freiwilliger Basis sei es bislang nicht gelungen, diese Daten zusammenzubringen. Nun liegen all die Behandlungsverläufe der annähernd fünf Millionen Diabetes-Patienten ja vor, und die Datensätze gehen zum Teil zurück bis in die Nullerjahre. Für epidemiologische Studien speziell zu Diabetes oder auch einer der anderen in einem DMP erfassten chronischen Erkrankungen wären diese Dokumentationen extrem wertvoll und aufschlussreich. Wir wollten wissen, was ein Forscher tun muss, um an diese Daten heranzukommen. Umgehört haben wir uns bei einigen Kassenärztlichen Vereinigungen, und die verweisen zum Teil auf die regelmäßig veröffentlichten Qualitätsberichte. Um aber selbst mit den Daten forschen zu können, so das Feedback aus mehreren Anfragen, müsste man sich direkt an die Krankenkassen wenden – obwohl die regionalen Daten ja bei der jeweiligen KV zusammenlaufen.

„Die Daten liegen auf der Straße“

Damit wird die Sache noch unübersichtlicher: Denn während die Krankenkassen für die DMP mit „nur“ 17 Kassenärztlichen Vereinigungen zusammenarbeiten, existieren in Deutschland um die einhundert unterschiedliche gesetzliche Krankenversicherungen. Eine Epidemiologin, die deutschlandweit an die Daten aus einem DMP kommen will, hätte also viele Ansprechpartner, bei denen sie anknöpfen müsste.

Auf der Habenseite steht immerhin das Fazit von Auswertungen, dass Patienten in einem DMP besser versorgt sind. Im Fall von Diabetes können sie etwa individuell erinnert



te im Rahmen eines DMP. Bei einer komplexen Erkrankung wie Diabetes, so argumentieren die Autoren in ihrer Pressemitteilung, sei es in der Praxis gar nicht möglich, für jede Fragestellung kontrollierte doppelblinde Studien durchzuführen. Doch der Blick in die Daten aller Patienten, die zu Diabetes an einem DMP teilnehmen, könnte zu wichtigen Einblicken verhelfen. Für Diabetes mellitus gibt es die DMP seit 2003, und laut DDG sind in diesen Programmen fast fünf Millionen Patienten eingeschrieben: 4,7 Millionen mit Typ-2-Diabetes und 267.000 mit Typ 1.

„Was passiert in der Realität?“

Für die Forderung setzt sich maßgeblich DDG-Mitglied Matthias Kaltheuner ein, Geschäftsführer bei winDiab (Wissenschaftliches Institut der niedergelassenen Diabetologen) in Düsseldorf und bis vergangenes Jahr niedergelassener Diabetologe in Leverkusen. Er nennt ein typisches Szenario, bei dem Behandlungsdaten wie die aus den DMP wertvolle Erkenntnisse liefern. Zunächst skizziert Kaltheuner den Weg eines Wirkstoffs bis zu seiner Zulassung. „Man macht Studien zur Wirksamkeit und stellt deutliche Vorteile fest, zum Beispiel, dass Folgeerkrankungen seltener werden.“

tet hatte, zu wenig der realen Population entsprach“, so Kaltheuner. „Sind die Menschen in unserem Land, die diese Medikamente für viel Geld bekommen, tatsächlich subjektiv oder objektiv besser dran?“


Nun seien die DMP von vornherein klug angelegt gewesen, lobt Kaltheuner, denn auch eine Datenerhebung wurde von Beginn an durchgeführt. „Das hat anfänglich zu Konflikten geführt, weil viele Ärzte das als eine ziemliche Belastung erlebt haben“, blickt Kaltheuner zurück. Damals musste man nämlich Papierbögen ausfüllen und verschicken. „Das erfolgt jetzt seit vielen Jahren elektronisch, und seitdem ist auch die Qualität viel besser geworden.“

Klingt nach einem Musterbeispiel. Doch nun kommt Kaltheuner auf den Knackpunkt zu sprechen: „Wir haben ja in Deutschland 17 KV-Bezirke“, erklärt er. KV, damit ist die jeweilige Kassenärztliche Vereinigung gemeint. Jedes Bundesland hat eine KV – abgesehen von NRW, das sich die KV Nordrhein und die KV Westfalen-Lippe untereinander aufteilen. Kaltheuner: „Die Verträge sind jeweils KV-spezifisch mit den einzelnen Krankenkassen abgeschlossen.“

Dennoch sei der eigentliche Datensatz bundeseinheitlich gestaltet. „Es liegt in allen

Last Drop® PCR-Filtertips, Low Retention

Steril – DNA frei – RNA frei – DNase frei – RNase frei

Universell passend: 96 Spitzen pro Rack, 10 x 96 Stück / Packung		
KatNr.	Volumen	Sofort lieferbar
43 LD0010	1-10 µl	 statt € 96,- Ab 1 Pkg nur € 86,40 / Pkg Ab 5 Pkg* nur € 76,80 / Pkg Ab 10 Pkg* nur € 57,60 / Pkg * Größenmix nach Wahl
43 LD0010XL	extralang 1-10 µl	
43 LD0020	2-20 µl	
43 LD0100	10-100 µl	
43 LD0200	20-200 µl	
43 LD1000	100-1000 µl	

www.suedlabor.de/LastDrop

Original Time® Tape

- Beschriftbar mit Marker, Kugelschreiber, Bleistift etc.
- Klebt auf fast allem ab -25° bis +125 °C
- Rückstandslos und leicht wieder ablösbar
- Beständig gegen Öl, Wasser und Säuren



jetzt
20%



Art.-Nr.	Länge	Breite	Preis / Rolle	Sparpreis
28 T512*	12,7 m	13 mm	€ 7,50	€ 6,00
28 T534*	12,7 m	19 mm	€ 9,00	€ 7,20
28 T501*	12,7 m	25 mm	€ 12,00	€ 9,60
28 T1260*	55 m	13 mm	€ 15,00	€ 12,00
28 T346*	55 m	19 mm	€ 18,00	€ 14,40
28 T160*	55 m	25 mm	€ 24,00	€ 19,20
28 T1126*	55 m	38 mm	€ 33,00	€ 26,40

* KatNr. bitte um Farbe 1-18 ergänzen z.B. 28 T512-05 für Rot

www.suedlabor.de/timetape

Süd-Laborbedarf GmbH

Tel: 089 / 850 65 27 – Fax: 089 / 850 76 46 – info@suedlabor.de – www.suedlabor.de

Bitte hier abtrennen!

Hi Yield® Plasmid Mini-Kit

Hohe Ausbeute – Ohne Phenol

Methode: Alkalische Lyse,
Spin Columns, ohne
Phenol-Extraction

Schnell: Reinste DNA
in weniger als 20 min

Hohe Ausbeute: Max. 30 µg 1-4 ml
Bakterienkultur ergibt 10-20 µg DNA aus high copy
Plasmid bzw. 0,5-5 µg aus low copy Plasmid



Hi Yield® PCR Clean-Up & Gel Extraction Kit

**Zwei Protokolle in einem Kit
sparen Zeit, Geld & Platz!**

Methode: Lyse mit dem chaotropen Salz
Guanidin-Thiocyanat, Spin Columns

Bindekapazität: 10 µg
Elutionsvolumen: 20-50 µg

PCR Clean-Up in < 15 min
Ausbeute max. 95%, 70bp-20kb

Gel-Extraction in < 20 min
Ausbeute max. 90%, 70bp-20kb

Art.-Nr.	Beschreibung	statt	Sparpreis
30 HYPD100	Plasmid Mini Kit, für 1-5 ml Bakterienkultur, 100 Proben	€ 84,-	€ 69,-
30 HYPD300	Plasmid Mini Kit, für 1-5 ml Bakterienkultur, 300 Proben	€ 214,-	€ 189,-
30 HYDF100	PCR-Gel Clean Up & Gel Extraction Kit, 100 Proben	€ 84,-	€ 69,-
30 HYDF300	PCR-Gel Clean Up & Gel Extraction Kit, 300 Proben	€ 214,-	€ 189,-

www.suedlabor.de/hiyield

SL-Pette® XE-2

Robust – Zuverlässig – 2 Jahre Garantie – 0,1 µl bis Macro 10 ml



- Universalkonus, ihre Pipettenspitzen passen perfekt
- UV-resistent
- 2 Jahre Garantie
- Vom Anwender kalibrierbar
- Keramik-Kolben ab 200 µl bis 10 ml
- Komplett autoklavierbar
- Schutzfilter im Konus bei 1 ml, 5 ml & 10 ml

Art.-Nr.	Volume	Sparpreis
01 XE2-0002	0,2 - 2 µl	
01 XE2-0010	0,5 - 10 µl	
01 XE2-0020	2 - 20 µl	
01 XE2-0100	10 - 100 µl	statt € 219,-
01 XE2-0200	20 - 200 µl	€ 149,-
01 XE2-1000	100 - 1000 µl	
01 XE2-M05	1 - 5 ml	
01 XE2-M10	1 - 10 ml	

www.suedlabor.de/XE-2

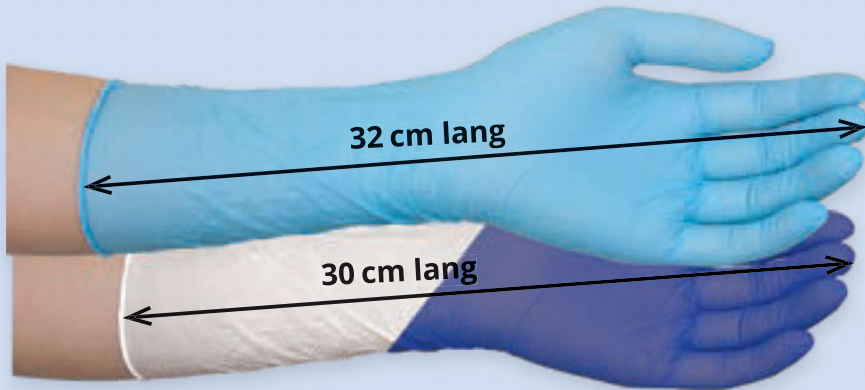
Süd-Laborbedarf GmbH

Tel: 089 / 850 65 27 – Fax: 089 / 850 76 46 – info@suedlabor.de – www.suedlabor.de



SafeGrip® NX 32 cm, NitriSoft® 30 cm
& SafeGrip® Nitril 25 cm

Größe XS bis übergroß XXL



Jetzt ab
€ 14,30 je 100

Bitte hier abtrennen! ✂

*Artikel auch in 25 cm Länge erhältlich

- **Frei von Akzeleratoren** – Ohne Thiurame, Thiazole oder Carbamate, schont so Ihre Haut
- **Extra Länge bietet Ihnen optimalen Schutz** – Diese Handschuhe reichen bis über den Ärmelbund des Labormantels.
- **Zertifiziert durch SATRA** – Geprüft nach EN 455-1, EN 455-2, EN 374-2, EN 374-4, EN 374-5, EN 3071, EN 16523, EN 21171, EN 21420, zertifiziert nach ISO 9001:2015
- **Sicherer Schutz vor Ethidiumbromid**
- **Griffsicher** dank komplett angerauter Oberfläche

Akzelerator-frei

SafeGrip® NX 32 cm, 0,14 mm stark – Sofort lieferbar			NitriSoft® 30 cm, 0,11 mm stark – Sofort lieferbar		
Größe	Farbe Blau	statt € 360,-	Farbe Violett	Farbe Weiß	statt € 300,-
X-Small	46 NX10XS-K		51 NSX1XS-V-K		
Small	46 NX20S-K	Ab 1 Krt: jetzt € 324,-	51 NSX2S-V-K	51 NST2S-W-K	Ab 1 Krt: jetzt € 270,-
Medium	46 NX30M-K	Ab 3 Krt: jetzt € 306,-	51 NSX3M-V-K	51 NST3M-W-K	Ab 3 Krt: jetzt € 255,-
Large	46 NX40L-K	Ab 9 Krt: jetzt € 288,-	51 NSX4L-V-K	51 NST4L-W-K	Ab 9 Krt: jetzt € 240,-
X-Large	46 NX50XL-K	Ab 45 Krt: jetzt € 252,-		51 NST5XL-W-K	Ab 45 Krt: jetzt € 195,-
XX-Large	46 NX60XXL-K				

Länge 32 cm: www.suedlabor.de/nx

Länge 30 cm: www.suedlabor.de/nsx

Länge 25 cm: www.suedlabor.de/n25

Farben Blau, Flieder, Violett und Weiß. Farben und Größen XS bis XXL auch gemischt.
Für größere Mengen und Jahresabrufe erstellen wir Ihnen gerne ein Angebot.

NitriSense® Nitrilhandschuhe

Gefühlvoll, reißfest & besonders günstig



Jetzt ab
€ 4,98 je 100

- Geprüft nach EN 455-1, EN 455-2, EN 374-2, EN 374-4, EN 374-5, uvm.
- Produktion & Vertrieb zertifiziert nach ISO 9001:2015

Material: Nitril, Farbe Indigo, Länge 24 cm – Sofort lieferbar
Stärke Handfläche (einfach) ca. 0,06 mm, AQL 0.065

Größe	NitriSense®	10 x 200 = 2.000 Stk / Karton	
Small	51 NE020-S-K	Ab 1 Karton:	€ 166,- jetzt € 149,40
Medium	51 NE030-M-K	Ab 3 Karton:	€ 166,- jetzt € 132,80
Large	51 NE040-L-K	Ab 9 Karton:	€ 166,- jetzt € 116,20
X-Large	51 NE050-XL-K	Ab 18 Karton:	€ 166,- jetzt € 99,60



www.suedlabor.de/nitrisense

SafeGrip® Latexhandschuhe

Proteinarm, puderfrei & voll strukturiert



Jetzt ab
€ 6,- je 100

- Geprüft nach EN 455-1, EN 455-2, EN 374-2, EN 374-4, EN 374-5, uvm.
- Produktion & Vertrieb zertifiziert nach ISO 9001:2015

Material: Naturlatex, ExtraGrip, Länge 25 cm – Sofort lieferbar, ca. 0,12 mm stark, AQL 1.5

Größe	SafeGrip®	10 x 100 = 1.000 Stk / Karton	
Small	46 L20-S-K	Ab 1 Karton:	€ 140,- jetzt € 126,-
Medium	46 L30-M-K	Ab 3 Karton:	€ 140,- jetzt € 112,-
Large	46 L40-L-K	Ab 9 Karton:	€ 140,- jetzt € 98,-

Material: Latex, FingerGrip, Länge 24 cm – Sofort lieferbar, ca. 0,12 mm stark, AQL 1.5

Größe	FingerGrip®	10 x 100 = 1.000 Stk / Karton	
Small	46 LB200-S-K	Ab 1 Karton:	€ 100,-
Medium	46 LB00-M-K	Ab 3 Karton:	€ 70,-
Large	46 LB400-L-K	Ab 9 Karton:	€ 60,-

www.suedlabor.de/latex

Sparpreise nur gültig bis 31.10.2022, alle Preise zzgl. MWSt., Lieferung ab € 150,- versandkostenfrei



werden, dass eine Untersuchung beim Augenarzt sinnvoll ist. Auch die Feedback-Berichte an den einzelnen Arzt erhöhen die Behandlungsqualität. Doch Kaltheuner schränkt ein, dass solche Rückmeldungen nicht in allen Bundesländern üblich seien und auch deren Qualität variere. Er weist auf Defizite hin, die es noch immer bei der Versorgung von Diabetes-Patienten gibt: „Wenn man weiß, dass beim diabetischen Fußsyndrom weiterhin so selten überwiesen wird und zehn Prozent der Patienten keine indikationsgerechte Medikation bekommen, dann sollte man sich dieses Thema auch bundesweit vornehmen.“

Weiter stellt Kaltheuner fest: „Die Daten liegen auf der Straße! Das ist ein großer Datenschatz, der leicht zu heben wäre.“ Als DDG-Mitglied spreche er hier speziell für die Diabetes-Programme, betont aber, dass eine solche Zusammenführung natürlich hinsichtlich aller chronischen Erkrankungen Vorteile für die medizinische Versorgung und Forschung brächte. Als Positivbeispiel fällt der Blick wie so oft auf Skandinavien. „In Dänemark und Schweden ist es so, dass jeder Diabetespatient in einem Register geführt wird“, so Kaltheuner. 100 Prozent sind also erfasst – „Das werden wir nie erreichen“, räumt Kaltheuner ein und nennt als einen Grund, dass in Dänemark jeder Bürger über eine Personenkennzahl registriert ist. Sie dient als übergreifende Identifikationsnummer, während in Deutschland etwa Steuer-ID und Krankenversicherungsnummer nichts miteinander zu tun haben. Datenschützer mögen hier aufhorchen, doch, wie Kaltheuner anmerkt: „Die DSGVO gilt ja auch in Dänemark!“ Auch dort wird der Zugriff auf Gesundheitsdaten also nicht leichtfertig möglich sein, genauso wie die Verbindung zum individuellen Bürger geschützt werden muss.

Auf das Motiv kommt's an

Auch die Biostatistikerin und Epidemiologin Iris Pigeot betont, dass mit Daten von Patienten und Probanden grundsätzlich immer sorgsam umzugehen ist. „Man muss immer ein gut begründetes wissenschaftliches Motiv darlegen“, erklärt die Direktorin des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS in Bremen. Und auch dann bekomme man nicht einfach die Datensätze ausgehändigt. In Deutschland gibt es verschiedene Datenquellen, die Forscher nutzen können – zum Teil auch ohne die Einwilligung der Patienten. So dürfen Krankenkassen pseudonymisiert Gesundheitsdaten zur Verfügung stellen, sofern das Forschungsziel die schutzwürdigen Interessen des Einzelnen überwiegt und ein entsprechender Antrag auf Datenübermittlung von der zuständigen Behörde positiv geprüft wurde. Nun kann man

aus einem pseudonymisierten Datensatz zunächst einmal keine Verbindung zu einer individuellen Person herstellen. Dafür richtet man eine sogenannte Vertrauensstelle ein, die den Probanden-Code mit der Identität des Probanden – zum Beispiel über die Krankenversicherungsnummer – verknüpft. Die Krankenkasse kennt also den Pseudonymisierungscode nicht, der Forscher jedoch bekommt umgekehrt nur diesen Code zu sehen.

Wo geschieht denn Schindluder?

Jedoch erlauben auch pseudonymisierte oder gar anonymisierte Datensätze manchmal schon Rückschlüsse auf einzelne Personen – vor allem dann, wenn man Daten unterschiedlicher Quellen miteinander verknüpft. „Dann müssten diese Daten ja aus der Forschungseinrichtung in falsche Hände gegeben werden“, gibt Pigeot zu bedenken – und stellt eine Frage: „Haben Sie je von irgendeinem Fall in Deutschland gehört, bei dem eine Forscherin oder ein Forscher Schindluder mit Daten getrieben hätte?“

Pigeot geht auf ein Missverständnis ein, das wohl viele von uns vor Augen haben, wenn wir uns die Forschungsarbeit mit solch sensiblen Datensätzen vorstellen: Die Rohdaten zusammen mit der Personen-identifizierenden Information werden dem Personal des Forschungsinstituts nämlich nicht zur Verfügung gestellt. „Will man zum Beispiel Daten aus anderen Quellen nutzen, so werden speziell auf die jeweilige Fragestellung zugeschnittene Datensätze erstellt“, betont Pigeot. Die Gesundheitsakte einer Patientin mit Pseudonymisierungscode wird also niemals auf der Festplatte im Institut oder gar auf einem USB-Stick landen.

Bereits 2014 hatte *Laborjournal* mit Iris Pigeot gesprochen, und damals wünschte sie sich, dass die Gesundheitsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen besser für die medizinische und epidemiologische Forschung genutzt werden könnten (*LJ* 10/2014, ab Seite 14). In der Zwischenzeit fand eine Revision von § 75 SGB X statt. Darin ist geregelt, unter welchen Umständen Sozialdaten der wissenschaftlichen Forschung zur Verfügung gestellt werden können. „Jetzt kann man Daten auch über längere Zeiträume bekommen“, berichtet Pigeot, „und es ist möglich, größere Forschungsvorhaben zu definieren.“

Zu langer Zeiträumen

Herausfordernd wird es aber, wenn man auf gleich mehrere Datenquellen Zugriff bekommen und diese Daten auch sinnvoll auswerten möchte. Genau solch einer Herausforderung haben sich Pigeot und Kollegen in ei-

nem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekt kürzlich gestellt: Sie führten Daten der pharmakoepidemiologischen Forschungsdatenbank (GePaRD) mit den Daten epidemiologischer Krebsregister zusammen (*Bundesgesundheitsbl.* 65: 615-23). „Es ging also um die Nutzung bereits existierender Datenquellen“, fasst Pigeot zusammen. Zunächst einmal gab es die Bürokratie: „Das Krebsregistergesetz wird in jedem Bundesland anders ausgelegt“, so Pigeot. In Bayern sei man sehr gut unterstützt worden, teilweise sei es jedoch auch sehr mühsam gewesen. Das auf drei Jahre angelegte Projekt war wegen dieses Aufwands nicht in diesem Zeitrahmen zu schaffen – „wir mussten kostenneutral verlängern“, so Pigeot.

Auch das Zusammenfügen der Daten gestaltete sich schwierig. „Wir haben nicht überall denselben Identifikator“, bedauert Pigeot. Ein „Unique Identifier“, der Datenquellen-übergreifend zum Einsatz kommt, wäre eine große Erleichterung, betont sie. Ebenfalls engagiert sich Pigeot für gemeinsame Datenstandards. „Stellen Sie sich vor, in verschiedenen Datensätzen würde das Geschlecht nicht auf gleiche Weise codiert“, nennt sie ein Beispiel zur Veranschaulichung. Tatsächlich scheiterte das Zusammenführen an komplexeren Details. Zum Beispiel, welche Arten von Fragebögen verwendet wurden, um auf die Ernährungsgewohnheiten zu schließen. „All das müsste standardisiert werden, und das ist ein Riesenaufwand!“

Für Mehrwert sensibilisieren

Pigeot ist stellvertretende Sprecherin des Konsortiums NFDI4Health, das sich für eine funktionierende nationale Dateninfrastruktur für personenbezogene Gesundheitsdaten einsetzt. „Uns geht es speziell um die FAIRifizierung; Daten, die nach den FAIR-Prinzipien erhoben wurden, sind auffindbar, zugänglich, interoperabel und wiederverwendbar.“ Über Metadaten soll auch unmittelbar ersichtlich sein, welche Qualität ein Datensatz hat und für welche Fragestellungen er gut oder weniger gut geeignet ist. Zur „FAIRifizierung von Real World Data für die Gesundheitsforschung“ stellen Pigeot und weitere Autoren demnächst einen Artikel in *Prävention und Gesundheitsförderung* vor.

Pigeot würde gern auch die Bevölkerung für den Mehrwert in der Nutzung solcher Gesundheitsdaten sensibilisieren, statt ausschließlich die Gefahren einer Datennutzung hochzuhalten. „Irgendwann einmal wird jeder krank, und dann braucht man die optimale Versorgung. Und für die optimale Versorgung braucht man Information.“

Mario Rembold

IM CORONA-GESPRÄCH: DANIEL VILSER, JENA

Long-COVID bei Kindern

Noch immer weiß man wenig über Long-COVID. Wahrscheinlich aber steht dahinter ein Sammelsurium verschiedener Erkrankungen – und auch Kinder und Jugendliche nach leichten Verläufen sind betroffen. Zuverlässige Biomarker fehlen bislang.

Kinder sind ebenso von Long-COVID betroffen wie Erwachsene – wenn auch seltener. Weil die Symptome so divers und unspezifisch sind, haben Ärztinnen und Ärzte der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena eine interdisziplinäre Anlaufstelle für Betroffene eingerichtet: die Post-/Long-COVID-19-Ambulanz für Kinder und Jugendliche. Einer der Spezialisten dort ist der Kinderkardiologe Daniel Vilser.

Zu Ursachen und Krankheitsmechanismen liegt noch vieles im Dunkeln. Anfang des Jahres hat Vilser ein multidisziplinäres Konsensuspapier mitverfasst zur Basisversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Long-COVID (*Monatsschr. Kinderheilkd.* 170(6): 539-47). In Jena sammelt er Daten zum Erkrankungsspektrum und möchte vor allem zuverlässige Biomarker finden.

Im Interview berichtet Vilser über den aktuellen Wissensstand und darüber, was wir noch nicht genau wissen. Wichtig ist ihm, dass betroffene Kinder und Jugendliche gut betreut, diagnostiziert und behandelt werden. Adressen und Anlaufstellen, so empfiehlt er, findet man über die Selbsthilfeorganisation „Long COVID Deutschland“ (longcoviddeutschland.org/ambulanzen/) und den Ärztinnen- und Ärzteverband „Long COVID“ (long-covid-verband.de).

Laborjournal: Schwere Krankheitsverläufe sind bei Kindern mit einer SARS-CoV-2-Infektion selten. Andererseits kommt auch bei Kindern und Jugendlichen Long-COVID vor. Sie und Ihre Kollegen in Jena haben hierfür eine eigene Anlaufstelle eingerichtet. Offenbar sind also mehr Kinder betroffen, als die niedergelassenen Kinderärzte derzeit adäquat behandeln können. Das widerspricht ja der Auffassung, dass Corona für Kinder meist harmlos sei.

Daniel Vilser » Unter „extrem selten“ versteht man als Pädiater eine Größenordnung von vielleicht eins zu hunderttausend, und das ist bei Long-COVID nicht so. Da sprechen wir von einer Inzidenz zwischen 0,8 und 5 Prozent bei infizierten Kindern, einige Studien gehen sogar von bis zu 13 Prozent aus. Die Zahl pendelt sich aber inzwischen im unteren einstelligen Prozentbereich ein. Bei mehr als sieben Millionen infizierten Kindern kommen dann durchaus beachtliche Zahlen zustande.

Und die sind nicht immer gut versorgt?

Vilser » Wir haben irgendwann in unseren Spezialsprechstunden immer wieder



Überweisungen von Kindern bekommen, die sich nach der Infektion nicht voll erholt haben. Die Spezialisten hier am Klinikum haben sich dann ihr jeweiliges Teilgebiet vorgenommen. Oft kam heraus, dass dort nichts an der Lunge oder am Herzen ist. Dadurch, dass man als Spezialist nur auf ein Organ schaute, wurden die Kinder oft zurückgeschickt, und insgesamt war ihnen damit nicht geholfen. Deshalb haben wir uns hier in Jena zusammengesetzt und überlegt, wie wir gemeinsam helfen können. Daraus entstand dann die Long-COVID-Sprechstunde.

Also ein interdisziplinäres Angebot, bei dem Sie ein Kind innerhalb Ihres Hauses auf kurzem Wege zum Beispiel vom Kardiologen zum Pneumologen schicken können, ohne dass erst neue Überweisungen notwendig sind.

Vilser » Genau, deswegen interdisziplinär. An diesem Konzept ist jede Fachdisziplin der Pädiatrie beteiligt.

Gibt es so etwas wie den typischen jungen Long-COVID-Patienten, oder ist das Bild auch bei Kindern heterogen?

Vilser » Das ist schon sehr bunt. Im Zusammenhang mit Long-COVID sind ja mehr als 200 Symptome beschrieben. Ein paar Dinge sind dennoch recht häufig: Die meisten schildern schlechte Belastbarkeit mit einer Fatigue-Symptomatik. Auch verschiedene Schmerzen kommen häufig vor. Aber einen ganz typischen Patienten gibt es jetzt nicht, bei dem man sofort erkennen würde, dass er unter Long-COVID fällt.

Somit dient solch eine Diagnostik ja auch dazu, andere Erkrankungen auszuschließen. Kommt es denn regelmäßig vor, dass Sie etwas Konkretes finden, das man gut behandeln kann?

Vilser » Selten. Das ist ja das Problem mit Long-COVID, dass uns hierfür Biomarker fehlen. Es gibt verschiedene Untersuchungen, die gezeigt haben, dass es bei Long-COVID-Patienten manchmal Autoantikörper gegen gewisse körpereigene Struk-



Der Kinderkardiologe Daniel Vilser ist am Uniklinikum Jena in der Post-/Long-COVID-Ambulanz für Kinder und Jugendliche aktiv.

turen gibt. Oder dass der Cortisolspiegel insgesamt etwas erniedrigt ist. Das hilft aber nicht dem einzelnen Patienten weiter und sichert auch nicht die Diagnose. Selten finden wir mal eine Vitaminstörung. Und gelegentlich finden wir auch Erkrankungen, die gar nichts mit COVID-19 zu tun haben. So haben wir auch mal eine atypische Leukämie oder eine Lebererkrankung entdeckt.

Das bedeutet, Sie behandeln häufig nur die Symptome. An dieser Stelle erinnere ich mich an die Sonderfolge des NDR-Coronavirus-Update vom 17. Mai 2022, bei der Sie zu Gast waren und betont haben: Die Symptome lindern zu können, sollte man aber auch nicht kleinreden. Man könne den Kindern dadurch sehr wohl helfen. Haben Sie dafür Beispiele?

Vilser » Ein typisches Beispiel sind Verdauungsstörungen im Zusammenhang mit Long-COVID. Da kann Durchfall oder Verstopfung vorliegen. Je nachdem, was dominiert, kann man hier gut eingreifen mit Medikamenten, die den Stuhl regulieren. Wir können versuchen, die Darmflora mit Probiotika wieder aufzubauen oder mit Laxantien gegen die Verstopfung arbeiten. Oder man kann Schmerzmittel gegen Schmerzen geben. Es gibt außerdem viele Kinder, die unter Schlafstörungen leiden, und auch dafür gibt es Medikamente.

Darüber hinaus ist die Sozialmedizin extrem wichtig. Die Kinder haben mitunter einen wahnsinnigen Stress, weil sie nicht mehr so am Schulunterricht teilnehmen können, wie sie eigentlich müssten. Auch hier muss man die Kinder gut betreuen.

»Durch die Pandemie treten so viele Fälle auf einmal auf, dass man sie nicht ignorieren kann.«

Gibt es bei Long-COVID Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen?

Vilser » Es ist ziemlich ähnlich, aber bei Kindern wirklich seltener, da sind wir uns mittlerweile sicher. Erwachsene haben das wahrscheinlich vier- bis fünfmal häufiger nach einer Corona-Infektion. Aber von der Symptomatik her unterscheidet es sich nicht so arg. Mein Eindruck ist aber, dass die Kinder eine etwas größere Chance auf eine rasche Besserung haben.

Wie viel Prozent der Kinder erholen sich denn, und wie lange dauert es, bis eine Besserung eintritt?

Vilser » Konkret habe ich dazu keine gesicherten Zahlen. Wir wissen, dass mit jeder Woche, die vergeht, die Chance steigt, dass sich die Symptome bessern. Per Definition müssen ja für die Diagnose „Long-COVID“ über mindestens vier Wochen Symptome bestehen; für das Post-COVID-Syndrom sind es mindestens 12 Wochen. Wenn wir uns das Ganze über ein Jahr hinweg anschauen, würde ich vorsichtig schätzen, dass es wahrscheinlich achtzig Prozent der Kinder besser geht. Es bleibt aber ein gewisser Anteil, der über Monate oder, das können wir mittlerweile so sagen, Jahre Probleme hat. Die Patientin, die am längsten bei uns in Behandlung ist, hatte im April 2020 die erste Infektion, leidet also seit mehr als zwei Jahren an Symptomen.

Also Belastbarkeit, Kurzatmigkeit, Erschöpfung?

Vilser » Ja. Und Geruchs- und Geschmackssinn sind eingeschränkt, sie hat Kopfschmerzen und Schlafstörungen.

Selbst wenn nur wenige Prozent der Kinder Long-COVID erleiden, so kommt mir die Zahl doch sehr hoch vor. Zumindest war mir das



Leading International Trade Fair
DÜSSELDORF, GERMANY
14-17 NOVEMBER 2022

Member of  MEDICAlliance

Smarte
Einblicke
erleben

Laboraausstattung/Diagnostika
www.medica.de/LABTECH1

von anderen Virusinfektionen bislang nicht bekannt. Ist Corona hier ein Sonderfall oder achten wir derzeit mehr darauf?

Vilser » Vorher haben wir tendenziell sicher etwas weniger darauf geachtet. Durch die Pandemie treten nun so viele Fälle auf einmal auf, dass man sie nicht ignorieren kann. Das ist bei anderen Erkrankungen anders, wo es nicht diese Massen an zeitgleichen Infektionen gibt. Wir wissen aber zum Beispiel, dass das Epstein-Barr-Virus auch zu einem ganz erheblichen Teil solch eine postvirale Fatigue-Symptomatik auslösen kann. Wenn man gesagt hat, dass die Kinder nur leicht an COVID-19 erkranken, dann stimmt das nach wie vor. Das Problem ist, dass auch die leicht oder asymptomatisch Erkrankten solche Symptome nach der Infektion entwickeln können. Die Aussagen mit der leichten Erkrankung beziehen sich also immer nur auf die akute Infektion.

Aber umgekehrt ist es doch so, dass man bei schweren Verläufen auch häufiger mit Folgesymptomen zu tun hat – etwa wegen Schädigung von Organen, was ja letztlich auch unter dem Long-COVID-Label läuft.

Vilser » Wenn man eine schwere Erkrankung hat, hat man natürlich ein höheres Risiko, auch vier Wochen später im Sinne der Long-COVID-Definition irgendwelche Probleme zu haben. Insofern ist die Wahrscheinlichkeit für Long-COVID nach einer schweren Erkrankung etwas erhöht, das zeigen auch viele Studien. Dadurch, dass aber nur wenige Kinder schwer erkranken, sind die mit Abstand meisten Patienten bei uns wirklich nur gering oder asymptomatisch erkrankt gewesen. Es gibt unter den Kindern ja nur einen ganz geringen Teil wirklich schwer Erkrankter, die dann ins Krankenhaus oder gar auf die Intensivstation müssen.

»Ich glaube, dass die Patienten, die wir unter Long-COVID zusammenfassen, nicht alle den gleichen Pathomechanismus haben.«

Nun ist es ja schwer, eine Kontrollgruppe von Kindern zu haben, die nie Kontakt zum Virus oder mindestens dem Antigen im Impfstoff hatte. Aber erheben Sie trotzdem, ob eine Infektion vorlag, zum Beispiel über eine Antikörper-Bestimmung gegen das Nucleocapsid-Protein, das ja nicht im Rahmen der Impfung verabreicht wird, sondern nur bei einer echten Infektion in den Körper gelangt? Haben Sie hierzu überhaupt die Kapazitäten, nebenher zu forschen, oder steht die ärztliche Arbeit im Fokus?

Vilser » Bei uns läuft mit „LongCOid“ [sic] ein Forschungsprojekt zu Long-COVID bei Kindern, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert ist. Wir suchen hier nach genau solchen Biomarkern und nehmen auch immer die Antikörper gegen das Nucleocapsid mit ab, um zu schauen, ob eine Infektion vorlag. Da sind wir zum Beispiel neugierig, ob die Menge der Antikörper vielleicht auch irgendwie korreliert mit den Beschwerden.

Wenn Sie über das Kontrollkollektiv unter Kindern sprechen, das man braucht, um die Prävalenz zu bestimmen: Ursprünglich hatten wir das im Projekt dabei; doch genau aus den von Ihnen genannten Gründen haben wir das Protokoll nun etwas abändern müssen – weil wir mittlerweile eben nicht mehr sicher im Rückblick Nicht-Infizierte von Infizierten unterscheiden können. Mittlerweile gibt es aber wirklich viele Studien auch mit Kontrollgruppen, die sauber und mit großen Zahlen durchgeführt sind – etwa aus Dänemark und den USA. Somit haben wir einen ungefähren Eindruck von der Prävalenz und Inzidenz und landen halt im besagten niedrigen Prozentbereich bei Kindern.

Ist aus Ihrem Projekt schon etwas spruchreif, oder zeichnet sich zumindest eine Tendenz ab, etwa für die Biomarker? Sie erwähnten bereits die Autoantikörper. Solche kennt man gegen G-Protein-geschaltete Rezeptoren und findet diese auch bei einigen Long-COVID-Patienten. Ebenso tauchen diese Autoantikörper unabhängig von Corona auch unter einigen Patienten auf, die an Myalgischer Enzephalomyelitis/dem Chronischen Fatigue-Syndrom leiden (ME/CFS; siehe auch LJ 5/2022, ab Seite 14 und laborjournal.de/editorials/2531.php). Es deutet ja auch vieles darauf hin, dass ME/CFS eine Folge von Corona sein kann, und diese Antikörper könnten einen Hinweis auf den Pathomechanismus liefern. Mit BC007 wird in Erlangen sogar ein Wirkstoffkandidat gegen diese Antikörper getestet – zunächst im Zusammenhang mit Long-COVID, idealerweise aber auch gegen ME/CFS. Finden Sie solche Autoantikörper auch bei den Kindern?

Vilser » Wir suchen danach. Die Problematik dahinter ist aber, dass es diese Antikörper auch bei Gesunden gibt. Angenommen, Sie finden in einer Studie unter 100 Gesunden 15 Probanden mit diesen Antikörpern und bei 100 Long-COVID-Patienten 30, dann mag das statistisch signifikant sein. Aber es hilft nicht dabei, die Gesunden von den Kranken zu unterscheiden. Wir wissen also dann immer noch nicht, ob und über welche Wege diese Autoantikörper ursächlich sind für die Symptome, unter denen ein Patient leidet. Und das trifft auch auf viele andere Dinge zu, für die es im großen Kollektiv durchaus ein Signal gegeben hat, aber das eben nicht ausreicht zum Nachweis der Erkrankung. Wir haben leider auch noch keine Ergebnisse, um eine Diagnose allein über Biomarker beweisen oder ablehnen zu können.

Neben den Autoantikörpern, die durch die Infektion getriggert werden könnten, gibt es ja diverse Vermutungen rund um Long-COVID. Zum Beispiel, dass noch virale Proteine im Körper verbleiben und das Immunsystem ärgern. Haben Sie eine Arbeitshypothese zum Mechanismus hinter Long-COVID?

Vilser » Es bestätigt sich mehr und mehr, dass Long-COVID ein multifaktorielles Geschehen ist. Die eine Ursache, die alles erklärt, gibt es wohl nicht. Stattdessen gibt es verschiedene Cluster innerhalb des Long-COVID-Kollektivs mit all diesen Pathomechanismen, die diskutiert werden. Dazu gehören Viruspersistenz, endotheliale Dysfunktion, die zu einer verminderten Durchblutung bei Stress führt oder Microclots – also kleine Thromben, die Gefäßteile verstopfen und die Versorgung der Organe beeinträchtigen. Und natürlich zählt dazu auch dieser ganze Gruppenkomplex der Autoimmunreaktionen von einer zu schwachen Immunantwort bis hin zu einer Überreaktion.

Also gibt es „das eine“ Long-COVID gar nicht.

Vilser » Nein, da bin ich mir sehr sicher. Ich glaube, dass die Patienten, die wir unter Long-COVID zusammenfassen, nicht alle den gleichen Pathomechanismus haben. Und deswegen auch nicht alle von der gleichen Behandlung profitieren würden.

Gibt es Hinweise darauf, dass eine Impfung vor Long-COVID schützt oder zumindest das Risiko verringern könnte? Beobachten Sie hierzu speziell bei Ihren Patienten einen Unterschied?

Vilser » Nein, dazu kann ich aus unserem Kollektiv nichts sagen. Dafür sind die Kinder auch insgesamt zu selten geimpft. Ich kann mich nur auf andere Publikationen zu Erwachsenen berufen, die nahelegen, dass die Impfung gegen Long-COVID zu schützen scheint. Die Mehrzahl der Studien, die das untersucht hat, zeigt ein etwa um 50 Prozent verringertes Risiko. Dabei müssen Sie aber bedenken, dass die meisten dieser Studien zur Prävalenz aus Zeiten vor Omikron stammen. Erste Untersuchungen zu Omikron deuten darauf

hin, dass unter dieser Variante Long-COVID wiederum seltener auftritt, wahrscheinlich auch mit einer Reduktion um 50 Prozent.

Aber zu Omikron gibt es noch wenige Studien, oder?

Vilser » Na ja, wenn Sie sich überlegen, dass es Omikron seit etwa acht Monaten gibt, und dass man aber mindestens drei Monate unter Symptomen leiden muss, bis man vom Post-COVID-Syndrom sprechen kann, dann konnte man noch gar nicht so viele Vergleiche dazu anstellen. Dazu sehen wir jetzt erst die ersten Studien.

»Die Kinderärzte sind sich darüber einig, dass eine alleinige Pandemiekontrolle auf dem Rücken der Jugend nicht in Ordnung ist.«

Nun scheinen ME/CFS und auch andere Formen postviraler Fatigue bei Kindern seltener vorzukommen als bei Erwachsenen. Könnte es also bezogen auf das Lebensrisiko für solch eine Erkrankung von Vorteil sein, wenn man nicht erst als Erwachsener, sondern bereits als Kind den Erstkontakt zu einem Erreger wie EBV oder SARS-CoV-2 hat?

Vilser » Für Epstein-Barr haben wir eigentlich immer gesagt, dass Kinder das besser wegstecken als Erwachsene. Sie haben auch ein geringeres Risiko, postvirale Probleme zu erleiden. Auch die akute Infektion stecken Kinder besser weg. Allerdings hat man bei SARS-CoV-2 ja keinen dauerhaften Schutz und kann sich später trotzdem wieder infizieren. Möglicherweise verläuft die Infektion dann milder. Aber deswegen jetzt Coronapartys zu feiern, halte ich für großen Quatsch und für ähnlich sinnlos wie Masernpartys!

Der Erstkontakt mit dem viralen Antigen kann ja auch über eine Impfung stattfinden.

Vilser » Ja, bei Masern gibt es diese zuverlässige und sehr sichere Alternative. Bei Corona schützt die Impfung natürlich nur bedingt vor einer Infektion – das müssen wir ja mittlerweile so sagen.

Wobei die T-Zell-Immunität ja höchstwahrscheinlich längerfristig und variantenübergreifend vor schweren Verläufen schützt.

Vilser » Richtig. Es ist der Bevölkerung halt lange Zeit so kommuniziert worden, als sei es ein sicherer Schutz vor jeglicher Infektion. Aber spätestens seit Omikron gilt das nicht mehr. Aber ziemlich sicher schützt die Impfung vor schweren Verläufen und Komplikationen.

Die Kinder waren ja während der Pandemie häufig ein Spielball der verschiedenen Interessen. Wer schärfere Maßnahmen forderte, begründete das damit, die Kinder vor Infektionen schützen zu wollen. Wer für Lockerungen eintrat, schickte gern die Kinder in seiner Argumentation vor, weil die ja unter den Kontaktbeschränkungen besonders leiden. Doch solche Debatten müssen Eltern ja komplett verunsichern, denn am Ende entsteht doch der Eindruck, dass man es nur falsch machen kann! Was würden Sie als Kinderarzt Eltern und Kindern beim Umgang mit den Risiken der Pandemie raten?

