

# LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

11/2023

Vertical Farming

Doch  
nicht  
so toll?

**EIGENTLICH UNNÖTIG**

Wissenschaftsnarr  
über Elsevier & Co.

**SPECIAL**

Nicht-codierende  
RNA

**IMAGETWIN**

KI jagt manipulierte  
Abbildungen

Besuchen Sie uns  
in Düsseldorf

**HALLE 3**  
**STAND B74**



*Hettich*



# LEGACY MEETS FUTURE.

Hettich arbeitet seit über 115 Jahren an der Zukunft der Medizintechnik. Mit langlebigen Zentrifugen, die in der modernen Forschung und Diagnostik nicht nur Probenmaterial beschleunigen, sondern auch den medizinischen Fortschritt. Unter Erfüllung höchster Sicherheitsstandards. Für unsere Vision von einer rundum gesunden Welt.

[www.hettichlab.com](http://www.hettichlab.com)



Liebe Leserinnen und Leser,

von der Niere ab durch Blase, Prostata und den Harnleiter geht es weiter hinein in die Ostsee – und dann von dort direkt in die Schlagzeilen der deutschen Presse. Nicht jeder halbe Liter Pipi schafft so eine Karriere. Der männliche Produzent dieser Fab-500 wurde auf frischer Tat ertappt, als er sich nachts um halb eins dem Meer zugewandt erleichterte. Der Vorgang wurde – wie es heißt – mithilfe von Taschenlampen dokumentiert, also offensichtlich fotografiert und zur Anzeige gebracht. Das Ordnungsamt verhängte 60 Euro Bußgeld. Dagegen klagte der Mann und bekam nun Recht.

Das Gericht sah in seiner Urteilsbegründung keine „grob ungehörige Handlung, die dazu geeignet ist, die Allgemeinheit zu belästigen oder zu gefährden [...]“. Auch sei von einer „belästigenden Verschmutzung oder



Geruchsbeeinträchtigung“ bei einer Verdünnung in mehr als 21.000 Kubikkilometern Wasser nicht auszugehen (selbst für Homöopathen wäre das eine grenzwertige Verdünnung). Ostseekenner dagegen ahnen, dass der eingeleitete Urin wohl insgesamt geringer schadstoffbelastet war als das Meer selbst, und es sich daher wohl eher um einen Reinigungsvorgang gehandelt hat. Wenn auch um einen homöopathischen.

Am besten hat uns aber der letzte Satz der Urteilsbegründung gefallen. Und das weniger wegen seines Inhalts als vielmehr wegen der poetischen Kraft seiner Sprache. „Der Mensch hat unter den Weiten des Himmelszeltes nicht mindere Rechte als das Reh im Wald, der Hase auf dem Feld oder die Robbe im Spülsaum der Ostsee.“ Hier steckte ein wahrer Poet in der Robe. Was für ein Gegensatz

zu den aufdringlichen Informanten des Ordnungsamtes. Man stelle sich das vor: Mann steht am Strand, erleichtert sich in den „Spülsaum“ der Ostsee, der Mond wirft sein schimmerndes Ebenbild auf die leicht gekräuselten Wellen und plötzlich richtet eine angeschlichene Horde Strandwächter grell gleißendes Taschenlampenlicht auf sein Gemächt und schießt ein Foto davon. Nicht nett!

Jetzt könnte man meinen, mit dem Urteil sei die Sache klar und jeder könne ab sofort nach Herzenslust in die Natur pullern. Jedenfalls dann, wenn gerade keiner zuschaut. Aber da dräut schon die nächste Bedrohung der urinalen Freiheit am legislativen Horizont. Urin und vor allem auch Kot sind nämlich viel zu wertvoll, als ihn einfach irgendwo zu verklappen. Und zwar wegen deren Gehalts an Phosphor. Spätestens ab 2032 müssen alle deutschen Kläranlagen Phosphor aus dem Abwasser zurückgewinnen. Da drängt es sich geradezu auf, Freipinkler wegen grob fahrlässiger Ressourcenverschwendung und Missachtung des Kreislaufwirtschaftsgesetzes dranzukriegeln. Sagen wir, mit 60 Euro.

Aber warum ist Phosphor so wertvoll? Nun, genaugenommen ist er mal wertvoll, mal nicht. Es ist wohl eher eine Frage der Versorgungssicherheit. Unser Phosphor kommt fast ausschließlich aus dem Bergbau in den USA, China und dem heute zu Marokko gehörenden ehemaligen Spanisch Sahara. Also eigentlich aus: „America first“, „Taiwan-Krise“ und Kolonialkonflikt. Mit dem Krieg in der Ukraine ging der Preis durch die Decke, und es ist wohl höchste Zeit, sich von unsicheren Lieferanten unabhängig zu machen.

Die Verfahren zur fäkalen Phosphorrückgewinnung sind kompliziert und relativ teuer. Noch. Die weitere Entwicklung der Verfahren wird sicher auch die Kosten senken. Bakterien spielen bei der Abwasserreinigung schon jetzt eine zentrale Rolle, und das wird sicher auch bei der Phosphorrückgewinnung so sein. Wer jemals eine Kläranlage besucht hat, bekommt ordentlich Respekt vor dem, was Bakterien mit all dem anstellen, was die riesigen Schneckenpumpen ständig in die Anlagen würgen. Das ist eine wilde, eklige und giftige Mischung aus Kot, Urin, allerlei Hausmüll und Klopapier. Massen von Klopapier. Wenn man das noch vor Augen und Nase hat, ist es schon

spektakulär, wenn der Kläranlagen-Chef als Höhepunkt der Betriebsführung aus einem Gläschen einen Schluck frisch von der Anlage gereinigten Wassers nimmt. Zunächst musste sich aber erst der Klärschlamm absetzen – nicht nur wegen der Optik –, und die Bakterien mussten vorher tun, was Bakterien eben so tun, wenn man sie füttert. Das ist ein ziemliches Geblubbere.

Wenn Bakterien unsere Ausscheidungen nicht in ihre Bestandteile zerlegen würden, wäre die Erde wahrscheinlich meterhoch damit bedeckt, und das menschliche Dasein wäre dann echt besch... Wenn man den Gedanken der Abhängigkeit von diesen possierlichen Mikroorganismen weiter spinnt, kommt man darauf, dass wir ohne Bakterien nicht einmal Ausscheidungen produzieren könnten, weil wir weder genug zu essen hätten noch etwas verdauen könnten. Dazu kommt, dass wir gemeinsame Vorfahren haben, die wahrscheinlich auch so etwas wie Bakterien waren. Und: Sie bilden immer noch die Mehrheit der Zellen in unserem Körper. Wir stehen uns also wirklich nah.

In dem Roman „Lokaltermin“ beschrieb Science-Fiction-Autor Stanislaw Lem eine Zivilisation auf einem fremden Planeten, deren Bewohner als Gruppen innerhalb von riesigen Reptilien lebten. In diesen wohnten sie, sie ernährten sich von ihnen, und sie ließen sich von ihnen durch die Gegend tragen. Bis die Reptilien schließlich irgendwann völlig ausgehöhlt, schwach und krank starben, und die Bewohner sich ein neues, sogenanntes „Staatschreitwerk“ suchen mussten – was wohl auch für letztere eine ziemliche Katastrophe bedeutete.

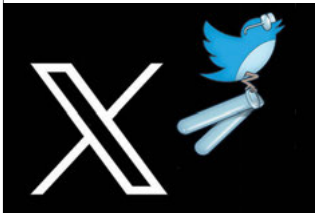
Irdische Bakterien sind da geschickter. Sie ernähren und schützen ihr „Staatschreitwerk“, sie versorgen es mit Nahrung, helfen beim Verdauen und am Schluss räumen sie sogar noch den Dreck weg.

Klar, nicht alle. Es sind ja nicht die gleichen Arten, die Käse herstellen, unsere Verdauung meistern und unsere Ausscheidungen wegblubbieren. Aber eine Synergie der verschiedenen Bakterienspezies sowohl untereinander wie auch mit dem „Staatschreitwerk“ ist offensichtlich schon ein Selektionsvorteil gewesen. Für alle Beteiligten.

Die Redaktion



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Drüsen-Blümchen“ / Comic: Forscher Ernst
- 9 Fokussiert: Inkubiert / Der Niedergang von #ScienceTwitter (#ScienceX)
- 10 Frisch gepreist / Frisch gefördert

HINTERGRUND



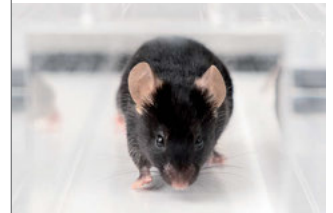
- 12 Vertical Farming: Die Euphorie ist verflogen. Doch woran fehlt's konkret?
- 16 Verlag im Zwielficht: Heizt MDPI durch Sonderausgaben die Publikationsflut noch an?

SERIEN



- 20 Wissenschaftsnarr (60): Wissenschaftler und Bibliothekare, hört die Signale: Keine DEALs mit unseren Papern!
- 23 Erlebnisse einer TA (166): Gruppenforschung
- 51 Wirkstoff des Monats (38): Beremagene geperpavec
- 64 Durchstarten in der Life-Science-Industrie (16): Medical Affairs in der Pharmaindustrie

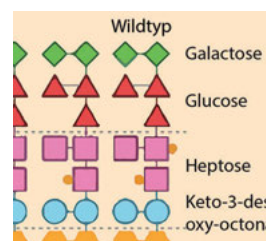
JOURNAL-CLUB



- 24 Journal Club kompakt
- 25 Schöne Biologie: Mehrfach unterschätzt
- 26 Ausdauertraining in Basel: Von Mäusen und Muskeln
- 28 Bakteriophagen in Plön: Altes Modellsystem in neuem Licht
- 30 Stichwort des Monats: Quasispezies



Das DEAL-Konsortium der deutschen Wissenschaftsorganisationen hat einen Open-Access-Vertrag mit dem Verlagsriesen Elsevier abgeschlossen. Doch der bringt nur nicht viel, sondern zementiert noch den unguten Status quo des wissenschaftlichen Publikationswesens ... Ab Seite 20.



Eine Gruppe am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie züchtet Bakteriophagen heran, die nicht nur Bakterien bekämpfen, sondern auch deren Resistenzen überwinden können. Ab Seite 28.

# ” Unser Titelthema: Vertical Farming

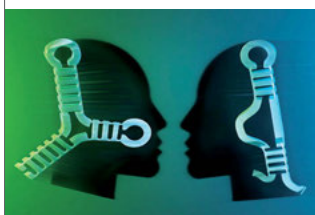
Nutzpflanzen in geschlossenen Räumen anbauen und dabei platzsparend mehrere Ebenen nutzen – vor einem Jahrzehnt galt Vertical Farming als Hoffnungsträger für die Welternährung. Inzwischen ist Ernüchterung eingetreten, aber auch mehr Erfahrung gesammelt worden, um die Konzepte doch noch sinnvoll umzusetzen ... Ab Seite 36.

## STATISTIK



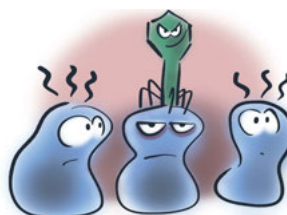
- 32 Publikationsanalyse: Immunologie

## SPECIAL



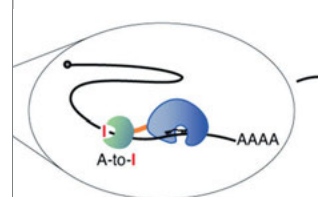
- Nicht-codierende RNA**
- 36 Die vielen Gesichter nicht-codierender RNA
  - 39 Entwicklung neuartiger RNA-Therapeutika
  - 42 Abgrenzung und Funktion langer nicht-codierender RNA
  - 46 Firmenporträt: Curnova (Wiesbaden)

## WIRTSCHAFT



- 48 Wirtschafts-News
- 50 Firmen entwickeln KIs, um Manipulationen in Abbildungen wissenschaftlicher Publikationen aufzuspüren
- 54 Produktübersicht: Konfokalmikroskope
- 59 Neue Produkte

## METHODEN



- 60 Neulich an der Bench: Argonauten-TRIBES
- 62 Tipps und Tricks: 3-in-1-Bead-Homogenisator

## SONSTIGES & SERVICE


- 25 Impressum
- 31 Preisrätsel: Der Genauerschauer
- 68 Kongresse
- 70 Fortbildungen
- 73 Stellenmarkt
- 75 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



Nicht-codierende RNAs galten lange Zeit als genetischer „Müll“ oder transkriptionelles Hintergrundrauschen. Inzwischen hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass ncRNAs essenziell sind für Haushalt sowie Regulation der Zelle und auch die Entwicklung des Gehirns steuern. Ab Seite 36.

[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)

 @Lab\_Journal

 laborjournal@mstdn.science

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

# Vakuumentchnik für weniger Druck.



Ganz entspannt mit dem **Service** von Carl ROTH.