Vilser » Ja, ich denke, die Kinderärzte sind sich darüber einig, dass eine alleinige Pandemiekontrolle auf dem Rücken der Jugend nicht in Ordnung ist. Die Einschnitte für die Kinder waren erheblich größer als für uns Erwachsene. Wenn Sie bedenken, was es für einen Drei- oder Vierjährigen bedeutet, seine Freunde ein Jahr lang nicht mehr zu sehen und den Kindergarten nicht zu besuchen – der hat ein Viertel seines Lebens verpasst. In dieser Zeit finden Entwicklungsschritte statt. Dass kann ein Erwachsener, der es vielleicht lo-

cker sieht, ein paar Wochen auf der Couch zu sitzen, gar nicht mehr nachvollziehen. So etwas sollte also nicht passieren.

Die Angst vor diesem Virus sollte nicht dazu führen, dass man sein Kind isoliert. Das wäre nach heutigem Stand der Dinge nicht richtig. Weder Akutinfektion noch Langzeitproblematik rechtfertigen das Fernhalten eines Kindes von seinen sozialen Aktivitäten. Dabei gibt es einfache Dinge zum Infektionsschutz, die gut umsetzbar sind. Dazu gehören Masken in geschlossenen Räumen, dazu gehört das Lüften. Die Strukturen für sicheren Unterricht hätten Politik, Länder und Schulen längst schaffen sollen. Ich glaube, das ist nicht in dem Maße erfolgt, wie es hätte sein können.

Zum Beispiel Luftfilter.

Vilser » Ja, und wir wissen seit zwei Jahren: Das Virus wird nicht weggehen! Ich glaube, die Anzahl der eingebauten Luftfilter ist leider trotzdem extrem überschaubar geblieben.

Wobei die Luftfilter ja auch unabhängig von der Pandemie Vorteile hätten.

Vilser » Sicher. Die helfen ja auch gegen Influenza und andere Erreger. Wenn die Klassenräume ein bisschen besser durchlüftet sind, ist das immer von Vorteil. Ich glaube, dass inzwischen bei Eltern eine gewisse Sensibilität entstanden ist, Kinder mit Symptomen nicht in die Schule oder zu Freunden zu schicken, sondern sie zu Hause zu lassen. Ich hoffe, dass man das so beibehält.

Interview: Mario Rembold (31.8.22)

PlasmidFactory
The Minicircle Company

**High Quality Grade
Plasmid and Minicircle DNA**

Besuchen Sie uns auf der
ESGCT 2022 | Stand 11

Starting material for
**GMP production of mRNA,
viral vectors & CAR-T cells**

The better way to DNA!

PlasmidFactory.com
PlasmidFactory GmbH & Co. KG
Meisenstraße 96 | D-33607 Bielefeld | Germany | Fon +49 521 2997 350

Das Pneu-Syndrom

VON DIETHARD TAUTZ, PLÖN

Absurde Überregulierung kann man leicht persiflieren, wie auch hier in einem fiktiven Szenario zur Kontrolle des Reifengebrauchs. In der Forschung hingegen ist sie längst traurige Realität. Vor allem – aber nicht nur! – im Rahmen des Gentechnikgesetzes.

Es ist ein heißer Sommertag in Köln. Das Tankerschiff Excalibur II fährt mit einer vollen Ladung Leichtbenzin von der Raffinerie in Wesseling kommend auf dem Rhein stromabwärts. Als es unter der Deutzer Brücke durchfährt, platzt dort bei einem Auto ein Reifen. Das Fahrzeug kommt ins Schleudern, durchbricht das Geländer und fällt auf das Führerhaus des Schiffs. Der Tanker stellt sich quer und verfängt sich an den Pfeilern der Hohenzollernbrücke. Die Tanks sind angeschlagen, sofort entsteht eine große Benzinwolke. Auf der Brücke wartet ein vollbesetzter ICE auf die Einfahrt zum Bahnhof, zwei S-Bahnen fahren gleichzeitig über die Brücke. Es kommt zur Explosion der Benzinwolke, die Züge stürzen in den Rhein. Die Druckwelle ist so groß, dass auch die Türme des Doms einstürzen und die Besucher auf dem Domplatz unter sich begraben.

Zugegeben, das Szenario mag unwahrscheinlich sein – aber es ist nicht völlig undenkbar. Es zeigt, welche Gefahr von Reifen ausgeht, wenn sie nicht unter kontinuierlicher Kontrolle stehen. Aus diesem Grund wird ein Gesetz zur Kontrolle der Reifentechnik verabschiedet – das „PneuTG“. Es klassifiziert Reifen in vier Pneu-Sicherheitsstufen: P1 (Fahrradreifen), P2 (Autoreifen), P3 (LKW-Reifen), P4 (Flugzeugreifen). Für Reifen der Klasse P1 wird definiert, dass kein Sicherheitsrisiko von ihnen ausgeht, sie werden aber vorsichtshalber trotzdem reguliert.

Alle Personen, die Reifen verwenden, müssen diese in eine der Klassen einteilen und die zugehörigen Maßnahmen beachten. Dabei hilft ihnen der Pneu-Beauftragte aus ihrer Nachbarschaft. Pneu-Beauftragte haben eine mindestens dreijährige Erfahrung im Umgang mit Reifen und haben einen Schulungskurs absolviert, den sie alle fünf Jahre wiederholen. Sie sind persönlich verantwortlich, dass die Personen ihre verwendeten Reifen korrekt klassifizieren und sie nach den gesetzlichen Vorgaben vor Fahrtantritt auf mögliche Schäden untersuchen.

Überdies wird eine zentrale Kommission für Pneu-Sicherheit (ZKPS) gegründet, die Empfehlungen erarbeitet, wie die Reifen zu überwachen und gegebenenfalls zu reparieren sind. Nachbarschaftsbezirke werden zu Pneu-technischen Anlagen zusammengefasst und bei den Behörden registriert. Wenn der Pneu-Beauftragte einer Anlage nicht vor Ort ist, dürfen in dieser Zeit keine Reifen verwendet werden.

Reifen. Einmal jährlich sind alle Reifenverwender über die Gesetzeslage zu unterrichten, die Anwesenheit bei der Unterrichtung ist durch Unterschrift zu belegen.

Nachdem das Gesetz etabliert ist, bringt die Industrie Autoreifen auf den Markt, die nicht mehr platzen können und damit unter P1 eingeordnet werden können. Juristen bezweifeln gleichzeitig, dass eine Sicherheitsstu-



Hinter so viel Regulierungswahn gerät die Forschung allzu leicht in ungutes Rotieren.

Für die Verwendung jedes einzelnen Reifens gilt eine Aufzeichnungspflicht, die zugehörigen Unterlagen müssen nach der Entsorgung der Reifen mindestens zehn Jahre lang aufgehoben werden. Die Behörden kontrollieren regelmäßig die korrekte Verwendung der Reifen sowie die zugehörigen Aufzeichnungen.

Gleichzeitig erlaubt die weite Fassung des Gesetzes den Behörden auch die sicherheits- und arbeitstechnische Überwachung von Garagen, die Erstellung von Vorschriften zu deren Zwangsbelüftung, die Kontrolle des gelagerten Materials sowie die korrekte Verwendung von Hautschutzpflege nach dem Kontakt mit

fe P1 („kein Sicherheitsrisiko“) überhaupt unter behördliche Überwachung gestellt werden darf. Aber da sich die Umsetzung des Gesetzes in den Landesministerien „bewährt“ hat, will man nicht daran rütteln. Die Sicherheit der Bürger verlangt eben auch einen gewissen bürokratischen Aufwand.

Was hier wie eine Glosse klingt, ist prinzipiell leider die bittere Realität diverser Gesetzes- und Verordnungsnormen. Viele sind aus gut gemeinten Gründen entstanden. So auch das Gentechnikgesetz (GenTG), das mit dem Pneu-Szenario oben direkt persifliert werden

soll. Als es 1990 geschrieben wurde, war man der Meinung, besser mehr Vorsicht walten zu lassen, da man mögliche Gefahren der damals noch neuen Technologie noch nicht ausreichend einschätzen konnte. Zudem sollte der Industrie ein Rahmen gegeben werden, mit dem sie die Technik rechtssicher anwenden konnte. Aber auch alle Forschungslabore, in denen Gentechnik angewendet wird, fallen darunter, obwohl viele Passagen im Gesetz eher für Industriemaßstäbe geschrieben wurden und dem Laboralltag nicht gerecht werden.

Die gentechnische Forschung hat inzwischen riesige Fortschritte gemacht. Wir wissen heute, dass die Übertragung von DNA auch zwischen Arten, die phylogenetisch nicht verwandt sind, ein völlig natürlicher Vorgang ist. Beispielsweise nehmen Mikroorganismen freie DNA aus der Umwelt auf und bauen sie in ihr Genom ein. Und insbesondere die große Vielzahl der Viren ist mittlerweile als natürlicher Überträger von DNA zwischen Arten identifiziert worden. Besonders effizient passiert dies etwa in Kompostanlagen, in denen organische Abfälle von vielen verschiedenen Spezies zusammenkommen.

»Der Staat leistet sich eine Überwachungsstruktur für eine Gefahrenlage, die wissenschaftlich nicht mehr belegbar ist.«

Im GenTG sind gentechnisch veränderte Organismen definiert als „[Organismen, deren] genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt“ (§3, Abs. 3). Heute müssen wir aber davon ausgehen, dass praktisch jede Kombination von genetischem Material auch natürlich vorkommen kann. Damit verliert das Gesetz seine Grundlage, da der Gegenstand der Regulierung nicht mehr eindeutig definiert ist. Im Laufe der Evolution ist es tatsächlich praktisch bei allen Arten regelmäßig zu Genübertragungen gekommen, die oft auch für schnelle Anpassungen wichtig waren. Die ursprüngliche Sorge, dass der Mensch mit der Gentechnik etwas ganz Neues schafft, hat sich als unbegründet herausgestellt. Genübertragungen waren und sind integraler Bestandteil natürlicher Evolution.

Wenn man das GenTG heute neu schreiben würde, würde es daher völlig anders gefasst werden. Man würde dann wohl nur noch die Arbeit mit potenziell pathogenen Organismen regulieren wollen, die allerdings auch bereits durch andere Gesetze reguliert werden – etwa durch das Infektionsschutzgesetz

oder die Biostoffverordnung. In jedem Fall würde man heute nicht mehr die Arbeiten nach S1 („Arbeiten [...] bei denen nach dem Stand der Wissenschaft nicht von einem Risiko für die menschliche Gesundheit und die Umwelt auszugehen ist.“ [§7, Abs. 1,1]) unter behördliche Überwachung stellen.

Aber das Gegenteil passiert. Arbeiten nach S1 machen vermutlich neunzig Prozent des Überwachungsaufwands der Behörden aus. Entsprechend wachsen die zugehörigen Mitarbeiterstäbe und bringen zunehmend Exterimbürokraten hervor, die sich durch besonders spitzfindige Auslegung des Gesetzestextes hervortun und sich auch gerne neue bürokratische Prozeduren ausdenken. Damit wurde eine enorme Regulierungsbürokratie geschaffen, bis hin zur Regulierung der Verwendung von Hautschutzcreme nach der Benutzung von Labor-Handschuhen. Die Folge ist unter anderem, dass die Auflagen der Gentechnikbehörden zum Teil erhebliche Investitionen in betroffenen Laboren nach sich ziehen – oft auf Kosten sinnvollerer Ausgaben. Kurzum: Der Staat leistet sich hier eine besonders aufwändige und teure Überwachungsstruktur für eine Gefahrenlage, die wissenschaftlich gar nicht mehr belegbar ist.

Das GenTG ist aber bei weitem nicht das einzige Regelwerk, das Forschungslabore zu beachten haben. Gesetze oder Verordnungen regeln in immer größerem Detail den Betrieb von wissenschaftlichen Instituten. Sie beinhalten in der Regel die Pflicht zur Berufung eines „Beauftragten für ...“, der/die eine Schulung durchlaufen muss und regelmäßige Fortbildungen machen soll, um die Komplexität der Regelungen beachten zu können. An meinem Institut – dem Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön – mit rund 190 Mitarbeitenden müssen inzwischen 26 Beauftragte berufen werden. Hier eine Auswahl: Beauftragte(r) für Gentechnik, Tierschutz, Laserschutz, Datenschutz, Arbeitsschutz, Brandschutz, Nagoya-Protokoll, Exportkontrolle, Gefahrgut *et cetera*. Zu jedem dieser Themen haben staatlich berufene und spezialisierte Kommissionen umfangreiche Unterlagen mit sehr großer Regelungstiefe erstellt, die jährlich weiter „optimiert“ werden.

Ob damit wirklich ein messbarer Sicherheitsgewinn erzielt wird, ist jedoch in der Regel gar nicht mehr das Thema. Oft entstehen neue Auflagen auch wegen des Interesses von Firmen, die neue Sicherheitsprodukte auf den Markt bringen wollen. Und eine Querverbindung zwischen den Kommissionen, in denen abgeschätzt werden könnte, ob die Vielzahl ihrer Regelungen überhaupt noch sinnvoll umsetzbar ist oder ob sie sich nicht sogar gegenseitig widersprechen, ist schon lange nicht mehr erkennbar.

Insbesondere gibt es auch kein erkennbares Verständnis dafür, welchen bürokratischen Aufwand die Regulierungen im Einzelnen nach sich ziehen. De facto ist die Situation derzeit nur deswegen tolerierbar, da für die meisten dieser Gesetze und Verordnungen keine enge bürokratische Überwachung nach dem Muster des GenTG etabliert wurde. Wäre dies der Fall, müsste sich wahrscheinlich die Hälfte der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eines Forschungsinstituts ausschließlich mit der Abarbeitung des bürokratischen Aufwands beschäftigen. Dafür kommt gerade das Zauberwort „Compliance“ in Mode, überwacht – natürlich – von einer/m „Beauftragten für Compliance“, die oder der dann alles im Blick haben soll.

Ein Abbau der bürokratischen Überregulierungen wird zwar regelmäßig gefordert, und Politiker legen auch Lippenbekenntnisse dazu ab. Aber de facto wird es Jahr für Jahr schlimmer. Neue Bürokratiemonster, wie etwa das Nagoya-Protokoll oder die Neufassung des Tierschutzgesetzes, werden derzeit mit Nachdruck etabliert und zunehmend unter strenge behördliche Überwachung gestellt.

»Ein Abbau der bürokratischen Überregulierungen wird zwar regelmäßig gefordert, aber de facto wird es Jahr für Jahr schlimmer.«

Wenn man es mit Bürokratieabbau ernst meint, dann sollte man als Erstes die Überwachung der S1-Arbeiten im Gentechnikgesetz streichen. Tatsächlich ist diese Möglichkeit bereits in das Gesetz eingebaut: „Die Bundesregierung wird ermächtigt, [...] durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates, gentechnische Arbeiten [...] ganz oder teilweise von den Regelungen dieses Gesetzes auszunehmen“ (§2, Abs. 2 GenTG). Wenn der Wille dazu da wäre, ließe sich dies in kürzester Zeit umsetzen. Und zugleich würde man damit auch die Absurdität beseitigen, Prozesse, von denen kein Sicherheitsrisiko ausgeht, bürokratisch zu reglementieren. Die dadurch frei werdende Beamtenkapazität ließe sich sicher viel sinnvoller einsetzen.

Und warum nenne ich das Ganze das „Pneu-Syndrom“? Ein Pneu ist ein aufgeblasenes Gebilde, das sich um sich selbst dreht.

Zum Autor

Diethard Tautz

ist Direktor am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön.



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (Folge 50!)

Der Tag, an dem der Journal-Impact-Faktor starb

Wer hat angesichts der aktuellen Schwankungen bei den Journal-Impact-Faktoren eigentlich immer noch nicht verstanden, dass dieser nichts über die Qualität einzelner Publikationen aussagt?

Viel ist über den Journal-Impact-Factor (JIF) geschrieben worden – auch auf diesen Seiten, und auch vom Narren. Kein gutes Haar blieb dabei an diesem Indikator, der schlichtweg misst, wie oft die Artikel einer bestimmten Zeitschrift in anderen wissenschaftlichen Publikationen durchschnittlich pro Jahr zitiert werden – der aber, weil ach so bequem und quantitativ, zur Leitwährung der akademi-

»Euphorische Editoren ließen Sektkorken knallen und twitterten ihr Glück in die Welt hinaus.«

schen Reputationsökonomie wurde. Eingeführt um Bibliothekaren Hilfestellung zu geben, welche Journale eine Subskription lohnen, bestimmt er heute die Karrieren von Wissenschaftlern und deren Anträgen.

Unzählige Male wurde dieser Irrsinn angeprangert. Selbst Clarivate – die Firma, die mit dem Errechnen des JIF und dessen anschließender Vermarktung Milliarden verdient und ihren Aktionären stolz eine Bruttogewinnspanne von 64 Prozent berichtet – warnt mittlerweile auf ihren Webseiten davor. Genützt hat's nichts, der JIF feiert weiterhin fröhliche Urstände.

Sehen Sie es mir deshalb nach, wenn ich das leidige Thema daher nochmals aufwärme.

Einmal, weil ganz aktuell sogar die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – und damit eigentlich wir deutsche Wissenschaftler! – den JIF und seinen Missbrauch nicht nur sehr korrekt analysiert, sondern auch in ungewöhnlich deutlicher Weise als Beurteilungskriterium verdammt hat. So konkret geschehen in dem ziemlich frischen und insgesamt sehr lesens-

werten Positionspapier „Wissenschaftliches Publizieren als Grundlage und Gestaltungsfeld der Wissenschaftsbewertung“ (Link unter <http://dirnagl.com/lj>). Derart klar und deutlich kam das noch nie vom Lordsiegelbewahrer des akademischen Status quo.

Daneben lohnt es sich aber weiterhin, nochmals vom JIF zu sprechen, da vor ein paar Wochen die aktuellen Werte veröffentlicht wurden – berechnet aus den Zitierungen der Arbeiten von 2019/2020 im darauffolgenden Jahr 2021. Und siehe da: Dabei stellte sich heraus, dass viele Journale ihren JIF über Nacht verdoppelt, ja sogar verdreifacht hatten. Eine regelrechte JIF-Hyperinflation hatte sich manifestiert: *The Lancet* stieg von 79 auf 203, das *New England Journal of Medicine* von 91 auf 176, *Nature* von 50 auf 70 und so weiter. Plötzlich hatten sieben Zeitschriften zum ersten Mal einen JIF über 100!

Euphorische Editoren von unzähligen Journalen ließen Sektkorken knallen und twitterten ihr Glück in die Welt hinaus. Was allerdings den Wenigsten dabei auffiel: Wenn es überhaupt noch irgendein Argument gebraucht hätte, um die komplette Untauglichkeit dieses Faktors für die Bewertung von Wissenschaftlern zu belegen, dann doch die Tatsache, dass er sich über Nacht verdreifachen kann. Oder auch wieder halbieren. Dass dies gar nichts mit der Forschungsleistung der meisten Wissenschaftler zu tun haben kann, die sich über diesen Indikator messen lassen müssen, war kaum jemals so offensichtlich. Der Tag der Veröffentlichung der JIFs 2022, also der 28. Juni 2022, dürfte somit (hoffentlich) als offizieller Todestag des JIF in die Geschichte eingehen.

Was aber war konkret geschehen? Ganz einfach: COVID! In den letzten beiden Jahren war es damit zu einer „Covidization“ der akademischen Forschung gekommen. Man schätzt, dass seitdem mehr als zehn Prozent aller Forschungsressourcen über Nacht in SARS-CoV-2-Forschung geflossen sind. PubMed listet auf die Stichwort-Suche „SARS-CoV-2“ über 275.000 Artikel! Die Super-Journale publizierten große klinische Studien sowie die Schlüsselarbeiten zu den Pathomechanismen; die

se Arbeiten wurden viele tausend Mal zitiert. Aber auch kleinere Journale konnten profitieren: Editoren luden Reviews ein, etwa zu möglichen Effekten der SARS-CoV-2-Infektion auf das Lieblingsorgan des jeweiligen Journals (Herz, Hirn, Lunge *et cetera*) oder deren Zusammenspiel mit der namensgebenden Erkrankung (*Stroke, Cancer, American Heart Journal et cetera*). Und sogleich explodierten die Zitate.

Dass sich hierdurch die JIFs so massiv verändern können, liegt an einem der vielen mathematischen Webfehler des JIF: Der JIF ist ein Mittelwert, allerdings von einer total schiefen Verteilung. Bekanntermaßen erzielen wenige Arbeiten je Journal die überwiegende Zahl der



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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



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

Zitierungen, und ein erklecklicher Anteil der Arbeiten wird überhaupt nie zitiert. So werden zwanzig Prozent der Artikel in *Nature* nie zitiert, während wiederum andere zwanzig Prozent für achtzig Prozent der Zitate verantwortlich sind. Zur Beschreibung derart schiefer Verteilungen müsste man eigentlich den Median verwenden, das steht in jedem Statistikbuch auf den ersten drei Seiten.

Schon lange wird deshalb argumentiert, dass man nicht den Mittelwert der Zitierungen eines Journals verwenden sollte, sondern den Median – und dazu sollte auch gleich die Verteilung der Zitierungen angegeben werden. Die Journale der EMBO Press tun dies zum Beispiel vorbildlich. Das hätte nicht nur den Effekt, dass eine solche Darstellung sta-

»Der JIF hat – genauso wie viele Studien in der Biomedizin – ein Reproduzierbarkeitsproblem.«

bil gegen Ausreißer ist, vielmehr würden auch die JIF-Unterschiede zwischen den Journalen drastisch nivelliert.

Das jedoch ist einer der wesentlichen Gründe, warum Clarivate das nicht macht. Der andere Grund ist schlichtweg, dass es einfacher ist, den JIF als Mittelwert mit nur drei Zahlen für jede Zeitschrift zu berechnen. Interessanterweise sind die Zitationsverteilungen wie auch die Mediane für jedes einzelne Journal auf der – Subskriptions-pflichtigen – Website von Clarivate verfügbar. Es interessiert sich nur keiner dafür.

Übrigens hat der JIF – genauso wie viele Studien in der Biomedizin – ein Reproduzierbarkeitsproblem. Wie in der Wissenschaft liegt das ebenfalls an mangelnder Transparenz. Wir kennen zwar die simple Formel für den JIF, aber wie die Zitierungen genau berechnet werden, welche Arbeiten überhaupt gezählt werden – dies und einiges andere veröffentlicht Clarivate nicht. Die Zahlen kommen nämlich aus proprietären Datenbanken, die ebenfalls von Clarivate vermarktet werden.

Aus diesem Grund machte der JIF vieler Journale auch schon im Jahr davor einen eratischen Sprung nach oben. Auch damals freuten sich die Editoren! Bis ihnen klar wurde, dass das alles einfach daran lag, dass Clarivate das Jahr 2021 zum „Übergangsjahr“ erklärt hatte. Zitate aus Early-Access-Datensätzen ließ man fortan in den Zähler der JIF-Berechnung einfließen, schloss diese aber von der Anzahl der Veröffentlichungen im Nenner aus. So einfach ist es, den JIF zu manipulieren, wenn man an der Quelle sitzt.

Und weil wir schon dabei sind: Haben Sie sich schon mal gefragt, warum Clarivate den JIF mit drei Nachkommastellen Genauigkeit verkauft? Und warum wir Wissenschaftler mit unserer Schafsnatur diese dann ohne nachzudenken genau so in unsere Lebensläufe übernehmen, obwohl das überhaupt keinen Sinn ergibt?

Zum einen wird der JIF durch diese Pseudogenauigkeit geadelt. Das muss schon ein wahnsinnig objektiver wissenschaftlicher Wert sein, wenn man ihn auf drei Kommastellen genau bestimmen kann! Aber der Hauptgrund, warum Clarivate das so macht, ist, dass ein Ranking von Journalen überhaupt nur auf diese Weise möglich wird – und für solche Rankings verkaufen sie mit dem JIF das Substrat. Eine Rundung auf ganze Zahlen würde schließlich nur etwa zwanzig Ränge erlauben, denn der JIF der Mehrzahl der Journale liegt zwischen 0 und 20. Es gibt aber mehr als 50.000 wissenschaftliche Zeitschriften!

Modellrechnungen zeigen, dass es sinnvoller wäre, den JIF auf den nächsten 5er- oder 10er-Wert zu runden. Dies entspräche dann in etwa der Genauigkeit, mit der man voraussagen kann, wie viele Zitierungen ein Artikel in einem bestimmten Journal aller Voraussicht nach bekommen würde. Und das wäre ja eigentlich der interessante Wert, den man als Wissenschaftler von einem Journal wissen wollte.

Trotz alledem wird sich jetzt an Deutschlands medizinischen Fakultäten manch ein Wissenschaftler angesichts der diesjährigen Inflation des JIF die Hände reiben! Schließ-

lich führt die Formel, mit der an medizinischen Unis die berüchtigten „leistungsorientierten Mittel“ (LOM) vergeben werden, fast ausnahmslos den JIF als wesentliches Element. Was natürlich, wie jetzt auch im Positionspapier der DFG formuliert, völlig daneben ist. An der Charité bringt derzeit ein JIF-Punkt rund 150 Euro. Ein *Lancet*-Paper ist damit nun plötzlich über 30.000 Euro wert!

Doch Vorsicht, öffnen Sie noch nicht den Schampus! Denn es wird wohl kommen wie bei der Inflation im wirklichen Leben: Die JIF-Punkte werden entwertet, weil es mehr davon gibt, die LOM-Summe aber gedeckelt ist.

Perfiderweise wird es aber dennoch zu einer LOM-Umverteilung kommen. Wenn Sie beispielsweise das Pech haben, in hochange-

»Selber schuld, wer glaubt, dass die Zitierzahlen der Artikel mit dem JIF des Journals korrelieren.«

sehenen Journalen zu veröffentlichen, die den Fehler gemacht haben, sich nicht mit SARS-CoV-2-Artikeln zu schmücken, oder aber Ihr Thema das nicht hergibt – dann gehören Sie jetzt zu den Gelackmeierten. Denn diese Journale, in meinem Feld zum Beispiel das *Journal of Neuroscience* oder *Brain Research*, konnten ihren JIF kaum verbessern.

Wer jetzt noch nicht verstanden hat, dass der JIF nichts mit der Qualität einer spezifischen Publikation zu tun hat, dass die Zitierzahlen der Artikel weiterhin praktisch nicht mit dem JIF des Journals korrelieren, und dass er damit auch nicht für eine Vorhersage taugt, wie oft ein bestimmter Artikel in einem Journal zitiert werden wird – der ist selber schuld. Und ist gleichsam dazu verdammt, bis zur Pensionierung im Fegefeuer der inadäquaten universitären Leistungsbeurteilung zu rösten.

Alle anderen dagegen können hoffen, dass die wundersame JIF-Vermehrung des Jahres 2022 sich gleichsam als dessen lange herbeigesehnter Todesstoß erweisen wird.

Sind Sie TA?

Gehen Sie genauso mit offenen Augen durchs Leben und entdecken in Ihrem Laboralltag Besonderheiten wie unsere TA Maike Ruprecht?

Falls Sie ebenfalls einen humorigen Blick auf die wirklichen Probleme des TA-Daseins haben und schon immer mal darüber schreiben wollten: Vielleicht möchten Sie sich künftig in unserer TA-Rubrik versuchen?

Kontakt:
news@laborjournal.de



Erlebnisse einer TA Verzettelt

In der letzten Septemberwoche entdeckte ich auf dem Rückweg vom Gewächshaus folgende Nachricht in der Frontscheibe zur Pförtnerloge: „Diese Woche keine Wäsche!“

Ob diese Anweisung nur für die Pförtner gilt? Oder für sämtliche Uni-mitarbeiter?

Mir hat jedenfalls keiner was von einem Wäscheverbot für diese Woche gesagt. Und eine entsprechende Rundmail gab es auch nicht.

Trotzdem wüsste ich gern, wie die Uni die Einhaltung eines solchen Verbots kontrollieren will. Womöglich durchstreift bereits ein neu ernannter Wäschekontrollleur die Gänge. Hoffentlich laufe ich dem nicht über den Weg, sonst gibt's Ärger.

Wobei dies beileibe nicht der einzige rätselhafte Aushang auf dem Campus ist ...

Im Innenhof unseres Gebäudekomplexes gibt es nämlich einen hübschen Brunnen. Im Sommer kühlt er Füße, Bierkästen und Limonadenflaschen, im Winter wird er trockengelegt. Eigentlich schade, sonst könnten wir auch noch Schlittschuh darauf laufen.

Volksglauben um Wäsche?

Vor ein paar Jahren wurden zu beiden Seiten am Brunnenrand identische Schilder angebracht mit der Aufschrift: „Kein Trinkwasser!“ Wahrscheinlich aus juristischen Gründen. Man will halt nicht riskieren, von jemandem verklagt zu werden, der – warum auch immer – dort zur Tränke ging und sich nun mit den gesundheitlichen Folgen herumschlägt.

Aber wozu das spätsommerliche Wäscheverbot?

Im Volksglauben soll es Unglück bringen, zwischen dem 24. Dezember

und dem 6. Januar, also zur Zeit der sogenannten Rauhächte, Wäsche zu waschen und zum Trocknen draußen aufzuhängen. Angeblich beinhalten besagte zwölf Nächte das Risiko, dass sich in der frisch gewaschenen Wäsche Geister verfangen könnten.

Einen Volksglauben bezüglich des Nichttragens von Wäsche auf dem Campus einer Universität rund um Ende September konnte ich im Internet dagegen nicht finden.

In den südlichen Ländern Europas gibt es wiederum den Brauch, zu Silvester rote Unterwäsche zu tragen. Die Wirkung dieser farbigen Textilien hat es demnach in sich: Glück, Liebe, Gesundheit, Leidenschaft und Erfolg kann man damit für das neue Jahr erreichen. Allerdings nur – einen Haken gibt es ja meistens – wenn einem die Wäsche geschenkt wurde.

Was ist aber nun mit dem Nichttragen von Wäsche im Dienst in der letzten Septemberwoche?

Gibt es diesbezüglich vielleicht doch irgendeinen Volksglauben? Was weiß denn ich, was sich Ende September so alles in der Wäsche am Körper verfangen kann?

Vielleicht muss man sich den dazugehörigen Volksglauben einfach selber basteln. Einen Do-it-yourself-Volksglauben sozusagen. Schließlich hat jeder Brauch irgendwo und irgendwann seinen Ursprung. Wie wäre es also damit:

In der letzten Septemberwoche ohne Wäsche auf dem Campus einer Universität zu wandeln, bringt Gesundheit, Glück und Fördergelder – aber nur, wenn man die nichtgetragene Wäsche zuvor verschenkt hat.

Ob die Leute wohl an so etwas glauben würden?

Maike Ruprecht

Zürich / Bellinzona

Wie Prionen harmlos werden

Auch ein Vierteljahrhundert nach der Rinderwahn-Krise ist noch immer unbekannt, wie sich das harmlose zelluläre Prion-Protein (PrP^C) in sein neurotoxisches Gegenstück (PrP^{Sc}) umfaltet und spongiforme Enzephalopathien auslöst.

Offenbar spielt eine einzelne intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen His140 und Arg208 in der C-terminalen PrP^C-Domäne dabei eine entscheidende Rolle. Zumindest sagt das seit Kurzem ein internationales Team um die korrespondierenden Autoren **Adriano Aguzzi** vom Züricher Institut für Neuropathologie und **Luca Varani** vom Institut für biomedizinische Forschung im ebenfalls schweizerischen Bellinzona (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 29(8):831-840).

Induzierten die Autoren die Wasserstoffbrücke mit anti-PrP^C-Antikörpern oder stellten

sie diese in Form einer Disulfidbrücke nach, so erwies sich selbst PrP^C als neurotoxisch. Verhinderten sie die Brückenbildung durch eine Arg208Ala-Mutation, war PrP^C resistent gegenüber einer Umfaltung in PrP^{Sc}.

Auch verhinderten PrP^C-Liganden, die die Wasserstoffbrückenbildung unterbinden, dass organotypische Hirnschnittkulturen nach Prion-Infektion degenerieren. Und mehr noch: Sie verlängerten sogar das Leben Prion-infizierter Mäuse.

Warum sie aber nicht gleichzeitig die Replikation von PrP^{Sc} hemmen, ist den Schweizern noch ein Rätsel. Dennoch sind deren neue Erkenntnisse natürlich von hohem Wert: Denn auch wenn sich über diese Schiene die Prion-Replikation nicht blockieren lässt, so ja womöglich immerhin deren Neurotoxizität.

-HM-

Göttingen/Dresden/Mannheim

Wie unser Hirn so groß wurde

Was macht das menschliche Hirn derart leistungsfähig? Natürlich unser Neocortex als evolutionär jüngster Teil der Großhirnrinde. Doch was trieb dessen Entwicklung molekularbiologisch an?

Die Antwort hierauf scheint wieder einmal überraschend einfach – und dreht sich um das exklusiv im Menschen vorhandene Gen *ARHGAP11B*. Dieses entstand vor fünf Millionen Jahren, nachdem sich zwei Evolutionslini-

Weiterführende Studien an Menschenaffen ließen sich aber schlecht durchführen. Zum einen sind sie in Europa aus ethischen Gründen verboten. Zum anderen sind die Konsequenzen von Veränderungen im Primaten-Hirn besonders unvorhersehbar – gerade wenn es um Leistungssteigerungen geht.

Ein Forschungsteam vom Deutschen Primatenzentrum in Göttingen, vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden und vom Hector-Institut für Translationale Hirnforschung in Mannheim züchtete deshalb Hirnorganoiden – also wenige Millimeter große, dreidimensionale Zellstrukturen – als Alternative zum Tierversuch. Experimentierten der federführende Hauptautor der Studie **Michael Heide** und seine Kollegen *ARHGAP11B* in Schimpansen-Organoiden, verdoppelte sich die Anzahl basaler radialer Gliazellen – also jener Hirnstammzellen, die für die Vergrößerung des Neocortex verantwortlich zeichnen. Schalteten sie *ARHGAP11B* in humanen Hirnorganoiden aus, sank die Menge der neuronalen Vorläuferzellen auf das Niveau eines Schimpansen (*EMBO Rep.*: e54728).

Es scheint also, als reichte im Laufe der Humanevolution die Etablierung eines einzelnen Gens aus, um unserem Neocortex den entscheidenden Impuls zu geben.

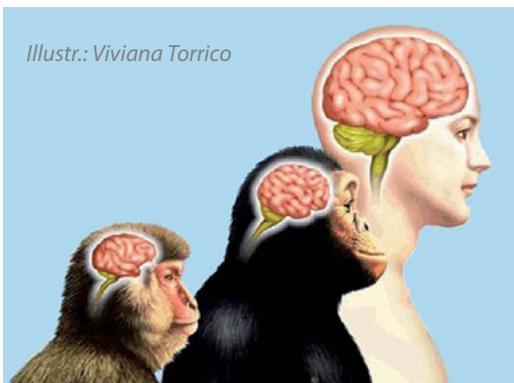
-HM-

Corona-Club

» Was löst schwere COVID-19-Verläufe bis hin zu akutem Atemnotsyndrom und Lungenversagen aus? Offenbar sind ausgerechnet körpereigene Antikörper in Schleimhautsekreten schuld daran. Das erkannte ein deutsch-schweizerischer Forschungsverbund um Erstautor **Tobias Sinnberg** und Letztautor **Lukas Flatz** von der **Universitäts-Hautklinik Tübingen**, als sie Blutproben sowie Lungengewebe und -flüssigkeit von schwer erkrankten COVID-19-Patienten unter die Lupe nahmen. Laut der Mediziner entfesselt SARS-CoV-2 die anhaltende Produktion von **IgA-Autoantikörpern**, die die Lungensurfactant-Proteine B und C binden. Deren eigentlicher Job: Die Oberflächenspannung der Alveolen verringern, damit sich die Lunge entfalten kann. Genau das verhindern aber die autoreaktiven IgAs. Als Folge kollabieren Lungenbläschen und Patienten müssen extern mit Sauerstoff versorgt werden. Sind schwere Krankheitsverläufe aus Sicht von Coronaviren also nur Kollateralschäden? (Am. J. Respir. Crit. Care Med., doi: 10.1164/rccm.202201-00110C)

» Seit Beginn der Corona-Pandemie besteht der Verdacht, dass SARS-CoV-2 das Chronische Fatigue-Syndrom (ME/CFS) auslösen kann. Die Crux dabei: Die schwere neuroimmunologische Erkrankung, die oft mit einem hohen Grad körperlicher Schwäche und Muskelschmerzen einhergeht, ist schlecht erforscht. Validierte Biomarker fehlen ebenso wie einheitliche Diagnosekriterien und kurative Behandlungen. Ein interdisziplinäres Team des **Post-COVID-Netzwerks der Berliner Charité** unter Leitung von **Carmen Scheibenbogen** und **Judith Bellmann-Strobl** verglich 42 Post-COVID-Patienten, die nach größtenteils mildem COVID-19-Verlauf eine krankhafte Erschöpfung entwickelt hatten, mit 19 an ME/CFS erkrankten Kontrollpersonen. Deren Fazit: Knapp die Hälfte der Post-COVID-Patienten erfüllt das Vollbild einer ME/CFS-Erkrankung. Die Laborwerte deuten auf eine Hypoperfusion – also verminderte Durchblutung – als Ursache der Muskelschwäche nach SARS-CoV-2-Infektion. Welcher Pathomechanismus sie auslöst, bleibt rätselhaft. (Nat. Comm., doi: 10.1038/s41467-022-32507-6)

-HM-



Illustr.: Viviana Torrico

en getrennt hatten: die eine führte zum Neandertaler, Denisova-Menschen und modernen Menschen – die andere zum Schimpansen.

Eine Expression von *ARHGAP11B* – so viel war aus Studien an transgenen Mäusen und Weißbüschelaffen bekannt – vergrößert und faltet Säugerhirne nicht nur, sondern verbessert auch deren kognitive Fähigkeiten.

Totipotent durch Schneckentempo

MÜNCHEN: Die Geschwindigkeit der Replikation steuert embryonale Totipotenz. Das fanden Forschende vom Helmholtz-Zentrum München heraus.

Multizelluläre Organismen entwickeln sich aus einer einzigen Zelle, der Zygote. Sie ist totipotent, was – strikt ausgelegt – bedeutet, dass sich daraus ein vollständiger Organismus entwickeln kann. Zelluläre Totipotenz wurde 1902 erstmals vom deutschen Pflanzenphysiologen Gottlieb Haberlandt postuliert. Er hatte beobachtet, dass sich Pflanzen in hohem Maße aus Gewebestücken regenerieren können. Bei Wirbeltieren können das nur die Zellen des ganz jungen Embryos. Das zeigten Hans Spemann und seine Kollegin Hilde Mangold Anfang des 20. Jahrhunderts: Sie vereinzelt die zwei Zellen sehr junger Blastomere von Amphibien, woraus sich jeweils zwei Tiere entwickelten. Während Mangold und Spemann die Teilung künstlich herbeiführten, kann dies auch auf natürliche Weise passieren: So entstehen einiige Zwillinge.

Bei Mäusen ist diese Regenerationsfähigkeit auf die einzellige Zygote und das Zweizellstadium des Embryos beschränkt, also auf die Phase nach der ersten Teilung der befruchteten Eizelle. Mit jedem weiteren Entwicklungsstadium des Embryos verringert sich diese Eigenschaft. So sind embryonale Stammzellen

„nur noch“ pluripotent: Sie können sich zwar noch zu verschiedenen Zelltypen differenzieren, aber keinen vollständigen Organismus mehr bilden. Denn nur totipotente Zellen haben die Fähigkeit, das extraembryonale Gewebe zu bilden, welches für die Einnistung des Embryos in der Gebärmutter benötigt wird.

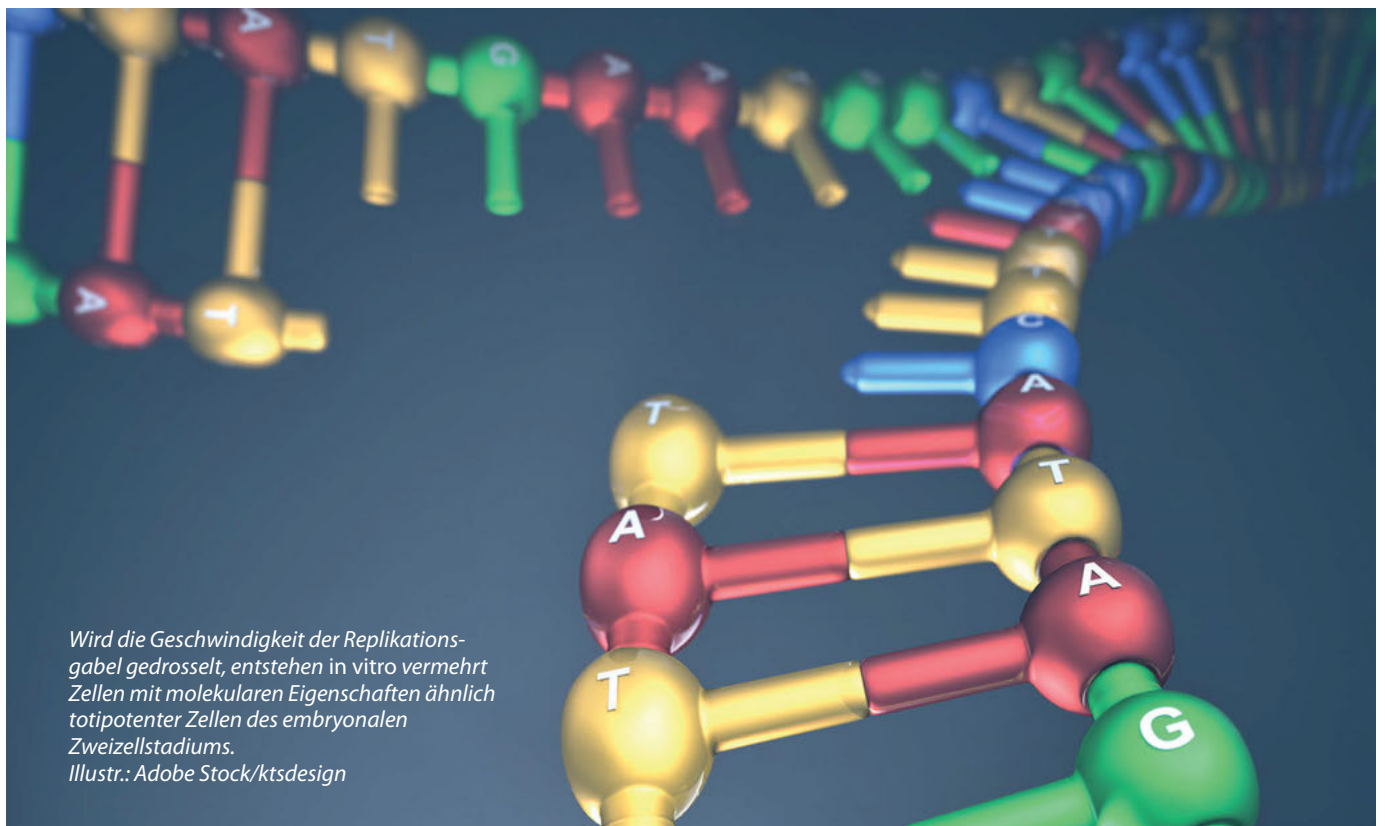
Virale Überbleibsel

Obwohl man Totipotenz schon lange kennt, ist bis heute unklar, welche biologischen Vorgänge in der Zelle dafür verantwortlich sind. Um dies zu untersuchen, näherten sich Forschende des Instituts für Epigenetik und Stammzellen am Helmholtz-Zentrum München mit Unterstützung einiger Kollegen im In- und Ausland quasi von hinten an – also von der Pluripotenz aus. Sie identifizierten Ereignisse, die für die Erhaltung von Totipotenz essenziell sind. Ihre Studien führten sie mit Mauszellen durch.