## Vakuumentchnik und Filtration

*by Carl ROTH*



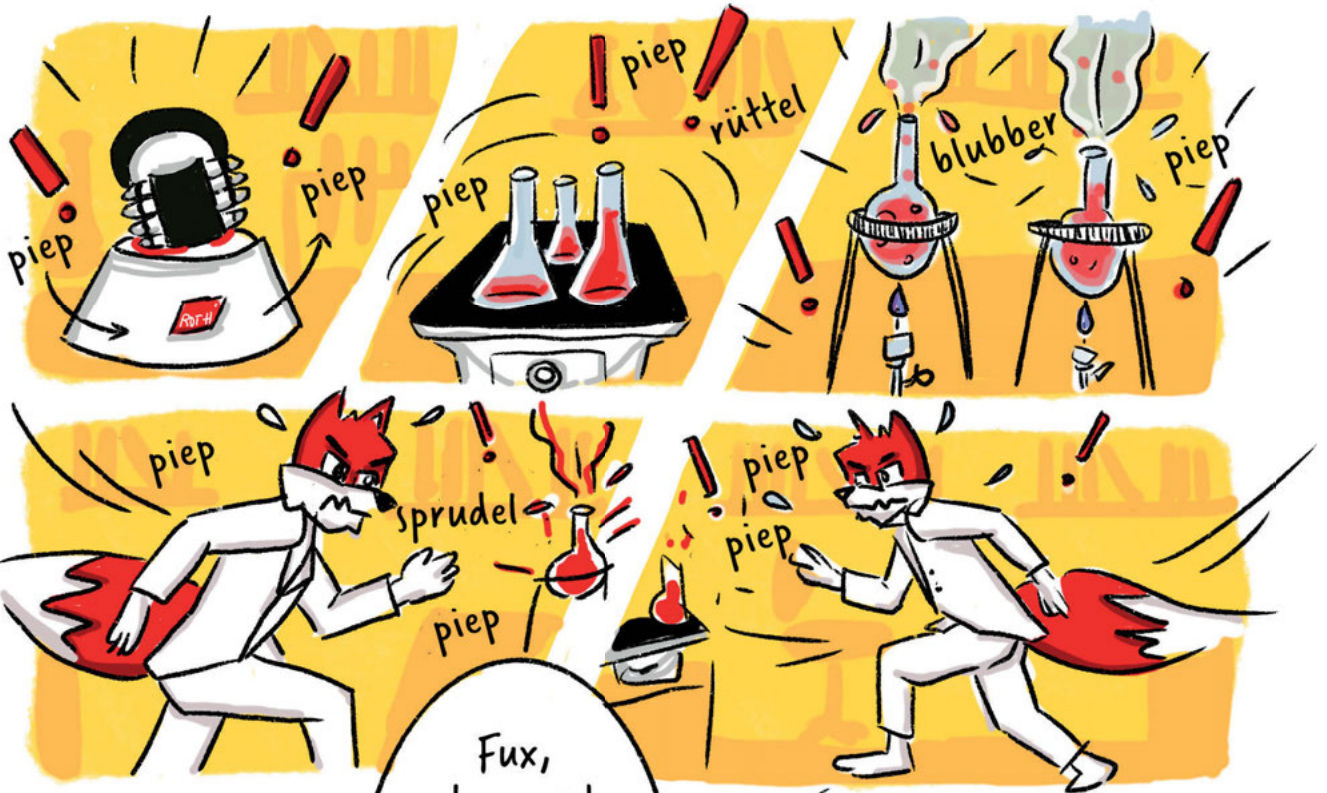
Entdecken Sie hier unsere Produkte

Laborbedarf,  
Life Science und  
Chemikalien.

[www.carlroth.com](http://www.carlroth.com)



# DER FUX & die Resilienz



©goetzinger+komplizen

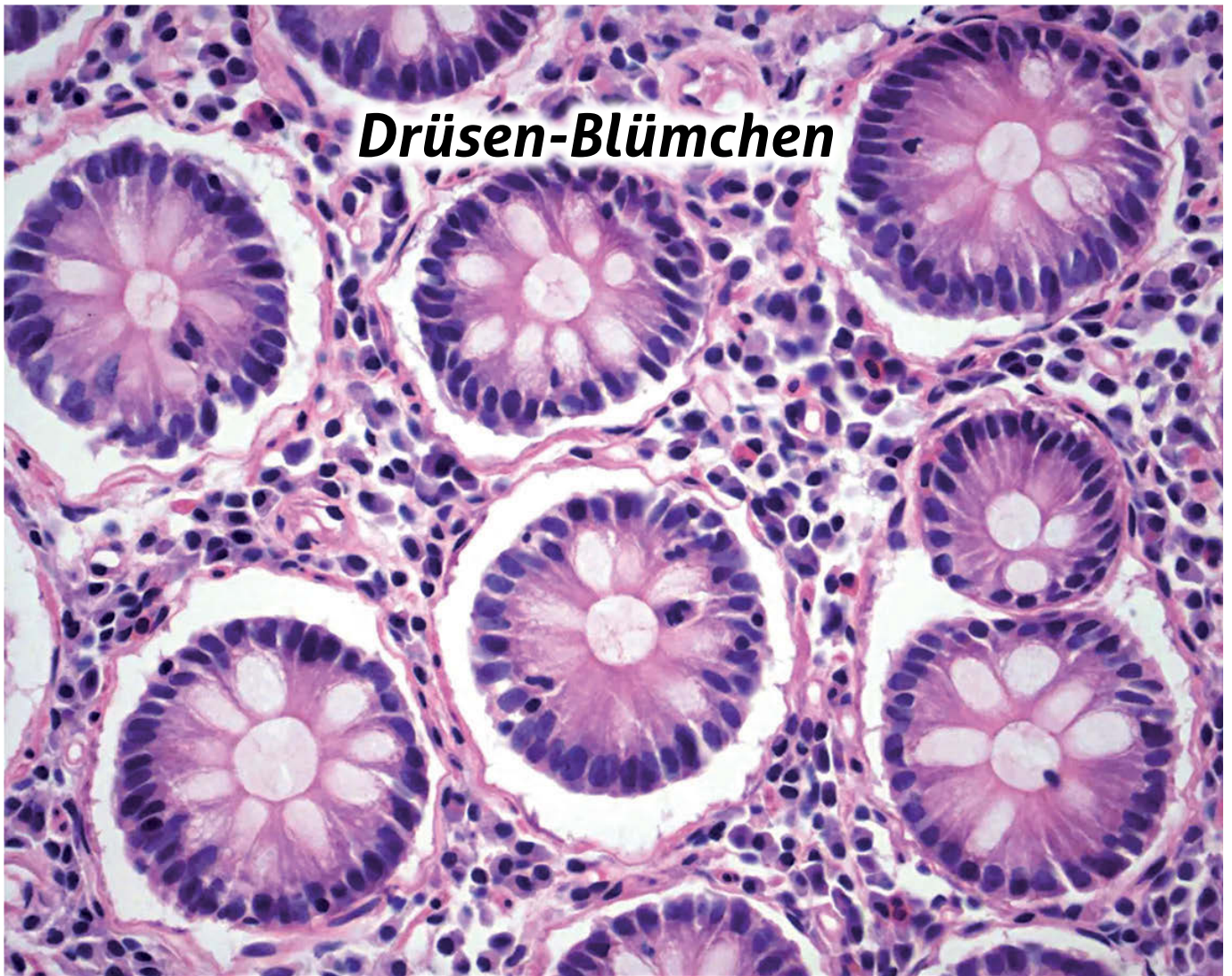
Fux, du musst unbedingt an deiner Resilienz-Fähigkeit arbeiten ...

Wenn ich nur wüsste wie...?



Wie wäre es mit etwas Labor-Yoga und dem neuen carl?

Spannende Themen rund um Resilienz finden Sie im neuen carl.



...Erinnert ein wenig an „Sie-liebt-mich,-sie-liebt-mich-nicht“-Gänseblümchen.  
Tatsächlich ist's aber ein Querschnitt durch schlauchförmig ins Dickdarm-Epithel eingesenkte Lieberkühn-Krypten,  
in denen Drüsenzellen sitzen, die die Darmschleimhaut mit Verdauungsenzymen versorgen.  
(Foto aus der Gastrointestinalen Pathologie der Yale School of Medicine.)

## Forscher Ernst

von Rafael Florés

HEY, JUNGE! SCHAU MAL IM NEUEN NATURE.  
DA HABEN PAAR KANADIER DIE GANZEN  
ROHDATEN GENOMMEN, MIT DENEN WIR UNSER  
LETZTES PAPER GEMACHT HABEN – UND MIT  
EINER NEUEN ANALYSE WAS VIEL AUFREGEN-  
DERES HERAUSGEFUNDEN.