Pluripotente Stammzellen des Mäuseembryos lassen sich *in vitro* unter geeigneten Bedingungen kultivieren. Dabei entstehen immer wieder, wenn auch selten, spontan

Zellen mit molekularen Eigenschaften ähnlich der Zellen des embryonalen Zweizellstadiums. Man bezeichnet sie daher als 2CLCs (2-Cell-like Cells). Sie transkribieren beispielsweise wie totipotente Mauszellen Sequenzen namens MERVL (Murine Endogenous Retrovirus with a Leucine tRNA Primer Binding Site). Dies sind die Hinterlassenschaften von Retroviren, die sich vor langer Zeit in die Genome der Mäusevorfahren einschmuggeln konnten. Im Laufe der Jahrmillionen übernahmen sie neue Aufgaben und können heute als Promotoren von Genen fungieren, die im embryonalen Zweizellstadium aktiv sind.

Außerdem besitzen 2CLCs auch eine offenere Chromatinstruktur und höhere Histonmobilität. Das sind beides Merkmale, die auch im Zweizellstadium des Mäusembryos zu finden sind. Interessanterweise ähnelt auch ihre Chromatin-Organisation – also die räumliche Verteilung des Chromatins im Zellkern – derjenigen von totipotenten Stammzellen und unterscheidet sich stark von der Organisation pluripotenter Stammzellen. Das schaute sich das Team um Institutsleiterin Maria-Elena Torres-Padilla genauer an. „Wir stellten fest, dass



Wird die Geschwindigkeit der Replikationsgabel gedrosselt, entstehen *in vitro* vermehrt Zellen mit molekularen Eigenschaften ähnlich totipotenter Zellen des embryonalen Zweizellstadiums.
Illustr.: Adobe Stock/ksdesign

der Anteil an 2CLCs in embryonalen Stammzellkulturen steigt, wenn wir die Aktivität von CAF-1 senken“, verrät sie. CAF-1 steht für Chromatin Assembly Factor 1. Er sorgt dafür, dass die Chromatin-Landschaft einer Zelle nach der Replikation wieder aufgebaut wird. Beschränkt man die CAF-1-Funktion in embryonalen Stammzellen oder schaltet sie ganz aus, wandeln sie sich in 2CLCs um (*Nat. Struct. Mol. Biol.* 22: 662-71). Aber wie lässt sich das erklären?

CAF-1 ist vor allem wichtig für die Aufrechterhaltung der Chromatinstruktur nach der Replikation, indem es die Histontetramere, bestehend aus jeweils zwei H3- und H4-Histonen, an die beiden neu synthetisierten DNA-Tochterstränge anlagert. Wenn nun weniger CAF-1 in der Zelle vorhanden ist, werden weniger Histontetramere eingebaut. Folglich lockert sich die Chromatinstruktur in der Zelle auf. Reduziert man die CAF-1-Aktivität in pluripotenten Mäusestammzellen, wird die Chromatinstruktur so umprogrammiert, dass sie dem des Zweizellstadiums ähnelt und 2CLCs entstehen können. „Aufgrund dieser Ergebnisse haben wir uns gefragt, welche Rolle die Replikation selbst bei dem Erwerb der Totipotenz spielt und ob eine Störung der Replikation auch zur Entstehung von 2CLCs führen kann“, führt Torres-Padilla weiter aus. Also beschäftigte sich das Forschungsteam um den Postdoc Tsunetoshi Nakatani mit der Analyse der DNA-Replikation im Mausembryo (*Nat. Genetics* 54: 318-27).

Je langsamer, desto totipotenter

Die Annahme sollte sich als korrekt herausstellen. Die Forschenden nahmen die DNA-Replikation in 2CLCs und embryonalen Stammzellen unter die Lupe und stellten fest, dass die Replikationsgabeln in den Zellen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten arbeiten. Bei kultivierten embryonalen Stammzellen lag sie bei 1,34 kB pro Minute, in 2CLCs bei nur 0,56 kB. Im Zweizellstadium junger Mausembryonen – also *in vivo* – waren die Replikationsgabeln mit nur 0,3 kB pro Minute im Schnecken tempo unterwegs. Mit höheren Entwicklungsstadien nahm die Replikation dann langsam an Fahrt auf.

Wenn die Forschenden die Geschwindigkeit der Gabeln in den Stammzellen entweder genetisch oder chemisch reduzierten, fanden sie in ihren Kulturschalen bis zu 20-mal mehr 2CLCs als ohne solche Eingriffe.

Die Geschwindigkeit der Replikationsgabeln hatte übrigens keinen Einfluss auf die Dauer der S-Phasen. Kurz zur Erinnerung: Die S-Phase ist eine der vier Phasen des Zellzyklus. In ihr dupliziert die Zelle ihr Erbgut, um es anschließend im Zuge der Mitose



Obwohl man Totipotenz schon lange kennt, sind viele dafür verantwortliche zelluläre Vorgänge noch unbekannt – das möchte Maria-Elena Torres-Padilla mithilfe ihres Postdocs Tsunetoshi Nakatani und weiteren Teammitgliedern ändern.

Fotos (2): Helmholtz Munich

auf zwei Tochterzellen zu verteilen. In *In-vitro*-Experimenten der Münchener Forschenden waren die S-Phasen sowohl bei embryonalen Stammzellen als auch bei 2CLCs gleich lang. Das bedeutet, dass 2CLCs mehr Replikationsstartpunkte (Origins) nutzen müssen, um die geringe Geschwindigkeit der Replikationsgabeln zu kompensieren. Als der kritische Zeitpunkt für die Entscheidung „totipotent oder nicht“ entpuppte sich die frühe S-Phase. Wenn Torres-Padilla und Co. zu diesem Zeitpunkt das Timing der Replikationsgabeln veränderten, hatte das einen deutlichen Einfluss auf das Schicksal der Zellen – jedoch nicht, wenn sie erst während der späten S-Phase eingriffen.

Aus früheren Untersuchungen war bekannt, dass die Replikation der DNA eng mit der Chromatin-Organisation im Zellkern verknüpft ist. „Wir wollten daher wissen, ob sich die Chromatinstruktur verändert, wenn man das Timing der Replikation ändert, und ob das dann zur Transkription von bestimmten DNA-Elementen führt, die eine Rolle für die Totipotenz spielen“, erzählt die Forscherin. Dazu muss man wissen, dass manche Gene nur während der frühen S-Phase transkribiert werden – bei Mäusen zum Beispiel die bereits erwähnten MERVL-Sequenzen. Da die Chromatin-Architektur die Transkription regelt, lässt sich über das Zeitprofil der MERVL-Transkription auf Änderungen im Chromatin schließen. Im Experiment stellte sich heraus, dass eine Verlangsamung der Replikation dazu führt, dass MERVLs früher transkribiert werden. Dies wurde von einer vermehrten Verwendung von Histonen des Typs H3.3 begleitet. Auch im Zweizellstadium fanden die Forschenden mehr H3.3 und MERVLs als in embryonalen Stammzellen. Also beeinflusst die Geschwindigkeit der Replikationsgabeln tatsächlich die Chromatinstruktur.

Das ist insofern spannend, weil dadurch der Multi-Molekül-Komplex, der für die Modifikationen an Histonen zuständig ist und hinter der Replikationsgabel her wandert, entscheiden muss, welche Histone er einbaut. Dieser Komplex verändert seine Zusammensetzung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der S-Phase. Woher, „weiß“ er, wann die DNA um welche Moleküle gewickelt werden muss? Das ist noch völlig unbekannt.

Kommen wir nun zur entscheidenden Frage: Wenn MERVLs im Mausgenom als Promotoren fungieren und die zeitliche Steuerung ihrer Aktivität für das Phänomen Totipotenz offensichtlich wichtig, wenn nicht gar entscheidend ist – welche Gene steuern sie eigentlich? Torres-Padilla lacht und sagt: „Gute Frage, das wissen wir nicht. Aber wir kennen nun den Prozess und einige Mitspieler, die die Totipotenz regulieren. Somit können wir untersuchen, was passiert, wenn wir diese manipulieren.“

Das Schicksal der Zellen

Des Weiteren wollen die Forschenden untersuchen, ob die Geschwindigkeit der Replikationsgabeln auch in anderen Organismen in gleicher Weise über das Schicksal der Zellen bestimmt. Das ist zumindest auch bei induzierten pluripotenten Stammzellen von Mäusen der Fall: Je langsamer die DNA-Replikation vonstatten geht, desto eher nähert sich eine Zelle dem Zustand Totipotenz an. Darüber weiß man noch fast nichts. Es ist eine weiße Stelle auf der Landkarte der Entwicklungsbiologie, welche die Leiterin der multikulturellen Arbeitsgruppe am Stammzell-Institut in München sehr spannend findet, denn „da gibt es ganz viel zu erkunden und viel Neues zu entdecken.“

Karin Hollricher

Don't bust the crust!

GRAZ: Biologische Bodenkrusten sind artenreiche Ökosysteme, die den Boden und die Vegetation stark prägen. Leider sind sie gefährdet – was weitreichendere Konsequenzen haben könnte als bislang vermutet. Doch das Wissen rund um die sensiblen Bodengemeinschaften ist noch ausbaufähig.

Dort, wo es für Gefäßpflanzen zu trocken und zu heiß oder kalt ist, floriert ein buntes Organismen-Potpourri: die biologische Bodenkruste. Die höchstens wenige Zentimeter dicke Schicht besteht aus einer Mischung aus phototrophen Organismen wie Flechten, Moosen, Algen und Cyanobakterien sowie ihren heterotrophen Mitbewohnern, den Bakterien, Mikropilzen und Archaeen. Die Photosynthese-betreibenden Vertreter tummeln sich dabei nahe der Oberfläche und bilden quasi die klassische Kruste. Sie ist gewöhnlich nur wenige Millimeter dick. Darunter verbirgt sich das Reich der „sub-crust“. Hier gedeihen dank der CO₂-Fixierung aus dem Oberstübchen Prokaryoten sowie Pilze, die die Schicht unter anderem mit Hyphen zusammenhalten.

Ein wichtiges Kriterium einer Bodenkruste verrät die Ökologin Bettina Weber: „Sie muss regelmäßig austrocknen. Deshalb findet man sie weltweit in Wüsten-ähnlichen Vegetationszonen und meist über eher sandigem Boden, weil dort das Wasser schneller abfließen kann.“ Weber leitet seit 2019 an der Universität Graz die Arbeitsgruppe Funktionelle Diversität und Ökologie und beschäftigt sich schon seit Jahren mit den artenreichen Bodengemeinschaften. Sie weiß auch,

dass es Bodenkrusten nicht nur in heißen Gefilden gibt: „Auch in sogenannten Kältewüsten zum Beispiel im Hochgebirge, in Grönland oder in Spitzbergen trotzen biologische Bodenkrusten den rauen Bedingungen.“ Interessanterweise unterscheidet sich die Zusammensetzung der arktisch-alpinen Bodenkrusten beziehungsweise der Bodenkrusten aus Wüstengebieten weltweit nur relativ wenig. Egal, wo auf der Welt Sie Bodenkrusten aufsammeln, sie wird aus einer vergleichbaren Temperaturzone stammen und einen vergleichbaren Stamm an Organismen enthalten, teilweise sogar die gleichen Gattungen.

Stark gefährdet

Die Bodenkrusten-reichsten Gebiete befinden sich derweil in Afrika, dem Nahen Osten, Asien, Australien und dem Mittleren Westen der USA. „Sie können Bodenkrusten aber auch in Deutschland finden“, verrät Weber und nennt ein Beispiel: „In Brandenburg auf ehemaligen Truppenübungsplätzen ist der Boden durch die schweren Panzer und Co. so stark genutzt, verdichtet und gestört, dass Gefäßpflanzen nur ganz langsam nach und nach eine Chance haben,

vernünftig zu wachsen. Bodenkrusten hingegen stört das nicht.“

Wo Bodenkrusten zuhause sind, haben Weber und Kollegen 2018 in einer Weltkarte zusammengetragen (*Nat. Geoscience* 11: 185-9). Dabei mussten sie auch feststellen, dass Bodenkrusten stark gefährdet sind. Ihren Berechnungen zufolge werden die Bodengemeinschaften, die derzeit etwa 12 Prozent der Erdoberfläche bedecken, bis 2070 um etwa 25 bis 40 Prozent zurückgehen. „Obwohl Bodenkrusten in Bezug auf Extrembedingungen wie Trockenheit unglaublich robust sind, sind sie andererseits in puncto Klimawandel sehr fragil“, beschreibt Weber das Paradoxon. „Keiner hat erwartet, dass sie so empfindlich sind.“

Auch mechanische Belastung kann den Bodenkrusten extrem zusetzen. Dafür braucht es nicht erst Pflugwerkzeuge, Baumaschinen oder Autos, auch Weidevieh oder bloßes Betreten zerstört die dünne Krustenschicht. „In den USA sind die Menschen dafür sehr stark sensibilisiert. In Wandergebieten beziehungsweise Nationalparks gibt es Hinweisschilder, die mit dem Slogan ‚Don't bust the crust!‘ den Besucher ermahnen, auf den ausgewiesenen Wegen zu bleiben.“

◀ In Südafrika gedeihen biologische Bodenkrusten, die ihre bunte Farbe der pinken Flechtenart *Psora decipiens* zu verdanken haben. Foto: Weber

Besonders kritisch ist die mechanische Zerstörung der Bodenkrusten in Trockenperioden. Denn dann haben die Organismen kaum eine Chance, sich wieder zu verknüpfen. Warum erklärt Weber: „Wenn die Bodenkrusten austrocknen, leben sie noch, befinden sich aber in einem Stand-by-Modus. Wenn dann Regen fällt, weicht die Kruste etwas auf und die Organismen erwachen. Jetzt können sie sich vermehren und ausbreiten, Hyphen oder andere Fäden bilden und eventuelle Lücken wieder schließen. Bleibt der Regen hingegen aus, können die abgebrochenen Bodenkrusten-Stücke oder der Untergrund vom Wind weggetragen werden.“

Aus dem Trockenschlaf erwacht

Doch der Regen beeinflusst das Ökosystem noch auf eine andere Art und Weise: Häufige Niederschläge von geringer Menge ver-

trägt die Bodenkruste nämlich genauso wenig. „Sobald die Bodenkrusten vom Regen aus ihrem ‚Trockenschlaf‘ geweckt werden, fahren sie ihren Stoffwechsel hoch“, erklärt Weber. Interessanterweise starten sogar die phototrophen Organismen meist mit einer Atmungsphase. Der Grund: Durch die lange Inaktivierung und UV-Strahlung haben sich Schäden in den Zellen angesammelt, die erst mal repariert werden müssen. Wenn sie dann länger feucht sind, fahren sie die Photosynthese hoch und kommen in eine positive Energiebilanz.

Allerdings prognostizieren Klimaforscher, dass Niederschläge in Zukunft nicht mehr in wenigen großen Ereignissen fallen, sondern eher in vielen kleinen. Sind die Niederschlagsmengen pro Ereignis also zu gering, dann erfolgt vor allem die anfängliche Atmung, so dass die phototrophen Bodenkrusten-Bewohner bald rote Zahlen in ihr Energiehaushaltsbuch schreiben müssen. „So kann man besonders Moose ziemlich schnell um die Ecke bringen“, befürchtet Weber und ergänzt: „Diese Beobachtung zeigt, wie sensibel Bodenkrusten auf kleine klimatische Veränderun-

gen reagieren, die man eigentlich gar nicht als so dramatisch einstuft.“

Eine Konsequenz zerstörter Bodenkrusten haben sich Weber und Co. nun genauer angeschaut. Sie haben untersucht, welche Relevanz die befestigende Wirkung von Bodenkrusten für den globalen Staubtransport hat: „Wir schätzen, dass ohne die Existenz biologischer Bodenkrusten die globalen atmosphärischen Staubemissionen um rund sechzig Prozent höher wären, das entspricht einer zusätzlichen Menge von rund 700 Millionen Tonnen Staub pro Jahr“, fasst Weber die Ergebnisse der kürzlich erschienenen *Nature-Geoscience*-Studie zusammen (15: 458-63).

Staubige Zukunft

Bislang sagten Prognosen eher voraus, dass es im Zuge des Klimawandels weniger Staub in der Atmosphäre geben wird. Das liegt zum Beispiel daran, dass laut Vorhersagen die Sahelzone an den Rändern in Zukunft feuchter wird und damit neu wachsende Vegetation die Staubbildung verhindert. „Unsere Daten lassen vermuten, dass die

Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

DYNEO™

Flexible Thermostate für anspruchsvolle Temperieraufgaben

In gewohnter JULABO Premiumqualität sorgen DYNEO Laborthermostate mit intuitiver Steuerung für eine verlässliche Temperierung interner und externer Applikationen.

Dank breitem Zubehör-Portfolio sind sie für unterschiedlichste, individuelle Anforderungen einsetzbar und bieten dem Anwender maximale Flexibilität in jeder Situation. Präzision garantiert.

Alle Modelle entdecken
dyneo-presenter.julabo.com





Den biologischen Bodenkrusten auf der Spur: Die Grazer Ökologin Bettina Weber auf einer Konferenz in Avdat, Israel.

Foto: Privat

Staubemissionen aber nicht weniger, sondern durch den Rückgang der Bodenkrusten im Gesamten eher mehr werden.“ Welche Auswirkungen das auf das Klima haben wird, ist schwer einzuschätzen, sagt Weber: „Feine Staubpartikel vor schwarzem Untergrund haben eher einen kühlenden Effekt, grober Staub vor hellem Grund heizt die Umgebung eher auf.“

Gefährlich fruchtbar

Des Weiteren gelangen durch aufgewirbelten Sand Nährstoffe an Orte, wo sie eigentlich nichts zu suchen haben. „Die in den Bodenkrusten lebenden Organismen sind fleißige Düngerproduzenten“, holt Weber aus. „Sie fixieren Stickstoff aus der Atmosphäre und reichern damit den Boden an. Die Erde unter den Bodenkrusten ist also sehr viel fruchtbarer als Flächen ohne Bodenkruste.“ Gelangt dieses Bodensubstrat in andere, nährstoffarme Gebiete, kann das das Ökosystem dort ziemlich durcheinanderwirbeln. Noch ein negativer Effekt von Staub: Wenn er sich auf Schnee oder Eis ablagert und damit die Oberfläche verdunkelt, führt das zu vermehrt Tauen.

Ein weiterer Faktor: Mit verwehendem Staub gelangen Sporen und Mikroorganismen

in andere Gefilde, die dort nicht nur wieder das Ökosystem stören, sondern auch als potenzielle Krankheitserreger gefährlich für den Menschen werden können. „Staubpartikel können außerdem Herz-Kreislauf-Erkrankungen auslösen und Verkehrsunfälle verursachen“, zitiert Weber aus einem Review von US-amerikanischen Kollegen (*Ecol. Environ.* 8: 423-30). „Allerdings sind das bislang nur erste Hinweise auf die Auswirkungen erhöhter Staubemissionen. Wir benötigen dringend mehr gesicherte Daten.“

Aber wie lässt sich das Dilemma um die biologische Bodenkruste lösen? Ein Stichwort lautet Wiederansiedlung – doch die ist gar nicht so einfach. „Anfangs dachte man, Bodenkrusten sind in Bezug auf Trockenresistenz und Co. recht robust – die lassen sich sicherlich leicht wieder anzüchten“, erinnert sich Weber. Die Idee: Man könnte beispielsweise Cyanobakterien in großen Tanks

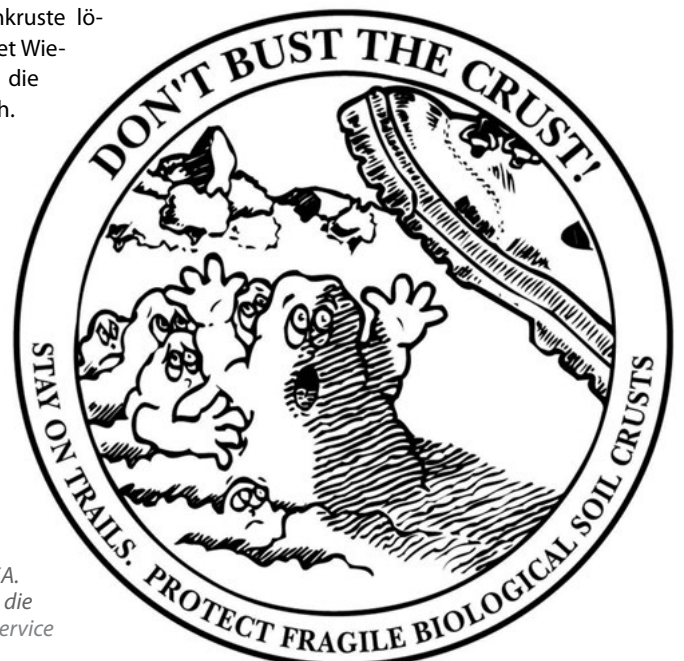
vermehrten, sie trocknen und dann auf geeignetem Boden ausstreuen. „So einfach ist das aber leider nicht“, schränkt Weber ein. „Viele Bodenkrusten-Organismen müssten an die harschen Freilandbedingungen gewöhnt werden, und die Bodenkruste bräuchte erstmal eine Bewässerung, damit sich die Schicht ausbilden kann – aber wo bekomme ich in der Wüste so viel Wasser her?“

Ein aussichtsreicher Ansatz ist hingegen die Anzüchtung von Bodenkrusten auf einem Jutesack-ähnlichen Untergrund, verrät die Grazer Ökologin. Die können dann wie Rollrasen ausgebracht werden, was sich aber nur für vergleichsweise kleine Flächen eignet.

Schützen statt regenerieren

Das Beste ist und bleibt der Schutz der Bodenkrusten. Weber wiederholt: „Die zwei wichtigsten Treiber der Zerstörung biologischer Bodenkrusten sind der Klimawandel und die mechanische Störung durch Landnutzung. Der Klimawandel muss also ausgebremst werden und die Menschen müssen die Natur besser schützen.“ Geeignete Maßnahmen gibt es. Weber nennt zum Schluss ein Beispiel von vielen: „In Südafrika haben wir Farmer beraten, wie sie ihr Land nutzen und gleichzeitig die Bodenkrusten schützen können. Dabei hat sich gezeigt, dass es am besten ist, wenn sie die Weidetiere nicht immer auf derselben Fläche ausbringen.“ So können sich die Bodenkrusten wieder erholen, halten den Boden an Ort und Stelle und machen das Land fruchtbarer. Und von florierenden Bodenkrusten profitieren letztlich alle.

Juliet Merz



„Don't bust the crust!“ ist das Motto in vielen Nationalparks in den USA. Deshalb gilt: Immer schön auf den ausgewiesenen Wegen bleiben, um die Bodenkrusten nicht zu zertreten. *Illustr.: National Park Service*

Sonderaktion

Pipetten-Controller SP/SP+ Sehr einfach zu handhaben

Attraktive
Angebote

Die Rainin SP/SP+ Pipetten-Controller verbinden auf elegante Weise überragende Ergonomie mit moderner Technologie und der branchenweit kürzesten Aufladezeit, damit Sie die anspruchsvollsten Anforderungen im Liquid Handling bewältigen können.

«Alt-gegen-Neu»-Angebot

- Ein Pipetten-Controller SP für **nur 248,-** statt 384,- EUR.
- Ein Pipetten-Controller SP+ für **nur 299,-** statt 490,- EUR.

Einführungsangebot

- Drei Pipetten-Controller SP kaufen und einen Pipetten-Controller SP+ **im Wert von 490,- EUR** gratis dazu erhalten.

► www.mt.com/pipet-controller



METTLER TOLEDO

Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, 35396 Gießen,
Tel.: +49 (0)641-507 444 | E-Mail: MTVerkaufD@mt.com | C-00091769
Aktion ist bis 31.12.2022 gültig und nicht mit anderen Aktionen und Rabatten kombinierbar.

Mettler-Toledo GmbH

Ockerweg 3, 35396 Gießen
Tel.: +49 (0)641 507 444
E-Mail: MTVerkaufD@mt.com



► www.mt.com/Rainin-Aktion-LJ0922

METTLER TOLEDO

Wie viel männlich oder weiblich darf's denn sein?

BASEL: Plattwürmer der Gattung *Macrostomum* prägen gleichzeitig männliche und weibliche Geschlechtsorgane aus. Wie viel Energie sie in das eine oder das andere investieren, hängt auch davon ab, auf welche Weise sie sich paaren.



Verschiedene Arten der Plattwurm-Gattung *Macrostomum*: Die Würmer sind transparent, sodass sich die Größe der weiblichen und männlichen Geschlechtsorgane – und damit die Investition in weibliche und männliche Reproduktion – einfach unter dem Mikroskop am lebenden Tier bestimmen lässt. Foto: Jeremias Brand

Bei Sex denken wohl die meisten Menschen zuerst an den Geschlechtsakt zwischen Mann und Frau. Tatsächlich ist im Tierreich die geschlechtliche Fortpflanzung zwischen getrennten Geschlechtern weit verbreitet – wobei das Geschlecht mit den vielen kleinen Keimzellen biologisch als männlich und das mit den wenigen großen Keimzellen als weiblich definiert ist. Die einzige Möglichkeit ist sie aber nicht. Eine Alternative ist der Hermaphrodit. Er prägt gleichzeitig beide Geschlechter aus, wie es viele Schnecken oder Plattwürmer tun. „Zwitter stehen dann vor der Entscheidung, wie viele ihrer begrenzten Ressourcen sie in die Ausprägung der unterschiedlichen Geschlechter investieren“, erklärt Lukas Schärer von der Universität Basel, der mit seinem Team die Evolution der geschlechtlichen Fortpflanzung an Plattwürmern der Gattung *Macrostomum* erforscht.

Auch bei getrennt geschlechtlichen Organismen kann es je nach Umweltbedingung sinnvoll sein, unterschiedlich viele weibliche oder männliche Nachkommen, also Töchter und Söhne, zu produzieren. Bei Zwittern untersucht man dagegen die unterschiedliche Ausprägung der weiblichen und männlichen

Geschlechtsorgane in einem Individuum. Dafür ist es ausgesprochen praktisch, wenn das Versuchstier durchsichtig ist wie die *Macrostomum*-Arten. „Als ich vor zwanzig Jahren auf diesem Forschungsgebiet angefangen habe, wurde mir klar, dass ich für meine Untersuchungen einen durchsichtigen Zwitter brauche“, erinnert sich Schärer. „Und da habe ich mich auf die Suche gemacht.“ Diese Weitsicht hat sich ausgezahlt, denn unter dem Mikroskop lassen sich die Hoden- und Eierstockgrößen der nur rund ein bis vier Millimeter langen Plattwürmer gut genug abschätzen. Von Vorteil ist außerdem, dass die verschiedenen Arten weltweit im Süß-, Brack- und Salzwasser vorkommen.

Für die Forschung um die Welt

Aus verschiedenen Studien ist bereits bekannt, dass für die Entscheidung über die Investition in die Geschlechter die Konkurrenz zwischen Männchen in einer Gruppe – oder bei Zwittern die zwischen Spermien verschiedener Spender – eine entscheidende Rolle spielt. Je größer die Konkurrenz, etwa in großen Gruppen oder bei häufigen Paarungen,

desto mehr lohnt sich die Investition in das männliche Geschlecht. Auch bei *Macrostomum* ist das so, wie Schärer erklärt: „Wir haben verschiedene Arten in kleinen und in großen Gruppen aufwachsen lassen und konnten sehen, dass viele von ihnen in der Lage sind, ihre Investition in die Geschlechter an die Gegebenheiten anzupassen.“ Wie Letztere durch das Paarungsverhalten der Würmer beeinflusst werden, haben Schärer und sein damaliger Doktorand Jeremias Brand in ihrer aktuellen Studie zeigen können (*BMC Biology* 20: 35). Darin ist jede Menge Fleißarbeit enthalten, denn zuerst einmal mussten die Basler die Fortpflanzungsstrategien einer großen Anzahl an *Macrostomum*-Arten unter die Lupe nehmen.

„Für unsere Analysen ist ein verlässlicher Stammbaum essenziell“, ist Schärer überzeugt. „Nur so können wir die Fortpflanzungsstrategien der einzelnen Arten und die Morphologie ihrer Spermien mit ihrem Verwandtschaftsgrad in Verbindung bringen.“ Deshalb rekonstruierte Doktorand Brand anhand molekularer Daten einen phylogenetischen Stammbaum von 150 *Macrostomum*-Arten, den die Gruppe ebenfalls dieses Jahr veröffentlichte (*Mol. Phy-*

logenet. Evol. 166: 107296). Für die *BMC-Biology*-Studie bestimmte Brand dann bei 120 Arten die Größe der Hoden und Eierstöcke und errechnete daraus einen Quotienten als Maß für die investierte Energie. Da viele der untersuchten Plattwürmer nicht im Labor angezogen werden können, fand ein Großteil der Forschung im Feld statt. „Jeremias und ich waren für die Untersuchungen unter anderem in Australien, in Florida, Finnland und Italien“, erzählt Schärer. Danach wussten die Forscher, welche Art vergleichsweise mehr in die weibliche und welche mehr in die männliche Seite investierte. Aber womit hängt das zusammen? Eine Antwort fanden sie im Paarungsverhalten der Würmer.

Friedlich oder brachial?

Wenn sich zwei Zwitter treffen, müssen sie aushandeln, wer beim Sex Spermien spendet und wer sie empfängt. Das birgt Potenzial für Konflikte, erklärt Schärer: „Wir gehen davon aus, dass die Würmer oft die gleiche Präferenz haben, sie also beide bevorzugt als Spermienspender auftreten wollen.“ Für das Problem hat *Macrostomum* zwei Lösungen gefunden. Die eine ist ein scheinbar friedlicher Kompromiss, die reziproke Paarung, bei der sich beide Partner gegenseitig begatten. „Unser Modellorganismus ist ein Simultan-Zwitter“, sagt Schärer und beschreibt, dass sich beide Partner gleichzeitig begatten, indem sie sich mit ihren Schwanzplatten umklammern und so eine Art Kringle bilden.

Zwar löst die reziproke Paarung einen Konflikt, aber gleich tritt das nächste Problem auf: Die Würmer sind nun nicht mehr in der Lage, Spermien zu verweigern. Doch auch dafür haben sie eine Lösung gefunden: Sie können unerwünschte Spermien nach der Paarung wieder aus der Geschlechtsöffnung entfernen, indem sie ihre Mundöffnung über diese stülpen und das Ejakulat herausaugen. In einer Art Wettrüsten versuchen die Spender das jedoch zu verhindern, indem sie ihre Spermien mit Widerhaken ausstatten, um sie im weiblichen Genital zu verankern.

Auf eine ganz und gar unfriedliche Lösung des Paarungskonflikts setzen dagegen andere Arten. Sie erzwingen eine Paarung, indem sie ihrem „Partner“ die Spermien mit einem spitzen Begattungsorgan direkt unter die Haut spritzen. Die Spermien kriechen dann von selbst durch das Gewebe zur Eizelle. „Bei dieser hydrodermalen Paarung ist es dem Empfänger nicht mehr möglich, Spermien nachträglich zu entfernen“, so Schärer. „Die Spermien dieser Arten besitzen deshalb auch keine oder nur kleine rückgebildete Widerhaken.“ Außerdem hat sich das weibliche Genital in seiner Komplexität zurückgebildet,

während der als Stilett bezeichnete Penis kürzer und spitzer ist als bei den reziprok paarenden Arten.

In einer weiteren Publikation mit Brand als Erstautor zeigen die Evolutionsbiologen, dass diese hydrodermale Paarung in der Gattung *Macrostomum* mindestens zehnmal unabhängig voneinander entstanden ist und dabei immer mit den gleichen morphologischen Veränderungen einhergeht (*Evol. Lett.* 6(1): 63-82). Ob bei dieser martialischen Paarungsmethode nur ein Partner oder beide nacheinander zum Zug kommen, wissen die Forscher dagegen noch nicht. „Anders als die reziproke Paarung lässt sich die hydrodermale Insemination nämlich im Labor nur selten beobachten“, bedauert Schärer.

Dieses unterschiedliche Paarungsverhalten, so vermuteten die Baseler, sollte sich eigentlich auf die Investition in die Geschlechter auswirken: „Da wir bei der reziproken Paarung häufige Paarungen und viel Konkurrenz zwischen den Spermien sehen, sollte tendenziell viel in die männliche Seite investiert werden.“ Bei der hydrodermalen Paarung ist die Situation komplexer. Da hier die Spermien nicht mehr nachträglich entfernt werden können,



Lukas Schärer (li.) und sein ehemaliger Doktorand Jeremias Brand.

Fotos (2): Privat

ist davon auszugehen, dass die von mehreren Spendern stammenden Zellen stark miteinander konkurrieren müssen. Auf der anderen Seite neigen Arten mit hydrodermalen Befruchtung zu vermehrter Selbstbefruchtung, was die Konkurrenz durch andere Männchen reduzieren würde. In diesem Fall sollte sich eine vermehrte Investition in weibliche Keimzellen lohnen. Schärer: „Hinzu kommt, dass sich Arten mit hydrodermalen Insemination wohl seltener paaren als solche mit reziprokem Geschlechtsverkehr.“

Tatsächlich sehen Brand und Schärer eine bimodale Verteilung, bei der reziprok paarende Arten vermehrt in die männliche Seite und hydrodermal paarende Arten vermehrt in die weibliche Seite investieren. Welche Rolle dabei die Selbstbefruchtung spielt, klärten die Forscher durch Transkriptomanalyse. Letztere ermöglicht, den Grad der Heterozygotie zu bestimmen, also die Diversität der Allele. Ist diese niedrig, ist dies ein Anzeichen für häufige Selbstbefruchtung (oder andere Formen der Inzucht). Genau das sahen die Baseler bei den hydrodermal paarenden Plattwürmern, und je geringer der Heterozygotie-Grad, desto mehr wurde in die Eierstockgröße investiert.

Samenspenden zurückverfolgen

Zukünftig möchte Schärer sich die Mechanismen der Spermienkonkurrenz genauer anschauen. „Wir wollen herausfinden, wie sich die Spermien verschiedener *Macrostomum*-Arten unterscheiden und wie sich das auf ihren Erfolg auswirkt“, sagt er und erklärt, dass dabei sieben transgene Plattwurm-Stämme helfen sollen. „Bislang konnten wir zwar Spermien im Empfänger nachweisen, wussten aber nicht, von

wem genau sie kamen. Jetzt können wir die Spermien verschiedener Spender unterscheiden, weil sie durch die Produktion des grün fluoreszierenden Proteins unterschiedlich grün leuchten.“ Dafür muss Schärer allerdings auf Brand verzichten, denn dieser ist inzwischen Postdoc am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen. Dort untersucht er, wie sich bei einem anderen Plattwurm Individuen mit sexueller und asexueller Fortpflanzung genetisch unterscheiden.

Larissa Tetsch



Stichwort des Monats

Selenoproteine und Selenosom

Selen ist ein essenzieller Mikronährstoff für Mensch und Tier. Im Körper wird das Element vor allem in Proteine verbaut, die sogenannten Selenoproteine. Sie übernehmen viele unterschiedliche Funktionen, zum Beispiel katalysieren sie als Oxidoreduktasen chemische Reaktionen oder treten als Schilddrüsenhormone auf den Plan.

Die Entdeckung der Selenoproteine ist aber noch gar nicht so lange her. Nachdem Forschungsgruppen in den 1950er-Jahren Selen als Element mit einer biologischen Funktion sowohl in Bakterien als auch in Eukaryoten identifiziert hatten, wollten es Biologen, Chemiker und Mediziner genauer wissen: Wo taucht Selen in der Zelle beziehungsweise dem Organismus auf?

1973 landete ein Forscher-Trio vom Institut für Physiologische Chemie der Uni Tübingen den ersten gesicherten Treffer: Es hatte die Glutathion-Peroxidase aus Rinderblut mittels einer Neutronenaktivierungsanalyse untersucht und dadurch die Elementzusammensetzung quantitativ gemessen. Und tatsächlich: Das Enzym enthielt Selen (*FEBS Letts* 32: 132-4).

Auf welche Art und Weise das Element in Enzymen und anderen Proteinen jedoch verbaut ist, entschlüsselten drei Jahre später US-amerikanische Biochemiker (*PNAS* 73 (8): 2659-63). In einem bakteriellen Enzym fanden sie Selen in Form einer neuartigen Aminosäure – dem Selenocystein. Selenocystein ähnelt (wie der Name schon vermuten lässt) dem Cystein, bloß dass es anstelle eines Schwefelatoms ein Selen trägt. Über die Jahre hinweg entdeckten Forscher die außergewöhnliche Aminosäure dann auch in weiteren Enzymen sowohl von Prokaryoten als auch von Eukaryoten.

Allerdings warfen die Funde immer dieselbe Frage auf: Wie baut die Zelle Selenocystein überhaupt in Proteine ein? Denn klar war auch: Jedes Basentriplett ist bereits einer der klassischen zwanzig Aminosäuren zugeordnet oder beschreibt ein Start- beziehungsweise Stopp-Codon – für Selenocystein blieb also theoretisch gar kein Basentriplett übrig.

Den ersten Hinweis auf des Rätsels Lösung fanden 1986 parallel zwei Forschungsgruppen

vom Beatson Institute for Cancer Research, UK, und der Universität München (*EMBO J.* 5: 1221-7; *PNAS* 83: 4560-4). Die beiden Teams hatten sich die Gensequenzen zweier Enzyme genauer angeschaut – einmal diejenige der bereits erwähnten Glutathion-Peroxidase der Maus wie auch diejenige der Formiat-Dehydrogenase H aus *E. coli*. Dabei waren sie auf eine verblüffende Eigenheit gestoßen: Inmitten der codierenden Gensequenzen fanden sie ein TGA(UGA)-Codon – also eigentlich das Signal für die sofortige Beendigung der Translation. Die UK-Gruppe zog schließlich den richtigen Schluss aus ihren Beobachtungen: UGA steuert den Einbau von Selenocystein in Proteine.

Rätsel gelöst

Aber warum beendet das Ribosom beim Stopp-Codon nicht die Translation, sondern baut stattdessen Selenocystein ein? Normalerweise läuft die Termination bei der Translation vereinfacht wie folgt ab: Wenn das Ribosom über die mRNA gleitet und an ein Stopp-Codon gelangt (UGA, UAA oder UAG), pausiert es kurz, wodurch ein Release-Factor-Protein (RF) im Ribosom binden und die Translation beenden kann. Befindet sich ein UGA-Codon allerdings inmitten einer codierenden Sequenz, tritt eine Handvoll unterschiedlicher molekularer Mitspieler auf den Plan, die das Stopp-Codon in ein Selenocystein(Sec)-Codon umprogrammieren – das sogenannte Stop-to-Sec Recoding.

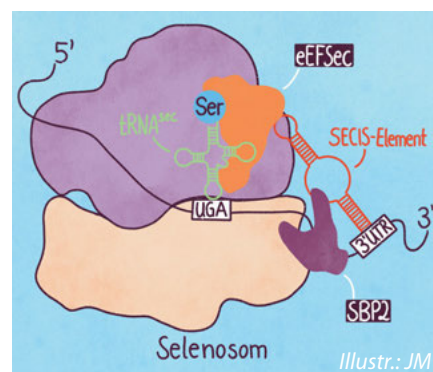
Welche Moleküle dabei mitmischen, ist bereits bekannt. Bislang war es aber ein Rätsel, wie die Beteiligten genau funktionieren und zusammenwirken. Ein Team der Berliner Charité und der University of Illinois in Chicago konnte jetzt mehr Licht ins Dunkel bringen (*Science* 376: 1338-43). Mittels Kryo-Elektronenmikroskopie beobachteten Erstautor Tarek Hilal *et al.* den ribosomalen Komplex, der sich um das UGA-Codon bildet – das Selenosom.

Beim Einbau von Selenocystein ist eine spezielle tRNA vonnöten, die mit der 21. Aminosäure beladen ist (tRNA^{Sec}). Zusätzlich braucht das Ribosom noch einen Translationsfaktor: SelB in Prokaryoten, eEFSec in Eukaryoten. Bei Letzteren kommt noch ein Proteinfaktor dazu, das sogenannte SECIS-binding Protein 2 (SBP2).

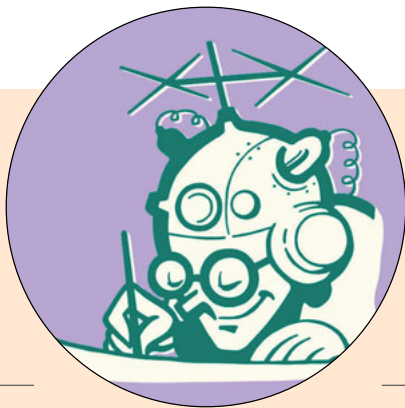
Ein weiterer ganz entscheidender Mitspieler ist die Selenocystein-Insertionssequenz, das sogenannte SECIS-Element. Interessanterweise unterscheidet sich die Lage des Genabschnittes in Prokaryoten und Eukaryoten massiv. Während sich in Ersteren das SECIS-Element direkt an UGA anschließt, ist es bei Eukaryoten in der 3'-untranslatierten Region der mRNA zu finden, also viele hundert Nukleotide entfernt.

Doch die Abgeschiedenheit des SECIS-Elements scheint bei Eukaryoten kein Problem zu sein – ganz im Gegenteil. Hilal und Co. konnten zeigen, dass die mRNA eine große Schleife bildet, sodass das UGA-Stopp-Codon und das SECIS-Element gleichzeitig am Ribosom gebunden sind (siehe Abbildung). „Das SECIS-Element wird dabei in einer bislang unbekanntem Bindetasche am Ribosom verankert“, erklärt Seniorautor Christian Spahn in einer Pressemitteilung der Charité. Der Translationsfaktor eEFSec und der Proteinfaktor SBP2 interagieren derweil nicht direkt miteinander, sondern haben das SECIS-Element an gegenüberliegenden Seiten gebunden. Gleichzeitig interagiert eEFSec mit der tRNA^{Sec} und stabilisiert den Selenosom-Komplex damit weiter.