HMM ... DEMNACH SCHEINT  
DAS KONZEPT VON OPEN  
SCIENCE UND OPEN DATA  
JA TATSÄCHLICH  
ZU FUNKTIONIEREN.



UND WEIßT DU, WAS DAS BESTE IST?  
JETZT MEINEN ALLE, DASS WIR DAS JA  
EIGENTLICH AUCH ENTDECKT HABEN – UND  
DASS DIE KANADIER UNS NUR KNAPP  
ZUVORGEKOMMEN SIND ... BRAUCHT JA NIEMAND  
ZU WISSEN, DASS WIR NICHT MAL ANSATZWEISE  
EINE AHNUNG IN DIESER RICHTUNG HATTEN.



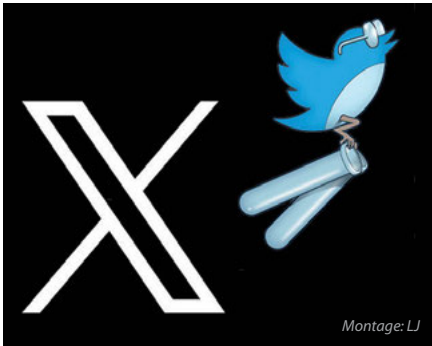


# Fokussiert

## Wissenschaftskommunikation

### Der Niedergang von #ScienceTwitter (#ScienceX)

„Seit mehr als einem Jahrzehnt ist Twitter eine sehr beliebte Plattform für Forscherinnen und Forscher, um ihre wissenschaftlichen Fortschritte mit einem breiteren Publikum zu teilen. Daher nehmen wir nach der Übernahme [durch Elon Musk] und der Umbenennung in X mit Wehmut den Niedergang dieser Plattform zur Kenntnis.“ So beginnen in einem frischen Preprint elf aktiv twitternde Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um den Fischereibiologen Trevor Branch ihren Abgesang auf X (ehemals Twitter) als Medium des wissenschaftlichen Austauschs (*bioRxiv*, doi.org/kvk7).



Dass X als Medium der Wissenschaftskommunikation tatsächlich dahinschwindet, illustrieren sie mit den Daten einer Umfrage der Zeitschrift *Nature* (620: 482-4). Zwar antworteten in deren Rahmen nur 9.150 von insgesamt 170.000 angeschriebenen Autorinnen und Autoren von Forschungsartikeln – das Bild, das sich daraus ergab, war jedoch ziemlich klar: 54 Prozent der Nutzerinnen und Nutzer gaben an, ihre Twitter/X-Aktivitäten inzwischen merklich reduziert zu haben – wobei 7 Prozent diese gänzlich eingestellt hatten, 24 Prozent „erheblich“ und 23 Prozent „leicht“.

Das kann man schon als „Niedergang“ bezeichnen. Zumal dieser auch generell aus den Kommunikations- und Medienwissenschaften bestätigt wird. So stellt etwa der Medien- und Kommunikationsforscher Axel Bruns von der Queensland University of Technology in Australien auf Anfrage des Science Media Centers X kein gutes Zeugnis aus: „Die Plattform wird mittlerweile von Akteuren, die Desinformationen streuen und Hass verbreiten, geradezu überrannt. [...] Suchen zu aktuellen Themen führen nicht mehr zu wirklich informativen Inhalten, sondern vor allem zu Spam und Desinformationen. [...] Die Radikalisierung der User ist bereits in vollem Gange – nicht zuletzt

auch dadurch, dass ‚normale‘ NutzerInnen [...] die Plattform verlassen haben oder zumindest sehr viel weniger aktiv nutzen und dadurch den extremen Stimmen das Feld überlassen.“ Bezüglich X sehen wir daher laut Bruns „den Verfall eines einst für die öffentliche Diskussion und Meinungsbildung durchaus wichtigen Mediums“.

Curd Knüpfer, Juniorprofessor für Politikwissenschaft an der Freien Universität Berlin, stößt ins gleiche Horn, wenn er bilanziert: „Was Twitter bisher besonders machte, war die Vielzahl an verifizierten, seriösen Akteuren und Institutionen, die die Plattform für Output nutzten, der sich durch gewisse Qualitätsstandards auszeichnete. Das ist nun vorbei.“

Nicht zuletzt deshalb schlussfolgern Trevor Branch *et al.* in ihrem *bioRxiv*-Preprint für #ScienceTwitter/#ScienceX: „Mit dem Niedergang von Twitter steigt unsere Sorge, dass die rasche Verbreitung von Forschungsergebnissen abnimmt und die interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie der Austausch von Wissen behindert werden. Ebenso besorgt sind wir, dass die Möglichkeit für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler abnimmt, ein breiteres Publikum zu erreichen und zu informieren. Dies wird sich auf das öffentliche Verständnis und die Unterstützung für die Wissenschaft auswirken. Umgekehrt könnte der Weggang von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Plattform, die früher als Twitter bekannt war, anfälliger für die Verbreitung von Fehlinformationen machen, die anerkannten wissenschaftlichen Erkenntnissen widersprechen. Wir hoffen daher, dass der massenhafte Abgang von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern von Twitter mit einem ebenso massenhaften Einstieg derselben in alternative Formen sozialer Medien einhergeht, die neue Möglichkeiten der wissenschaftlichen Kommunikation und des Engagements bieten.“

Doch was könnten alternative Plattformen sein? Mastodon? Bluesky? Threads? Zumindest Andreas Jungherr, Politikwissenschaftler an der Universität Bamberg, sieht diese noch nicht so weit: „X ist noch immer ein digitaler Kommunikationsraum, der [...] Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Möglichkeit gibt, Informationen breit zu streuen und Sichtbarkeit zu erlangen. Gleichzeitig werden hier auch Stimmen anderer sichtbar und zugänglich. Andere vergleichbare Dienste können dies bisher nicht bieten.“

Ralf Neumann

## Inkubiert

*Charakter ist keine Frage der Intelligenz. Zwar haben unzählige Studien zu zeigen versucht, dass die Ausprägung gewisser Charakterzüge und Persönlichkeitsmerkmale signifikant mit der Intelligenz des Individuums zusammenhängt – wirklich überzeugen konnte aber keine davon. So fassen es jedenfalls zwei US-Psychologen in einer frischen Metastudie zum Thema zusammen (PNAS, doi.org/gr93ws).*

*Jetzt rühmt sich ja gerade die Wissenschaft, dass in ihr nur die „besten Köpfe“ arbeiten. Intelligenz sollte man dort folglich besonders geballt vorfinden. Und trotz punktueller Zweifel ist das wohl größtenteils auch so. Doch wer meint, dass man deswegen dort auch bestimmte Charaktereigenschaften und Persönlichkeitsmerkmale in überdurchschnittlicher Häufung antrifft, muss sich zumindest angesichts der oben erwähnten Studienlage von dieser Illusion verabschieden.*

*Das heißt, wenn sie überhaupt noch jemand hatte. Denn dass „beste Köpfe“ nicht gleich „edlere Persönlichkeiten“ bedeutet, dürften die meisten auch ohne solche Studien längst vermutet haben. Zu häufig begegnet man im Wissenschaftsbetrieb eklatanten Beispielen von Betrug, Fälschung, Machtmissbrauch und anderen Ekelhaftigkeiten. Und auch wenn es nur darum geht, der ungeliebten Konkurrenz eins auszuwischen, bahnen sich bisweilen ungeahnt dunkle Charakterzüge ihren Weg ins Rampenlicht ...*

*So freute sich etwa vor einiger Zeit ein Geochemiker geradezu ein Loch in den Bauch, als er auf seinem Blog von folgendem vermeintlichen Coup berichtete: Er verfasste ein vierzigseitiges Manuskript, das überhaupt keinen Sinn machte, schickte es unter falschem Namen und falscher Adresse an das Journal mit dem meistgehassten Chief Editor und gab die drei ungeliebtesten Konkurrenten als mögliche Gutachter an. Seine rein böswillige Motivation: „Sollen die sich doch mal abstrampeln!“ Offenbar ging das Mogel-Manuskript tatsächlich durch bis zum Peer Review. Und unser Geochemiker schlug sich wahrscheinlich auf die Schenkel vor Vergnügen.*

*Sicher, nur eine Anekdote. Aber eine, die dafür spricht, dass höhere Intelligenz allenfalls zu raffinierteren Ideen verhilft, wie man seine Charakterzüge ausleben kann. Egal, ob edle oder dunkle.*

Ralf Neumann

## Förderung kompakt

» Mit 35,5 Millionen Euro fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) acht neue Forschungsgruppen. Fünf kommen aus den Life Sciences:

» „Multiskalen-MR-Elastographie bei Krebs zur Erforschung der mechanischen Nische der Tumorbildung und Metastasierung für eine verbesserte Tumordiagnostik“ mit **Ingolf Sack** von der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Sprecher.

» „Entschlüsselung der Rolle der primären Ziliendynamik in der Gewebeerorganisation und -funktion“; als Sprecher fungiert **Jay Gopalakrishnan** von der Universität Düsseldorf.

» „Klonale Hämatopoese: Pathomechanismen und klinische Konsequenzen im Herzen und Blut“ mit Sprecher **Michael Rieger** von der Universität Frankfurt am Main.

» „UcarE – Urothelkarzinom Epigenetik“ mit **Ian Frew** von Universität Freiburg als Sprecher.

» „Erschließung des Potenzials S-Adenosylmethionin-abhängiger Enzymchemie“ – Diese Gruppe wird im Rahmen der D-A-CH-Zusammenarbeit gemeinsam mit dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) gefördert; Sprecherin ist **Jennifer Andexer** von der Universität Freiburg.

» Die **Carl-Zeiss-Stiftung** fördert mit jeweils 5 Millionen Euro vier Teams, die mit KI-Modellen medizinische Diagnostik und Therapie verbessern wollen:

» Die Gruppe um **Naim Bajcinca** an der Rheinland-Pfälzischen Technischen Universität Kaiserslautern-Landau sowie **Bernhard Radlwimmer** am Heidelberger Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) will mithilfe von KI die Behandlung von **Glioblastomen** verbessern.

» Das Team um **Patrick Mäder** an der TU Ilmenau möchte KI-Methoden zur genaueren Vorhersage lokaler **Polenbelastungen** entwickeln.

» Das Team um **Paul Czodrowski** von der Universität Mainz will eine KI so trainieren, dass sie mit ihrem „Wissen“ vor der Durchführung diejenigen **Experimente** mit dem potenziell größten Erkenntnisgewinn identifiziert.

» **Sandy Engelhardt's** Team wird an den Standorten Mainz und Heidelberg KI und Robotik zur Behandlung von **Herzinsuffizienz** kombinieren.

## Frisch gepreist

» Das **Europäische Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)** in Heidelberg gehört zu den Gewinnern des **Deutschen KI-Preises 2023**. Die von der Tageszeitung **WELT** vergebene Auszeichnung erhielt das EMBL in der Kategorie „Anwendung“. Geehrt wurde die Institution für den Einsatz und die Entwicklung von Künstliche-Intelligenz-Werkzeugen in der Life-Science-Forschung – etwa in der Strukturbiochemie, der Bildanalyse, den Omiken und der Technologieentwicklung. Damit verschiebe das vielfältige Forschungsprogramm des EMBL laut Laudatio gleich in mehreren Disziplinen „die Grenzen des biologischen Wissens – von der Mikrobe bis zum Menschen“.

» **Klaus Gerwert**, Professor für Biophysik an der Ruhr-Universität Bochum, wurde mit dem **Innovationspreis des Landes Nordrhein-Westfalen** ausgezeichnet. Im Mittelpunkt seiner Arbeit stehen die molekulare Funktionsweise und Dynamik von Proteinen sowie die Entwicklung biospektroskopischer Anwendungen zur Diagnose von Krankheiten. Im Rahmen letzterer Aktivitäten entwickelte Gerwert's Team kürzlich einen Immuno-Infrarot-Sensor, der die Fehlfaltung des Peptids Beta-Amyloid misst, wie es sie für einige Ausprägungen der Alzheimer-Krankheit charakteristisch ist. In einem Bluttest lässt sich damit eine Zunahme von fehlgefaltetem Beta-Amyloid bereits viele Jahre vor dem möglichen Auftreten der ersten Symptome ermitteln. Mit seinem 2021 gegründeten Start-up betaSENSE möchte Gerwert den Alzheimer-Sensor jetzt zur Marktreife bringen. Grund genug offenbar, um ihm den mit 100.000 Euro dotierten Innovations-Hauptpreis seines Bundeslandes zuzusprechen.

» Alle drei Jahre verleiht die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) den mit 10.000 Euro dotierten **Felix Hoppe-Seyler-Preis**. In diesem Jahr war es wieder soweit – und die Wahl fiel auf **Joachim Thiery**, Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel und Vorstandsmitglied des Uniklinikums Schleswig-Holstein. Geehrt wird er vor allem für seine Erkenntnisse zur Genetik der Atherosklerose und des Lipidstoffwechsels, die er bis 2019 als Lehrstuhlinhaber für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an der Universität Leipzig erlangte. So iden-

tifizierten er und sein Team mehrere genetische und stoffwechselbedingte Faktoren, die das Risiko für die Entstehung von Atherosklerose beeinflussen – darunter etwa auch mit der Nahrung zugeführte Pflanzensterole.

Foto: UK Heidelberg



Ann-Kathrin Daum

» Mit ihrer Lungenkrebsforschung hat die Heidelbergerin **Ann-Kathrin Daum** gleich drei Adressen: am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), im Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und am

Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL). Insbesondere für ihre Ergebnisse zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom erhielt sie jetzt den 2. Preis des **Takeda Oncology Award 2023** inklusive 10.000 Euro.

Bei sechs Prozent der Patienten wächst dieses Karzinom aufgrund einer Mutation im Gen für das Enzym Anaplastische Lymphokinase (ALK) besonders schnell. Eine Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren hilft nur kurzfristig, da die Krebszellen Resistenzen gegen die Medikamente entwickeln. Ann-Kathrin Daum konnte zeigen, dass die Fibroblasten in der Tumor-Mikroumgebung dafür mitverantwortlich sind: Sie nehmen Einfluss auf die Genaktivität der Krebszellen und kurbeln deren Fettstoffwechsel an – Resultat ist die höhere Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren. Diese Resistenzentwicklung konnten Ann-Kathrin Daum *et al.* jedoch verhindern, wenn sie zusätzlich zur Kinase auch den Transkriptionsfaktor SREBP-1 (sterol regulatory element binding protein 1) blockierten – und ihn damit als Schlüsselregulator des zellulären Fettstoffwechsels ausschalteten.