Was anschließend bei der Translation von Selenoproteinen abläuft, bleibt allerdings noch ein Rätsel.



Juliet Merz



Schöne Biologie

Richtungswechsel

Wie oft startet man ein Experiment mit klaren Erwartungen – und dann kommen Dinge heraus, die der Community den Weg zu ganz anderen Entdeckungen weisen? Vorausgesetzt natürlich, man kann sich so weit von den ursprünglichen Erwartungen lösen, dass man die womöglich „größere“ Bedeutung der unerwarteten Ergebnisse erkennt und sie in die richtige Richtung interpretiert.

Solch ein „Richtungswechsel“ gelang beispielsweise Carolyn Napoli und Richard Jorgensen vor über dreißig Jahren. Eigentlich wollten sie mit Petunien klären, ob die Chalkonsynthase als Schlüsselenzym der Flavonoid-Biosynthese auch die Produktionsrate des violetten Blütenfarbstoffs Anthocyan limitiert. Also überexprimierten Napoli und Jorgensen die Chalkonsynthase – und erwarteten tiefer violette Blüten als in den Kontroll-Petunien. Doch was kam heraus? Knapp die Hälfte der Blüten war komplett weiß, der Rest weiß gefleckt (*Plant Cell* 2: 279-89).

Also stellten Napoli und Jorgensen die Anthocyan-Synthese erstmal hinten an – und gingen dem Mechanismus der unerwarteten „Blütenbleiche“ auf den Grund. Und sie fanden weiterhin Überraschendes: Die weißen Blüten enthielten fünfzigfach weniger Chalkonsynthase-mRNA als die Blüten der Wildtyp-Petunien – obwohl in ersteren das Gen ja doppelt vorhanden war. Ihre Hypothese daher: Abgesehen davon, dass es selbst nicht abgelesen wird, unterdrückt das Einführen des Transgens zudem die Expression des endogenen Chalkonsynthase-Gens. Der verantwortliche Mechanismus war Napoli und Jorgensen damals zwar unklar – aber dennoch hatten sie damit die Richtung des Weges vorgegeben, auf dem Andrew Fire und Craig Mello acht Jahre später das Phänomen der RNA-Interferenz via doppelsträngiger RNA festklopfen konnten (*Nature* 391: 806-11).

Einen ähnlichen „Richtungswechsel“ musste kürzlich ein Team von US-Biologen mit ihren Studien über Schleim-Proteine, sogenannten Mucinen, vollziehen. Diese produzieren in den unterschiedlichsten Organismen den Schleim für die vielfältigen Funk-

tionen in Körperflüssigkeiten, Schleimhäuten und ganzen Organen. Angesichts dieser Vielfalt schien den US-Forschern die Frage nach dem evolutionären Ursprung der Mucine durchaus interessant. Wobei sie – wie sie selber schreiben – folgendes Antwort-szenario erwarteten:

Vor Urzeiten habe ein Organismus ein erstes Mucin entwickelt – und im Laufe der Evolution seien aus diesem gemeinsamen Vorfahren nach Duplikation und/oder horizontalem Gentransfer durch nachfolgende Anpassung an den jeweiligen Verwendungszweck sämtliche Mucine der heutigen Organismen entstanden. Schließlich sei dies ja der übliche Weg für viele Familien homologer Proteine gewesen.

Was das Team nach der Analyse von 49 Säugetierarten fand, war jedoch ein ziemliches Durcheinander. Ganze fünfzehnmal waren einzelne Mucine alleine in den Säugetieren komplett neu entstanden – ohne irgendwelche verwandtschaftliche Bindungen sowohl untereinander wie auch zu anderen bekannten Mucin-Proteinen. Menschen und Mäuse haben beispielsweise völlig verschiedene Mucine im Speichel (*Sci. Adv.* 8(34), doi: 10.1126/sciadv.abm8757).

Auch hier ein unerwartetes Ergebnis, Richtungswechsel war also angesagt! Und am Ende stand die Erkenntnis, dass die Organismen ganz verschiedene Proteine als Vorlage nahmen, um Mucine zu entwickeln. Allerdings mussten deren Gene mindestens ein Exon mit sehr viel codiertem Prolin, Threonin und Serin enthalten. Diese Exone vervielfältigten sie mannigfach, sodass stangenförmige Proteine entstanden (wegen der Proline), die über die O-Glykosylierungsstellen von Threonin und Serin massenhaft verzweigte Zuckermoleküle binden und ihre wässrige Umgebung damit andicken können.

Die offene Frage ist nun, ob eine solche interne Exon-Vermehrung womöglich einen generellen Mechanismus darstellt, mit dem Proteine neue Funktionen entwickeln. In dieser Richtung war bisher nämlich noch niemand unterwegs.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 29. Jahrgang* | Heft 10/2022

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:

somjork, artialred, uday, Jiva Core (alle
Adobe Stock), Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

* Erratum: Leider haben wir im Impressum der Ausgabe 4/2020 versehentlich den falschen Jahrgang angegeben – ebenso in den folgenden Ausgaben bis inklusive 7-8/2022. Seit der Ausgabe 9/2022 sind die Jahrgangszahlen wieder korrekt.

Veltist, Zürich

Verklebt und zugenäht

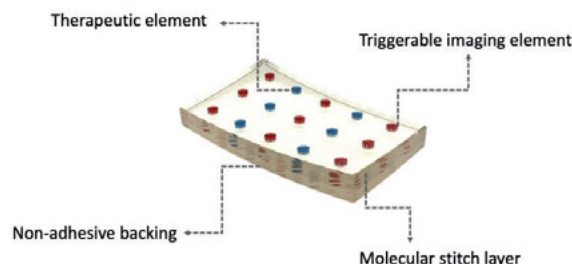
Mit einem Darmpflaster aus Hydrogel, das außerdem noch Sensorelemente enthält, möchte das zukünftige Start-up Veltist Operationsnähte am Darm abdichten.

Bei Operationen an Magen oder Darm entstehen Wunden, die Chirurgen normalerweise nähen oder klammern. Damit nichts ausläuft, verkleben sie alles noch mit biologisch abbaubaren Pflastern aus zum Beispiel Fibrin. Allerdings kleben diese Proteinlappen nicht immer gut und lösen sich zügig auf, wenn sie in Kontakt mit Verdauungssäften kommen.

Das wiederum ist kontraproduktiv, sollen die Proteinpflaster doch eigentlich genau dieses Dilemma verhindern – nämlich dass Magen- oder Darminhalt in den Bauchraum läuft. Ansonsten drohen diese Entzündungen, die den Aufenthalt der Patienten in der Klinik verlängern und damit logischerweise die Kosten erhöhen. Mal ganz abgesehen davon, dass solche postoperativen Komplika-

tionen natürlich auch für den Menschen unangenehm bis lebensbedrohlich sind.

Chemiker Alexandre Anthis hat gemeinsam mit seiner Chefin Inge Herrmann, Profes-



Aufbau des Hydrogel-Darmpflasters.
Illustr.: Veltist

sorin für Nanopartikuläre Systeme an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, eine Pflaster-Alternative aus Hydrogel entwickelt. Konkret besteht das Pflaster mit dem Ar-

beitsnamen AnastoSEAL aus verschiedenen Acryl-Verbindungen, nämlich Acrylamid, Acrylsäure, Acrylsäuremethylester und Bisacrylamid. Die vier Verbindungen – co-polymerisiert – vernetzen sich zu einem mechanisch und chemisch stabilen Hydrogel.

Der Clou: In das Hydrogel haben die Entwickler chemische Sensorelemente eingebettet. Die erkennen zum Beispiel, wenn sich der pH-Wert in der Umgebung ändert oder Darmenzyme mit dem Pflaster in Kontakt kommen. Mit einfachen bildgebenden Methoden wie etwa Ultraschall können Ärzte erkennen, wenn sich das Pflaster verändert – und das nicht-invasiv und direkt oder auch erst Tage nach einem Eingriff.

Für diese Entwicklung erhielt Anthis ein Pioneer-Fellowship der ETH Zürich in Höhe von 150.000 Franken. Ende 2022 oder etwas später soll das Projekt Teil eines Start-ups werden, dessen Namen bereits feststeht: Veltist.

Sigrid März

QLi5 Therapeutics, Dortmund

Knüppel im Proteinhäckler

Das deutsch-koreanische Joint Venture QLi5 Therapeutics sammelte in einer Serie-A-Finanzierungsrunde 10 Millionen Euro und plant mit dem Geld, seine Proteasom-Inhibitoren in klinische Studien zu hieven.

Das Proteasom ist die zelleigene Müllabfuhr. Falsch gefaltete, veraltete oder anderweitig auffällige Proteine zerlegt dieser Proteinkomplex in handliche kleine Stückchen, die hernach recycelt werden können. Proteasom-Inhibitoren hemmen eben diese Funktion – wie ein dicker Knüppel im Häcksler. Das ist dann sinnvoll, wenn die betroffenen Zellen Symptom oder Ursache übler Erkrankungen sind, etwa Autoimmunerkrankungen oder Krebs. Dann häufen sich nicht-funktionsfähige Proteine in der Zelle an, die Zelle stirbt.

Ein bereits auf dem Markt erhältlicher Proteasom-Inhibitor ist Bortezomib, der unter dem Handelsnamen Velcade für die Therapie des multiplen Myeloms zugelassen ist. Der zytotoxische Arzneistoff blockiert den Stoffwechsel von Krebszellen, indem er über das enthaltene Bor hochspezifisch an das kataly-

tische Zentrum des 26S-Proteasoms bindet und es dadurch inaktiviert. Während gesunde Zellen – bei denen dieser Vorgang ebenfalls abläuft – sich regenerieren, sterben Krebszellen ab. Trotzdem kommen die Hemmstoffe mit einem bunten Strauß an Nebenwirkungen daher, beispielsweise Neuropathien sowie Herz- und Lungentoxizitäten.

QLi5 Therapeutics entwickelt nach eigenen Angaben eine neue Klasse von Chymotrypsin-ähnlichen, selektiven Proteasom-Inhibitoren, die nicht-kovalent und damit reversibel binden sowie günstigere pharmakodynamische Eigenschaften besitzen. Außer dem multiplem Myelom und anderen Blutkreberkrankungen sollen die sogenannten QL-Verbindungen auch soliden Tumoren den Garaus machen, an denen sich Wirkstoffe der ersten Generation die Zähne ausbeißen. Zudem sollen sie sich zur Therapie von Autoimmunerkrankungen eignen. Ein weiterer Ansatz ist, die Hemmer huckepack auf Antikörpern – als sogenannte Antibody-Drug Conjugates – zielgerichteter zum Ort des Geschehens zu transportieren.

Bereits im Juni 2020 gründeten das Dortmunder Arzneimittelforschungsunternehmen Lead Discovery Center (LDC) und der südkoreanische Arzneimittel-Entwickler Qurient gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut für Biochemie (Martinsried) – und hier federführend der emeritierte Institutsdirektor und Proteasom-Experte Robert Huber – die junge Firma. Huber erhielt 1988 zusammen mit Hartmut Michel und Johann Deisenhofer den Chemie-Nobelpreis für die Beschreibung des Photosynthese-Reaktionszentrums.

An der Finanzierungsrunde beteiligten sich unter anderem der deutsche KHAN Technology Transfer Fund I sowie die koreanischen Investoren SV Investment, Atinum Investment und DAOL Investment (ehemals KTB).

Übrigens: Das Proteasom ist nicht nur Ziel von Inhibitoren, sondern über den Weg der Targeted Protein Degradation (TPD) auch ein Werkzeug zum zielgerichteten Abbau krankheitsassoziierten Proteine (siehe auch „Neue Krebstherapien“, Seite 46).

Sigrid März

faCellitate, Mannheim

Antihafbeschichtung für die Zellkultur

Das Mannheimer Start-up faCellitate schloss just eine Seed-Finanzierung über 3,7 Millionen Euro ab. Damit möchte das BASF-Spin-off unter anderem seine Kulturgefäß-Oberflächentechnologie weiter vorantreiben.

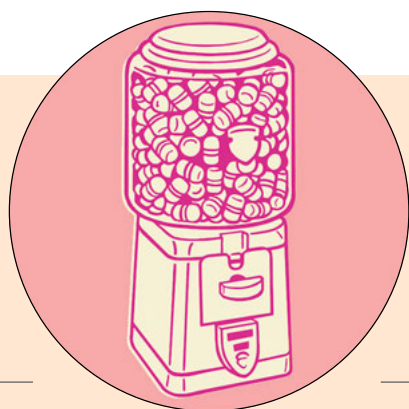
FaCellitate entwickelt neuartige polymere Oberflächenbeschichtungen für Kunststoffe und Glaswaren. Die Beschichtungen verhindern unspezifische Bindungen von Zellen und Proteinen an beispielsweise Zellkulturplastik, ein Umstand, der insbesondere in der 3D-Zellkultur wünschenswert ist. Denn nur dann bilden sich gleichmäßige Sphäroide oder definierte Organoide, die nicht hier und da noch an der Kulturplatte kleben.

Das erste kommerziell erhältliche Produkt nennt sich BIOFLOAT. Genauer gesagt ist es eine Produktlinie, bestehend aus verschieden-formatigen Multi-Well-Platten und einer FLEX-Beschichtungslösung. Letz-

tere macht „gewöhnliche“ Zellkulturplatten inert gegenüber Zellen oder Proteinen. Die Platten wiederum sind bereits so beschichtet, dass für eine erfolgreiche 3D-Zellkultur keine weiteren Reagenzien notwendig sind. Das reduziert externe Einflüsse, etwa durch Substanzen tierischen Ursprungs, die mitunter nicht immer gleich und wohldefiniert sind.

Anwendungen finden sollen Platten und Lösungen sowohl in der Grundlagenforschung als auch der Arzneimittelentwicklung.

FaCellitate wurde im Jahr 2021 unter anderem vom jetzigen Geschäftsführer Simon Widmaier gegründet. An der Finanzierungsrunde beteiligten sich Investoren wie Lifescience-Gerätehersteller SARSTEDT, High-Tech Gründerfonds, R3 Consulting, ROI Verwaltungsgesellschaft, ARVE Capital und Chemovator. Letzterer ist ein BASF-interner „Venture Builder“, also ein Ausgründungsbeschleuniger. *Sigrid März*



Wirkstoff des Monats

SP1-77

Noch ist SP1-77 zwar nur ein experimenteller Antikörper und kein Wirkstoff. Er könnte aber einer werden, und zwar zur Bekämpfung von SARS-CoV-2.

Neutralisierende Antikörper sind ein wichtiges Werkzeug, um SARS-CoV-2 während der akuten Infektionsphase abzufangen und womöglich auch persistierende Viren bei Long-COVID-Patienten zu eliminieren. Leider ist das Virus so wandlungsfreudig, dass die Antikörper-Entwicklung kaum mit seiner Mutationsgeschwindigkeit mithalten kann.

Kürzlich allerdings stellte ein Team um Sai Luo von der Harvard Medical School in Boston ein Molekül namens SP1-77 vor, das alle bisher bekannten Varianten neutralisieren kann – vom Wuhan-Stamm über Alpha bis Omikron BA.5 (Sci. Immunol., doi: 10.1126/sciimmunol.add5446). Zwar bindet es wie andere, ebenfalls therapeutisch genutzte Antikörper an das Spike (S)-Protein des Virus. Neu ist aber, dass er nicht als Antagonist den ACE-Rezeptor besetzt und ebenso wenig die Endozytose hemmt, sondern dass er vielmehr die Fusion der Virusmembran mit der Membran der Wirtszelle unterbindet.

Interessant dabei war, wie Luo und Co. bei ihrer Suche nach neuen, universellen Antikörpern vorgegangen sind: Sie veränderten eine Mauslinie, die humanisierte Antikörper exprimiert, derart, dass die Tiere ein viel größeres Repertoire an unterschiedlichen Antikörper-Molekülen herstellen konnten als zuvor. Um das zu verstehen, muss man etwas tiefer in die Entstehung der Immunglobuline einsteigen. Schwere und leichte Ketten der Antikörper werden

durch Kombination zufällig gewählter Segmente der Regionen V (Variable), D (Diversity) und J (Joining) generiert. Es gibt Millionen Möglichkeiten dieser VDJ-Rekombination, was die Basis für ebenso viele unterschiedliche Antikörperspezifitäten darstellt. Zwischen den V-Gensegmenten einerseits und denjenigen für D und J andererseits liegt eine als IGCR (intergenic control region) bezeichnete Sequenz. Sie unterstützt die Annäherung der weit auseinanderliegenden Gensegmente, indem sie die Bildung einer chromosomalen Schleife (Loop) organisiert. Fehlt die IGCR-Sequenz, ist die Position und Länge der Schleife flexibler – und die V(D)J-Rekombination hat noch mehr Variationsmöglichkeiten. Die US-Forschenden deletierten also kurzerhand diese IGCR-Sequenz in den Mäusen, woraufhin diese tatsächlich noch mehr verschiedene Antikörper bildeten.

Und auch die Hoffnung, dass die Tiere nach einer Immunisierung mit dem S-Protein von SARS-CoV-2 neuartige, unkonventionelle Antikörper bilden, erfüllte sich: Der so erhaltene Antikörper SP1-77 neutralisierte effizient acht Virus- sowie fünf weitere Omikron-Varianten in drei unterschiedlichen Tests, indem er die Dissoziation der S1-Untereinheit des S-Proteins und damit die Verschmelzung der viralen und zellulären Membranen verhinderte. Folglich konnte kein Virus in die Zellen eindringen.

Die Region des S-Proteins, die der Antikörper erkennt, ist in allen Virusvarianten unverändert. Offenbar unterliegt sie keinem Selektionsdruck durch die während einer Infektion normalerweise gebildeten Antikörper, was die – bisherige – universelle Wirkung von SP1-77 erklären würde. *Karin Hollricher*

Krebs im Fadenkreuz

Chemotherapie, Bestrahlung und Operationen gelten als elementare Therapieansätze gegen Krebs. Mittlerweile gibt es zahlreiche weitere Methoden und Moleküle, die deutlich zielgerichteter Tumoren bekämpfen oder das Immunsystem in Stellung bringen. Laborjournal stellt drei Biotech-Start-ups mit sehr unterschiedlichen Ansätzen für neue Krebstherapien vor.

Krebs ist ein allgegenwärtiges Schreckgespenst. Allein in Deutschland starben im Jahr 2022 bisher etwa 240.000 Menschen an einer Krebserkrankung. Damit gelten Tumoren – nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen – als zweithäufigste Todesursache. Mehr als 4,5 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebsdiagnose, jährlich kommt knapp eine halbe Million hinzu.

Bei Männern ist Prostatakrebs die häufigste Tumorart, bei Frauen Brustkrebs. Geschlechtsunabhängig folgen Lungen- und Dickdarmkrebs. Etwa die Hälfte aller Krebserkrankungen in Deutschland gehört zu einer dieser vier Kategorien.

Aber es gibt auch gute Nachrichten, denn therapeutische Ansätze werden stetig besser. Das ermöglicht Menschen nicht nur, nach einer Krebsdiagnose deutlich länger zu überleben. Während im Jahr 1980 noch mehr als

zwei Drittel der Patienten an Krebs starben, gelten heute nach erfolgreicher Therapie mehr als die Hälfte sogar als geheilt.

Den einen Grund für diese positive Entwicklung gibt es nicht, denn Krebs ist eine multifaktorielle Erkrankung: Alter, Vorerkrankungen und Lebensumstände – all das beeinflusst, ob, wann und mitunter auch an welchem Krebstyp ein Mensch erkrankt. Allerdings sind in den vergangenen Jahren die Möglichkeiten zur Diagnose besser geworden. Präzisere Bildgebungsmethoden, Bluttests und genetische Analysen erlauben es, Tumoren sicherer und früher zu erkennen als noch vor zehn Jahren. Patienten können dann zeitnah mit passenden Therapien beginnen, was Heilungschancen erhöht.

Als Goldstandard in der Krebstherapie gelten bis heute Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. Trotz mitunter starker Ne-

benwirkungen wird das auch noch eine Weile so bleiben, denn die Methoden haben Vorteile: Sie sind etabliert und funktionieren für viele Menschen mit unterschiedlichsten Krebserkrankungen. Chemotherapeutika können auch niedergelassene Ärzte verabreichen, spezielle Zentren sind nicht nötig. Das erleichtert die Verfügbarkeit.

Zudem kosten sie deutlich weniger als so manche neu entwickelte Therapie. CAR-T-Zell-Therapien zum Beispiel schlagen mit mehr als 300.000 Euro zu Buche, Chemotherapien – je nach Dauer und Dosierung – mit weniger als einem Zehntel davon.

Natürlich werden auch die klassischen Krebstherapien stetig besser. Chirurgen operieren heute Roboter- und KI-unterstützt, Bestrahlungsgeräte arbeiten präziser und jede neue Generation von Chemotherapeutika ist verträglicher als die Vorgänger.



Gleichzeitig tauchen immer mehr zielgerichtete Ansätze auf, die deutlich spezifischer und zielgerichteter gegen definierte Tumoren vorgehen als dies etwa allgemeine Chemotherapeutika können. Das hat auch damit zu tun, dass das Verständnis über Physiologie und molekulare Mechanismen von Krebs rapide zugenommen hat. Was der Forscher kennt, kann er angreifen.

Anfällige Krebszellen

Zielgerichtete Therapien, Targeted Therapies, konzentrieren sich auf definierte Proteine auf der Krebszelloberfläche und in ihrem Inneren. Diese steuern zum Beispiel, dass Tumoren wachsen oder von Blutgefäßen durchzogen werden, Zellen sich teilen oder der Krebs sich über diverse Tricks dem Immunsystem entziehen kann.

Kinase-Inhibitoren beispielsweise sind kleine Moleküle, Small Molecules, die zelluläre Proteinkinasen hemmen. Von denen gibt es im menschlichen Körper mehr als 500, viel Potenzial also für kompetente Hemmer.

Auch monoklonale Antikörper – beladen mit Zytostatika oder Radioaktivität – binden an spezifische Zielproteine. Ein bekanntes Target ist zum Beispiel CD20, ein B-Zell-Marker, der bei Leukämien und Lymphomen überexprimiert vorliegt.

Eine spezielle Gruppe der Targeted Therapies sind Immuntherapien. Sie bekämpfen nicht den Tumor an sich, sondern aktivieren die körpereigene Immunabwehr, damit diese den Job erledigt. Dazu gehören Checkpoint-Inhibitoren, die verhindern, dass Tumorzellen sich durch die Störung der T-Zell-eigenen Immun-Checkpoints vor dem Immunsystem verstecken – oder zellbasierte Therapien wie Chimeric Antigen Receptor (CAR)- oder T-Zell-Rezeptor (TCR)-Therapien (LJ 11/2018: Seite 52-5). Für diese werden patienteneigene T-Zellen biotechnologisch so verändert, dass sie Tumoren besser erkennen und die Immunabwehr aktivieren. Außerdem zählen Krebs-Vakzinen, Immunmodulatoren sowie bi- oder trifunktionale Antikörper zu den Immuntherapeutika (vgl. LJ 6/2021, S. 40-3).

Eine weitere Gruppe stellen onkolytische Viren dar, die den Tumor wiederum direkt angreifen. Auf Letztere hat sich die junge Firma Fusix Biotech in München spezialisiert. Unter der Leitung von Jennifer Altomonte entwickelt das Start-up Viren, die zum Absterben von Tumorzellen führen. Die gebürtige US-Amerikanerin studierte Mikrobiologie und Molekularbiologie an der Pennsylvania State University und promovierte bereits über onkolytische Viren. Im Jahr 2006 kam sie nach München, wo sie inzwischen als Gruppenleiterin am Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) arbeitet.

Neu ist die Idee onkolytischer Viren nicht. Bereits um 1900 beobachteten Ärzte, dass sich Tumoren bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Virus infiziert waren, spontan zurückbildeten. „Krebszellen sind generell anfällig für Virusinfektionen“, erklärt Jennifer Altomonte. Tumoren entzogen sich der Erkennung und Beseitigung durch das Immunsystem, indem sie verschiedene Immun-Signalwege herunterregulierten. Das aber macht sie angreifbar, Viren haben dann leichtes Spiel.

Heute werden onkolytische Viren biotechnologisch erzeugt. Unter dem Handelsname Imlygic erhielt 2015 das abgeschwächte Herpes-simplex-Virus (Talimogen laherparepvec, kurz T-Vec) der US-Firma Amgen seine Zulassung für die Behandlung von metastasierendem schwarzen Hautkrebs (Melanom).

Bislang sind solche Krebstherapien aber wenig zielgerichtet, weil die Gabe der Viren systemisch erfolgt und nur ein kleiner Teil den Tumor wirklich erreicht. Außerdem sind gerade solide Tumoren dermaßen dicht gepackt, dass die viralen Partikel, die den Tumor erreichen, sich nur in einem kleinen Radius ausbreiten können.

Fusix' Ziel ist es, eine solche onkolytische Therapie tumorspezifisch und sicherer zu machen. Dafür kombinieren sie das Beste aus zwei Viren: dem Vesikulären Stomatitis-Virus (VSV) und dem Newcastle Disease Virus (NDV). VSV befällt bevorzugt Huftiere und ist dort für seine außergewöhnlich hohe Replikationsrate bekannt, die infizierte Zellen platzen lässt. Das Vogelvirus NDV wiederum bringt infizierte Zellen dazu, mit Nachbarzellen zu fusionieren. Solche multinukleären Riesenzellen sind nicht lebensfähig.

Beide Strategien führen also bereits allein zum Zelltod und – was ein großer Vorteil ist – breiten sich wie eine Miniseuche über einen soliden Tumor aus. Allerdings kam es in Versuchen mit Mäusen und Ratten zu starken Nebenwirkungen in etwa Leber und Hirn, wenn die Tiere hochdosiert mit VSV infiziert wurden. Das NDV wiederum ist als Auslöser der Newcastle-Krankheit berüchtigt in der Geflügelhaltung. Wenngleich es im Menschen keinen Schaden anrichtet, wäre eine Übertragung in Hühnerställe eine ökonomische Katastrophe. Ganz abgesehen von immensen Schäden in Wildvogelbeständen.

„Unser synthetisches Virus vereint die wünschenswerten Eigenschaften beider Virusgenome, ohne die Teile, die Toxizität oder Sicherheitsbedenken verursachen“, beruhigt Altomonte. In ein VSV-Rückgrat, das eine schnelle Replikation ermöglicht, bastelten die Forscherinnen den Teil des NDV, welches zur Fusion der infizierten Zellen führt. Fertig war das hybride Virus FUB101.

Allerdings noch nicht ganz. Denn: „Tumoren sind nicht die natürlichen Wirtszellen der

Viren“, weiß Altomonte. Schließlich befällt das Newcastle-Virus auch Hühner, die nicht an Krebs erkrankt sind. „Wir mussten FUB101 also so modifizieren, dass es tumorspezifisch ist.“ Zusätzlich zur bereits erklärten Anfälligkeit der Tumorzellen für Virusinfektionen nutzen die Fusix-Entwicklerinnen deshalb die Eigenschaft von NDV, bevorzugt an bestimmten Glykoproteinen zu binden, die auf Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen stark hochreguliert sind.

Menschen kommen normalerweise selten oder nie in Kontakt mit VSV oder NDV. Das ist für den Einsatz als humanes Therapeutikum durchaus von Vorteil, denn eine angeborene Immunität ist unwahrscheinlich. So kann ein virales Konstrukt eine Weile unter dem Radar des Immunsystems herumfuhrwerken, bevor Zellen der adaptiven Immunantwort sich des hybriden Virus annehmen. Bis dahin hat es erfolgreich zahlreiche Tumorzellen befallen und lysiert.

Einheizende Virusinfektion

In präklinischen Studien hat sich FUB101 bereits bewährt. Das hybride Virus ließ in Mäusen Tumoren schrumpfen und verdoppelte die Überlebensrate infizierter Tiere, ohne starke Nebenwirkungen hervorzurufen. Auch wenn FUB101 krebsspezifisch ist, bindet es an eine breite Palette von Tumoren, etwa Leber-, Lungen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs – alles solide und aggressive, oft metastasierende Krebserkrankungen. Auch eine Kombination mit adoptiven Immunzelltherapien und Checkpoint-Inhibitoren sei möglich, so Altomonte. „Unsere Idee ist, die Behandlungen synergistisch wirken zu lassen. Denn durch eine Virusinfektion heizt die Mikroumgebung eines Tumors quasi auf und wird dadurch anfälliger für zusätzliche Immuntherapeutika.“

Aber auch das Immunsystem an sich wird durch eine Infektion alarmiert und beginnt parallel, aufzuräumen. Das Überraschende: Selbst Tumorzellen, die nachweislich nicht mit FUB101 infiziert waren, verschwanden – das beobachteten die Forscherinnen zumindest in Tierversuchen. Offenbar bringt die Virus-therapie das Immunsystem dazu, weitere Tumorzellen im Körper zu erkennen. In präklinischen Experimenten konnten sie Tumoren oft sogar langfristig beseitigen. Selbst, wenn die Forscherinnen erneut Tumorzellen injizierten, entwickelte sich keine neue Krebserkrankung.

Im Jahr 2019 gewann die onkolytische Virusplattform für die Krebsimmuntherapie von Altomonte und Co. den m4-Award und damit eine zweijährige Förderung vom Freistaat Bayern. Im selben Jahr erhielten sie eine EXIST-Forschungstransfer-Förderung. Altomonte gründete im März 2022 gemeinsam mit ihren Mitstreitern Teresa Krabbe (Programm-Manager-

rin), Markus Gerhard (medizinischer Direktor) und Marian Wiegand (CTO) Fusix Biotech. In den kommenden Jahren sollen sich FUB101 – und weitere Kandidaten – in klinischen Studien beweisen.

Fehlende Bindungsstrukturen

Bereits um die Jahrtausendwende betraten neue Moleküle die Bühne der potenziellen Krebstherapeutika, die PROTACs (Proteolysis-targeting Chimeras). Ihr Wirkmechanismus ist die Targeted Protein Degradation (TPD), also der gezielte Proteinabbau. Statt bestimmte Signalwege zu blockieren, zerlegt das System Zielproteine selektiv und vollständig.

Das ist etwas, was tagtäglich und tausendfach in jeder Körperzelle abläuft. Alte, falsch gefaltete oder sonstwie auffällige Proteine werden als „Das kann weg“ markiert und anschließend vom Proteasom in ihre Bestandteile zerlegt. Die Markierung erfolgt zum Beispiel über die E3-Ubiquitin-Ligase, die Ubiquitin wie kleine Fähnchen an die zu recycelnden Proteine hängt.

PROTACs forcieren diese Ubiquitinierung, indem sie zwei eigentlich getrennt voneinander herumschwimmende Moleküle in räumliche Nähe bringen – zum Beispiel Wachstumsfaktoren oder Rezeptoren einer Tumorzelle auf der einen und die Ligase auf der anderen Seite. Damit das funktioniert, bestehen PROTACs – wie der Name verrät – aus zwei funktionellen Einheiten, die über einen Linker verbunden sind. Das chimäre Molekül bindet dann spezifisch an seine Zielproteine.

Dafür benötigen PROTACs – wie auch Inhibitoren, die als Krebsmedikamente eingesetzt werden – spezifische Bindungstaschen oder -strukturen. Fehlen diese Strukturen, können Hemmer nicht hemmen und PROTACs nicht degradieren. Das jedoch trifft auf mehr als vier von fünf bekannten Proteinen im menschlichen Körper zu. Die Konsequenz ist, dass die Proteine bislang nicht von Wirkstoffen angesprochen werden können – sie gelten als undruggable.

Eine ähnliche Strategie wie die der PROTACs verfolgt das Wiener Start-up Proxygen mit seinen Molecular Glue Degradern (MGD). „Allerdings sind Molecular Glue Degradern – im Gegensatz zu PROTACs – nicht von einer gewissen Oberflächenstruktur auf ihrem Zielprotein abhängig“, konkretisiert Bernd Boidol, CEO von Proxygen. Diese Eigenschaft erweitert das ansprechbare Spektrum Krebsauslösender Zielmoleküle schlagartig auf theoretisch einhundert Prozent.

Boidol hat Molekularbiologie in Wien und Harvard studiert, „irgendwann zwischendurch“ zusätzlich einen Abschluss in Betriebswirtschaft gemacht, um dann für seine Doktorarbeit nach Wien zurückzukehren. Nach einem Ausflug in die Unternehmensberatung stieg

er – kurz nach der Gründung im Jahr 2020 – als CEO bei Proxygen ein.

Wie aber verbinden die molekularen Kleber, wenn spezifische Erkennungssequenzen fehlen? „Die Wirkmechanismen, die wir sehen, sind ganz unterschiedlich und müssen immer individuell aufgeklärt werden. In manchen Fällen verändert die Bindung des Degradern an eine Ligase deren Oberflächeneigenschaften, sodass sie affin zum Zielprotein wird“, sagt Boidol. Diese Theorie erkläre auch, dass manche MGD in Abwesenheit einer Ligase überhaupt keine Affinität zu ihrem Zielprotein zeigten. Das erschwere die Vorhersage, welcher Degradern theoretisch an welches Target bindet.

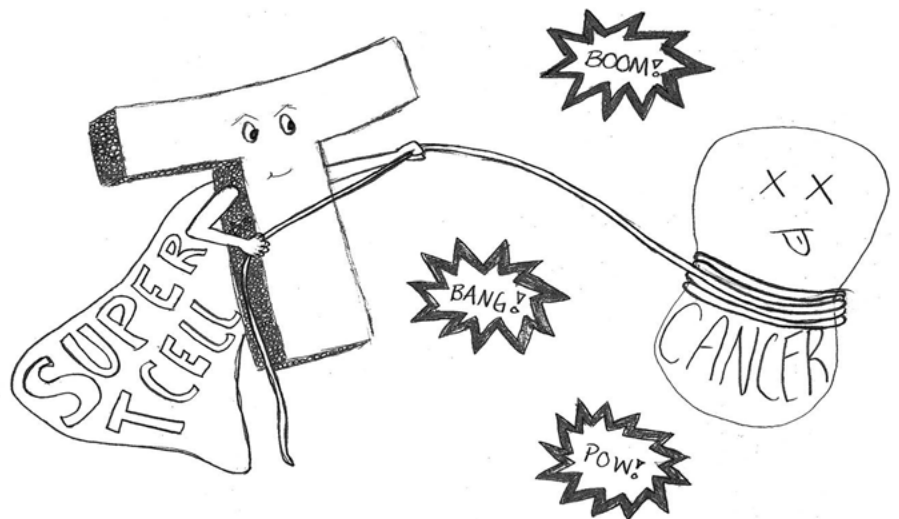
Bekanntes Beispiel für einen MGD ist Lenalidomid, das unter dem Namen Revlimid zur Behandlung von etwa multiplem Myelom zugelassen ist. Unter anderem hemmt der Immunmodulator die Zellproliferation, verhindert Gefäßneubildung und stimuliert T- und NK-Zellen, die Tumorzellen angreifen. Lenalidomids Zielprotein ist die Proteinkinase Casein-Kinase1-alpha (CK1α), die nach Bin-

erst einmal irrelevant, meint Boidol. Erst wenn sie ein passendes Molekül-Zielprotein-Pärchen gefunden haben, geht es in die mechanistische Tiefe. In Ligase-defizienten Zelllinien fügt sich das Puzzle zusammen, denn fehlt eine bestimmte Ligase, degradiert das Zielprotein auch in Anwesenheit des Molecular Glue Degradern nicht. Nach Zielprotein und Kleber ist damit auch die Ligase bekannt.

Diese Herangehensweise schließt menschliche Logik und damit auch eine gewisse ausbremsende Voreingenommenheit aus. Denn niemand denkt vor dem Experiment darüber nach: „Passt das, kann das sein?“ Millionenfach werden verschiedene Kombinationen gescreent und nur im Erfolgsfall weiter aufgedrösel.

Molekularer Klebefilm

Mittlerweile hat Proxygen einige spannende Kandidaten gefunden, die sich als Krebstherapeutikum für morgen eignen. Eines haben sie alle gemeinsam: Sie sind wahnsinnig



T-Zell-Therapie: Nur eine von vielen Strategien, die Biotech-Firmen derzeit im Kampf gegen Krebszellen austesten.

Illustr.: Elisabeth Jaffe

dung ubiquitiniert und im Proteasom abgebaut wird.

Allerdings – und das betont Boidol: „Die Entdeckung von Lenalidomid und dessen Wirkmechanismus war reiner Zufall.“ Eben das möchte Proxygen ändern, indem die Entwickler systematisch nach MGDs suchen. „Wir wollen den Faktor Zufall ausschalten und screenen gezielt umfangreiche Medikamenten- und Molekül-Bibliotheken nach Molecular Glue Degradern gegen verschiedene krankheitsrelevante Proteine.“

Dafür gucken sich die Entwickler ein Zielprotein aus, ein „Undruggable“. In Zellkultur-Experimenten schauen sie dann, welches Molekül nach der Zugabe dafür sorgt, dass eben dieses Zielprotein degradiert wird. Die Ligase sei zu diesem Zeitpunkt unbekannt und

klein. „Nur 300 bis 400 Dalton“, konkretisiert Boidol. Es sind keine sperrigen Linker nötig, keine riesigen Bindungsstrukturen. Die Moleküle legen sich wie ein hauchdünner Klebefilm zwischen Zielprotein und Ligase.

Kleine Moleküle haben etliche Vorteile, zum Beispiel, dass sie – nun ja – kleiner sind. Sie gelangen an Orte, die sperrigen Molekülen verwehrt bleiben, etwa das durch die Blut-Hirn-Schranke geschützte zentrale Nervensystem (ZNS). Hier allerdings wiegen sich nicht nur Tumoren in trügerischer Sicherheit. Etliche ZNS-assoziierte Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson gelten bisher als „undruggable“. Das könnten Molecular Glue Degradern ändern. Zudem lassen sich kleine Moleküle meist unkomplizierter synthetisieren und handhaben.

Entwickelt wurde die Technologie von mehreren Menschen: Im Labor von Stefan Kubitschek entstand die Multiplex-Screening-Methode, während Georg Winter und Matthias Brand das Wissen über Targeted Protein Degradation mitbrachten. Gemeinsam forschten sie am Wiener CeMM, dem Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Deren wissenschaftlicher Direktor ist Gulio Superti-Furga, der maßgeblich daran beteiligt war, die Regulationsmechanismen von Tyrosin-Kinasen aufzuklären. Die wiederum sind bekannte Zielmoleküle, wenn es um Krebstherapeutika geht. Gemeinsam gründete das Quartett die Firma Proxygen.

Das Interesse an der Technologie ist riesig. Im Dezember 2020 schlossen die Wiener eine Kooperations- und Lizenzvereinbarung mit Boehringer Ingelheim ab, im Juni 2022 dann mit Merck. In letzterem Fall winken Proxygen – bei Erreichen bestimmter Meilensteine – bis zu 495 Millionen Euro.

Mit etwas weniger Geld muss das Berliner Unternehmen Ariceum Therapeutics zurechtkommen. Im Juni erhielt es jedoch immerhin 25 Millionen Euro über eine Serie-A-Finanzierung. Ein Jahr zuvor hatten EQT Life Sciences (ehemals Life Sciences Partners, LSP), HealthCap und Pureos das Unternehmen gegründet. Ariceums Branche: Radiopharmazeutika.

Radiopharmazeutika oder Radiopharmaka sind Moleküle, an die mittels Komplexbildnern Radioaktivität gekoppelt ist. Als sogenannte Radiotracer bilden sie Tumoren sehr genau ab. Ob in der Szintigraphie oder deren Weiterentwicklungen – Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) –, Basis sind mit Gamma-Strahlern gekoppelte kleine Moleküle. Sie sind essenzieller Bestandteil der Krebsdiagnostik.

Lokale Strahlentherapie

Auch als Therapeutikum eignen sich solche Verbindungen. Moleküle binden spezifisch an Zielproteine auf Krebszellen und bringen so ionisierende Alpha- oder Betastrahler zielgerichtet zum Tumor. Dort findet dann quasi eine lokale Strahlentherapie statt, geschädigte Tumorzellen sterben ab. Alpha- und Beta-Strahlen sind zwar energiereich, strahlen im menschlichen Gewebe aber nur wenige Millimeter weit. Im Vergleich zu einer Bestrahlung von außerhalb des Körpers wird so die Belastung für gesundes Gewebe reduziert. Weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit sind die Folgen.

Durch eine systemische Gabe erreichen die eine Weile im Blut zirkulierenden Radiopharmazeutika nicht nur solide Tumoren, sondern auch Metastasen.

Das aktuelle Lead Molecule im Hause Ariceum ist Satoreotid (¹⁷⁷Lu-Satoreotid-Te-traxetan). Das Peptidderivat ist ein Antagonist des Somatostatin-Typ-2 (SST2)-Rezeptors, der bei vielen Krebsarten überexprimiert wird.

Lutetium-177 ist ein bekanntes Isotop und mittlerweile Standard in der Krebstherapie. Gekoppelt an den Liganden PSMA (Prostata-spezifisches Membranantigen) kommt der Beta-Strahler zum Beispiel bei metastasiertem Prostatakrebs zum Einsatz. Erst im März 2022 hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) das von Novartis vermarktete Medikament Lutetium-177 PSMA-617 zugelassen.

Ebenfalls von Novartis stammt Lutathera, (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid. Seit 2017 ist dieses Radiopharmakum in der EU für die Therapie von Somatostatin-Rezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zugelassen.

Mit Radioisotopen gekoppelte Agonisten des SST2-Rezeptors (zu denen Lutathera gehört) sind schon seit mehr als zwanzig Jahren bekannt und werden sowohl in bildgebenden Verfahren als auch in der Krebsbehandlung eingesetzt. Nach der Bindung an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor werden die Agonisten samt Radioaktivität und Rezeptor in die Zelle aufgenommen.

Lange gingen Forscher davon aus, dass diese Internalisierung für eine optimale Funktion des Radiopharmazeutikums zwingend notwendig sei. Antagonisten wie Satoreotid zeigten aber, dass dies nicht stimmt. Denn sie lösen keine Endocytose aus. Die bloße Bindung an die Zelloberfläche reicht aus, damit die ionisierende Strahlung ihr Werk vollenden kann. Und nicht nur das: „Eine Vielzahl an Publikationen zu unserem Molekül zeigt, dass im Vergleich zu Lutathera bei gleicher Wirkstoff-Dosis bis zu viermal mehr Radioaktivität beim Tumor ankommt“, sagt Ariceums Geschäftsführer Manfred Rüdiger. Satoreotid bindet also deutlich effizienter.