» **Manuel Spitschan**, Forschungsgruppenleiter am Tübinger Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik erhält die **David-Marr-Medaille** der Applied Vision Association (AVA). Spitschans Forschung konzentriert sich auf die Auswirkungen von Licht auf Physiologie und Verhalten, insbesondere über das Zusammenspiel mit der biologischen Uhr, dem zirkadianen Rhythmus und dem Schlaf. Im Fokus stehen dabei die retinalen Mechanismen, die diesen nicht-visuellen Wirkungen des Lichts zugrunde liegen und die hauptsächlich durch den Photorezeptor Melanopsin in der Netzhaut vermittelt werden. Dazu gehört unter anderem auch die Steuerung der Produktion des „Schlaftrigkeithormons“ Melatonin.

-RN-



# SENSITIV. FLEXIBEL. ZUVERLÄSSIG.

## CLARIOstar<sup>®</sup> Plus

Der CLARIOstar<sup>®</sup> Plus Multi-Mode Microplate Reader vereinfacht Assay-Entwicklung und Validierung durch die Kombination von Monochromator-Flexibilität mit klassenbesten Sensitivität.

- LVF-Monochromatoren<sup>™</sup> mit der höchsten Sensitivität
- Optimale Messeinstellungen durch EDR-Technologie
- Spezielle Detektoren für Lumineszenz und rote Fluoreszenz
- Beste Performance bei TRF, TR-FRET, FP und AlphaScreen<sup>®</sup> Assays
- Kontrollierbare CO<sub>2</sub> & O<sub>2</sub> Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany



[www.bmglabtech.com](http://www.bmglabtech.com)

©2023 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.

  
**BMG LABTECH**  
*The Microplate Reader Company*



*Braucht vor der Anwendung  
womöglich doch noch mehr  
Forschung: Vertical Farming.  
Foto: Plenty Unlimited*

## VERTICAL FARMING

# Zwischen Hype und neuen Chancen

*Nutzpflanzen in geschlossenen Räumen anbauen und dabei platzsparend mehrere Ebenen nutzen – vor einem Jahrzehnt galt Vertical Farming als Hoffnungsträger für die Welternährung. Inzwischen ist Ernüchterung eingeleitet, aber auch mehr Erfahrung gesammelt worden, um die Konzepte sinnvoll umzusetzen.*

Petersilie, Thai-Basilikum und Bergkoriander aus der hauseigenen Zucht im Supermarkt – möglich sei das durch die modularen Kräutlerfarmen des Berliner Start-ups Infarm. Noch immer (Stand 18.10.2023) bewirbt Edeka dieses Konzept als „Indoor & 100% lokal“ im Internet (tatsächlich betrieb Infarm zusätzlich „Outdoor“-Großanlagen außerhalb der Supermärkte, um den Bedarf zu decken). Im Mai dieses Jahres berichteten Medien wie der *Tagesspiegel* dann plötzlich über einen Rückzug von Infarm aus Europa. Am 9. Oktober schreibt das *Handelsblatt* sogar, dass die Wirtschaftsauskunft Creditreform vor Geschäftsbeziehungen mit dem Unternehmen warnt, die niederländische Muttergesellschaft habe Insolvenz beantragt. In Toronto sei noch eine Indoor-Farm des Start-ups in Betrieb, und laut *Handelsblatt* wolle sich Infarm künftig auf den Nahen Osten konzentrieren – wegen der geringeren Energiekosten.

Auch international häufen sich Berichte, wonach die Sache mit den vertikalen Farmen wohl doch nicht so wirtschaftlich läuft, wie anfangs erhofft. Demnach musste Planted Detroit im Sommer die Auslieferung von Salaten einstellen, und Farmen von Square Root (Mitbegründer ist Elon Musks Bruder Kimbal) pausieren ihren kommerziellen Betrieb. Teils hämisch kommentiert werden diese Entwicklungen auf Twitter (bzw. X) und diversen Blogs. Kurz gefasst lautet der Tenor: Es war klar, dass sich Vertical Farming nicht rentiert. Man hätte vorher einfach Leute fragen müssen, die sich mit den Bedürfnissen von Pflanzen auskennen.

Nun hatten auch wir im *Laborjournal* vor zehn Jahren hoffnungsvoll in die Zukunft urbaner Landwirtschaft geschaut und dabei unter anderem Vertical Farming als vielversprechendes Konzept thematisiert („Urban Farming – Flucht nach oben“ in *LJ* 9/2013 oder auf *LJ online*). Mit allen landwirtschaftlichen Anbauflächen dieser Welt könnte man den südamerikanischen Kontinent bedecken. Kultiviert man Nutzpflanzen aber auf mehreren Ebenen, so benötigt man weniger Fläche. Zu solchen Indoor-Konzepten gehört auch, die Systeme möglichst geschlossen zu halten: Wasser sollte im Kreislauf bleiben, Dünger und Pflanzenschutzmittel würden nicht in den Boden ausgewaschen. Und weil man nicht auf die Fläche beschränkt ist und die Bedingungen indoor durch technische Systeme unabhängig von

Wind und Wetter kontrolliert, kann man – so zumindest die idealisierte Idee – vertikale Farmen überall errichten. Also spart man Transportwege, wenn man Reis, Salat oder Früchte gleich in der Stadt produziert.

Waren das alles bloß fixe Ideen von Idealisten oder Schaumschlägereien von Start-up-Gründern, um Investoren das Geld aus der Tasche zu ziehen? Fragt man nach bei Forscherinnen und Forschern, die heute zum Indoor-Anbau und Vertical Farming arbeiten, dann fallen die Einschätzungen sehr viel differenzierter aus. Um es vorwegzunehmen: Man wird mit vertikalen Farmen nicht die Welt ernähren, aber je nach Standort können sie eine sinnvolle Ergänzung zu anderen Anbaumethoden sein und sich sogar wirtschaftlich rentieren.

## Hohe Energiekosten

Oliver Körner arbeitet am Leibniz-Institut für Gemüse- und Zierpflanzenbau (IGZ) in Großbeeren bei Berlin. Begonnen hatte er in den Nullerjahren in den Niederlanden mit Forschungsarbeiten zu geschlossenen Gewächshäusern, später interessierte ihn dann auch die künstliche Belichtung von Nutzpflanzen. Körner modelliert die Bedingungen in geschlossenen Gewächshäusern und Indoor-Systemen und möchte dabei den Toleranzbereich von Pflanzen für verschiedene künstliche Umweltbedingungen ausloten. Er leitet die Arbeitsgruppe „Anbausysteme geregelte Umwelten“.

„Vertical Farming sehe ich durchaus kritisch“, räumt Körner ein und spricht sogar von einem Hype, der zuletzt die Runde machte und nun wohl wieder etwas abebbt. „Eine meiner Mitarbeiterinnen war Ingenieurin bei Infarm und gehörte zu denen, die dort entlassen wurden.“ Eigentlich sollten aber doch all diese Start-ups von jenen Vorteilen profitieren, die man dem Vertical Farming zuschreibt: Wenig Fläche und kürzere Transportwege zum Beispiel. „Das Hauptproblem der Indoor-Farmen ist der Strompreis“, stellt Körner fest und kommt damit zur gleichen Einschätzung wie andere Kritiker der vertikalen Farmen. Im Gegensatz zum freien Feld oder einem herkömmlichen Gewächshaus verbraucht der Anbau in geschlossenen Räumen nämlich jede Menge Energie. Das beginnt mit dem Licht.