Rüdiger hat in Tübingen Biochemie studiert und am Göttinger Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie promoviert. In seiner mittlerweile mehr als 25-jährigen Laufbahn hat er zahlreiche Firmen auf den Weg gebracht und als Geschäftsführer begleitet: zum Beispiel Cardion Pharmaceuticals, t2cure, Kiadis Pharma oder Catalym. Über den Investor LSP kam Rüdiger zu Ariceum.

Eingesetzt werden soll Satoreotid bei besonders aggressiven und schwer zu behandelnden Krebsarten – etwa bei kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC) oder neuroendokrinen Tumoren (NETs) wie dem Pankreaskarzinom.

Satoreotid ist als Peptidanalagon deutlich kleiner als beispielsweise radioaktiv markierte Antikörper. Große Moleküle diffundieren entsprechend langsam – ein Dilemma bei soli-

den Tumoren, die eine gute Gewebedurchdringung benötigen. Kleine Therapeutika wie Satoreotid gelangen effizienter auch ins Tumorminnere.

„Ein Antikörper hat im Blut eine Halbwertszeit von zwei, drei Wochen“, ergänzt Rüdiger. Das bedeutet, dass nicht an einen Tumor gebundene Antikörper mitsamt der gekoppelten Radioaktivität lange durch den Körper zirkulierten. „Jeden Tag durch die Niere, jeden Tag durch die Leber. So eine Off-Target-Bestrahlung führt zu unerwünschten Nebenwirkungen.“ Nicht gebundene kleine Moleküle hingegen würden mitsamt der gekoppelten Radioaktivität innerhalb von wenigen Stunden oder Tagen wieder ausgeschieden, was Nebenwirkungen reduziert.

Und was zudem Vorteile bei der Bildgebung bringt, denn für diese Anwendung sollen die Radioisotope nicht lange im Körper bleiben. Satoreotid wird zwar als Theragnostikum „gehandelt“, also als Radiopharmazeutikum, das sowohl für die Therapie als auch die Diagnostik eingesetzt werden kann. Rüdiger relativiert jedoch: „Ich bevorzuge den Begriff des Theragnostischen Paares, denn wir koppeln unterschiedliche Radioisotope an unser Molekül, je nach Einsatzgebiet.“ Zur Diagnose wird Satoreotid zum Beispiel mit Gallium markiert, zudem experimentieren die Entwickler mit verschiedenen Alpha- und Beta-Strahlern für die Therapie. Streng genommen seien das unterschiedliche Moleküle.

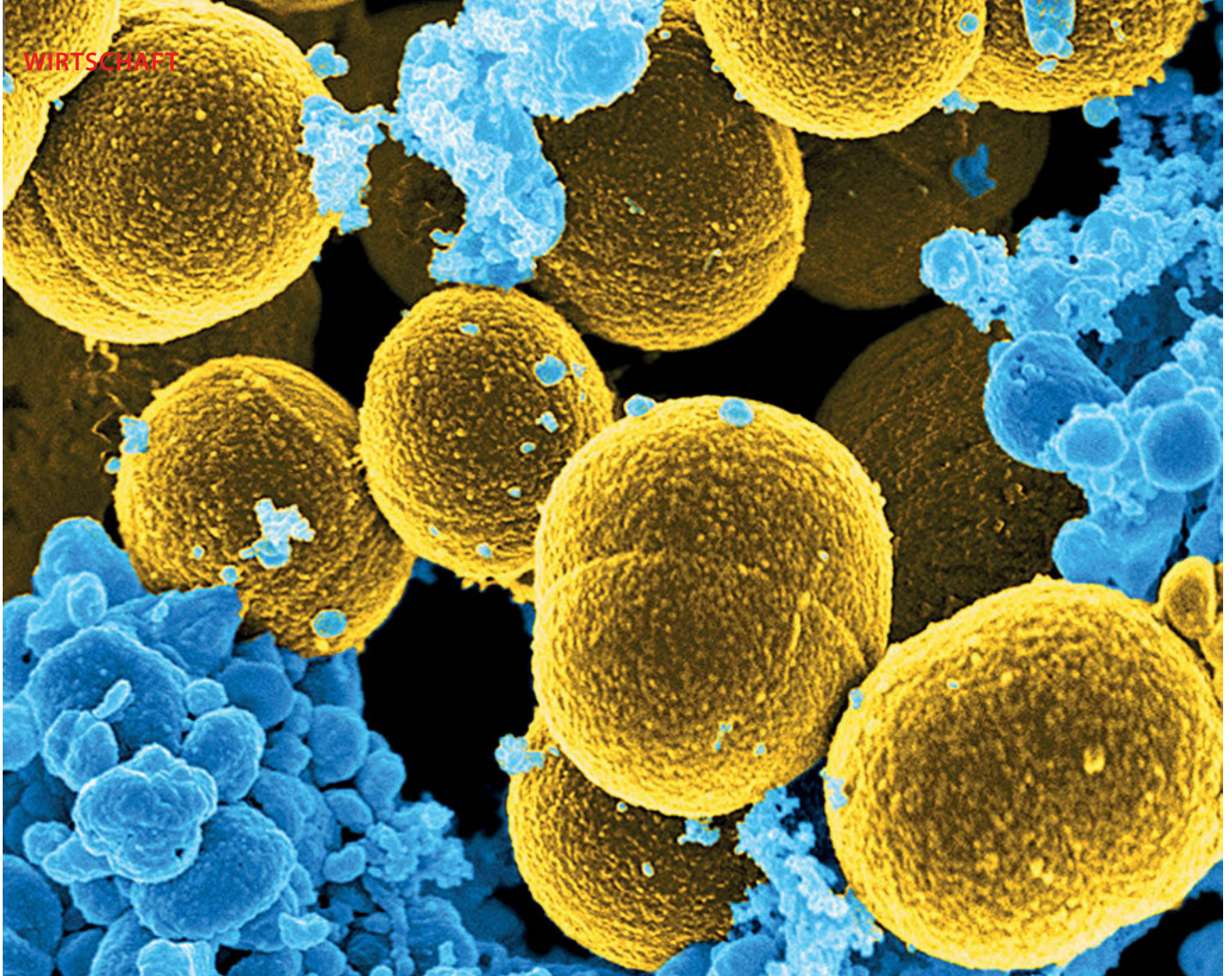
Kleinste Metastasen aufspüren

Dennoch haben solche Paare Vorteile, denn „What you see is what you kill – what you kill is what you have seen“, fasst Rüdiger zusammen. Hier kommt Satoreotids hohe Bindeeffizienz zum Tragen, denn in der Bildgebung liefert das Radiopharmazeutikum ein bislang kaum erreichtes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis. Selbst kleinste Metastasen würden im PET-Scan sichtbar. Anschließend kann das gleiche Molekül mit einem anderen Strahler eben diese angreifen und eliminieren.

„Ursprünglich entwickelt wurde Satoreotid an mehreren Universitäten, später hat der Berliner Radiopharmaka-Hersteller Eckert & Ziegler das Molekül einlizenziert“, erklärt Rüdiger. Von dort wanderte die Lizenz an das Start-up Octreopharm Sciences, welches wiederum Ipsen Pharma im Jahr 2015 aufkaufte. Im vergangenen Jahr dann erwarb die frisch gegründete Firma Ariceum Therapeutics alle Rechte an Satoreotid.

Kaufentscheidend dürfte auch die Tatsache gewesen sein, dass Satoreotid bereits in klinischen Studien getestet wird. Mehr als hundert Patienten wurden mit dem neuen Radiopharmazeutikum schon behandelt.

Stigrid März



Staphylococcus aureus. Bild: NIAID

SMARTBAX, MÜNCHEN

Doppelt hält besser

Das Münchner Start-up Smartbax tüftelt an neuen Antibiotika. Vor allem interessieren die Forscher neuartige Wirkstoffklassen gegen multiresistente Bakterien. Mit PK150 bringen sie einen vielversprechenden Kandidaten ins Rennen, der nicht nur zwei komplett neue bakterielle Zielmoleküle anspricht, sondern sich bislang auch erfolgreich den bekannten Resistenzmechanismen dieser fiesen Keime entzieht.

Multiresistente Bakterien haben es in sich – auch im wahren Wortsinn: konkret nämlich kleine DNA-Schnipsel mit genetischen Informationen, die sie widerstandsfähig gegen eine große Anzahl von Antibiotika macht. Als sogenannte Krankenhauskeime verbreiten sie auf diese Weise Angst und Schrecken. Jedes Jahr sterben mehr als eine Million Menschen, weil sie sich mit so einem Keim infiziert haben. Und die Zahl steigt Jahr für Jahr.

Der bekannteste Vertreter der gefürchteten Bakterien ist sicherlich MRSA – Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*. Allein dieser Keim war im Jahr 2019 für etwa 100.000 Todesfälle verantwortlich. MRSA lässt nicht nur die Anwesenheit des namensgebenden Methicillins kalt – und das bereits seit mehr als 50 Jahren –, sondern auch alle anderen bekannten β -Laktame sowie eine Vielzahl weiterer Antibiotika.

Es ist also mehr als nötig, neue Antibiotika zu entwickeln. Und hier vor allem solche, die keiner der bereits bekannten Wirkstoffgruppen angehören. Denn allzu schnell passen sich Keime an neue Wirkstoffe an, wenn die Wirkmechanismen zu ähnlich sind.

Mehr als 40 Milliarden US-Dollar umfasste im Jahr 2020 der globale Antibiotika-Markt, 2028 sollen es bereits 58 Milliarden US-Dollar sein. Viel Potenzial für neue Wirkstoffe. Einer davon trägt den wenig spektakulären Namen PK150 und wurde an der Technischen Universität München (TUM) entwickelt. In der Gruppe von Stephan Sieber, Lehrstuhlinhaber an der Organischen Chemie der TUM, tüfteln Doktorandengenerationen daran, antibakterielle Wirkstoffe zu charakterisieren. So auch Robert Macsics. Nach dem Studium der Chemie und Biochemie an der Ludwig-Maximilians-Univer-

sität (LMU) München ging er für einen Master in Pharmakologie an die Uni Oxford. Zur Promotion kehrte er nach München zurück.

„Parallel zum Ende meiner Doktorarbeit habe ich mit dem Projekt aBACTER begonnen“, erinnert sich Macsics. Ziel ist die Entwicklung eines neuen Antibiotikums gegen Endokarditis, eine Entzündung der Herzinnenhaut. Häufig wird die hervorgerufen durch eine Infektion mit hartnäckigen Vancomycin-resistenten Enterokokken oder MRSA. Mit PK150 gibt es einen erfolgversprechenden Kandidaten, der auch multiresistenten grampositiven Bakterienstämmen den Garaus macht. 2019 erhielt das Projekt aBACTER deshalb den m4-Award, eine Förderung des Freistaats Bayern für besonders zukunftsweisende Technologien.

Der m4-Award gilt zudem als Vorgründungswettbewerb, und so kam es dann auch:

Im April 2021 wurde aus dem akademischen Forschungsprojekt aBACTER ein TUM-Spin-off mit dem Namen Smartbax. Seitdem führt Macsics das junge Unternehmen, während Mitgründer Stephan Sieber als wissenschaftlicher Berater fungiert.

Antibiotisch on top

Wie sind Sieber, Macsics und Co. nun aber beim potenziellen Super-Antibiotikum PK150 gelandet? Die Arbeitsgruppe bedient sich einer spannenden Strategie, denn sie sucht unter bereits bekannten und sogar zugelassenen Wirkstoffen für eigentlich ganz andere Anwendungen nach Molekülen, die – quasi on top – antibiotisch aktiv sind. Der Vorteil dieser als Drug Repurposing bekannten Herangehensweise ist, dass die Substanzen oftmals bereits gut charakterisiert sind, etwa nach aufwendigen Toxizitäts- und Wirksamkeitsstudien.

Eine Medikamenten-Gruppe, die sich zum Screenen nach Antibiotika anbietet, sind Krebstherapeutika und hier vor allem die Kinase-Inhibitoren. Laut Macsics ist das wenig überraschend, denn Kinasen gebe es in Bakterien wie auch im Menschen. „Die Krebstherapie hat gezeigt, wie effizient Kinase-Inhibitoren menschliche Zellen töten können“, sagt der Smartbax-Geschäftsführer. Es sei eher erstaunlich, dass bislang kein einziger Kinase-Inhibitor als Antibiotikum eingesetzt würde.

Der Grund dafür zeigte sich allerdings beim Durchsuchen von etwa 250 kommerziellen Inhibitoren; denn nur einer der getesteten Arzneistoffe überzeugte mit seiner bakteriziden Wirkung gegen *Staphylococcus aureus*, während sich die Versuchsmikroorganismen von den anderen Wirkstoffen recht unbeeindruckt zeigten. „Offenbar ist der Über-

lapp zwischen menschlichen und bakteriellen Kinasen dann doch nicht so groß, wie man meinen würde“, relativiert Macsics deshalb.

Der eine Kandidat, der sich im Rennen durchsetzte, ist Sorafenib. Dieser Multi-Kinase-Inhibitor ist seit 2006 in der EU zugelassen und kommt vor allem bei der Behandlung von Tumoren der Nieren, Leber und Schilddrüse zum Einsatz. Primär inhibiert Sorafenib die Raf-abhängige Signalkaskade, was dazu führt, dass sich Zellen langsamer oder gar nicht mehr teilen und wachsen. Zudem blockiert der Kinase-Hemmer mehrere Tyrosinkinasen, etwa die des VEGF-Signalwegs. Der Wachstumsfaktor VEGF wiederum spielt bei der Angiogenese eine Rolle, also beim Wachstum neuer Blutgefäße. Ohne neue Blutgefäße „hungert“ ein Tumor.

In Tests wacker geschlagen

Im Folgenden versuchten die Forscher, das Molekül Sorafenib auf seine minimale wirksame Grundeinheit zu reduzieren. Sie schnippten also hier ein Stück ab, modifizierten dort chemische Gruppen und stellten irgendwann – durchaus überrascht – fest: Sorafenib wirkt zwar antibakteriell, allerdings nicht über seine Kinase-Aktivität. Denn auch ohne die typischen Pyridineinheiten (ein Markenzeichen der Kinase-Inhibition) hemmte das entstandene Molekül bakterielles Wachstum.

Mittlerweile hatte das abgeänderte Molekül den Arbeitsnamen PK150 und schlug sich in den Tests wacker. Ohne Kinase-inhibierende Motive und sonstigen „Strukturballast“ sowie nach einigen Modifizierungen hemmte es mehrere pathogene Bakterienstämme sogar zehnmals stärker als Sorafenib. Für einen möglichen Einsatz als Arzneimittel ist das eine gute Nachricht. Denn es liegt in der Natur der Sache, dass Kinase-Inhibitoren als wenig

lebensfreundlich gelten. So kommt auch Sorafenib in der Krebstherapie mit zahlreichen, teils schweren Nebenwirkungen daher, etwa Haarausfall, Durchfall und Erbrechen, Blutungen oder reduzierten Lymphozytenwerten.


Bei einer systemischen Gabe – wie es bei Antibiotika oft der Fall ist – wären die zu erwartenden Nebenwirkungen deshalb enorm gewesen. „Es war keine Option, Sorafenib selbst als Antibiotikum einzusetzen“, weiß auch Macsics. „Krebsmedikamente zeigen nanomolare Aktivitäten. Für eine antibiotische Wirkung jedoch war eine Konzentration von drei Mikromolar nötig.“ Die liegt damit weit über der therapeutisch akzeptablen Dosis.

Gestresste Bakterien

Auch an PK150 tüfteln die Entwickler von Smartbax weiter herum. Im Tiermodell hat sich der Wirkstoff bereits bewiesen. Aber die Forscher wollen das therapeutische Fenster erweitern, die Verträglichkeit optimieren. Und das Molekül und seinen Wirkmechanismus noch besser verstehen. Denn nachdem klar war, dass PK150 keinerlei Kinase-Aktivität beeinflusst, begann die Suche nach möglichen Zielmolekülen. Gefunden haben die Forscher gleich zwei (*Nat. Chem.* 12: 145-58).


PK150 stört die Menachinon-Biosynthese durch Hemmung der Demethylmenachinon-Methyltransferase MenG. „Dieses Enzym stellt den letzten Schritt in der Biosynthese von Menachinon dar“, sagt Macsics. Menachinon ist besser bekannt als Vitamin K2 und für den bakteriellen Stoffwechsel wichtig. Ist die Biosynthese gestört, setzt dies Bakterien unter Energiestress, was wiederum ihr Ableben beschleunigt.


Ein weiterer Angriffspunkt des Sorafenib-Analogons ist die Signalpeptidase SpsB. Sie schneidet in der Bakterienzelle Signalpeptide





SCINOMIX RAPIDCAP2


Der Scinomix RapidCAP2 ist das ultimative automatische Verschlussystem für Schraubdeckelröhrchen, das in jede Laborumgebung passt. Der RapidCAP2 wurde entwickelt, um Ihre Probenröhrchen zu verschließen, zu öffnen und wieder zu verschließen, einfach damit Sie es nicht tun müssen. Während des Verschließens stellt der RapidCAP2 sicher, dass der Deckel optimal das Probenröhrchen verschließt, um Ihre wertvollen Proben zu schützen. Der RapidCAP2 spart Ihnen die Zeit, die Sie für das manuelle Öffnen und Verschließen benötigen. So können Sie sich auf andere wichtige Aufgaben konzentrieren. Da der RapidCAP2 werkseitig auf die spezifischen Bedürfnisse des Anwenders konfiguriert ist, ist nur eine minimale Einrichtungszeit vor Ort beim Anwender erforderlich. Wünschen Sie eine Vorführung? Nehmen Sie Kontakt mit uns auf!






www.nbsscientific.de


+49 (0) 6201 398 7000


info@nbsscientific.de

N

LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kennt
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de

von Proteinen und ebnet damit deren Weg zur Sekretion. Gegenüber klassischen Serinprotease-Inhibitoren ist SpsB unempfindlich. Lediglich Arylomycine (eine von *Streptomyces* produzierte antibiotisch wirksame Molekülfamilie) können SpsB hemmen. Als Folge sammeln sich Proteine in der Zelle beziehungsweise der Zellmembran an, die eigentlich durch die Membran nach außen transportiert werden sollten. Das stresst das Bakterium, es stirbt.

Bei PK150 erwartete die Forscher aber eine weitere Überraschung. „Das Molekül hemmt die Signalpeptidase nicht, sondern aktiviert sie“, erklärt Macsics. „Dadurch schleusen wir verstärkt Proteine aus der Zelle heraus, was offenbar ebenfalls zum Tod der Bakterien führt.“ Warum das so ist, ist aktuell noch spekulativ. Die Forscher konnten zeigen, dass die Aktivierung von SpsB zusätzlich eine verstärkte Sekretion von Autolysinen hervorruft, also Enzymen, die beispielsweise während der Zellteilung die Zellwände abbauen. Dies könnte die Zelle aus dem Gleichgewicht bringen und zu einem unkontrollierten Abbau der Zellwand führen, vermutet Macsics. Im Elektronenmikroskop beobachteten die Forscher, dass mit PK150 behandelte Bakterien im Vergleich zu unbehandelten Artgenossen dünnere und teilweise defekte Zellwände aufwiesen.

Was jedoch klar ist: Das Molekül eliminiert nicht nur wachsende Bakterien. „Wir erwischen mit PK150 in *In-vitro*-Versuchen auch verkapselte, metabolisch ruhende Bakterien“, berichtet der Biochemiker. Die würden Behandlungen mit einer Vielzahl von Antibiotika tolerieren und – sobald das Antibiotikum abgesetzt sei – wieder wachsen. Damit eignet sich PK150 für Anwendungen, bei denen etwa persistierende Zellen und Biofilme Menschen das Leben schwer machen. Als Beispiel nennt Macsics Katheter-assoziierte Infektionen.

Stephan Sieber (li.) und sein Doktorand Robert Macsics tüfteln in München daran, antibakterielle Wirkstoffe zu charakterisieren.



Das Spannende und die große Hoffnung des Jungunternehmers: Bislang gibt es keine anderen antibiotisch aktiven Substanzen, die diese beiden Zielproteine ansprechen. Kreuzresistenzen mit konventionellen Antibiotika seien deshalb extrem unwahrscheinlich. Zudem zeigten mit PK150 behandelte Bakterien auch nach längerer Anwendung bislang keine Resistenzen. Das ist nicht nur für die bereits erwähnte Endokarditis relevant. Macsics sieht diverse Anwendungsgebiete, bei denen multiresistente grampositive Strepto- oder Staphylokokken ihr Unwesen treiben. Auch bakterielle Super- oder Sekundärinfektionen – hier im Zuge von Corona erneut ein wichtiges Thema – könnten mit PK150 besser behandelbar sein.

Laborräume gesucht

Noch ist Smartbox ein typisches Start-up. Die beiden Gründer Macsics und Sieber sind weiterhin an der Uni angestellt und nutzen auch deren Räume. Bis Ende Oktober laufen die Förderungen des Projekts aBACTER noch, dann will Macsics sich voll auf Smartbox konzentrieren. Demnächst soll die junge Firma eigene Räume beziehen, aber: „Der Labormarkt in München ist noch umkämpfter als der Markt für Wohnimmobilien“, sagt der Geschäftsführer.

Natürlich soll PK150 nicht der einzige antibakterielle Wirkstoff bleiben. Die Entwickler bei Smartbox werkeln längst an weiteren – natürlich immer mit Fokus auf der Wirksamkeit gegen multiresistente Bakterien und schwer zu behandelnde Biofilme. Finanzielle Unterstützung erhalten sie dabei mit einem sechsstelligen Preseed-Funding vom Boehringer Ingelheim Venture Fund. Demnächst steht zudem eine neue Finanzierungsrunde an.

Sigrid März

Fotos(2): Smartbox





Kennen Sie ihn?

Der Körperchen-Nominierte

Als die Fachwelt endlich nicht mehr an seiner Entdeckung zweifelte, reichte die Restlebenszeit unseres Gesuchten gerade noch für eine Nobelpreis-Nominierung. Mehr aber nicht.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts erreichten das Nobelpreis-Komitee allein für den Medizin-Preis insgesamt etwa 6.000 Nominierungen. „Rekordhalter“ war der französische Mikrobiologe und Veterinärmediziner Gaston Ramon, der in den 1920er-Jahren einen Impfstoff gegen Diphtherie entwickelt hatte: Danach wurde er 150-mal vorgeschlagen, den Preis bekam er jedoch nie. Womit er noch deutlich vor dem deutschen Chirurgen Ferdinand Sauerbruch liegt: Der Erfinder einer Unterdruckkammer für Operationen am offenen Brustkorb wurde zwar sechszigmal nominiert, ging am Ende aber ebenfalls preislos aus.

Deutlich weniger dramatisch nimmt sich demgegenüber das „Scheitern“ unseres Gesuchten aus. Lediglich im Jahr 1934 wurde er von zwei Hamburger Tropenmedizinern für den Preis vorgeschlagen. Die Jury entschied sich jedoch gegen ihn, und vergab den Preis stattdessen an drei US-Amerikaner für deren Entwicklung einer Lebertherapie gegen Anämie.

Als unser Gesuchter 74 Jahre zuvor das Licht der Welt erblickte, war Abraham Lincoln gerade US-Präsident geworden. Seine Eltern Anna Amalie und Conrad lebten zu dieser Zeit aufgrund der Tätigkeit des Vaters als kaufmännischer Konsul in Mexiko – was letztlich auch die drei spanischen Vornamen ihres Sprösslings erklärt.

Nach der Rückkehr der Familie nach Deutschland besuchte dieser zunächst das heutzutage älteste Gymnasium der Heimatstadt seiner Eltern. Danach begann er ein Medizinstudium in Heidelberg und schloss es als Fünfundzwanzigjähriger in Leipzig mit der Promotion ab. Nach Zwischenstationen an einem Allgemeinen Krankenhaus sowie einer Universitäts-Frauenklinik ließ er sich drei Jahre spä-

ter als praktischer Arzt in der Heimatstadt der Familie nieder.

Sogleich war er von der ärztlichen Praxis ziemlich in Anspruch genommen – weshalb zunächst wenig darauf hindeutete, dass unser Gesuchter „nebenbei“ auch noch ausgesprochene Forschungsleistungen erbringen könnte. Das änderte sich jedoch, als er bald darauf zusätzlich als Assistenzarzt an die Staatliche Impfanstalt der Stadt berufen wurde. Denn hier blieb es natürlich nicht aus, dass er intensive Bekanntschaft mit einer Infektionskrankheit machte, gegen die ein knappes Jahrhundert zuvor ein bis dahin gut bewährtes Impfvorgang gefunden wurde – deren Erreger man aber immer noch nicht kannte.

Offenbar wurmte ihn das, und so schaute er sich die Beschaffenheit der typischen Symptomstrukturen der Krankheit immer genauer an. Schnell sollte er dabei eine derartige Meisterschaft in Mikroskopie und Färbetechnik entwickeln, dass er schließlich Dinge erspähte, die in diesem Zusammenhang bislang niemand korrekt beschrieben hatte.

Den entscheidenden „Durchbruch“ schaffte er, als er Proben einer im Verlauf der Krankheit gebildeten Flüssigkeit untersuchte, die er infizierten Kindern entnommen hatte. Nachdem er feine Ausstriche davon zuerst mit Löfflers Geißelbeize vorbehandelt

und dann mit Carbolfuchsin nachgefärbt hatte, offenbarten sich ihm unter dem Mikroskop große Mengen sehr kleiner und gleichmäßig gefärbter Körperchen. Da er diese Körperchen mit der optimierten Färbeprozedur nachfolgend auch in Proben aus weiteren krankheitsspezifischen Strukturen aufspürte, stand für ihn fest, dass sie direkte Erscheinungsformen des Erregers darstellen.

Auch wenn diese Körperchen daraufhin bald den Namen ihres Entdeckers trugen, war es dennoch ein weiter Weg, bis die Fachwelt anerkannte, dass es sich bei ihnen tatsächlich um den Erreger handelte. Die ersten Zweifler wurden überzeugt, als unser Gesuchter zeigen konnte, dass die Körperchen mit dem Immunserum Infizierter spezifisch zum Aggluti-

nieren gebracht werden konnten. Die zweifellos entscheidende Versuchsreihe gelang ihm allerdings erst im Alter von über siebzig – übrigens zusammen mit einem der beiden, die ihn danach für den Nobelpreis vorschlagen sollten: Zunächst konnten die beiden die Körperchen in Gewebekulturen eines sehr nahe verwandten Virus nachweisen, das in gewissen Tieren eine ganz ähnliche, aber vergleichsweise harmlos verlaufende Krankheit auslöst – und das daher schon lange als Basis der etablierten Impfung gegen die weitaus schlimmere Humankrankheit diente. Und weiterhin konnten sie zeigen, dass die Zahl der Körperchen in der Kultur klar mit der jeweiligen Virulenz im Tierversuch korrelierte.

Fast zeitgleich erbrachten noch andere Gruppen mit ihren Experimenten weitere klare Hinweise darauf, dass es sich bei den Körperchen tatsächlich um das infektiöse Agens handelte. Die Zweifel an der Entdeckung des Erregers waren damit also endlich ausgeräumt – weswegen die Nominierung für den Medizin-Nobelpreis auch folgerichtig erschien. Und wer weiß, wie die Geschichte ausgegangen wäre, hätte unseren Gesuchten nicht eineinhalb Jahre nach dieser Nominierung ein längeres anginöses Leiden dahingerafft. Zumindest wäre er ziemlich sicher noch öfter nominiert worden.

Wie heißt er?

-RN-

Na, wer ist's?

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

In LJ 6/2022 suchten wir **Carlo Urbani**. Gewonnen haben **Diana Koch** (Magdeburg) und **Sascha Beneke** (Konstanz).

Auflösung aus LJ 9/2022:

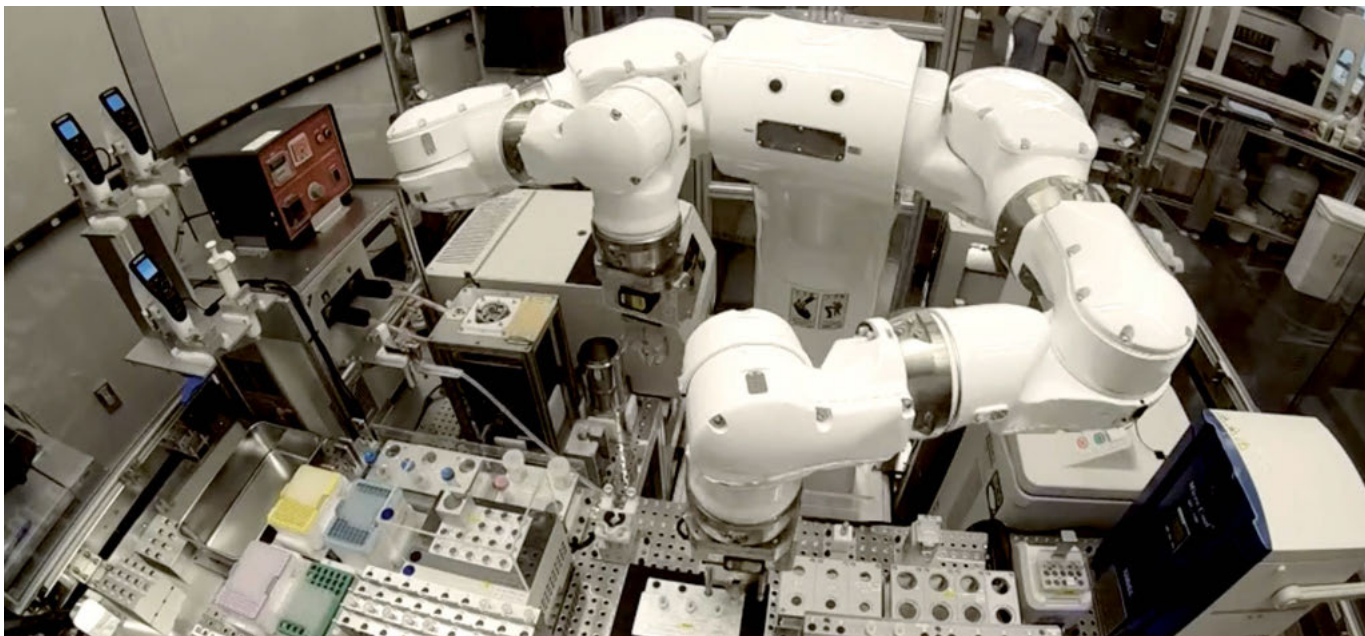
Die „Vergleichversteherin“ ist **Margaret Oakley Dayhoff**, die das große Potenzial von Rechner-gestützten Sequenzvergleichen erkannte – und damit als Begründerin der Bioinformatik gilt.



PRODUKTÜBERSICHT: RNA/DNA-EXTRAKTIONS-AUTOMATEN

Mehr als nur Säulen und Beads

Roboter für die automatische Extraktion von Nukleinsäuren sind oft nur spezialisierte Liquid-Handler. Einige Geräte nutzen aber auch völlig neuartige Extraktions-Techniken.



Der Menschen-ähnliche Roboter Maholo beherrscht die vielen Einzelschritte der Phenol-Chloroform-Extraktion aus dem Effeft.

Video: Gruppe Plessy

Die Extraktion von Nukleinsäuren steht am Anfang zahlloser molekularbiologischer Verfahren und gehört daher in nahezu allen biowissenschaftlichen Laboren zur alltäglichen Routine. Sind nur wenige Proben abzuarbeiten, lassen sich DNA oder RNA mit gängigen Protokollen oder kommerziellen Extraktions-Kits schnell von Hand extrahieren. Stapeln sich die Mikrotiterplatten mit dem Ausgangsmaterial für die Nukleinsäure-Extraktion aber bergeweise, wird das Ganze zu einer ziemlichen Plackerei. Da hilft dann nur noch ein Nukleinsäure-Extraktions-Automat, der ohne zu Murren den lieben langen Tag nichts anderes macht, als DNA oder RNA zu isolieren.

Ausgangspunkt vieler Extraktions-Automaten sind Spitzen-basierte Liquid-Handler, die auf die Extraktion der Nukleinsäuren mit kleinen Silika-Säulen oder mithilfe von magnetischen Beads zugeschnitten sind. Ihr Job besteht im Wesentlichen darin, die für die einzelnen Extraktions-Schritte benötigten Lösungen und Puffer in der richtigen Reihenfolge in die Proben- beziehungsweise Extraktionsgefäße zu pipettieren. Dazu genügen im einfachsten Fall zwei, drei Plätze auf dem Automaten-Deck

für Platten und Spitzenboxen sowie ein üblicher von einem kartesischen Achssystem bewegter Pipettierkopf. Einfache auch für akademische Labore geeignete Extraktions-Automaten sind meist sehr kompakt gebaut und passen auch noch auf die überfüllteste Bench.

Nukleinsäure-Extraktion im All

Äußerst platzsparend ist auch ein für die Raumfahrt geeigneter Nukleinsäure-Extraktions-Automat, den das Omics-in-Space-Team des NASA Jet Propulsion Laboratory (California Institute of Technology, Pasadena, USA) zusammengeschraubt hat. In der in 400 Kilometer Höhe um die Erde kreisenden Internationalen Raumstation (ISS) führen die Astronauten häufig auch molekularbiologische Experimente durch, für die sie DNA oder RNA benötigen.

Bisher extrahierten sie diese manuell in den Laborräumen der ISS – was jedoch viel Zeit kostet und nicht im Hochdurchsatz funktioniert. Die ISS-Crew wünschte sich daher einen Automaten, der Nukleinsäuren auch unter den nahezu schwerelosen Verhältnissen (Mikrogravitation) auf der ISS zuverlässig ex-

trahiert. Eigentlich würde man von Raketenwissenschaftlern eine ziemlich abgehobene Konstruktion erwarten, der Ansatz des NASA-Teams ist aber erstaunlich bodenständig (*Front. Microbiol.* 11:1909). Als Basis nutzen die kalifornischen Forscher einen üblichen Filament-3D-Drucker (Fused-Deposition-Drucker) mit einer waagrecht und senkrecht verschiebbaren Druckeinheit (Extruder) sowie einem darunterliegenden, entlang der x-Achse beweglichen Tisch.

Den Extruder ersetzte die Gruppe durch einen Kamm mit sechs hohlen Plastikfingern, in denen sich jeweils ein Magnet auf- und abwärts bewegen kann. Der Tisch machte einer Halterung Platz, in der sechs verschließbare Kartuschen für Reaktionsgefäß-Streifen untergebracht sind. Die Streifen enthalten jeweils acht hintereinander angeordnete Reaktionsgefäße, in denen sich Lyse-, Wasch- sowie Elutions-Puffer für die Extraktion von Nukleinsäuren mit magnetischen Beads befinden.

Das Prinzip der Extraktion ist dasselbe wie bei üblichen Bead-basierten Automaten: Die Probe wird in das Reaktionsgefäß mit dem Lyse-Puffer pipettiert; nach einer kurzen Inkuba-

tionszeit gibt man die magnetischen Beads hinzu, an die die Nukleinsäuren binden. Anschließend taucht der Finger mit dem integrierten Magneten in das Gefäß und transportiert die magnetischen Beads samt Nukleinsäure-Anhängsel sukzessive in die Wasch- und Elutionslösungen.

Der Clou des NASA-Extraktions-Automaten, den die Kalifornier μ Titan nennen, sind die geschlossenen Extraktions-Kartuschen. Um zu verhindern, dass Substanzen aus ihnen entweichen und ins Innere der ISS gelangen können, werden sowohl die Finger des Kamms als auch die darin liegenden Magneten völlig kontaktfrei von außen mit zusätzlichen Magneten auf und ab bewegt.

Und die NASA wäre nicht die NASA, hätte sie den μ Titan nicht einem ordentlichen Härtetest unterzogen. Dazu montierten ihn die Forscher auf der Ladefläche eines Pick-ups, starteten eine Nukleinsäure-Extraktion und bretterten dann mit voller Geschwindigkeit über einen Highway. Performance-Einbußen durch das Gerüttel auf der Pritsche des Kleinstasters registrierte das Team nicht.

Der μ Titan ist aber nicht nur für die Nukleinsäure-Extraktion im All geeignet. Er funktioniert auch in irdischen Laboren und muss sich in puncto Ausbeute und Reinheit der extrahierten Nukleinsäuren nicht vor der kommerziellen Konkurrenz verstecken.

Enzym aus der Antarktis

Silika-Säulen- und Magnet-Beads-basierte Instrumente bilden zwar das Gros der Nukleinsäure-Extraktions-Automaten, es existieren aber durchaus auch andere Extraktions-Konzepte. Zu diesen gehört etwa der an einen Kugelschreiber erinnernde Nukleinsäure-Extraktions-Stift des britischen Start-ups MicroGEM.

Das an der Universität Southampton angesiedelte Unternehmen hatte 2016 die Überreste der neuseeländischen Biotechfirma ZyGEM (NZ) übernommen und firmierte zunächst unter dem Namen ZYGEM (UK). Durch diesen cleveren Schachzug kamen die Briten an eine Sammlung extremophiler Mikroorganismen, die der Mitgründer von ZyGEM (NZ), David Saul, als Teilnehmer einer neuseeländischen Antarktis-Expedition 2002 in einer heißen Quelle am Fuße des aktiven Antarktis-Vulkans Mount Eberus entdeckt hatte. In einem der Organismen fand Saul eine Proteinase, die erst durch hohe Temperaturen von 75 Grad Celsius aktiviert wird. Steigt die Temperatur weiter auf 95 Grad Celsius, wird sie schließlich denaturiert. Das thermophile Enzym eignet sich damit perfekt für die Lyse von Zellen, ohne zusätzliche Detergenzien oder denaturierende Substanzen einsetzen zu müssen.

Die Proteinase ist der Hauptbestandteil in MicroGEMs Nukleinsäure-Extraktions-Kits und

spielt auch in dem Extraktions-Stift der Briten eine wesentliche Rolle. Zusammen mit einem Cocktail aus thermophilen Proteinasen sowie mesophilen Zellwand-abbauenden Enzymen wird sie mit der Probe in die am Ende des Stifts gelegene Probenkammer gegeben. Anschließend steckt man den Stift in einen speziellen Thermocycler, der die Proben jeweils für einige Minuten auf 32, 75 und schließlich 95 Grad Celsius erhitzt. Bei 95 Grad Celsius öffnet sich durch den erhöhten Dampfdruck ein Ventil und entlässt das Zelllysate auf eine kleine Größenausschluss-Säule. Die großen DNA- und RNA-Moleküle fließen wesentlich schneller durch die Säulenmatrix als kleinere Moleküle, wie zum Beispiel Proteine, Lipide, Polysaccharide oder Polyphenole. Nach dem Austritt aus dem Extraktions-Stift fängt man die Nukleinsäuren schließlich in einem Gefäß auf (*BioTechniques* 66: 208-213).

Ein ziemlich schick gestyltes Instrument zur automatischen Nukleinsäure-Extraktion lancierte das US-Start-up Purigen Biosystems vor drei Jahren zunächst in den USA – die Firma streckt ihre Fühler aber zunehmend auch nach Europa aus. Hinter dem modernen Gehäuse des Geräts versteckt sich ein Mikrofluidik-Chip, der eine der ältesten Elektrophorese-Techniken für die automatische Extraktion von Nukleinsäuren nutzt – die Isotachophorese.

Im Gegensatz zur zugrundeliegenden physikalischen Theorie ist deren Prinzip sehr einfach: Das Probengemisch wird in der Elektrophorese-Apparatur zwischen einem Leitelektrolyten mit hoher elektrischer Beweglichkeit und einem Endelektrolyten mit einer niedrigen Beweglichkeit aufgetragen. Im elektrischen Feld trennen sich die geladenen Probenmoleküle zwischen den Leit- und Endelektrolyten in einzelne Zonen auf, die sich mit gleicher Geschwindigkeit (isotacho) in Richtung der Elektrode (etwa der Anode) bewegen.

Die Gruppe des Elektrophorese-Spezialisten Juan Santiago konstruierte an der Stanford University in Kalifornien bereits vor mehr als zehn Jahren die ersten Mikrofluidik-Chips für die Extraktion von Nukleinsäuren mithilfe der Isotachophorese (*Anal. Chem.* 81: 9507-11). 2012 gründete sein Doktorand Clint Rose mit ihm Purigen Biosystems, das die Chips perfektionierte und schließlich in einen Nukleinsäure-Extraktions-Automaten integrierte.

Um eine Extraktion mit dem Gerät durchzuführen, pipettiert man zunächst die Trennpuffer mit Leit- und Endelektrolyten in die dafür vorgesehenen Wells des Mikrofluidik-Chips. Nach einer kurzen Kalibrierung kommen danach auch die lysierten Proben in die entsprechenden Nöpfchen und man schaltet den Strom an. Die Nukleinsäuren werden durch das elektrische Feld unmittelbar hinter den Leitelektrolyten in einer Bande fokussiert,

während die restlichen Bestandteile des Lysats als Nachhut mit den Endelektrolyten mitmarschieren. Sobald die Nukleinsäure-Bande das Extraktions-Well des Chips erreicht hat, unterbricht ein Sensor die Stromzufuhr und der Experimentator kann die Nukleinsäuren aus dem Well entnehmen.

Roboter lernt Phenol-Extraktion

Mit einer Kombination aus Old-School-Methode und ausgefeilter Robotik automatisierte Charles Plessys Gruppe am Okinawa Institute of Science and Technology die Extraktion von Nukleinsäuren. Das Team besorgte sich hierzu ein Modell des Menschen-ähnlichen (anthropomorphen) Roboters Maholo und brachte ihm die einzelnen Schritte der DNA-Extraktion mit Phenol-Chloroform bei (*F1000Research* 11: 240).

Menschen-ähnlich ist vielleicht etwas übertrieben. Der von Wissenschaftlern des Robotic Biology Institutes in Tokio zusammen mit Forschern des japanischen Herstellers für Industrieroboter Yaskawa konstruierte Maholo sieht nicht wirklich aus wie ein humanoider Roboter – er besteht im Wesentlichen aus einem mehr als zwei Meter großen kopflosen Rumpf mit zwei in Schulterhöhe integrierten Roboterarmen, die durch Kugelgelenke ähnlich beweglich sind wie menschliche Arme (siehe Foto).

Seine Arbeit verrichtet er in einer abgesicherten Roboterzelle an einem Arbeitstisch, auf dem er alle benötigten Geräte und Laborutensilien vor sich hat. Das von ihm abzuarbeitende Extraktions-Protokoll, das ihm die Japaner per Software eingetrichtert haben, entspricht mehr oder weniger dem klassischen Ablauf mit zahllosen Pipettier-, Schüttel- und Zentrifugations-Schritten.

In einem ziemlich skurrilen Zeitraffer-Video der japanischen Gruppe ist zu sehen, wie Maholo die Extraktion mehrerer Proben mit stoischer Ruhe durchzieht und dabei die Gefäße ausgiebig von Hand schüttelt. Der einzige Protokoll-Punkt, den er noch nicht beherrscht, ist der finale, aber nicht unbedingt notwendige Wasch-Schritt. Bei diesem wird die mit Alkohol gefällte DNA noch einmal in 70-prozentigem Ethanol gewaschen, zentrifugiert und danach in einem TE-Puffer resuspendiert. Da das DNA-Pellet nach der Zentrifugation in der Ethanol-Lösung nicht am Boden des Reaktionsgefäßes anhaftet, sondern frei in der Lösung schwebt, saugt Maholo es beim Abheben des Überstands mit auf – im Gegensatz zu einer erfahrenen TA, die genau sieht, wo das Pellet gerade herumeiert und den überstehenden Alkohol entsprechend vorsichtig abpipettiert. Aber das wird der Roboter vermutlich auch noch lernen.

Harald Zähringer

RNA/DNA-Extraktions-Automaten

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	DURCHSATZ	PROBEN- VOLUMINA	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
ADS Biotec Europe Glasgow, Schottland www.adsbiotec.com Kontakt: Tel. 44 141 892 8800 info@adsbiotec.com <i>Hersteller: Kurabo</i>	QuickGene Auto-12S	12 Proben in 25 min (Vollblut)	Maximal 200 µl	Säulen-basiertes Verfahren, deshalb sehr intakte DNA Besonders geeignet für MLPA oder Array-CGH	21.000,-
AlphaMetrix Biotech www.alphamatrix.de Rödermark Kontakt: Tel. +49 6074 211 62 40 info@alphamatrix.de	Alphamatrix BK-HS32	32 Proben; 2 DeepWell-Platten mit 2x16 Proben- positionen; 15–60 min je nach Protokoll	2–1.000 µl	Vollautomatische Magnetic-Bead-Extraktion Vorpipettierte Reagenzien-Kits in DeepWell-Platten für DNA/RNA-Extraktion Offenes System auch für Kits anderer Hersteller Integriertes Schüttel- und Heizmodul für DeepWell-Platten ‚Zero Aerosol‘ durch Hepa-Filter-Sicherheitsschaltung an der Türklappe UV-Lampe zur Sterilisation der Arbeitsoberfläche	8.450,-
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.com Kontakt: Tel. +49 3641 77 7444 sales@analytik-jena.com	InnuPure C16 touch	1–16 Proben parallel	200–1.000 µl, Kit-abhängig	Gekoppelte Magnet-/Heizfunktion, präzises Pipettiersystem und flexible Elutionsvolumina (20–500 µl) Vielzahl an Methoden für Magnetpartikel-basierte oder SmartExtraction-Kits (IST Innuscreen) UV-Dekontamination und Barcode-Reader als Zubehör erhältlich	Auf Anfrage
	CyBio Felix eXtract	1–96 Proben parallel	200–1.000 µl, Kit-abhängig	Offene, frei konfigurierbare und programmierbare Plattform für Benchtop-Liquid-Handling In der Felix-eXtract-Konfiguration sofort einsatzbereit für Magnetpartikel-basierte oder SmartExtraction-Kits (IST Innuscreen)	Auf Anfrage
Beckman Coulter Nyon, Schweiz www.beckman.com Kontakt: Antonia Konczwald Tel. +49 2151 333729 akonczwald@beckman.com	Biomek i7 Automated Genomics Workstation	96/384 Proben	0,5–1.200 µl (Mehrkanal-Kopf) und 0,5–5.000 µl (Span-8)	Großes Reagenzien-Portfolio 45 Deckpositionen, Multiple Wahl- möglichkeiten zwischen Mehrkanal-Kopf (96/384) und Span-8- Pipettieren Zwei unabhängige 360° rotierende Greifer mit ver- setzten Fingern On-Board-Kameras zur Videoaufzeichnung, Feh- leranalyse und Live-Service (optional), Orbital Shaker, Peltiers und Tip-Washing, Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
	Biomek i5 Nucleic Acid Cleanup Solution	96 Proben	5–1.200 µl (Mehrkanal-Kopf)	Großes Reagenzien-Portfolio Multikanal-Kopf (96) mit unab- hängigem 360° rotierendem Greifer mit versetzten Fingern On-Board-Kameras zur Videoaufzeichnung, Fehleranalyse und Live-Service (optional), Orbital Shaker und 96-Kanal-Tip-Washing Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
	Biomek i5 Nucleic Acid Extraction Solution	96 Proben	5–1.200 µl (Mehrkanal-Kopf)	s.o.	Auf Anfrage
	Biomek i5 Advanced Nucleic Acid Extraction Solution	96 Proben	5–1.200 µl (Mehrkanal-Kopf)	s.o.	Auf Anfrage
Eppendorf Vertrieb Wesseling-Berzdorf www.eppendorf.de Kontakt: Tel. +49 2232 4180 vertrieb@eppendorf.de	epMotion 96	--	0,5–300 µl	Pipettiert 96-Well-Platten in einem Arbeitsgang Bessere Reproduzierbarkeit	Je Modell 17.200,- bis 18.740,-
	epMotion 96xl	--	0,5–1.000 µl	Pipettiert 96-Well-Platten in einem Arbeitsgang Bessere Reproduzierbarkeit	Je Modell 17.610,- bis 19.480,-
	epMotion 5070 family	Für niedrigen bis mittleren Durchsatz	0,2–1.000 µl	Kompaktes System mit 4 Deckpositionen Sehr kleine Stellfläche Pipetting- und Multidispense-Modus, Einkanal und 8-Kanal einzeln oder in Kombination	Auf Anfrage
	epMotion 5073 family	Für mittleren Durchsatz	0,2–1.000 µl	Automatisches System, speziell für Nukleinsäure-Extraktion und Erstellen von NGS-Bibliotheken Kleine Stellfläche Pipetting- und Multidispense-Modus, Einkanal und 8-Kanal einzeln oder in Kom- bination Mit integriertem Thermomixer oder Thermomodul erhältl.	Auf Anfrage
	epMotion 5075 family	Für mittleren bis hohen Durchsatz	0,2–1.000 µl	Automatisches Liquid-Handling-System, speziell geeignet für Nukleinsäure-Extraktion und Erstellen von NGS-Bibliotheken Mittlere Stellfläche Pipetting- und Multidispense-Modus, Einkanal und 8-Kanal einzeln oder in Kombination Mit integriertem Thermomixer und/oder Vakuumeinheit und/oder bis zu drei Thermomodulen erhältlich	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT-NAME	DURCHSATZ	PROBEN-VOLUMINA	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
MagBio Genomics Europe Kraichtal www.magbiogenomics.com Kontakt: Tel. +49 7250 33 13 403 info.europe@magbiogenomics.com	NAP 16	1–16 Proben	20–1.000 µl	Automatisiertes Nukleinsäure-Extraktionssystem basierend auf magnetischen Beads Schnelle, automatisierte DNA- und/oder RNA-Extraktion von 1, 2 bis 8 oder 16 biologischen Proben Äußerst kompakt: 21 x 26 x 36 cm groß und wiegt nur 7 kg Benutzerfreundliche Software zur Skript-Erstellung via Android- oder PC-App	9.885,-
Magtivio Nuth (Niederlande) www.magtivio.com Kontakt: Tel. +31 45 2084810 info@magtivio.com	PurePrep 16	1–16 Proben, 20–30 min/Protokoll, Applikationsabhängig	200–300 µl	DNA/RNA-Reinigungskits und Verbrauchsmaterialien verfügbar in vorbefüllten Platten oder Flaschenkonfektionierung Getestete und validierte Protokolle verfügbar, einfache Bedienung Eingebaute UV-Lampe zur Dekontamination	14.000,-
	PurePrep 32	1–32 Proben, 20–30 min/Protokoll, Applikationsabhängig.	200–300 µl	s.o.	22.000,-
	PurePrep 96	Bis 96 Proben, 20–30 min/Protokoll, Applikationsabhängig.	200–300 µl	s.o.	36.000,-
	PurePrep 24	Bis 24 Proben, ca. 40 min/Protokoll, Applikationsabhängig.	Bis zu 2 ml	s.o.	38.000,-
PerkinElmer Hamburg www.perkinelmer.com/lifesciences Kontakt: Tel. +49 0800 1810032 (Sales) +49 0800-0006679 (Service)	chemagic 360 Instrument (CE-IVD)	12–96 Proben pro Lauf	10 µl – 18 ml	Automatisierte Isolierung hochqualitativer Nukleinsäuren (DNA/RNA) Anpassung an Kundenbedürfnisse (Einsatzvolumina, Durchsatz, Probenmaterialien) Keine Kreuzkontaminationen	77.300,-
	chemagic Prime Instrument (8-Kanal)	1–192 Proben pro Lauf	10 µl – 10 ml	Voll automatisiertes System für Probenvorbereitung, Nukleinsäure (DNA/RNA)-Aufreinigung und Assay-Setup Hohe Durchsatz-Möglichkeiten mit Proben-Nachverfolgung mittels Barcode-Reader und bidirektionaler LIMS-Kommunikation Geprüfte Performance in Gesundheitsstudien mit großen Populationen	20.6100,-
	chemagic Prime Junior Instrument (CE-IVD)	1–48 Proben pro Lauf	10 µl – 1 ml	Voll automatisiertes System für Probenvorbereitung, Nukleinsäure (DNA/RNA)-Aufreinigung und Assay-Setup Proben-Nachverfolgung mit Barcode-Reader und bidirektionaler LIMS-Kommunikation Ideal einsetzbar für variierende Probenanzahl oder bei Bedarf, Anpassung an Kundenbedürfnisse	92.900,-
	chemagic Prepito Instrument	1–12 Proben pro Lauf	10 µl – 1 ml	Automatisierte Isolierung von Nukleinsäuren (DNA/RNA), kompaktes Gerät Barcode-Leser und LIMS-kompatible Log-Daten mit USB-Port für Datentransfer Schnelle Prozessierung der Proben	20.700,-



Automatisierte Nukleinsäure-Extraktion

Maxwell® RSC & CSC Familie

- » **Flexibel:** zahlreiche Probentypen von Aspergillus bis Zebrafisch
- » **Zuverlässig:** konstant hochqualitative DNA & RNA
- » **Effizient:** bis 48 Proben in kürzester Zeit
- » **Sicher:** Barcode-Tracking, UV-Dekontamination

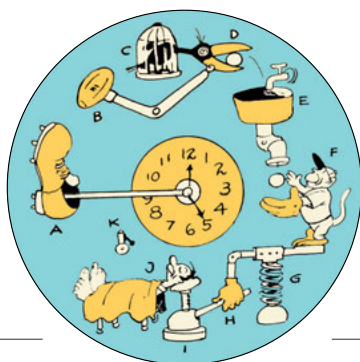


www.promega.com/maxwell

Für Forschung und molekulare Diagnostik (CE-IVD)



ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	DURCHSATZ	PROBEN- VOLUMINA	SONSTIGES, BESONDER- HEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Promega Walldorf www.promega.com Kontakt: Tel. +49 6227 69060 de_custserv@promega.com	Maxwell RSC und Maxwell CSC Geräte	1–48 Proben	50 µl – 22 ml; Proben- und Protokoll- abhängig	Zuverlässig, effizient, flexibel Keine Kreuzkontaminationen durch magnetische Beads Bis 48 Proben aus zahlreichen Probentypen	Auf Anfrage
Qiagen Hilden www.qiagen.com Kontakt: Tel. +49 2103 290 Orders-de@qiagen.com	EZ2 Connect	1–24 Proben parallel pro Lauf	Bis 8 ml	Magnetic-Bead-basierte Aufreinigung von Nukleinsäuren in Kombination mit integriertem Pipettiersystem Vorgefüllte Kar- tuschen werden automatisch geöffnet, beheizte Inkubationen Optional WiFi- oder LAN-Konnektivität zum Datentransfer mit Mobilgeräten oder Computern	Auf Anfrage
	EZ2 Connect Fx	1–24 Proben parallel pro Lauf	Bis 8 ml	Für forensische Anwendungen spezialisiert Ausstattung wie EZ2 Connect mit zusätzlicher interner Kamera für Überprüfung der kor- rekten Beladung Software mit Funktionen für forensische Labore	Auf Anfrage
	QIAcube Connect	2–12 Proben pro Lauf	Bis 400 µl	Automatisierung von 80 verschiedenen Qiagen Mini-Spin-Kits, vorprogrammierte Protokolle auch für anspruchsvolle Proben und Anwendungen Minimaler Platzverbrauch WiFi- oder LAN-Konnektivität (optional)	Auf Anfrage
	QIAcube Connect MDx	2–12 Proben pro Lauf	Bis 400 µl	Wie QIAcube Connect, aber für diagnostische Anwendungen zertifiziert	Auf Anfrage
	QIAcube HT	24–96 Proben pro Lauf	Bis 400 µl	Silica-Membran-basierte Aufreinigung von Nukleinsäuren (96-Well-Format) Vorinstallierte Protokolle, sauberes Arbeiten durch UV-Lampe, HEPA-Filter und Überdruck Wiederbenutzung von Spitzen, minimaler Platzverbrauch	Auf Anfrage
	QIASymphony SP	24–96 Proben, kontinuierliches Beladen möglich	1 ml, bis 10 ml mit Zusatzprotokoll	Magnetic-Bead-basierte Aufreinigung von Nukleinsäuren in Kom- bination mit integriertem Pipettiersystem Vorgefüllte Kartuschen, direkte Verwendung von zahlreichen verschiedenen Primärtubes möglich Kann mit dem QIASymphony AS kombiniert werden	Auf Anfrage
Tecan Crailsheim www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 79 51 94 170 info-de@tecan.com	DreamPrep NAP	Mittlerer Durchsatz	100–500 µl	Kabinett, basierend auf der Fluent 480 Automation Workstation Vorkonfigurierte, benutzerorientierte und vollständig optimierte Lösung für die Nukleinsäure-Aufreinigung Kompakte Grundflä- che, Kompatibel mit einer großen Bandbreite an Probenmateri- alien Integration des UV-Absorptionsreaders Frida Reader oder des Infinite-200-PRO-Readers in der M-Nano ⁺ -Konfiguration	Auf Anfrage
	Fluent 480, 780 und 1080	Hoher Durchsatz	100–500 µl	Konfigurierbar für Magnetic-Bead- und Filtrationsmembran-ba- sierte Nukleinsäure-Extraktionsprotokolle Hochdurchsatzverar- beitung in verschiedenen Grundflächen Kompatibel mit einer großen Bandbreite an Probenmaterialien MultiChannel-Arm (MCA) kann installiert werden, um die Effizienz und Geschwindig- keit von Pipettiervorgängen zu erhöhen (96 oder 384 Kanäle) 30, 48 oder 72 Plattenpositionen im SBS-Format	Auf Anfrage
	A200 Resolvex	Mittlerer Durchsatz	100–500 µl	Kompakte halbautomatische Plattform für Positivdruck-Fest- phasenextraktion (SPE) Typische Bearbeitungszeiten von etwa 30 min pro Platte Programmierbare Dosierung von bis zu 11 Lösungsmitteln in Verbindung mit Drucksteuerung ermöglicht optimierte Probenvorbereitung	Auf Anfrage
Thermo Fisher Scientific Langensfeldbold www.thermofisher.com Kontakt: Tel. +49 6184 90 6000 info.labequipment.de@ thermofisher.com	Apex	1–96 oder 1–24	Bis 1 ml oder 5 ml (je nach Format)	Installation von zwei Magnetköpfen gleichzeitig Offene Software zum Programmieren von Protokollen Eingebauter Touchscreen für volle Funktionalität	Auf Anfrage
	Flex	1–96 oder 1–24	s.o.	Probenbeheizung möglich Programmieren von Protokollen	Auf Anfrage
	Duo Prime	1–12 oder 1– 6	s.o.	UV-Licht on Board Beheizung und Kühlung von Proben möglich	Auf Anfrage
	Presto	1–96 oder 1–24	s.o.	Vollintegrierbar in automatische Straßen	Auf Anfrage
Wako Chemicals Europe Neuss www.wako-chemicals.de Kontakt: Tel. +2131 3110 info_wkeu@fujifilm.com <i>Hersteller: Kurabo Industries</i>	QuickGene-Auto 12S	12 Proben	200 µl	Für unterschiedliche Proben geeignet Automatisches System Patentierete Membran liefert hohe Ausbeuten und schont die extrahierten Nukleinsäuren	17.100,-
	QuickGene- Mini480	48 Proben	200 µl – 2 ml; 5 mg	s.o.	2.550,-
	QuickGene- Mini8L	8 Proben	2 ml; 50 mg	s.o.	2.550,-



Neue Produkte

MIKROSKOPIE

Inkubatoren

Name und Hersteller:

Stage-Top-Inkubatoren Silver Line von ibidi

Technik: Die Inkubatoren kontrollieren präzise wesentliche Parameter wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit sowie CO_2/O_2 -Gehalt und können schnell auf jedes inverse Mikroskop montiert werden. Die Systeme können mit Objektträgern, Zellkulturschalen und Multiwell-Platten verwendet werden. Bei Bedarf können sie mit dem ibidi Objective Heater Universal erweitert werden, um ohne Auskühlung der Zellen Öl- und Wasserimmersionsmikroskopie durchführen zu können.



Vorteile: Die Humidity-Control-Technologie garantiert sehr hohe und präzise Luftfeuchtigkeitswerte in der Inkubationskammer. Die Systeme eignen sich insbesondere für die Langzeit-Lebendzellmikroskopie.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 520 46 17 0
www.ibidi.com

ASSAY-AUSWERTUNG

Mikroplatten-Leser

Name und Hersteller:

Apollo von Berthold Technologies

Technik: Der Reader verfügt über ein Wellenlängen-Spektrum von 340 bis 750 Nanometern und ist geeignet für die Messung von ELISA, Zytotoxizitätstests, Protein-Kolorimetrie-Assays, Nukleinsäure-Quantifizierungen (DISCHE-Assay), Endotoxin-Assays sowie andere Absorptionsanwendungen. Er ist mit einem Filterrad mit acht Positionen ausgestattet. Zusätzlich zu den vier vorinstallierten Filtern bei 405, 450, 492 und 630 Nanometern stehen vier weitere Steckplätze zur Verfügung.

Vorteile: Neben schnellen Messungen von 96-Well-Platten in sechs Sekunden ermöglicht der intuitive 7-Zoll-Farb-Touchscreen des Readers einen PC-freien, eigenständigen Betrieb. Anwender können ihre Daten direkt auf dem Bildschirm sehen oder Ergebnisse mit einer einzigen Bildschirmberührung auf einen USB-Stick übertragen.

Mehr Informationen:

Tel. +49 7081 177 0
www.berthold.com/bio



ZENTRIFUGIEREN

Minizentrifuge

Name und Hersteller:

Starlab Minizentrifuge von Starlab International

Technik: Die Minizentrifuge ist mit vielen Gefäßen kompatibel und wird sowohl mit einem 8-Platz-Gefäßrotor als auch mit einem PCR-Streifen-Rotor geliefert. Mit dem Gefäßrotor können bis zu acht einzelne 1,5-/2,0-ml-Mikrozentrifugenröhrchen zentrifugiert werden. In den mitgelieferten Adapter passen auch 0,5-ml- und 0,2-ml-Gefäße. Der PCR-Streifen-Rotor ist für das Zentrifugieren von bis zu vier 8er-PCR-Streifen mit Gefäßen à 0,2 ml vorgesehen, er ist aber auch für bis zu 32 einzelne 0,2-ml-Gefäße geeignet.



Vorteile: Dank des magnetischen Deckels kann der Anwender die Minizentrifuge mit einer Hand sanft schließen. Der Spin-Down läuft automatisch, der Motor startet leise. Am Ende des Zentrifugenlaufs lässt sich die Bremse mit einem Fingertipp auf der handschuhkompatiblen Touch-Oberfläche aktivieren, woraufhin sich die Deckelsperre löst.

Mehr Informationen:

Tel. +49 40 675 99 39 0
www.starlabgroup.com

LIQUID-HANDLING

Dispenser

Name und Hersteller:

Welljet von Integra Biosciences

Technik: Der Dispenser ist mit oder ohne automatischen Plattenstapler erhältlich. Die EasySnap-Dispensierkassette ermöglicht ein präzises, automatisiertes Befüllen von Platten mit 6 bis zu 1.536 Wells sowie von Deep-Well-Platten und Röhrchen-Racks im Plattenformat. Jede Kassette verfügt an der Schnittstelle zur Peristaltikpumpe über präzise geformte Silikonschläuche, wodurch Abweichungen zwischen Kanälen und zeitaufwendiges Kassettenkalibrieren entfallen.

Vorteile: Dank ihres kompakten Designs benötigen die Dispenser sehr wenig Platz auf dem Labortisch und passen in eine Sicherheitswerkbank. Über einen großen hochauflösenden Touchscreen lassen sich Dispensierprotokolle schnell und effizient in die Systeme einbinden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 6409 81999 15
www.integra-biosciences.com



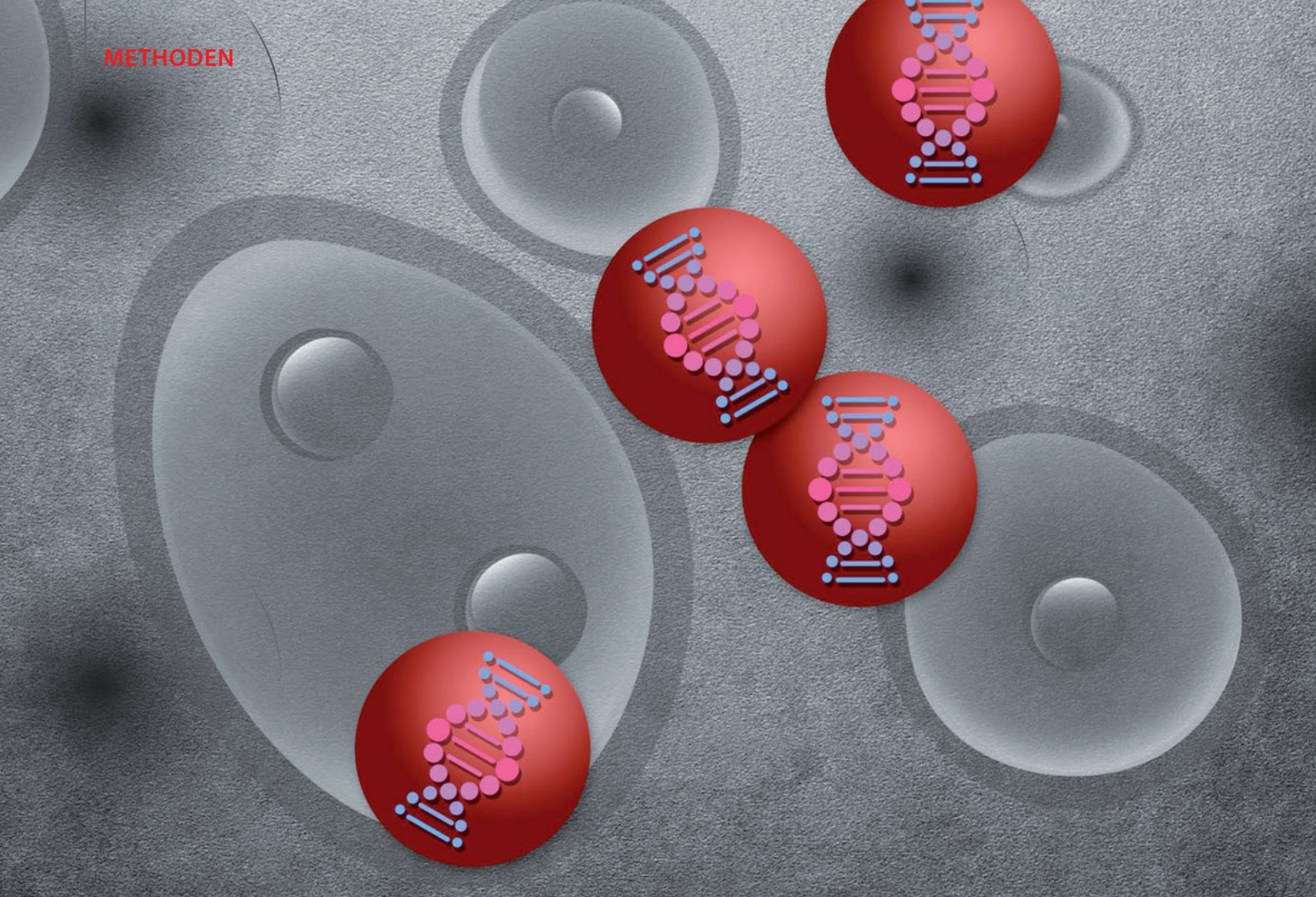


Illustration: MIT

Methoden-Special: Neue Wirkstoff- und Gen-Delivery-Systeme

Logistiker für Therapeutika und DNA

Eingepackt in Virenpartikel, Fetttropfchen oder Metallkäfige transportieren molekulare Wirkstoff-Zusteller ihre Fracht in die Zelle und landen mit dieser zunächst in Endosomen. Aus diesen müssen sie möglichst schnell entkommen, um die Ladung wohlbehalten am eigentlichen Bestimmungsort abliefern zu können.

Sie haben Kopfschmerzen? Na, dann nehmen Sie doch eine Pille. Das ist zumindest in der Heimanwendung der übliche Weg, Medikamente zu verabreichen. Bei den meisten Arzneien wird der Wirkstoff zusammen mit einigen Hilfsstoffen in das handliche Tablettenformat gepresst. Das Problem dabei: Nicht jedes Heilmittel gelangt auf dieser Route zu seinem Zielort.

Inzwischen häufen sich in den Datenbanken der Pharmaunternehmen sogenannte Undruggable Targets, die von den Wirkstoffen nicht erreicht werden. Um auch diese zu adressieren, entwickelten Forscher ein Arsenal biologischer Therapeutika, deren Spektrum von DNA über RNA bis zu Proteinen und Peptiden reicht. Die Wirkstoffe stellen intrazelluläre „Wirkstoff-Zusteller“ beziehungsweise Delivery-Systeme vor neue Herausforderungen.

Forscher versuchen schon seit einigen Jahrzehnten, die Freisetzung von Wirkstoffen besser zu kontrollieren. Bereits Anfang der Fünfzigerjahre packte der Pharmakonzern Smith Kline & French den Wirkstoff Dexedrin in ein Vehikel, das ihn über einen Zeitraum von zwölf Stunden kontrolliert freisetzte (*J. Control Release* 190: 3-8).

Alter Hut

Auch die Erkenntnis, dass Nukleinsäuren in Anwesenheit bestimmter Moleküle besser in Zellen aufgenommen werden, ist nicht neu – das zeigten die Biomediziner Antti Vaeheri und Joseph Pagano schon 1965. Sie stellten fest, dass die RNA von Polioviren mit Unterstützung des kationischen Polymers Diethylaminoethyl-Dextran weitaus besser in ihre Ziel-

zellen eindringen kann (*Virology* 27: 434-36).

Die Entwicklung von Nukleinsäure- sowie Protein-Therapeutika als Alternativen zu klassischen Wirkstoffen hat aber erst in den letzten Jahren richtig Fahrt aufgenommen. „Wir befinden uns in einer äußerst spannenden Phase der Entwicklung neuer Wirkstoffe, die auf Nukleinsäuren basieren. Man kann beinahe vom Aufbruch in eine Ära der Nukleinsäure-Therapeutika sprechen“, sagt Ulrich Lächelt. Der Assistenz-Professor forscht mit seiner Gruppe am Department für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Universität Wien zum intrazellulären Wirkstofftransport.

Die Gründe für den jähen Aufschwung der Technologie sind vielfältig, sagt er. „In den vergangenen Jahrzehnten wurden enorme Fortschritte in der Genomik und Transkriptomik

gemacht.“ Neben methodischen Errungenschaften sei auch das Verständnis der intrazellulären Prozesse stetig gewachsen: „Wir kennen den Fluss der genetischen Informationen vor allem in Bezug auf Krankheiten mittlerweile sehr gut und haben die molekulargenetischen Werkzeuge, um in diesen Informationsfluss einzugreifen.“

Doch wie gelangen die Werkzeuge in den Körper? Gegenwärtig existieren vier Arten von Delivery-Systemen: Viren, Lipid- und Polymer-basierte Nanopartikel sowie anorganische Nanopartikel. Diese werden in der Regel durch Endozytose in die Zelle aufgenommen und landen zunächst in Endosomen, die sie vom Cytosol fernhalten. Hier ist die Reise der Zustell-Systeme allerdings noch nicht zu Ende, denn sie müssen ihre Fracht meist an einer anderen Stelle in der Zelle abliefern. Dazu müssen sie den Endosomen entkommen, bevor diese zu Lysosomen werden, die ihren Inhalt gnadenlos zerstückeln.

Vor diesem Problem stehen alle Delivery-Systeme. Viren haben aber im Gegensatz zu nicht-viralen Systemen im Lauf der Evolution „gelernt“, wie sie aus den Endosomen entweichen können. Sie werden daher schon seit Jahrzehnten für das Einschleusen von Fremd-DNA genutzt.

Vermehrungsunfähige Viren

Zu den am häufigsten verwendeten Vektoren gehören Retroviren, Adenoviren sowie Adeno-assoziierte Viren (AAV), die eine hohe Transfektionseffizienz aufweisen und eine stabile Expression der eingeführten Gene ermöglichen. In der Regel werden Teile des viralen Genoms gelöscht, die Viruspartikel kön-



Ulrich Lächelt's Gruppe erforscht an der Universität Wien metall-organische Gerüstverbindungen (Frameworks, MOF) als Delivery-Systeme für Therapeutika.

Foto: Universität Wien

nen sich also nicht mehr vermehren. Dennoch haben virale Delivery-Systeme auch Nachteile, zu denen etwa die Aktivierung des Immunsystems gehört. In einigen Fällen ist das gewünscht, in anderen jedoch ein ungewollter Nebeneffekt. Zudem können Off-Target-Effekte auftreten, bei denen ein Vektor entweder DNA-Veränderungen außerhalb der Zielsequenz auslöst oder in falsche Zellen eindringt. In beiden Fällen besteht die Gefahr, dass die Zelle entartet.

Grund genug, nach alternativen Wegen zu suchen. Wilfried Webers Gruppe an der Universität Freiburg verankerte dazu zum Beispiel das aus dem Rotlichtrezeptorsystem

der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* stammende Protein PIF6 (Phytochrome-Interacting Factor 6) auf der Hülle der Adeno-assoziierten Viren (OptoAAV). Unter Rotlicht (660 Nanometer) bindet PIF6 an das Protein PhyB (Phytochrom B) des Rezeptorsystems. An PhyB hängten Webers Mitarbeiter zudem ein Ankyrin-Repeat-Protein (DARPin), das ein Oberflächenprotein der Zielzelle erkennt.

Bestrahlten die Freiburger einzelne Zellen mit Rotlicht, interagierte PIF6 mit PhyB-DARPin, wodurch die manipulierten Viren zur Zielzelle gelockt wurden und diese infizierten. Beleuchteten sie die Zellen hingegen mit fernem Rotlicht (740 Nanometer) zerfiel der PIF6-PhyB-DARPin-Komplex und die Zellen wurden nicht infiziert. Der Trick mit den OptoAAV funktioniert zumindest in Zellkulturen. Theoretisch könnte man die Technologie aber auch in der *In-vivo*-Gentherapie anwenden (*Sci. Adv.* 7: 1-13).

Virus-Partikel ohne DNA

Einen anderen Weg wählte David R. Lius Team am Broad Institute of MIT and Harvard in Boston. Die Gruppe entwickelte DNA-freie, Virus-ähnliche Partikel, sogenannte engineered Virus Like Particles (eVLPs), die Proteine wie etwa Basen-Editoren oder Cas9-Ribonukleoproteine in Zielzellen verfrachten. Als Vorbild diente Lius Gruppe die Hülle von Retroviren. Für die Produktion eines Basen-Editoren-VLP (BE-VLP) exprimierten die Forschenden die für die BE-VLP benötigten Proteine in sogenannten Gesicle-293T-Producer-Zellen.

Die geernteten BE-VLP injizierten sie anschließend Mäusen mit Mutationen im Leberenzym PCSK9 – bei Menschen führen diese



Tired of slow AAV research?

Most current methods like ELISA are low-scale and unnecessarily tedious

Assays based on NanoLuc® technology are fast, reliable and high-throughput-compatible.

See how to:

- » determine AAV titer and empty/full ratio
- » measure cellular AAV uptake
- » characterize neutralizing antibodies



Be inspired by our scientific posters presented at ASCGT 2022: www.promega.com/ASGCT22AAV

Mutationen zu Hypercholesterinämie. Bereits nach einer Injektion erreichte das US-Team eine über sechzigprozentige Korrektur-Rate der Mutationen, die mit den Ergebnissen anderer Delivery-Systeme vergleichbar ist. Da die Virus-ähnlichen Partikel keine DNA enthalten, ist die Gefahr gebannt, dass DNA in das Genom der Zielzelle integriert wird. Für eine breitere Anwendung müsste jedoch die Korrektur-Rate verbessert und mehr Daten über die Wirkdauer der gelieferten Ladung gesammelt werden (*Cell* 185: 250-65).

Kleine Fettkugeln

Impfstoffe, die lipidbasierte Delivery-Systeme nutzen, sind seit zwei Jahren in aller Munde. Die prominentesten sind die mRNA-basierten COVID-19-Vakzinen der Firmen BioNTech/Pfizer/Acuitas sowie Moderna. Ihre winzigen, mit der mRNA für das SARS-CoV-2-Spike-Protein gefüllten Fetttropfchen bestehen aus einzelnen Lipiden, die sich in wässrigen Lösungen selbstständig zu kleinen Kugeln zusammenschließen. Diese sogenannten Lipidnanopartikel (LNPs) enthalten in ihrem Inneren Mikrodomänen aus Lipiden und der transportierten Fracht.

Die LNPs der gegenwärtig zugelassenen Pharmazeutika, zu denen neben den beiden SARS-CoV-2-Impfstoffen auch ein siRNA-basierter Wirkstoff gehört, bestehen aus vier Hauptkomponenten: einem positiv-geladenen (kationischen) oder ionisierbaren Lipid, Cholesterin, einem Hilfs-Lipid sowie einem Polyethylenglykol-Lipid. Über die Struktur und Zusammensetzung der vier Komponenten lassen sich Vehikel mit diversen strukturellen Eigenschaften erzeugen, die auch gezielt in bestimmte Gewebe wie Lunge und Milz aufgenommen werden können – darauf deuten zu-

mindest Tierversuche hin (*Nat. Nanotechnol.* 15: 313-20).

„Die derzeit verwendeten LNPs landen nach intravenöser Applikation hauptsächlich passiv in der Leber und können dort über den Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) in Zellen aufgenommen werden. Dass das so gut funktioniert, hängt mit einem besonderen Mechanismus zusammen“, erklärt Lächelt. Dabei bindet das Serumprotein Apolipoprotein E (Apo E) an die LNPs, die aufgrund ihres hohen Verhältnisses von Oberfläche zu Volumen gute Bindepartner sind. Durch eine gezielte Modifikation der Zusammensetzung lassen sich andere Serumproteine adressieren, die in unterschiedliche Gewebe aufgenommen werden.

Flucht aus Endosom

„Die Aufnahme von Nanopartikeln in die Zelle ist meist nicht das Problem“, wirft Lächelt ein: „Die Freisetzung der Fracht an der richtigen Stelle ist die eigentliche Hürde.“ Zwar kennt man auch für viele weitere Zell- und Gewebetypen Rezeptoren, die die Aufnahme in die Zelle vermitteln. Die Delivery-Systeme müssten diese aber zunächst erreichen. „Und die nachgeschalteten intrazellulären Transportwege sind divers“, so Lächelt. Die meisten Wirkstoffkomplexe müssen den harschen Bedingungen in den Endosomen also entkommen, um ihre Fracht in das Zellplasma oder in den Kern zu befördern. Ob diese Flucht gelingt, hängt vom jeweiligen Delivery-System ab, wobei die genauen Mechanismen oftmals nicht im Detail geklärt sind.

Einen alternativen Weg verfolgt Catherine A. Blishs Team an der Stanford University in Kalifornien. Die Gruppe verfrachtete mRNA mithilfe sogenannter ladungsverändernder, frei-

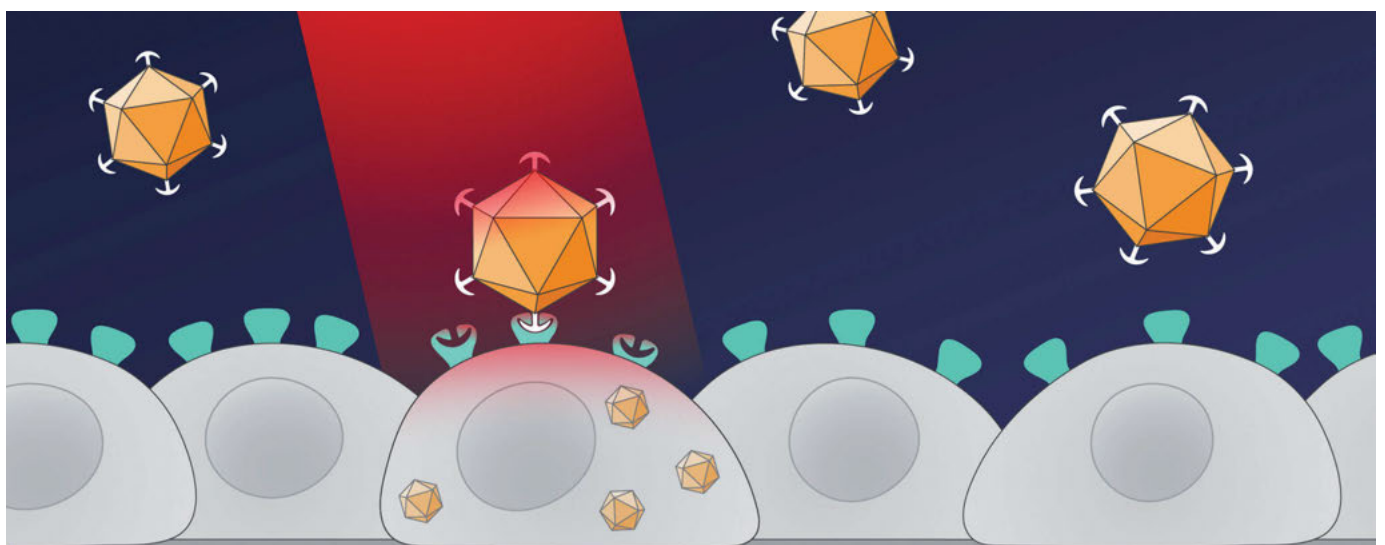
setzbarer Transporter (Charge-Altering Releasable Transporters, CARTS) in Natürliche Killerzellen und trainierte diese so *in-vitro* auf das für B-Zell-Lymphome typische CD19-Protein (*Blood Adv.* 4: 4244-55).

CARTS sind komplexe Moleküle aus mindestens einem Lipid-Block sowie einem ladungsändernden Abschnitt, die ähnlich wie Liposomen Kugeln bilden. Der anfangs kationische Teil wird bei physiologischem pH-Wert zu einem neutralen Gebilde. Durch die Ladungsänderung zerfällt die Kugel und setzt die darin enthaltene anionische Fracht frei. Die Methode ermöglicht das Einschleusen von Material, ohne die Killerzelle zu aktivieren. Sie reduziert hierdurch das onkogene Potenzial der natürlichen Killerzellen, das aus einer ungesteuerten Aktivierung oder Off-Target-Effekten resultieren kann. Für die potenzielle klinische Anwendung ist das ein großes Plus.

Lipid- und Polymer-basierte Nanocarrier können auch Proteine transportieren. Lächelts Gruppe belud zum Beispiel Lipid-haltige Oligoaminoamide (lipo-OAAs) mit CRISPR/Cas-Ribonukleoprotein-Komplexen aus single-guide-RNA und Cas9-Protein. Nach dem Screening einer lipo-OAA-Bibliothek identifizierten die Forschenden ein T-förmiges Oligomer, das am effektivsten in die Zielzellen aufgenommen wurde. In der Zellkultur erreichten die Wiener Pharmazeuten mit der Technik Knockout-Raten von bis zu 89 Prozent (*Bioconjug. Chem.* 31: 729-42).

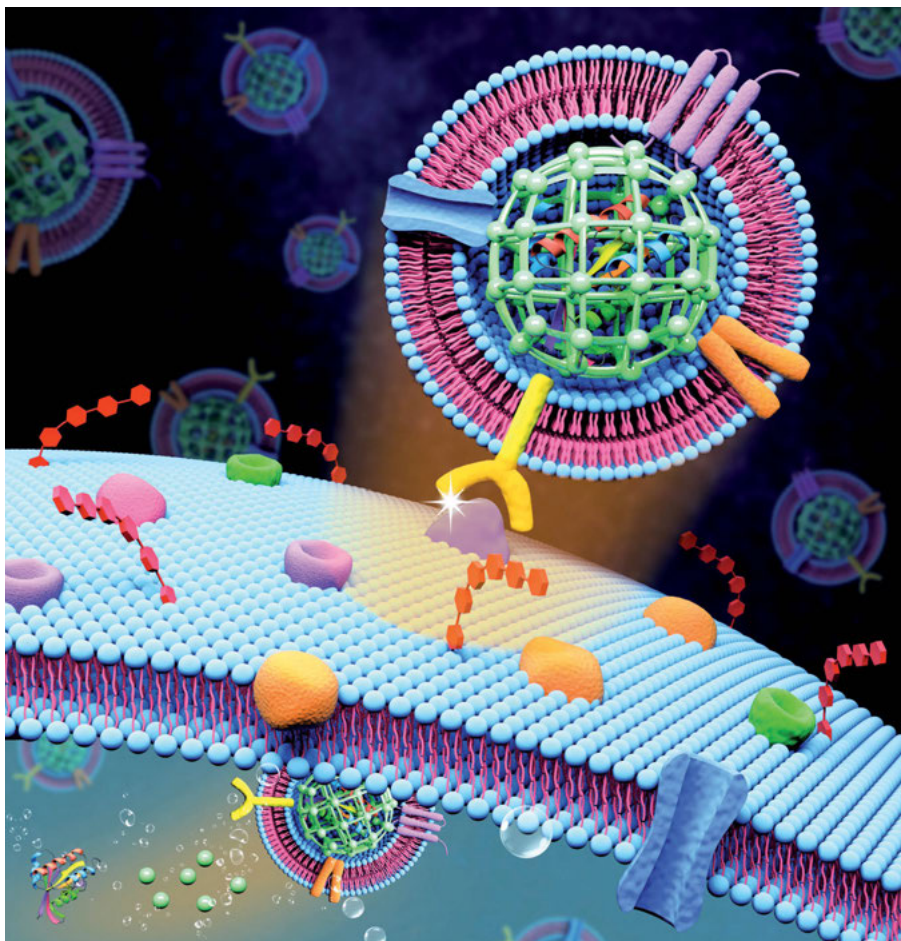
Transport in Metallkäfig

Auch anorganische Partikel können als Delivery-Systeme dienen, die bekanntesten sind Gold-, Silikat- sowie Eisenoxid-Nanopartikel. Lächelts Gruppe beschäftigt sich unter anderem mit Metal-Organic-Frameworks (MOFs).