Im Gewächshaus steht das einstrahlende Sonnenlicht direkt für die Photosynthese

zur Verfügung. Stapelt man die Pflanzen aber senkrecht oder denkt man gar an regelrechte Hochhäuser mit etlichen Etagen und Anbauebenen, dann muss man intensiv künstlich beleuchten. Unabhängig davon, wie weit man die Sache mit der „Vertikalen“ treibt, gilt diese Anforderung für jede Art von Indoor-Farm – damit sind Anbausysteme in geschlossenen Gebäuden ohne Tageslicht gemeint.

## Die Sache mit dem Licht

Körner interessiert sich dafür, wie eine Pflanze im künstlichen Licht wächst – 2022 zum Beispiel hat er gemeinsam mit Postdoc Laura Cammarisano aus seiner Gruppe das Wachstum von Salaten mit grünen und roten Blättern im LED-Licht untersucht. Dabei verglichen sie weißes Licht mit Licht, das – bei gleicher Photonenmenge – im blauen Spektrum angereichert ist. In den 30 Tagen nach dem Aussäen adaptierten sich beide Salate an das blaue Licht, wobei die Netto-Photosynthese in den grünen Blättern stärker ausfiel (*Biology*, 11(7): 959).

Solche Studien rund um die Physiologie der Pflanzen in künstlicher Umgebung sind essentiell, um beurteilen zu können, welche Sorten sich überhaupt für den Indoor-Anbau eignen. Zur Lichtzusammensetzung war schon lange bekannt, dass man nicht unbedingt weißes Licht benötigt, so Körner. „Die Photosynthese hat Höhen im Blauen und im Roten, da sind die Rezeptoren besonders empfänglich für Licht.“ Grün hingegen treibt die Photosynthese nicht oder deutlich schwächer an. „Damals war das der erste Gedanke: Wenn wir LEDs haben, die genau diese Wellenlängen abbilden, dann können wir sehr effektiv Zusatzbelichtung kreieren.“ Wäre es nun vielleicht sogar effizienter, Sonnenlicht in elektrischen Strom umzuwandeln und damit LEDs zu betreiben, die jeweils nur die für die Photosynthese relevanten Spektren bedienen? Schließlich bleiben im Sonnenlicht ansonsten ja viele Photonen ungenutzt.

Hier bremst Körner die Euphorie: „LEDs sind zwar effektiv, aber mit direktem Sonnenlicht produziert man nach wie vor billiger und auch besser.“ Wie man es auch dreht und wendet, die Ergebnisse aus den eigenen Arbeiten lassen Körner zu einer eher ernüchternden Schlussfolgerung gelangen: „Die Wachs-

tumsrate beim Indoor-Farming ist relativ gering. Salate wachsen viel langsamer als im Gewächshaus, und für einen schnellen Ertrag benötigt man hohe Lichtmengen.“

Zwar seien LEDs effizienter als herkömmliche Lampen, dennoch, so Körner, gilt für die Lichtmengen beim Indoor-Farming: „Die Beleuchtung produziert eine Menge Wärme, und so entstehen zusätzliche Kosten fürs Air Conditioning: Sie müssen die Luftfeuchtigkeit kontrollieren, und all das benötigt Energie.“ Auch moderne Gewächshäuser könne man als weitestgehend abgeschlossene Systeme gestalten, und auch hier fallen Kosten für das Regulieren von Temperatur und Luftfeuchtigkeit an. Das Licht aber gibt es in der Regel frei Haus, nur in den Wintermonaten oder sehr bewölkten Tagen muss man künstlich nachhelfen.

Es sei aber deutlich einfacher, das Klima innerhalb eines Gewächshauses zu kontrollieren, erklärt Körner: „Aufgrund der Höhe reagiert das Gewächshaus viel langsamer auf Veränderungen, im Endeffekt hat man hier einen zuverlässigen Wärmepuffer.“ Ganz anders, wenn man die Pflanzen vertikal stapelt und dann auch zwischen den Ebenen ein Luftaustausch gewährleistet sein muss. „Eines der größten Probleme ist die große Menge an Feuchtigkeit, die da entsteht.“

Vertikale Farmen brauchen zusätzlich also effiziente Ventilationssysteme, die Strom verbrauchen. Nun gab es in der Vergangenheit auch futuristisch anmutende Konzepte von Hochhäusern, in denen die Pflanzen auf Fließbändern stehen und so bei Bedarf an feuchtere oder kühlere Stellen oder in helle Zonen befördert werden sollten. Hier würde dann aber der Transport der Pflanzen Strom verbrauchen. Sobald man also Vertical Farming betreibt, kommt man um einen höheren Energiebedarf nicht herum.

### Beim Wassersparen die Nase vorn

Doch Körner verweist auch auf die Vorteile der Indoor-Systeme. „Man hat eine ziemlich hohe Wasserwirkungs-effizienz. Die können Sie auch in einem modernen Gewächshaus erreichen, aber dann benötigen Sie mehr Fläche.“ Somit kommt es also darauf an, was der limitierende Faktor innerhalb einer Region ist. Mangelt es an Platz oder Wasser, nicht aber an billigem Strom, kann die vertikale Farm rentabel und ressourcenschonend sein. „Ich habe oft mit Leuten diskutiert, ob es nicht sinnvoll wäre, Vertical Farming in Berlin aufzubauen“, nennt Körner ein Beispiel. „Und da lautet meine Einschätzung: Nein! Denn um Berlin herum liegt Brandenburg, man hat dort viel Land und viel Fläche bei geringen Transportwegen. Am Stadtrand Berlins oder in Brandenburg ken-



Foto: Unsplash / Markus Spiske

*Bislang ist Vertical Farming nicht wirklich lohnenswert.*

ne ich Gewächshäuser, die nicht mal optimal genutzt werden und teilweise fast vergammeln. Mit solch einem Umland sehe ich keinen Grund, eine vertikale Farm zu bauen.“

Ganz anders sieht es in Wüstenregionen aus, wo permanent Sonnenlicht als Energiequelle verfügbar ist und die Stromgewinnung somit nicht als limitierender Faktor ins Gewicht fällt. Hier zahlt sich dann auch die Wassereffizienz geschlossener Systeme aus. Hierzulande sei Wasser zwar vielerorts noch lächerlich billig; auch das dürfte sich aber wohl in der nahen Zukunft ändern. Körner sieht nach aktuellem Stand der Dinge für unsere Breiten eher in modernen Gewächshäusern eine Zukunft, zumal sich diese ja ebenfalls geschlossen betreiben lassen. „Das hat den Vorteil, dass man kostenlos Licht hat, aber natürlich den Nachteil, dass man nicht so präzise die Bedingungen steuern kann.“

Je nachdem, was man erzeugen möchte, können genau diese exakt kontrollierbaren Parameter nämlich sehr wohl die hohen Energiekosten rechtfertigen. „Das ist immer dann der Fall, wenn die Produkte sehr homogen sein müssen“, so Körner. Als Beispiel nennt er Pflanzen für die Produktion von Arzneimitteln. Über die exakt regulierbaren Licht- und Klimaverhältnisse sowie den Zusatz der richtigen Nährstoffmengen können Pflanzen von gleicher Qualität wachsen. Hierzu sei auch erwähnt, dass Pflanzen in solchen Farmen dank sogenannter Hydroponik ganz ohne Erde gedeihen können. Die Wurzeln sind in definierten Substraten platziert, und Wachstumsbedingungen lassen sich leichter reproduzieren.