OptoAAV infizieren die gewünschten Zellen nur, wenn sie mit Rotlicht bestrahlt werden.

Illustr.: Michal Rössler/CIBSS, Universität Freiburg



Dieses raffinierte metall-organische Framework (MOF) ist von einer zusätzlichen Vesikelmembran umhüllt, um Proteine effizienter in die gewünschten Zellen transportieren zu können.

Illustr.: J Zheng Lab/Penn State

„Dabei handelt es sich um Hybrid-Verbindungen aus Metallionen, die über organische Linker zu einem Netzwerk verbunden sind. MOFs sind häufig kristallin und hochgradig porös, was sie zu vielversprechenden Materialien für verschiedenste Anwendungen macht.“ Bisher seien laut Lächelt weltweit bereits über 90.000 solcher Strukturen hergestellt worden. Eine weitaus größere Zahl sei aber bereits durch *In-silico*-Berechnungen vorhergesagt. Interessant bei MOFs ist vor allem die Kombination aus den Eigenschaften von transportiertem Wirkstoff und Transporter, die sich sinnvoll ergänzen können.

Chemiker und Chemikerinnen der Universität Singapur beluden zum Beispiel ein nano-MOF mit dem experimentellen Krebs-Wirkstoff Tirapazamin, der unter Sauerstoffmangel-Bedingungen (Hypoxie), etwa in soliden Tumoren, aktiviert wird und toxische Sauerstoffradikale produziert.

Das von den Forschenden eingesetzte nano-MOF setzt bei Bestrahlung mit Rotlicht (660 Nanometer) Singulett-Sauerstoff frei, den die Zellen nicht für die Atmung nutzen können. Die nano-MOFs erzeugen hierdurch in der Zellkultur einen hypoxischen Zustand, der

zum Zerfall des Delivery-Systems führt, wodurch der aktive Wirkstoff freigesetzt wird (*Adv. Opt. Mater.* doi: 10.1002/adom.202201043).

„Eine weitere Anwendungsmöglichkeit sind MOFs, die als Radiosensitizer wirken. Sie erhöhen die Sensibilität von Tumorzellen gegenüber ionisierender Strahlung. Zeitgleich wird ein Wirkstoff in die Tumorzellen transportiert, wodurch man Tumore auf mehreren Ebenen gleichzeitig bekämpfen kann“, erklärt Lächelt. Allerdings seien nicht alle MOFs für den therapeutischen Einsatz geeignet, da bei einigen metallischen Nanopartikeln Vorsicht geboten sei.

Forschende sind beständig auf der Suche nach neuartigen Delivery-Systemen für Therapeutika. „Neue Technologien, wie das Genome-Editing durch das CRISPR/Cas9-System, wecken große Hoffnung auf vielfältige Behandlungsmöglichkeiten“, sagt Lächelt und ergänzt: „Allerdings müssen die hierzu optimal geeigneten Delivery-Systeme noch gefunden werden. Ich denke, wir können auf viele interessante Entwicklungen in den kommenden Jahren gespannt sein.“

Tobias Ludwig

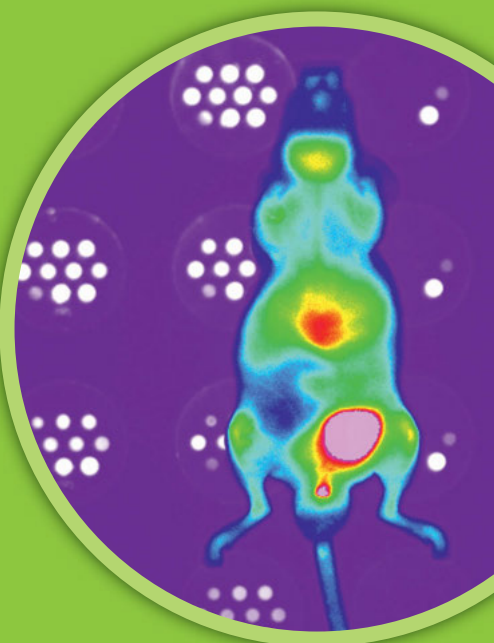
Impression of Expression

preclinics offers services for analyzing gene expression and pharmacokinetics.

- Fluorescence and luminescence visualization and quantification at high precision in:

- Animals
- Organs
- Cells
- Biomolecules

Take advantage from our broad experience with biologics



Innovation at every stage.

Contact us:
+49 331 24343350
info@preclinics.com

preclinics



NEULICH AN DER BENCH (215): MN-SEQEUNCING-BY-SYNTHESIS

100-Dollar-Genom mit rotierender Scheibe

Sequenzierkosten von einem Dollar pro Gigabase – das verspricht das im Juni aus dem Tarn-Modus aufgetauchte Start-up Ultima Genomics. Die Kommunikation des kalifornischen Unternehmens ist aber noch ausbaufähig.

Entwickler neuer Sequenziermethoden erfinden das Rad in der Regel nicht neu, wobei „Rad“ im Fall von Ultima Genomics ganz passend ist. Denn bei der Technik des Start-ups findet die Sequenzierung auf einer rotierenden Scheibe statt. Der Firma geht es aber weniger um eine neue Methode – im Vordergrund steht der stark reduzierte Preis der Sequenzierung. Selbst das 100-Dollar-Genom sei nicht das Ziel, sondern nur der Beginn, verkündet sie auf ihrer Website (ultimagenomics.com).

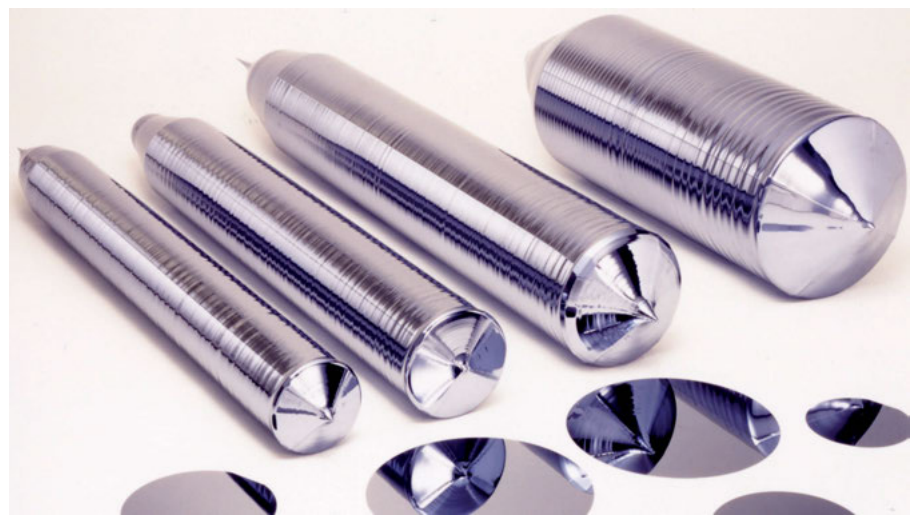
Auf Letzterer stehen neben vielen Schlagworten und Slogans auch Verweise auf aktuelle Publikationen. Details zu der neuen Sequenzierplattform findet man in einem Manuskript, das Forscher von Ultima Genomics zusammen mit Kollegen vom Broad Institute of MIT and Harvard erstmals im Mai auf *bioRxiv* veröffentlichten und zuletzt im August aktualisierten (*bioRxiv* DOI: 10.1101/2022.05.29.493900).

Im ersten Schritt der Technik werden kurze DNA-Fragmente auf Beads amplifiziert. Jedes Bead startet mit einem Nukleinsäure-Fragment, das via PCR vermehrt wird. Ein einzelnes Kügelchen enthält also nur eine Sequenz in vielfacher Ausführung. Soweit nichts Besonderes, denn die Amplifikation ist eine Grundvoraussetzung für alle Next-Generation-Sequencing (NGS)-Techniken – abgesehen von einigen Einzelmolekülverfahren, die aber bislang nicht für die schnelle kostengünstige Sequenzierung kompletter Genome geeignet sind.

Mit oder ohne Kettenabbruch

Bei den üblichen NGS-Verfahren wird das Fragment anschließend mit der Sequencing-by-Synthesis (SBS)-Technik sequenziert, von der zwei Varianten existieren.

Die gängigste ist die Kettenabbruch-Methode, die sowohl bei der guten alten Sanger-Sequenzierung als auch auf modernen NGS-Geräten eingesetzt wird – bei letzteren aber reversibel ist. Auf jedem Strang kann pro Schritt nur eine Base angefügt werden, die in der Regel durch ein Fluoreszenz-Signal de-



In den Instrumenten von Ultima Genomics erfolgt die Sequenzierung auf der Oberfläche eines rotierenden Silizium-Wafers mit einem Durchmesser von 200 Millimetern.

Foto: Sumco

tektiert wird. In einem Reaktions- und Waschschrift wird die terminale Gruppe von der Base entfernt, worauf die nächste Base an der Reihe ist. In NGS-Instrumenten sind diese Prozesse automatisiert und finden im Hochdurchsatz statt.

Etwas schneller ist die Variante ohne vorübergehenden Kettenabbruch. Pro Schritt wird jeweils nur eine der vier Basen in den Reaktions-Mix zugegeben. Mit chemischen oder optischen Reportern misst man dann, wie viele Moleküle der Base angefügt wurden: Gar keines, eines oder mehrere hintereinander. Die Technik ist ungenau, wenn mehrere gleiche Basen aufeinanderfolgen – längere Homopolymere mit mehr als zehn Basen lassen sich nicht mehr exakt bestimmen.

In der Einleitung ihres *bioRxiv*-Manuskripts gehen die Forscher von Ultima Genomics auf SBS-Verfahren mit unmodifizierten Basen ein, die etwa bei der Pyrosequenzierung etabliert sind. Sie weisen darauf hin, dass entscheidende Parameter, wie zum Beispiel pH-Wert-Schwankungen oder die Photonemission, mitunter rauschanfällig sei-

en. Würde man die kontinuierliche Synthese ohne Kettenabbruch hingegen mit Basen durchführen, die mit Fluorophoren markiert sind, könne es bei einer Abfolge mehrerer gleicher Basen zum Quenching kommen – also dem gegenseitigen Unterdrücken der Fluoreszenz zwischen den Fluorophoren. Die Stärke des Fluoreszenzsignals korreliert dann nicht mehr zuverlässig mit der Länge des eingebauten Homopolymers.

Nur jede fünfte Base mit Fluorophor

Die Sequenziertechnik von Ultima Genomics basiert dennoch auf der nicht-terminierenden SBS mit Fluoreszenz-markierten Basen. Um das Quenching zu vermeiden, ist die Mehrheit der Basen im Reaktions-Mix jedoch nicht-modifiziert – nur weniger als zwanzig Prozent tragen ein Fluorophor. Pro Zyklus gelangt eine der vier Basen inklusive der Fluoreszenz-modifizierten Variante in die Lösung. Der jeweils zweite Strang der einzelnen (identischen) DNA-Fragmente auf einem Bead wird

verlängert, wenn die Base komplementär zum Gegenstück des Einzelstrangs ist. Ist das mehrmals hintereinander der Fall, wird sie mehrfach angefügt. Da die meisten Basen nicht modifiziert sind, kommt es nur selten vor, dass Fluorophore in direkter Nachbarschaft zueinander liegen. Störeffekte sind somit vernachlässigbar. Nach einem Waschschrift wird ein Bild aufgezeichnet, und die nächste Runde kann beginnen. Ultima Genomics nennt das Verfahren „mostly natural Sequencing-by-Synthesis“ oder kurz mnSBS.

Weniger ist mehr

Der zweite Knackpunkt bei der Sequenzierung ist der sparsame Umgang mit den Reagenzien. Bei den gängigen Sequenzierern bewegen sich Reaktionspuffer und Basen über die Oberfläche einer sogenannten Flow Cell. Tiefe Kanälchen auf der Flow Cell begünstigen den effizienten Durchfluss und Austausch, während flache mit weniger Reagenzien auskommen, den Fluss aber erschweren.

Im Sequenzierer von Ultima Genomics findet die Reaktion in einem dünnen Flüssigkeitsfilm auf einer Silizium-Scheibe (Silizium-Wafer) statt. Der runde Wafer hat einen Durchmesser von etwa zwanzig Zentimetern, die Beads haften elektrostatisch auf der Oberfläche. In der Mitte der rotierenden Scheibe sprühen feine Düsen die Reagenzien auf die Oberfläche, von der Zentrifugalkraft werden sie gleichmäßig darauf verteilt.

Die Entwickler von Ultima Genomics nennen das Wafer-System Open Flow Cell. Nach ihrer Ansicht hat es mehrere Vorteile: „Erstens“, heißt es im *bioRxiv*-Manuskript, „ist der 200-Millimeter-Wafer ein preisgünstiges Standardsubstrat aus der Halbleiterindustrie. Zweitens erlaubt die große Substrat-Oberfläche die Aufnahme von mehr als zehn Milliarden Beads, mit erheblichem Spielraum, um diese Dichte in der Zukunft zu erhöhen. Drittens verringert das Spin-Dispense-System das Totvolumen und ermöglicht eine effiziente Reagenzien-Abgabe, wodurch die Kosten für Reagenzien gesenkt werden. Viertens verkürzt die schnelle Zufuhr von Reagenzien sowie das optische Scannen die benötigte Zeit für das Sequenzieren. Zudem lässt der ‚air gap‘ zwischen den Reagenzien-spezifischen Flüssigkeitskomponenten nur wenig Spielraum für Kreuzkontaminationen.“

Kachelbilder von Wafer

Beim Scannen generiert der Computer pro Zyklus ein Bild mit vielen Kacheln, die sich nicht überlappen: Aus der Farbe und ihrer Intensität kann man pro Bead auf die eingebaute Base sowie die Länge des jeweiligen Homopolymers schließen. Eine Darstellung des ver-

kachelten Wafers ist im Hintergrundbild auf der Website des Unternehmens zu sehen. Bis zu zwölf gleiche Basen hintereinander sollen so darstellbar sein – das System sei auch noch mit acht bis zehn Homopolymeren sehr zuverlässig. Um das rohe Bildsignal auswerten zu können, entwarfen die Programmierer des Start-ups einen Algorithmus für das sogenannte Base-Calling, der auf einem gefalteten neuronalen Netzwerk (Convolutional Neural Network, CNN) basiert.

Gern hätte *Laborjournal* erfahren, wo die mnSBS-Sequenzierer von Ultima Genomics schon eingesetzt werden oder zumindest im Probetrieb sind. Uns hätte auch interessiert, ob die Deep-Learning-Verfahren beim Erfassen der Sequenzfolge keine zusätzliche Fehlerquelle darstellen – beim Alignment der Fragmente ist man ja schon zur Genüge auf künstliche Intelligenz zum Ausgleich von Fehlern oder Ungenauigkeiten angewiesen. Wie auf einer offenen, rotierenden Scheibe weniger Kontaminationen stattfinden als in gängigen Flow Cells, ist dem *Laborjournal*-Reporter auch nicht ganz klar. Und natürlich wüsste er gerne, wie realistisch die 100 Dollar pro Genom sind und wie tief der Preis pro Gigabase nach Meinung von Ultima Genomics fallen könnte.

Offene Fragen

Der *LJ*-Reporter wollte diese Fragen dem korrespondierenden Autor des *bioRxiv*-Manuskripts und CSO von Ultima Genomics, Doron Lipson, sowie dem CEO, Gilad Almogy, stellen und schickte eine Interview-Anfrage an die Kontaktadresse der Firma. Die Antwort darauf kam von einem PR-Unternehmen, mit dem Ultima Genomics offensichtlich zusammenarbeitet. In der E-Mail der Agentur heißt es knapp: „At this time, they have to politely decline the opportunity to deliver a comment for your story.“

Werfen wir daher noch einmal einen Blick in das *bioRxiv*-Manuskript: Das Team sequenzierte einige Referenzgenome und spürte auch verschiedene Einzelnukleotid-Polymorphismen mit einer Zuverlässigkeit von mehr als 99 Prozent auf. Die mnSBS-Technik erzielt Leselängen von knapp 300 Basenpaaren mit einer hohen Qualität – die Forscher geben einen Quality-Score von 30 an, was eine falsche Base pro 1.000 Basen bedeuten würde. Die Kosten liegen nach ihren Angaben bei einem Dollar pro Gigabase – das klingt fast zu gut, um wahr zu sein. Für einen vollen Sequenzierlauf benötigt der mnSBS-Sequenzierer zwanzig Stunden.

Sollten jedoch auch andere Gruppen diese Ergebnisse reproduzieren, dürften die Geräte von Ultima Genomics schon bald in den weltweiten Sequenzier-Facilities Einzug halten. Wir sind gespannt. *Mario Rembold*

neofroxx
Für ein grüneres Labor

Ach du Schreck!
Filterspitzen weg?



Schnell
nachbestellen
für nur:
5,25 €/ Rack



www.neofroxx.com

Eine gar nicht schlüpfrige Hommage an den Schleim

„Schreib doch einfach ein Buch, am besten über einen jungen Stichling“, empfahl man der Biologin und Wissenschaftsjournalistin Susanne Wedlich. Ein Buch schrieb sie, doch Fische kommen darin nur ganz am Rande vor – denn es handelt von Schleim. Als Kinder lieben wir Glibber. Das wird uns aberzogen, als Erwachsene finden wir Schleim eher eklig. Schade, denn Schleim ist – neben Wasser, Erde und Luft, ein vierter Lebensraum mit wahnsinnig vielen spannenden Facetten.

In ihrem „Buch vom Schleim“ spannt die Autorin Susanne Wedlich einen großen Bogen und erzählt sehr unterhaltsam, welche physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften und Aufgaben Schleime haben. Obwohl das Werk 280 Seiten stark ist, schränkt sie doch gleich zu Beginn schon ein: „Das definitive Buch zum Schleim kann es wahrscheinlich nicht geben, zu vielfältig ist das Material, zu lange seine Evolution und Beziehung zum Menschen, von der frühen Überhöhung bis zur modernen Aversion.“

Vermutlich im Schleim entstand vor vier Milliarden Jahren das Leben. Heute ist die ganze Welt voll davon. „Es gibt wohl kaum ein Lebewesen, [...] das ganz auf Schleim verzichten kann“, so Wedlich. Er befindet sich vielfach an Grenzflächen zwischen Luft, Wasser und Erde sowie Körperinnerem und -äußerem, bei Tieren wie bei Pflanzen. Schleim als bestenfalls irgendwie nützlich zu bezeichnen, wäre schwer untertrieben. Schleim ist untrennbar mit intakter Umwelt und Gesundheit verknüpft. Unterdrücken wir also unsere Abneigung gegen den Glibber und befassen uns mit der Frage: Was genau ist eigentlich Schleim?

Diese Frage ist zentral für das vorliegende Buch. Doch ist Schleim nur ein Wort für einen Zustand, der sich so wenig greifen lässt wie das Material selbst. Er ist „steifes Wasser“ – ein Hydrogel, das je nach Funktion als Gleitmittel, Klebstoff, Schutzhülle, Munition oder Stabilisator mit zusätzlichen Molekülen ausgerüstet wird. Er kommt in so vielen unterschiedlichen Varianten vor, dass der Biofilm-Experte Hans-Curt Flemming von der Universität Duisburg-Essen meint, Schleim sei eher eine Stoffeigenschaft denn ein Material. Forschende sprechen je nach Disziplin von extrazellulären polymeren Substanzen (EPS), Polysacchariden, nichtnewtonschem Fluid, Mucus und Mucilage, Ausfluss und Auswurf, Biofilmen oder auch von Meeresschnee.

Wedlich führt anekdotenreich durch viele verschiedene Schleimwelten. Natürlich dürfen in einem solchen Buch Schnecken, Froschlaich, von Krankheiten verursachter Schleim und die Ghostbusters nicht fehlen – und genauso wenig die Schleimaale. Diese ultimativsten Schleimtiere benutzen ihren verblüffend

effizienten Schwabbel als Waffe, die sogar vor beißwütigen Haien schützt. Allerdings nicht vor vielen koreanischen Mitbürgern – für sie gilt Schleimaal als Delikatesse. Es fehlen auch nicht die Stromatolithen, die zu Stein gewordenen Cyanobakterien und ältesten Fossilien aus dem Präkambium (an wenigen Stellen dieser Erde „wachsen“ sie noch heute).

Gigantische Biofilme

Man erfährt aber auch vom Haeckel'schen Urschleim; von der These, dass die ersten Organismen im Schleim entstanden sind; und von der „Haut der Ozeane“. Darunter versteht man eine dünne Schicht Schleim, die heute die gesamte Meeresoberfläche bedeckt. Dieser gigantische Biofilm enthält viele verschiedene marine Arten, aber auch Proteine und Fette. Die auch als Neuston bezeichnete Schicht ist durch Erwärmung, Ansäuerung und Überfischung bedroht. Das terrestrische Pendant dazu sind biologische Bodenkrusten [Anm. d. Red.: Ausführlich über biologische Bodenkrusten spricht eine Grazer Ökologin im Journal-Club ab Seite 36]. Werden sie zerstört, beispielsweise durch landwirtschaftliche Nutzung, kann das verheerende Folgen haben. Das erlebten

die Bewohner der Great Plains der USA in den 1930er-Jahren.

Das Buch wartet nicht nur mit physikalischen, biologischen, chemischen und geologischen Fakten auf, es enthält auch Exkurse in die Geschichte und Kulturhistorie. Die Zusammenhänge erscheinen mitunter ziemlich konstruiert. Da hat sich die Autorin von ihrer eigenen Schleim-Ekstase etwas zu sehr mitreißen lassen, doch interessant sind auch diese Geschichten allemal.

Sich über Schleim mal gründlich zu informieren, ist keine dumme Idee. Denn infolge des Klimawandels und der Anwesenheit des Menschen steht uns nämlich das Myxozän bevor, das Zeitalter des Schleims. Das meint beispielsweise der französische Meeresbiologe Daniel Pauly. Und dann bleibt am Ende „Schleim und nichts als Schleim“.

Übrigens: Auf RiffReporter, einer Online-Plattform für freien Journalismus, veröffentlicht die Schleim-Enthusiastin regelmäßig Beiträge zu weiteren glitschigen Erkenntnissen. Beispielsweise dass man früher Eierglibber für Fotos brauchte und dass Korallenriffe eigentlich schleimige Superorganismen sind.

Karin Hollricher



Susanne Wedlich:
Das Buch vom Schleim
 Verlag Matthes & Seitz, Berlin 2019
 Sprache: Deutsch,
 287 Seiten
 Preis: 34 Euro (gebunden)

Die Tropen kommen

Die Tropen sind weit entfernt – Wirklich? SARS-CoV-2 demonstriert gerade eindrucksvoll, dass die Menschheit nicht nur digital, sondern auch ganz analog und physisch vernetzt ist. Die neue Auflage von „Tropenmedizin“ ist eine mehr denn je benötigte Fundgrube medizinisch-epidemiologischen Wissens.

Zwischen 500 und 900 Fälle von Malaria werden jedes Jahr zum Beispiel allein in Deutschland gemeldet. Tendenz steigend. Und 2018 wurde erstmals eine innerhalb Nordeuropas erworbene West-Nil-Virus-Infektion nachgewiesen.

Massenmigration, Tourismus und mittlerweile wieder zunehmende Geschäftsreisen sorgen immer häufiger dafür, dass selbst in kühleren Gefilden Patienten mit tropischen und bislang eher exotischen Infektionskrankheiten in Praxen, Apotheken und Krankenhäusern vorstellig werden. Das Spektrum der Erkrankungen reicht dabei von viralen und bakteriellen Infektionen über Protozoen bis hin zu Problemen, die durch Ektoparasiten und Insekten verursacht werden.

Fülle faszinierender Einblicke

Zwei Milliarden (!) Menschen auf dem Globus sind von Helminthosen (Wurmerkrankungen) betroffen. Circa eine Milliarde, darunter hauptsächlich Kinder, leiden an Ascariasis (Spulwurmbefall), verursacht durch Nematoden. Dies ist die Folge mangelnder Hygiene, meist aufgrund verunreinigten Trinkwassers. Das allein hierdurch verursachte Leid ist in Zahlen kaum fassbar. Dem könnte man begegnen, würden auch nur fünf Prozent der weltweiten Rüstungsausgaben für einfache sanitäre Anlagen, Abwasseraufbereitung, Hygieneaufklärung und flächendeckenden Zugang zu sauberem Trinkwasser eingesetzt. Diese ca. 100 Milliarden US-Dollar (!) hätten gewaltige Effekte auf die Gesundheit eines Viertels der Bevölkerung des Planeten. Die Cholera beispielsweise könnte der Vergangenheit angehören. Aber das nur am Rande.

Denn eigentlich soll es hier um das Werk des Tübinger Tropenmediziners Christian G. Meyer gehen: „Tropenmedizin“ bietet eine Fülle faszinierender Einblicke in eine zuweilen grauenerweckende Welt globaler Infektionen. Der in Indien unter Diabetikern endemischen Mukormykose zum Beispiel, dem *Schwarzen Pilz*, der sich unter COVID-19-Patienten aufgrund geschwächter Immunsysteme und Cortisonbehandlung stark vermehrt hat, sind Tausende zum Opfer gefallen.

Doch Spannendes und Kurioses findet sich im Buch auch abseits des Grauens. Wem der Begriff der „Skarifikation“ nicht geläufig ist, findet diesen ethnologisch-medizinischen Ausdruck im neuen 14. Kapitel nebst exotisch anmutenden Illustrationen schmückender Unterlippenscheiben oder -pflöcken. Skarifikation bezeichnet archaische Methoden indigener Ethnien Afrikas, Melanesiens und Australiens mit dem Ziel, irreversible signifikante Veränderungen der Haut zu erzeugen. Darunter fallen Tätowierungen, aber auch Schnitte, Verbrennungen oder Kombinationen solcher Manipulationen zur Herbeiführung von Narben. Durch diese sozial-religiös motivierten Körpermodifikationen steigt – gerade in den Tropen – natürlich auch das Risiko für Infektionen.

„Tropenmedizin“ ist anschaulich und reich bebildert und im Vergleich zur Voraufgabe um zahlreiche, teils sogar historische, Aufnahmen ergänzt. Hinweise zu weiterführender Literatur sind (angenehm) sparsam eingesetzt, aber durchgehend aktuell und thematisch fokussiert. Ergänzt wird das informative Kompendium durch aufschlussreiche Verbreitungskarten tropischer Erreger. Zum Teil sind diese sogar kleinräumig detailliert (Malaria).

Mit der gründlich aktualisierten und zudem um ein Kapitel zu SARS-CoV-2 erweiterten 4. Auflage etabliert sich „Tropenmedizin“ als Standardwerk im deutschen Sprachraum. Das Handbuch ist für Apotheker und Ärzte in der Reiseberatung unentbehrlich. Doch auch industrielle Hersteller von Repellentien und Antiinfektiva, NGOs und Entwicklungshilfeorganisationen profitieren von dieser Fundgrube medizinisch-epidemiologischen Wissens.

Stichwortverzeichnis etwas kurz

Das Stichwortverzeichnis darf allerdings für eine Folgeauflage gerne (noch) ausführlicher sein. So finden sich beispielsweise Vektoren wie *Aedes albopictus* zwar unter ihrem binären Fachterminus, unter „Tigermücke, asiatische“ sucht man aber vergeblich.

Erfreulich klare Worte findet der Autor in Zeiten „Alternativer Medizin“, grassierender Esoterik und obskurer Heilsversprechen auch zum Thema „Impfen“. Chapeau! Das Buch ist ein Gewinn für die Biowissenschaften – und die Vernunft.

Steffen M. Diebold



Christian G. Meyer:
Tropenmedizin – Infektionskrankheiten
4. Auflage, ecomed Medizin (2021)
Sprache: Deutsch, 736 Seiten
Preis: 149,99 Euro (Hardcover)

Durchstarten in der Life-Science-Industrie (6)

Einstiegsjobs mit Potenzial – Karriere-Sprungbrett für die Zukunft



In den vergangenen beiden Folgen dieser Karriere-Kolumne haben wir uns mit den Positionen Projektmanager und Produktmanager in der Life-Science-Industrie beschäftigt. Beide Positionen haben einige Gemeinsamkeiten: Man agiert als zentrale Schaltstelle zwischen einer Vielzahl von Stakeholdern, die man organisatorisch und kommunikativ so managen muss, dass das gesetzte Ziel erfolgreich im vorgegebenen Zeitrahmen erreicht wird. Es gibt noch eine weitere große Überschneidung: Viele Uni-Absolventen möchten als Projekt- oder Produktmanager in die Industrie einsteigen. Allerdings übertragen Unternehmen diese Positionen nicht gerne an Industrieunerfahrene. Glücklicherweise gibt es jedoch andere Einstiegspositionen, die sich perfekt als Karriere-Sprungbrett eignen.

Zahlreiche Absolventen reagieren zunächst irritiert, wenn während des Bewerbungsprozesses klar wird, dass das mühsam erworbene Fachwissen allein nicht ausreicht und man die Erwartungen an die Höhe des Gehalts und Einfluss der Position erst mal ordentlich zurückschrauben muss. Da macht sich schnell Enttäuschung breit: „Warum habe ich mich überhaupt durch die Promotion (oder den Master) gequält, wenn der Abschluss mich doch nicht für eine leitende Position qualifiziert?“

Hier können wir Entwarnung geben: Weder den Master noch die Promotion hat man „umsonst“ gemacht, sie bilden ein solides Fundament. Naturwissenschaftler werden dringend in der Life-Science-Industrie gebraucht. Allerdings ist Fachwissen zwar notwendig, aber nicht hinreichend. Um in der Welt der Unternehmen langfristig erfolgreich zu sein, benötigen wir zusätzlich betriebswirtschaftliche Kenntnisse, und vor allem müssen wir die Zusammenhänge in der Welt der Unternehmen und in der Industrie verstehen. So ähnlich wie die Lehramtsstudenten nach dem ersten Staatsexamen: Nachdem ihr Fachwissen geprüft wurde, erlernen sie im anschließenden Referendariat systematisch und unter Supervision, wie man in der Praxis mit Schülern arbeitet. Auch Naturwissenschaftler müssen nach Studiumabschluss erst mal Praxiserfahrung in der Industrie sammeln.

**Wo einsteigen?
Pharma, Biotech, Produktlieferanten, Serviceanbieter...**

Welche Positionen sich gut als Sprungbrett für zukünftige Projekt-, Produktmanager oder Teamleiter im Life-Science-Bereich eignen, hängt von der angestrebten Endhaltestelle ab. Ob der Einstieg in die Medikamenten-entwickelnde Pharma- und Biotech-Industrie erfolgen soll oder ob man sich eher für Unternehmen interessiert, die Produkte und Services rund um Laborgeräte, Analyse-Kits und Labor- sowie Forschungsservices anbieten, macht einen durchaus großen Unterschied. Denn gerade im Produktmanagement, Marketing und Vertrieb von Medikamenten gelten strengere Compliance-Regeln (beschrieben im Arzneimittel- und im Heilmittelwerbegesetz) als bei Anbietern für Laborprodukte und Laborservice.

Schluss mit Vorurteilen: Keine Angst vor dem Vertrieb und der Kundenbetreuung

Wenn man sich für Laborgeräte und -services interessiert, ist der Einstieg über eine Vertriebs-assoziierte Stelle ein guter Weg. Hier erlernt man das notwendige betriebswirtschaftliche Wissen. Zu den Begriffen „Vertrieb“, „Außendienst“ und „Kundenberatung“ haben viele Absolventen jedoch eher negative Assoziationen. Dies sollte man überdenken, denn der Vertrieb stellt eine zentrale Säule für den Unternehmenserfolg dar – ohne Kundenberatung und Vertrieb kann ein Unternehmen keinen Umsatz generieren. Zudem ist im Vertrieb und der Kundenbetreuung eigentlich für jeden etwas dabei.

Außendienst, Inside Sales Support, Tech-Support Specialist und Application Manager

Im Außendienst setzt man die Marketing- und Vertriebsstrategie um, die der Produktmanager und die Vertriebsleitung (häufig unter Einbeziehung der Meinungen des Außendienstes) entwickelt haben. Man muss aber selbst auch strategisch arbeiten: Man analysiert potenzielle Kunden im zugeteilten Vertriebsgebiet, gewichtet sie nach möglicher Kaufkraft und entscheidet, über welchen Channel, mit welchem Produktportfolio und welchen Verkaufsargumenten man den Kunden anspricht. Hier nutzt das naturwissenschaftliche Wissen, um dem Kunden ein auf seine Forschungsprojekte abgestimmtes Produktportfolio vorzustellen. Am erfolgreichsten ist, wer sich einen Kundenstamm aufbaut, von dem man als wissenschaftlicher Sparringspartner betrachtet wird. Zusätzlich beobachtet man den Markt und sammelt Erfahrung aus dem Kundenkontakt, um dies an das Produktmanagement und die Research-and-Development(R&D)-Abteilung zurückzuspielen. So lassen sich Produkt und Marketing- sowie Vertriebsstrategien verbessern. Bleiben die Umsatzzahlen hinter den Erwartungen, muss man seine strategischen Maßnahmen eigenständig und flexibel anpassen. Das Einstiegsgehalt liegt im Rahmen von 48.000 bis 60.000 Euro plus leistungsabhängigem Bonus von 10 bis 25 Prozent des Jahresgehaltes plus Firmenwagen.

Der Inside Sales Support unterstützt den Außendienst, indem er Angebote für deren

Kunden erstellt, Verfügbarkeiten von Produkten prüft, technische Anfragen zu Produkten beantwortet, Bestellungen von Bestandskunden und aus dem Onlineshop bearbeitet und Reklamationen prozessiert. Hin und wieder beteiligt sich der Inside Sales Support mit Mailingkampagnen oder Telefonaktionen auch an der Neukunden-Akquise. Diese Position kommt für diejenigen in Frage, die sich das Wissen aus dem Vertrieb aneignen wollen, aber zu viel Respekt vor den Aufgaben im Außendienst haben. Das Einstiegsgehalt liegt bei 36.000 bis 50.000 Euro pro Jahr, häufig plus leistungsabhängigem Bonus von 10 bis 25 Prozent.

Wem auch diese Position noch zu „Sales-lastig“ ist, für den wären möglicherweise Positionen im Tech-Support und im Application Management interessant. In diesen Positionen steht nicht der Verkaufsakt im Vordergrund, sondern die technische Beratung. Hier kann man sein komplettes naturwissenschaftliches Wissen anbringen, um den Kunden bei Fragen zu Produkten, Methoden, Protokollen und Funktionsweisen von Geräten ein kompetenter Gesprächspartner zu sein. Häufig obliegt dem Tech-Support auch die Reklamationsbearbeitung, da dabei auch technisch-naturwissenschaftliche Fragestellungen im Vordergrund stehen. Tech-Support und Application Management übernehmen die wichtige Funktion, eine nachhaltige Kundenzufriedenheit und -bindung sicherzustellen. Im Tech-Support beträgt das Einstiegsgehalt 36.000 bis 48.000 Euro pro Jahr. Da ein Application Specialist auch häufig zu den Kunden vor Ort fährt, um die Kalibrierungen und Wartungen von Geräten vorzunehmen oder Methoden vorzuführen, ist das Jahresgehalt mit 48.000 bis 60.000 Euro etwas höher und beinhaltet zusätzlich einen Dienstwagen.

Stairway to Heaven: Trainee-Programme in Pharmaunternehmen

Wer seine Zukunft als Projekt- oder Produktmanager in der Pharmabranche sieht, der sollte sich unbedingt um die Aufnahme in ein dortiges Trainee-Programm bemühen. Diese werden für verschiedene Abteilungen angeboten – zum Beispiel bei R&D, Marketing and Sales, Medical Affairs, Quality, aber durchaus auch im Finance and Controlling oder Human Resources. Als angehender Produktmanager bietet sich ein Trainee-Programm im Marketing and Sales an.

Im Rahmen eines Trainee-Programms lernen die Teilnehmer innerhalb von zwei Jahren alle Aspekte der gewählten Abteilung kennen. Ein zusätzliches Seminarprogramm und ein persönlicher Mentor unterstützen die Trainees. Das Ziel des Trainee-Programms ist in der Re-

gel, die Trainees später auch als Fach- oder Führungskraft im Unternehmen einzusetzen beziehungsweise weiterzuentwickeln.

Ein typischer Ablaufplan eines Trainee-Programms im Bereich Marketing und Sales sind in etwa so aus:

» In den ersten zwei Monaten hospitiert der Trainee in verschiedenen Abteilungen des Marketing-and-Sales-Bereiches, um die Zusammenhänge zwischen den (Unter-)Abteilungen besser verstehen zu können.

» Darauf folgt eine sechsmontatige Phase im strategischen Marketing, während der der Trainee die Abteilung bei der Erarbeitung von Marketingstrategien für Medikamente eines bestimmten Indikationsgebiets (zum Beispiel Onkologie) unterstützt.

» Es folgt eine vierwöchige Außendienstschulung und daran anschließend eine neunmonatige Phase im Arzt- und/oder Klinik-Außendienst.

» Abschließend unterstützt der Trainee sechs Monate lang die Prozesse rund um die Markteinführung eines Medikaments (Market Access).

» Zusätzlich zu der Ausbildung im operativen Geschäft wird die Entwicklung der Trainees durch einen persönlichen Mentor und ein umfassendes Seminarprogramm zu Themen wie Zeit- und Selbstmanagement, Kommunikation und Führung oder auch Projektmanagement begleitet.



Gehegt und gepflegt im Trainee-Programm

Trainee-Programme sind also äußerst attraktiv für Absolventen. Man erhält eine sehr gut strukturierte Einarbeitung und kann sich schnell einen Überblick über alle Zusammenhänge in einer ganzen Business Unit verschaffen. Zusätzlich zu den meist überaus großzügigen und umfassenden Fortbildungs- und Mentoring-Programmen gibt es häufig auch ein sehr ansprechendes Jahresgehalt von 50.000 bis 60.000 Euro. Man darf aber eines nicht vergessen: Die Unternehmen machen das nicht zum Selbstzweck. Im Rahmen dieser Programme screenen sie nach „High Potentials“, also Talenten, die dann als zukünftige Fach- und Führungskräfte dem Unternehmen durch gute Leistung auch wieder etwas zurückgeben sollen. Aus unterschiedlichen Gründen kann es jedoch auch mal vorkommen, dass im An-

schluss an das Trainee-Programm eine Übernahme doch nicht funktioniert. Das stellt in der Regel kein Problem für die weitere Karriere dar. Aufgrund des guten Rufs von Trainee-Programmen der großen Pharmafirmen hat der Absolvent einen „sehr guten Marktwert“ und findet in der Regel sehr zügig seinen Traumjob in einem anderen Unternehmen.

Take-Home-Message

(1) Noch einmal zur Erinnerung: Den entscheidenden Unterschied macht die Industrie-Erfahrung. Deshalb ist es klug, schon während der Uni-Zeit Praxiserfahrung zu sammeln – zum Beispiel über Werksstudierendenjobs, oder indem man die Bachelor-, Master- und/oder Doktorarbeit in Kooperation mit einem Unternehmen schreibt.

(2) Jobs, bei denen man koordinierende Aufgaben übernimmt und betriebswirtschaftliche Zusammenhänge erlernen kann, wie zum Beispiel im Vertrieb und der technischen Beratung, sind eine gute Ausgangslage für die anschließende Karriere als Produkt- oder Projektmanager.

(3) Doch die Welt ist nicht schwarz-weiß und lässt sich nicht auf eine Doppelseite im *Laborjournal* pressen. Natürlich gibt es auch die Möglichkeit für Uni-Absolventen, direkt in eine leitende Position mit 75.000 Euro Startgehalt einzusteigen. Da dies allerdings eher unwahrscheinlich ist, sollte man eben auch einen Plan B haben.

Die beschriebenen Optionen sind kein schlechterer Einstieg, sondern vielleicht sogar der bessere. Denn so kann ein angenehmer Start in der Industrie gelingen, bei dem man sich auch mal einen Fehler erlauben kann. Steige ich gleich als Führungskraft mit entsprechendem Gehalt ein, ist die Erwartung dagegen sehr hoch. Und auch der Druck kann schnell ganz schön groß werden, bedenkt man die plötzliche Verantwortung für Menschen und den betriebswirtschaftlichen Erfolg der Projekte und Produkte. Gerade wenn einem am Ende des Tages zur erfolgreichen Erfüllung dieser großen Verantwortung die Industrie-Erfahrung fehlt. Deshalb: Lieber beim Einstieg auf eine gute Einarbeitung wertlegen – sowie darauf, dass bei dem Job die betriebswirtschaftlichen Grundlagen erlernt werden können. Zwei Jahre später lässt sich dann ganz bewusst und mit genügend Praxiserfahrung im Gepäck der Schritt in Richtung Fach- oder Führungskarriere oder hin zum Projekt- oder Produktmanager souverän und geplant angehen. Und mit dem ersten Karrieresprung nach zwei Jahren hüpfte dann auch das Gehalt mit auf das nächste Level.

Morna Gruber

Kongresse, Tagungen, Symposia

2022

16.10.–18.10. Berlin
World Health Summit 2022 | Info: www.worldhealthsummit.org

17.10.–19.10. Online
Online-Kooperationsbörse: Meet in Italy for Life Sciences | Info: <https://meetinitalylifesciences.eu/en>

18.10.–19.10. Berlin
Bio-IT World Conference & Expo Europe: Building a Global Network for Precision Medicine | Info: www.bio-itworldeurope.com/conference-tracks

19.10.–21.10. Heidelberg
1st Molecular Systems Engineering for Bioapplications – Conference of the Institute for Molecular Systems Engineering (IMSE) | Info: www.imse.uni-heidelberg.de/MSEB2022.html

20.10. Online
16th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epso-16th-plant-science-seminar>

26.10.–29.10. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Plasticity Across Scales – From Molecules to Phenotypes | Info: www.embl.de/training/events/2022/EES22-12

2.11.–4.11. Weimar
25th Jubilee Meeting on Signal Transduction (STS) | Info: <https://sigtrans.de/meeting-2022>

3.11. Frankfurt/M.
Grüne Gentechnik, ja – aber wie? Symposium | Info: www.gdch.de/veranstaltungen.html

6.11.–11.11. Ascona (CH)
Microplastics 2022 Conference: Impacts of (Micro)Plastic on Fresh-water and Terrestrial Ecosystems | Info: <https://microplastics2022.ch>

7.11.–10.11. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Neurovascular Interface | Info: www.embl.de/training/events/2022/EES22-11

08.11. Berlin/Online
5. Symposium Lebensmittel-assoziierte Viren des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) | Info: www.bfr-akademie.de/deutsch/viren2022.html

9.11.–11.11. Online
Biodiversity and Human Well-Being: Europe's Role in Shaping Our Future – 1st European FEDA Conference (BMBF Research Initiative for the Preservation of Biodiversity) | Info: www.feda.bio/en/2022-conference

10.11.–11.11. Berlin
Shaping the Future of Immunology in Europe – 1st YEFIS Symposium (Young Immunologist Network of the European Federation of Immunological Societies) | Info: www.yefis-symposium.org

13.11.–16.11. Berlin
35. Deutscher Krebskongress – Krebsmedizin: Schnittstellen zwischen Innovation und Versorgung | Info: www.deutscher-krebskongress.de

14.11.–17.11. Düsseldorf
Medica 2022 (Messe) | Info: www.medica.de

15.11.–18.11. Heidelberg/Online
EMBL Conference: From Functional Genomics to Systems Biology | Info: www.embl.org/events

17.11. Online
17th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epso-17th-plant-science-seminar>

21.–24.11. Insel Vilm auf Rügen/Online
Biodiversität und Klima-Vernetzung der Akteure in Deutschland XIX – Tagung | Info: www.bfn.de/veranstaltungen-ina/biodiversitaet-und-klima-vernetzung-der-akteure-deutschland-xix

22.11.–23.11. Online
Leipzig Immune Oncology (LION) Conference 2022 | Info: www.lion-conference.com

28.11.–30.11. Heidelberg
e:Med Meeting on Systems Medicine 2022 | Info: www.sys-med.de/de/meeting

30.11.–2.12. Freiburg
6th Max Planck Freiburg Epigenetics Meeting | Info: <https://events.ie-freiburg.mpg.de>

1.12. Berlin
Will AI Transform Regenerative Medicine? – RegMed Forum 2022 | Info: www.healthcapital.de/veranstaltungen

2.12.–5.12. Beilngries
Helicobacter Genomics, Signaling and Carcinogenesis – HGSC Conference 2022 | Info: www.hgsc-conference.de

7.12.–9.12. Heidelberg
The Spectra of Life: Dimensional Breadth in Biological Research – 24th EMBL PhD Symposium | Info: www.phdsymposium.embl.org

15.12. Online
18th Plant Science Seminar – EPSO (European Plant Science Organisation) | Info: <https://epsoweb.org/all-events/epso-18th-plant-science-seminar>

2023

12.1.–14.1. Braunschweig
Meeting of the DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie) Study Group „Vaccines“ | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise/ak-vakzine/meeting>

15.1.–20.1. Ascona (CH)
EuBIC-MS Developers Meeting 2023 – Organized by European Bioinformatics Community for Mass Spectrometry (EuBIC-MS), an initiative of the European Proteomics Association (EuPA) | Info: <https://eubic-ms.org/events/2023-developers-meeting>

17.1.–19.1. Berlin
3rd International GlycoBioTec Symposium 2023 | Info: www.mpi-magdeburg.mpg.de/glycobiotech2023

3.2.–4.2. Hamburg
11. Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfrage | Info: www.endokrinologie.net/veranstaltung/11-norddeutsche-hormon-und-stoffwechselfrage-2023.php

Workshops

2022

17.10.–18.10. Online
EMBL/EBI Workshop: Using Fish Models to Explore the Impact of Gene by Environment (GxE) | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/medaka-workshop

17.10.–20.10. Heidelberg
EMBO Workshop – The Cell Cycle: One Engine – Many Cycles | Info: www.embl.org/events

29.11. Online
GBM Young Investigators Workshop: Forschungsförderung strategisch nutzen | Info: <https://gbm-online.de/tagungskalender.html>

8.12. Potsdam
The Product is the Process – Is it? – Workshop on Manufacturing and Translation of ATMPs and Tissue- & Cell-based Products | Info: <https://biotech-verbund.de/veranstaltungen>

2023

10.1.–15.1. Goldegg am See (AT)
EMBO Workshop: From Molecules to Organisms – An Integrative View of Cell Biology | Info: <https://meetings.embo.org/event/21-molecules-organisms>

5.3.–10.3. Ettal
Spring School der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) | Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

16.4.–21.4. Lausanne (CH)
Multiscale simulations of DNA from electrons to nucleosomes: 22 years of the Ascona B-DNA Consortium – Flagship Workshop | Info: www.cecam.org/workshop-details/1127

23.4.–27.4. Seeon
EMBO Workshop: Ferroptosis – When Metabolism Meets Cell Death | Info: <https://coming-soon.embo.org/w23-19>

8.2.–11.2. Heidelberg/Online
EMBL Conference: *In situ* Structural Biology – From Cryo-EM to Integrative Modelling | Info: www.embl.org/events

15.2.–17.2. Kassel
21st International AEK Cancer Congress: Towards New Cancer Therapies | Info: www.aek-congress.org

26.2.–2.3. Darmstadt
Microscopy Conference (German Society for Electron Microscopy) | Info: www.microscopy-conference.de

2.3.–4.3. Hamburg
Annual Conference of the German Society for Clinical Neurophysiology and Functional Imaging (DGKN) – Brain Network Dynamics | Info: www.kongress-dgkn.de/en

6.3.–9.3. Ulm
8th German Pharm-Tox Summit – 89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) | Info: <https://gpts-kongress.de>

8.3.–11.3. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanics of Symbiosis | Info: www.embl.org/events

23.3.–25.3. Mosbach/Baden
74th Mosbach Kolloquium: Immune Engineering – From Molecules to Therapeutic Approaches | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

28.3.–29.3. Wiesbaden
Deutsche Biotechnologietage (DBT) | Info: www.biotechnologietage.de

28.3.–31.3. Ulm
Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie (GFV) | Info: <https://g-f-v.org/events/gfv-jahrestagung>

17.4.–19.4. Freiburg
3D Cell Culture Conference: Models, Applications and Translation | Info: <https://dechema.de/en/3DCC2023.html>

20.4.–22.4. Halle (Saale)
Meeting of the DGfI Study Group „Tumor Immunology“ | Info: <https://dgfi.org/arbeitskreise>

23.4.–27.4. Friedrichroda
20th International Reinhardsbrunn Symposium – Modern Fungicides and Antifungal Compounds | Info: <https://plant-protection.net/de/reinhardsbrunn>

25.4.–28.4. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Brain Genome – Regulation, Evolution and Function | Info: www.embl.org/events

4.5.–6.5. Bad Staffelstein
Jahrestagung 2023 der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) | Info: https://kinderimmunologie.de/?page_id=239

6.5.–12.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Parkinson's Disease | Info: www.grc.org/parkinson-s-disease-conference/2023

9.5.–11.5. Hannover
Labvolution 2023: Die ganze Welt des Labors – Messe | Info: www.labvolution.de

9.5.–12.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Organism and its Environment | Info: www.embl.org/events

15.5.–18.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: Chromatin and Epigenetics | Info: www.embl.org/events

20.5.–26.5. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Modulation of Neural Circuits and Behavior | Info: www.grc.org/modulation-of-neural-circuits-and-behavior-conference/2023

23.5.–25.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XIX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite | Info: www.embl.org/events

27.5.–2.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference and Seminar on Carbon Capture, Utilization and Storage | Info: www.grc.org/carbon-capture-utilization-and-storage-conference/2023

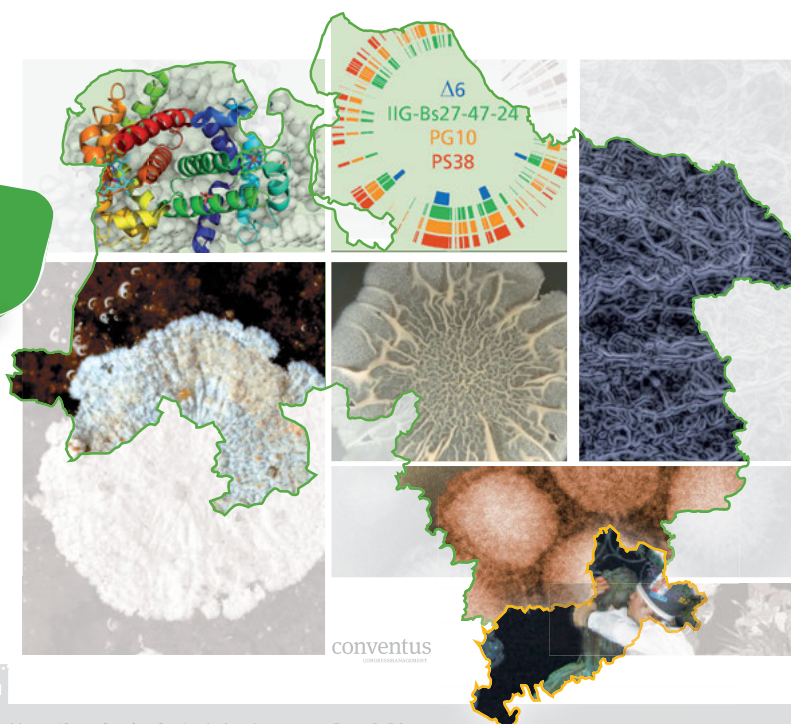


JAHRESTAGUNG

der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie 2023

Neuer Termin!
10.–13. SEP. 2023
GÖTTINGEN

www.vaam-kongress.de



conventus

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

21.11.–22.11. Online
Lab-Academy-Kurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik |
 Info: www.lab-academy.de

29.11.–2.12. Heidelberg
EMBL Course: Protein Quality Control for Downstream Processes |
 Info: www.embl.org/events

1.12. Online
Springer-Zertifikatskurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte – Proteine (3 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

BIOTECHNOLOGIE

3.11. Online
Springer Campus: Grundlagen der industriellen Zellkulturtechnik (2 Monate/10-15h/Woche) |
 Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

15.11.–16.11. Online
Dechema-Seminar: Zielgerichtete Bioprozessentwicklung |
 Info: <https://dechema-dfi.de/Weiterbildung/alle+Kurstermine/Bioprozessentwicklung2022.html>

Am 9. Dezember um 20:00 Uhr in der Laeiszhalle Hamburg

Deutsche Meisterschaften im Science Slam

Wissenschaft auf der großen Bühne bei den Deutschen Meisterschaften im Science Slam! Die Crème de la Crème der jungen Wissenschaftler*innen präsentiert ihre eigene Forschung: Höchst unterhaltsam und absolut verständlich in jeweils zehn Minuten. Aus vier Vorentscheiden werden die Besten der Besten nach Hamburg entsandt. Diese acht Science Slammer und Slammerinnen haben in den letzten Monaten die Bühnen der Republik mit ihren Themen begeistert und das Publikum in ihren Bann gerissen: Herzen die höherschlugen. Neuronen, die sich überschlugen. Das Publikum entscheidet, wer zum neuen Deutschen Meister oder zur neuen Deutschen Meisterin 2022 gekürt wird.

Mehr Infos: www.scienceslam.de



Weitere Termine 2022

03.11., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)
 09.11., 20:00 Uhr: Ludwigsburg (Scala)
 16.11., 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)
 20.12., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

18.10. München/Online
LifeScience-Akademie: HPLC – Methodenentwicklung und Troubleshooting |
 Info: www.lifescience-akademie.de

19.10. München/Online
LifeScience-Akademie: LC-MS-Kopplungstechniken |
 Info: www.lifescience-akademie.de

20.10. München/Online
LifeScience-Akademie: Interpretation von Massenspektren |
 Info: www.lifescience-akademie.de

23.11.–25.11. Köln
Kooperationsseminar Spectral Service & Mettler Toledo: „qNMR meets Einwaage“ – Reproduzierbare und belastbare Wägeregebnisse und hochpräzise quantitative NMR-Resultate |
 Info: www.spectralservice.de/einwaage-meets-qnmr-ein-kooperationsseminar-mit-mettler-toledo-2022

6.11.–13.11. Hamburg
EMBO Practical Course: Practical Integrative Structural Biology |
 Info: www.embl.org/events

POTSDAM

Mittwoch, 19. Oktober, 14:00 Uhr
Seminar, Golm, Max-Planck-Institut für molekulare Pflanzenphysiologie, Science Park, Am Mühlentberg 1, Zentralgebäude, SR
Thomas Blein (Paris): lncRNAs, quantitative regulators of level and dynamic of gene expression



Lange nichtcodierende RNA (lncRNA) greift an verschiedenen Stellen in die Regulation der Genexpression ein, indem sie zum Beispiel die Chromatin-Konformation kontrolliert oder die Proteinstabilität beeinflusst. Über ihre Ziel-Moleküle sowie spezifischen Wirk-Mechanismen weiß man aber noch nicht viel. Ein Target in *Arabidopsis* ist der Gen-Cluster, der für die Synthese des Triterpens Marneral zuständig ist. Wie die MARneral-Silencing (MARS)-lncRNA den Gen-Cluster steuert, erklärt **Thomas Blein am 19. Oktober in Golm.**

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

1.12. Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Einsteiger | Info: www.klinkner.de

8.12. Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Fortgeschrittene | Info: www.klinkner.de

15.12. Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – IC für Spezialisten | Info: www.klinkner.de

IMMUNOLOGIE

18.10.–19.10. Online
Lab-Academy-Kurs: Tumormunologie | Info: www.lab-academy.de

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

7.11.–8.11. Online
Lab-Academy-Kurs: ELISA – Assay-entwicklung und Validierung | Info: www.lab-academy.de

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

IN SILICO

17.10.–21.10. Online
EMBO Practical Course: Bioinformatics Approaches to Viruses | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/bioinformatics-approaches-viruses

17.10.–21.10. Online
EMBO Practical Course: Structural Bioinformatics | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/structural-bioinformatics-2022

25.10.–28.10. Leipzig
EcSeq-Kurs: RNA-Seq Data Analysis Workshop | Info: www.ecseq.com

31.10.–4.11. Online
EMBL-EBI Training: Genome-resolved Metagenomics Bioinformatics | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/metagenomics-bioinformatics-2022

14.11.–18.11. Online
EMBL-EBI Training: Genome Bioinformatics – Resequencing and Variant Calling | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/genome-bioinformatics-resequencing-and-variant%20calling-2022

12.12.–14.12. München
EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction | Info: www.ecseq.com

KARRIERE

18.10. Online
MPIPZ-Fortbildung: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur | Info: www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender

19.10. Online
DHV-Online-Seminar: Neu auf der Professur – Die ersten Schritte erfolgreich meistern | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

20.10. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur – Nur für Frauen! | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

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

26.10. Karlsruhe
DHV-Seminar: Fundraising für Hochschulen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

3.11. Online
DHV-Online-Seminar: Juniorprofessur und Tenure Track-Professur kompakt: Rechte, Pflichten und Perspektiven | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

8.11. Mannheim
DHV-Workshop: Forschungsförderung strategisch nutzen | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

18.11. Online
DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

22.11. Online
DHV-Online-Seminar: Forschung visualisieren | Info: www.dhvseminare.de/naechste_termine

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

KARRIERE

28.11.–29.11. Online
MPIPZ-Fortbildung: Wissenschaftliche Präsentation – souverän vortragen und diskutieren | Info: www.mpipz.mpg.de/aktuelles/veranstaltungskalender

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

13.12.–15.12. Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus

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

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

LABOR-MANAGEMENT

18.10.–21.10. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

7.11.–9.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

9.11.–10.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

15.11.–16.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/review>

16.11.–17.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results | Info: <https://lab-management.embo.org/dates>

LABOR-MANAGEMENT

16.11.–18.11. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

22.11.–25.11. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-online>

23.11.–24.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/comm-research>

23.11.–25.11. Online
EMBL-EBI Training: Managing a Bioinformatics Core Facility | Info: www.ebi.ac.uk/training/events/managing-bioinformatics-core-facility-2022

LABOR-MANAGEMENT

28.11.–30.11. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online>

30.11. München
LifeScience-Akademie: Interview Training – Tipps für das Einstellen neuer Mitarbeitenden | Info: www.lifescience-akademie.de

30.11.–2.12. Online
EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Women Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/gl-2022-offline>

6.12.–7.12. Essen
Springer-Zertifikatskurs: Führungstraining für Laborleiter | Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

START AM 6. OKTOBER 2022

VON DER
IDEE
 ZUM
PRODUKT

BERUFSBEGLEITENDE WEITERBILDUNG
 „TRANSLATIONALE FORSCHUNG UND MEDIZIN“

für Fachkräfte in Medizin, Wissenschaft, Industrie & Behörden
 Umfang ca. 250 Stunden • Laufzeit 24 Monate

ONLINE INFORMIEREN & BEWERBEN!

 **TRAIN** Academy



ZÜRICH

Dienstag, 25. Oktober, 16:30 Uhr
 Department Seminar, UZH Chemie, HS Y03-G-95
Arnaud Gautier (Paris):
**Chemogenetic tools for imaging, sensing and
 controlling cellular biochemistry**



Fluoreszenz-aktivierende und Absorptionsverschiebende Tags (FAST) sind kleine Proteine mit einem Molekulargewicht von 14 kDa. Binden sie an fluorogene Chromophore, stabilisieren sie deren fluoreszierenden Zustand – als freie Moleküle in Lösung oder in Zellen fluoreszieren die Chromophore nicht. Wie man mit FAST zelluläre Vorgänge mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung analysieren kann, erklärt **Arnaud Gautier** am **25. Oktober** in Zürich.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: www.laborjournal.de/termine

LABOR-MANAGEMENT

7.12.–9.12. Online
**EMBO Laboratory Management
 Course: Laboratory Leadership
 for Postdocs** | Info: [https://
 lab-management.embo.org/dates/
 pd-2022-online](https://lab-management.embo.org/dates/pd-2022-online)

MIKROBIOLOGIE

16.10.–21.10. Heidelberg
**EMBO Practical Course: Metabolite
 and Species Dynamics in Microbial
 Communities** |
 Info: www.embl.org/events

17.10. Online
**Lab-Academy-Crashkurs:
 Virologie** |
 Info: www.lab-academy.de

18.10.–19.10. Online
**Lab-Academy-Grundkurs:
 Mikrobiologie** |
 Info: www.lab-academy.de

24.10.–25.10. Online
**Lab-Academy-Grundkurs:
 Mikrobielle Qualitätskontrolle** |
 Info: www.lab-academy.de

28.11. Online
**Klinkner-Seminar: Hygienisches
 Arbeiten im Mikrobiologie-Labor** |
 Info: www.klinkner.de

MIKROSKOPIE

6.11.–11.11. Lausanne (CH)
**EMBL Practical Course: Volume
 Electron Microscopy by Automated
 Serial SEM** |
 Info: www.embl.org/events

MOLEKULARBIOLOGIE

24.10.–26.10. Freising
**ZIEL-Seminar: Hands-on 16S rRNA
 gene amplicon analysis** | Info: [www.
 ziel.tum.de/ziel/ziel-akademie](http://www.ziel.tum.de/ziel/ziel-akademie)

26.10.–28.10. Online
**Lab-Academy-Kurs: Molekular-
 biologie Basiswissen** |
 Info: www.lab-academy.de

7.11.–18.11. Berlin
**Akademie Gläsernes Labor: Fachkraft
 für Molekularbiologie** | Info:
[www.glaesernes-labor-akademie.de/
 de/seminar_molekularbiologie](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_molekularbiologie)

10.11.–11.11. Online
Lab-Academy-Kurs: Genome Editing |
 Info: www.lab-academy.de

24.11.–25.11. Freiburg/Online
**GDCh-Präsenzkurs: Aktuelle Trends
 der molekularbiologischen
 Lebensmittelanalytik** | Info:
<https://gdch.academy/c/609/22>

NEUROBIOLOGIE

26.9.–30.9. Magdeburg
**Imaging Techniques in Neuroscience
 – Methodenkurs der Neurowissen-
 schaftlichen Gesellschaft (NWG)** |
 Info: [https://nwg-info.de/aktivitaeten/
 kurse_workshops/2022](https://nwg-info.de/aktivitaeten/kurse_workshops/2022)

PCR

26.10.–27.10. Online
**Lab-Academy-Vertiefungskurs:
 Real-time (q)PCR** |
 Info: www.lab-academy.de

PCR

6.12. Online
**Lab-Academy-Crashkurs: Real-time
 (q)PCR I: Grundlagen** |
 Info: www.lab-academy.de

7.12. Online
**Lab-Academy-Crashkurs: Real-
 time (q)PCR II: Optimierung und
 Qualitätssicherung** |
 Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

17.10. Berlin
**Akademie Gläsernes Labor: Epigen-
 etik und die große Frage: Beeinflusst
 die Umwelt unser Erbgut?** | Info:
[www.glaesernes-labor-akademie.de/
 de/seminar_epigenetik](http://www.glaesernes-labor-akademie.de/de/seminar_epigenetik)

24.10. Online
**Lab-Academy-Kurs: Viraler
 Gentransfer I – Grundlagen** |
 Info: www.lab-academy.de

25.10. Online
**Lab-Academy-Kurs: Viraler Gentrans-
 fer II – Spezielle Vektorsysteme und
 Sicherheit** | Info: www.lab-academy.de

30.10.–4.11. Heidelberg
**EMBO Practical Course: The Funda-
 mentals of High-End Cell Sorting** |
 Info: www.embl.org/events

13.11.–18.11. Heidelberg
**EMBO Practical Course: Single-Cell
 Omics – Deeper to Genomics** |
 Info: www.embl.org/events

17.11. Online
**Lab-Academy-Kurs: Assays in der
 Zellkultur I – Grundlagen** |
 Info: www.lab-academy.de

18.11. Online
**Lab-Academy-Kurs: Assays in der
 Zellkultur II – Optimierung und Vali-
 dierung** | 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:

LL-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg, E-Mail: verlag@laborjournal.de

SONSTIGES

17.10.–18.10. Krems (AT)
**Systematische Literaturrecherche –
 Grundlagen** | Info: [www.cochrane.de/
 workshops_events](http://www.cochrane.de/workshops_events)

24.10. Online
**DHV-Online-Seminar: Digitalisierung
 der Lehre** | Info: [www.dhvseminare.de/
 naechste_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

27.10.–28.10. Online
**Systematische Literaturrecherche –
 Suchstrategien für Expert*innen** |
 Info: [www.cochrane.de/
 workshops_events](http://www.cochrane.de/workshops_events)

3.11.–4.11. Online
**Systematische Literaturrecherche –
 Suchstrategien für Expert*innen** |
 Info: [www.cochrane.de/
 workshops_events](http://www.cochrane.de/workshops_events)

10.11.–11.11. Online
**Lab-Academy-Kurs:
 Angewandte Biostatistik** |
 Info: www.lab-academy.de

17.11. Online
**Lab-Academy-Crashkurs: Validie-
 rung** | Info: www.lab-academy.de

30.11. Online
Klinkner-Forum Liquid Handling |
 Info: www.klinkner.de

RANDGEBIETE

7.11.–25.11. Hamburg
**Bernhard-Nocht-Institut für Tropen-
 medizin: Epidemiology and Control
 of Infectious Diseases in Outbreak
 Settings (EPICID)** | Info: [www.bnitm.
 de/ausbildung/uebersicht/kurse](http://www.bnitm.de/ausbildung/uebersicht/kurse)

19.11. Tübingen
**Difaem-Akademie: Malaria-
 Diagnostik** | Info: [www.
 difaem-akademie.de/seminare/
 tropenmedizin-public-health](http://www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health)

Stellenanzeigen



SCHREIBEN SIE IHRE GESCHICHTE MIT UNS!

Rentschler Biopharma ist ein führendes Auftragsentwicklungs- und Produktionsunternehmen (CDMO) für Biopharmazeutika. Unsere Stärke: Die Bioprozessentwicklung und die Herstellung hochwertiger Biopharmazeutika sowie damit verbundene Beratungsleistungen einschließlich Projektplanung und regulatorische Unterstützung.

Was uns vereint, ist die Leidenschaft für das was wir tun: Nachhaltig Nutzen stiften.

WIR STELLEN EIN:

BTA / CTA / UTA / Biotechnologen / Chemiker, aber auch Quereinsteiger wie Brauer / Mälzer / Lebensmitteltechnologien.

BEWERBEN SIE SICH JETZT, UM UNSER TEAM ZU VERSTÄRKEN:

WWW.RENTSCHLER-BIOPHARMA.COM



Rentschler Biopharma SE

Erwin-Rentschler-Str. 21 · 88471 Laupheim · www.rentschler-biopharma.com



Lust zu schreiben?

Sie arbeiten im Labor? Und wollen sich an einem Artikel in Laborjournal versuchen? Wir suchen freie Mitarbeiter, die gerne für uns schreiben möchten. Print und online. Riechen Sie rein in die Welt des Journalismus.

news@laborjournal.de

Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Ausgabe 11-2022 (erscheint am 9.11.2022)

Anzeigenschluss

24.10.2022

Ausgabe 12-2022 (erscheint am 12.12.2022)

28.11.2022



Das Institut für Immunologie der LMU sucht eine/n

BTA/MTA/CTA in Vollzeit (m/w/d)

am High-Tech Campus in Planegg-Martinsried bei München.

Wir bieten eine abwechslungsreiche, eigenverantwortliche, experimentelle Tätigkeit in einem jungen Team zu aktuellen Fragestellungen auf dem Gebiet der Immunologie. Forschungsschwerpunkt ist die Funktion extrazellulärer Vesikel bei Immunabwehr und Entzündung, die wir *in vitro* und in humanen Gewebeproben untersuchen.

Das sind Ihre Aufgaben:

- Zellulär-immunologische und molekularbiologische Tätigkeiten sowie Labororganisation
- Eine intensive Beschäftigung mit Techniken der experimentellen Immunologie und Molekularbiologie insbesondere Durchflusszytometrie, Mikroskopie, Zellkultur, ELISA, PCR, Klonierung und Proteinaufreinigung ist erwünscht
- Bei allen Tätigkeiten handelt es sich um Forschungsarbeiten mit einem besonders hohen Maß an Verantwortlichkeit, die sowohl selbständiges Arbeiten als auch die Zusammenarbeit mit verschiedenen Experimentatoren im Team erfordern

Das bringen Sie mit:

- einen sehr guten staatlich anerkannten Abschluss als Medizinisch- oder Biologisch-Technischer Assistent/Assistentin oder eine äquivalente Qualifikation
- Sehr gute Deutsch- und Englischkenntnisse
- Engagement, Kommunikations- und Teamfähigkeit
- Interesse an forschungsrelevanten Themen ist erwünscht

Motivierte Berufsanfänger/innen sowie Wiedereinsteiger/innen sind bei uns willkommen.

Das ist unser Angebot:

- Vollzeitstelle, zunächst auf zwei Jahre befristet
- Eine Verlängerung ist grundsätzlich möglich und wird angestrebt
- Vielseitige Tätigkeit im Institut für Immunologie im Biomedizinischen Centrum, eine hochmoderne Einrichtung für Forschung und Lehre im Südwesten von München
- Möglichkeiten der Fortbildung
- **Vergütung:** TV-L je nach Ausbildung und Berufserfahrung
- **Besetzungsdatum:** zum nächstmöglichen Zeitpunkt

Eine Teilzeitbeschäftigung ist grundsätzlich möglich.

Schwerbehinderte Personen werden bei im Wesentlichen gleicher Qualifikation bevorzugt.

Für zusätzliche Information zu Leistungen für LMU-Mitarbeiter siehe: www.lmu.de/de/die-lmu/arbeiten-an-der-lmu/verwaltung-und-technik/index.html

Kontakt:

Schicken Sie Ihre Bewerbung bitte ausschließlich in elektronischer Form (alles in einem PDF-Dokument) an:

sekretariat.immunologie@med.uni-muenchen.de

Bewerbungsfrist: 30.10.2022

Bewerbungen sollten ein Anschreiben, das Motivation und Erfahrung zusammenfasst, einen Lebenslauf sowie alle förderlichen Dokumente enthalten. **Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung!**



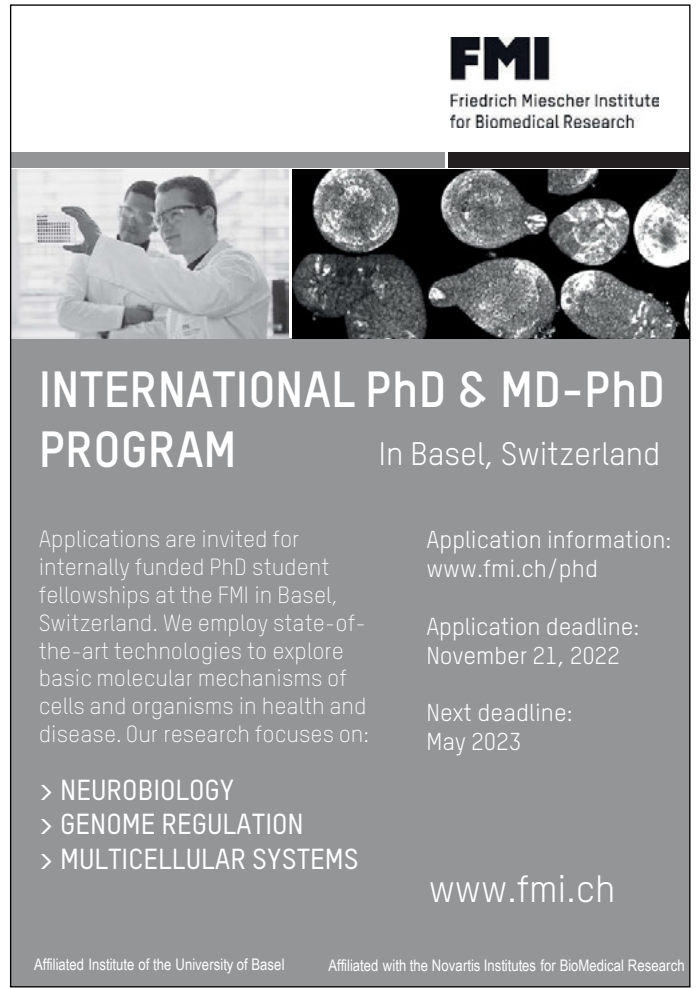


Werde Mitglied der Jungen Akademie

Die Junge Akademie nimmt 2023 wieder zehn neue Mitglieder auf. Gesucht werden exzellente junge Wissenschaftler*innen und Künstler*innen mit Interesse an interdisziplinärer Zusammenarbeit an der Schnittstelle von Wissenschaft, Kunst, Politik und Gesellschaft.

Bewerbungszeitraum: 1.9.–15.11.2022.
Bewerbung und weitere Informationen: zuwahl.diejungeakademie.de

 Die Junge Akademie



FMI
Friedrich Miescher Institute
for Biomedical Research

INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM

In Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the FMI in Basel, Switzerland. We employ state-of-the-art technologies to explore basic molecular mechanisms of cells and organisms in health and disease. Our research focuses on:

- > NEUROBIOLOGY
- > GENOME REGULATION
- > MULTICELLULAR SYSTEMS

Application information: www.fmi.ch/phd

Application deadline: November 21, 2022

Next deadline: May 2023

www.fmi.ch

Affiliated Institute of the University of Basel Affiliated with the Novartis Institutes for BioMedical Research



HOX LIFE SCIENCE GmbH

Labormitarbeiter*in - Zellkultur/Fermentation

 M/W/D  Köthen

Das sind Ihre Aufgaben:

- Herstellung von Medien und Pufferlösungen
- Anzucht von Zellkulturen in Kleinf fermentern
- Fermentation im industriellen Maßstab
- IPC
- Aufreinigung von pharmazeutischen Wirkstoffen mittels Chromatographie und Ultrafiltration
- Arbeiten und Dokumentation unter GMP Bedingungen

Das bringen Sie mit:

- Abgeschlossenes Studium im Bereich Biotechnologie, Naturwissenschaften oder vergleichbare Qualifikation
- Kenntnisse in den Bereichen Fermentation, Bioreaktoren und/oder Aufreinigung
- erste Reinraumerfahrungen wären super
- GMP-Kenntnisse wünschenswert

 Hayat.Tajouait@hox.de

 +49 698700664 13



Biologielaborant (m/w/d)



80 – 100% oder gleichwertige Ausbildung / Erfahrung

AnaPath, ein internationales Auftragsforschungsinstitut, sucht nach Unterstützung für den schweizerischen Standort in der Nähe von Basel. Haben Sie Interesse, selbstständig nach geregelten Arbeitszeiten in einem modern eingerichteten Labor zu arbeiten und ausserdem nach schweizerischem Gehaltsniveau vergütet zu werden? Sie sprechen Englisch, Deutsch, sind teamfähig und qualitätsbewusst?

Dann melden Sie sich unter hr@anapath.ch.

Weitere Informationen finden Sie auf unserer Webseite unter www.AnaPath.ch

PREISE FÜR STELLENANZEIGEN

Printausgabe

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.250,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.200,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 950,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 680,-	€ 1.010,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 460,-	€ 670,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,10	€ 10,40
185 mm breit	€ 14,20	€ 20,80

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 telefonisch unter +49(0)761/292 5885 oder unter der E-Mail-Adresse stellen@laborjournal.de

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

Online-Stellenmarkt

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 460,-

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 660,-

(Platzierung im Stellenmarkt auf den ersten vier Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 4 Premium-Anzeigen pro Monat)

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885, E-Mail: stellen@laborjournal.de



In der **Abteilung für Molekulare Embryologie, Forschungsgruppe von Prof. Dr. Christian Schachtrup (Heisenberg Professur)**, ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt die Stelle eines/einer

Wissenschaftliche*n Mitarbeiters*in (m/w/d) (Postoc) (50%), Entgeltgruppe TV-L13

zu besetzen.

Zu den Aufgaben gehören wissenschaftliche Dienstleistungen in Forschung und Lehre. Unser Forschungsinteresse konzentriert sich auf das Verständnis der molekularen Mechanismen, die das Zellschicksal humaner Stammzellen regulieren. Blutfaktoren werden nach Verletzung oder Krankheit des ZNS im Parenchym abgelagert und Blutproteine, wie Fibrinogen, können direkt mit Stammzellrezeptoren interagieren und / oder indirekt als lokale Matrix für die Bioverfügbarkeit von Wachstumsfaktoren dienen (Pous et al., 2020, Nat Commun; Bohrer et al., 2015, The EMBO Journal). Diese Post-Doc-Position wird sich stark auf die Untersuchung der Effekte von Blutfaktoren auf die Differenzierung humaner Stammzellen und deren Beitrag zu Regenerationsprozessen bei ZNS-Erkrankungen konzentrieren.

Sie haben Freude am Unterrichten und am Umgang mit jungen Menschen. Sie sind in der Lage, diese zu motivieren, Sie sind ein Teamplayer und Neuem gegenüber stets zugänglich, dann sind Sie die ideale Verstärkung für unsere junge und internationale Arbeitsgruppe. Bewerber/innen sollten in der Lage sein, mikroskopische und makroskopische Anatomie in deutscher Sprache (2 SWS) unterrichten zu können. Vorzugsweise haben Sie schon Erfahrung im Unterrichten, jedoch sind Sie auch als aufgeschlossene(r) Berufseinsteiger(in) bzw. Erstunterrichtende(r) willkommen! Im Rahmen der Stelle wird Gelegenheit zur eigenen wissenschaftlichen Weiterqualifikation (Habilitation) gegeben.

Der erfolgreiche Kandidat sollte einen Dokortitel oder eine gleichwertige Promotion in Medizin, molekularer Medizin, oder verwandten Disziplinen besitzen, vorzugsweise mit einem starken Hintergrund in Molekularbiologie, Neurowissenschaften und/oder Signalprozessen. Der erfolgreiche Kandidat sollte Begeisterung für wissenschaftliche Forschung und Lehre haben, teamfähig sein und eine hohe Leistungsbereitschaft zeigen.

Erwünscht sind Erfahrung in der Mitarbeit an Drittmittelanträgen oder eigener Drittmittelinwerbung. Tierexperimentelle Erfahrungen inklusive FELASA-Zertifikat. Der Erwerb der Anerkennung als Fachärztin/Facharzt für Anatomie oder als Fachanatomin/Fachanatom in den nächsten Jahren.

Die Bewerbungen sollten einen Lebenslauf mit Anschreiben, Angabe der Forschungserfahrung/-interessen sowie der Lehrerfahrung enthalten und die Zusendung von Empfehlungsschreiben mit zwei Referenzen an nachstehende Adresse bis zum 15. November 2022 veranlassen:

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Anatomie und Zellbiologie
Abteilung Molekulare Embryologie
Prof. Dr. Christian Schachtrup
Albertstr. 17, 79104 Freiburg
E-Mail: christian.schachtrup@anat.uni-freiburg.de

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.

Code im Sack



20 €

laborjournal.de ⇨ service ⇨ shop



Extreme Fidelity in PCR.

Q5[®] High-Fidelity DNA Polymerase

NEBs Q5 High-Fidelity DNA Polymerase setzt den Industriestandard in der PCR und verbindet extreme Genauigkeit (>280× genauer als *Taq*) mit höchster Performance!

Auch auf unterschiedlichsten Templates (bis 20 kb, AT-reich, GC-reich) ist die Q5 besonders zuverlässig und daher unter Forscher*innen sehr beliebt – sogar im Weltall auf der ISS. Dank kurzer Elongationszeiten und PCR-Protokolle sparen Sie mit der Q5 Polymerase wertvolle Laborzeit.

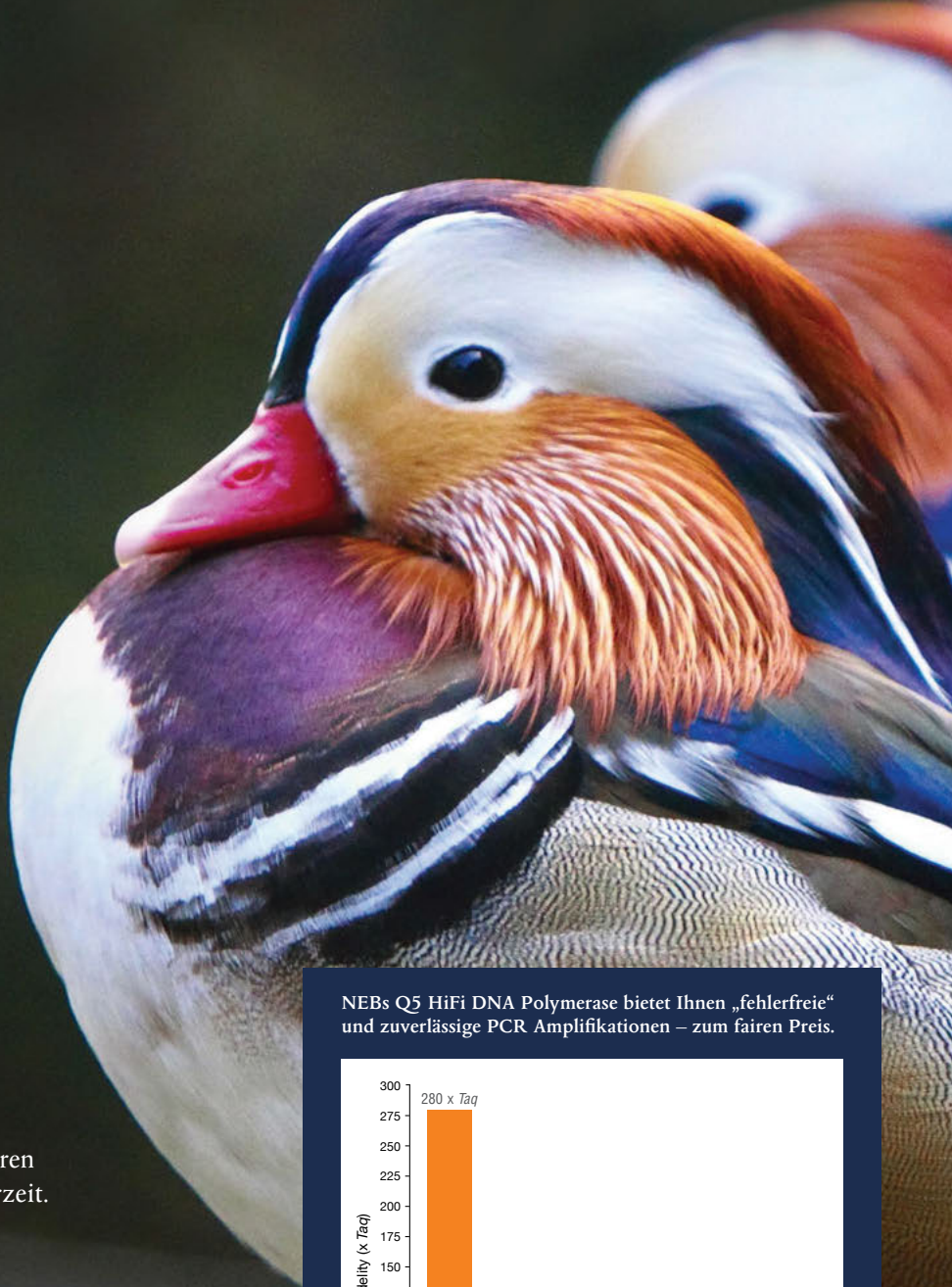


Alle Produktdetails, die Vorteile für Ihre Forschung sowie ein kostenfreies Testmuster* erhalten Sie unter:

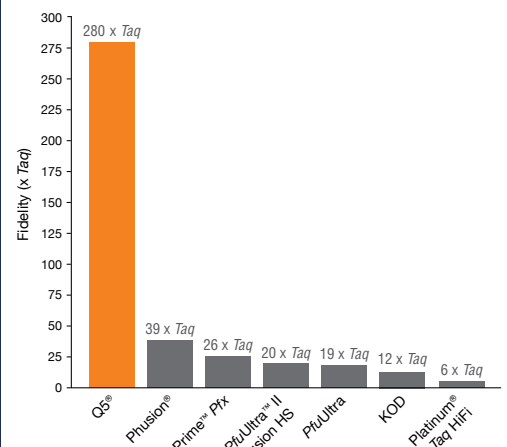
www.neb-online.de/Q5

* Solange der Vorrat reicht. Angebot ist begrenzt.

NEW ENGLAND BIOLABS[®], NEB[®] AND Q5[®] ARE REGISTERED TRADEMARKS OF NEW ENGLAND BIOLABS, INC. PHUSION[®] IS A REGISTERED TRADEMARK AND PROPERTY OF THERMO FISHER SCIENTIFIC. PHUSION[®] DNA POLYMERASE WAS DEVELOPED BY FINNZYMES OY, NOW A PART OF THERMO FISHER SCIENTIFIC. PFULTRA[™] IS A TRADEMARK OF AGILENT TECHNOLOGIES, INC. PLATINUM[™] IS A REGISTERED TRADEMARK OF LIFE TECHNOLOGIES, INC. ACCUPRIME[™] IS A TRADEMARK OF LIFE TECHNOLOGIES, INC.



NEBs Q5 HiFi DNA Polymerase bietet Ihnen „fehlerfreie“ und zuverlässige PCR Amplifikationen – zum fairen Preis.



Q5 Polymerase ist >280 mal genauer als *Taq* DNA Polymerase. Warum sollten Sie sich mit weniger zufriedenen geben?

Die Mandarinente (*Aix galericulata*) ist in der chinesischen Kunst ein gebräuchliches Symbol für Treue und Genauigkeit (engl. „fidelity“).