### Reproduzierbarkeit für medizinische Zwecke

Die Aufzucht von Arzneipflanzen unter Indoor-Bedingungen ist eines der Projekte, denen sich Heike Mempel widmet. An der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Weihenstephan-Triesdorf (HSWT) hat sie die Pro-

fessur „Technik im Gartenbau und Qualitätsmanagement“ inne. „Wir arbeiten mit Baldrian, *Rhodiola*, Minze und Rosmarin“, nennt Mempel einige Beispiele. „Sobald pflanzliche Rohstoffe in die Weiterverarbeitung gehen, ist es von großem Vorteil, wenn Sie standardisierte Rohmaterialien verwenden können, die nicht jeden Tag andere Zusammensetzungen haben.“ In diesem Fall sei das Licht nämlich nicht allein für die reine Biomasse relevant, fährt Mempel fort: „Licht in seiner Zusammensetzung ist eben auch für den Sekundärstoffwechsel wichtig – und damit für die Inhaltsstoffe, die wir produzieren wollen.“

Das teure künstliche Licht ist dann also Mittel der Wahl. „Solange wir von der Sonne abhängig sind, haben wir ja auch Schwankungen“, begründet Mempel, „und so könnte sich Vertical Farming irgendwann auch einmal in Europa lohnen“. Allerdings braucht es noch mehr Forschung bis zur „standardisierten Arzneipflanze“, räumt Mempel ein. „Derzeit machen wir hierzu unter anderem auch qualitative Studien, um herauszufinden, für welche Pflanzen und für welche Roh- und Inhaltsstoffe Vertical Farming überhaupt interessant sein könnte“. Zugleich stellt sie klar, dass eine Standardisierung etwa bei frischen Nahrungsmitteln kaum relevant oder gar wirtschaftlich sein dürfte. „Wir sollten also nicht plötzlich alles in die Vertical Farm stecken. Natürlich spricht vieles dafür, für andere Produkte das Sonnenlicht zu nutzen!“

### Eine Frage der Mentalität

Ebenfalls an der HSWT forscht Sabine Wittmann mit dem Schwerpunkt auf Vertical Farming. Auch sie betont die jeweils begrenzenden Faktoren, die in verschiedenen Regionen anders sein können. Sind Fläche oder Wasser knapp? Ist Strom teuer oder gibt es Energiequellen wie Wind oder Sonne? Doch auch die Mentalität spiele eine entscheidende Rolle, berichtet Wittmann über ihre Erfahrungen.

„Wir waren in Asien und haben uns die Gegebenheiten dort angesehen. Und die Asiaten sind durchaus gewillt, mehr zu bezahlen für den Salat, weil sie bei Pflanzen vom Feld Kontamination befürchten und Produkte aus geschlossenen Systemen bevorzugen.“

Mempel ergänzt, dass auch politische Entscheidungen relevant sind. „Singapur möchte 30 Prozent der Lebensmittel im eigenen Land produzieren“, erklärt sie. Dabei steht dem dicht besiedelten Stadtstaat wenig Fläche zur Verfügung – Vertical Farming bietet in dieser Region also den Vorteil flächeneffizienter Nutzung. Am Ende müsse man alle drei Komponenten des Pflanzenbaus gemeinsam betrachten: Freiland, Gewächshäuser und Indoor-Farmen. „Ich bin überzeugt, das Vertical Farming hier seinen Platz finden wird“, schaut Mempel in die Zukunft, betont aber auch, dass die anderen Anbaustrategien dadurch nicht verschwinden werden.

Wittmann weist darauf hin, dass bedingt durch den Klimawandel schwankende Witterungsbedingungen im Freiland auch in unseren Breiten für die Landwirtschaft künftig zur Herausforderung werden könnten. „Wir sehen das ja jetzt schon in Deutschland, wenn es lange Zeit sehr trocken bleibt und plötzlich ein Starkregen-Ereignis folgt, das die Landwirtschaft an diesem Ort bislang nicht kannte. Da müssen wir neue Strategien finden!“

Vorteile sehen Mempel und Wittmann für vertikale Farmen und moderne Gewächshäuser auch, wenn es um den Schutz vor Schädlingen geht. Man könne die Systeme fast komplett dicht machen, so Mempel. „High-Tech-Gewächshäuser brauchen dank Hydroponik ebenfalls keinen Boden mehr“, nennt Wittmann einen weiteren Vorteil, der das Risiko für das Einschleppen von Pathogenen verringert. Einen Aspekt, den Mempel und Wittmann auch in einem 2021 gemeinsam mit Ivonne

Jüttner, ebenfalls HSWT, verfassten Übersichtsartikel zum Potential von Indoor-Farmen nennen (*AT-Autom.*, 69(4): 287-96), ist die Automatisierung. „Der Mensch als Vektor wäre komplett außen vor und müsste die Vertical Farm gar nicht mehr betreten, was den Pathogen-Druck weiter verringert“, so Wittmann.

### Gerätekosten werden sinken

Genau diese teure Automatisierungstechnik in den vertikalen Farmen nennen die Kritiker aber neben dem Strombedarf als Kostentreiber. Am Ende, so sagen böse Zungen, produziere man bloß überteuerten Salat. Das aber werde sich ändern, ist Mempel zuversichtlich: „Für die Vertical Farm gibt es derzeit noch keine standardisierten Komponenten, wie wir sie im Gewächshaus haben. Im Moment sind das alles noch Sonderanfertigungen.“ Sobald aber technische Lösungen in Serie gehen, würden die Kosten sinken und mit denen eines High-Tech-Gewächshauses vergleichbar sein, schätzt Mempel.

Auffällig ist, dass derzeit vor allem Salate oder „Leafy Greens“ in vertikalen Farmen produziert werden. Also nicht gerade jene kalorienreichen Produkte wie Reis, Kartoffeln oder Getreide, mit denen man die Welt ernähren könnte. „Salat anzubauen ist einfacher, weil Sie nach relativ kurzer Zeit einen Ertrag haben“, begründet Mempel diesen Trend der ersten Welle vertikaler Farmen. „Viele Start-ups haben angefangen mit Idealisten, die überhaupt nicht aus dem Gartenbau kommen“, fügt sie hinzu. Prinzipiell könne man aber auch Getreide indoor produzieren, und daran werde auch geforscht. „Allerdings brauchen wir weltweit so viel Getreide, dass ich nicht glaube, dass es Sinn macht, diese Pflanzen generell in Vertical Farms zu packen“, gibt Mempel zu bedenken. Wenn überhaupt, mache das nur für einzelne

spezielle Standorte Sinn. „Ich war noch nie ein Freund davon, Vertical Farming als die Lösung für die Welternährung zu sehen“, resümiert sie, „sondern wir müssen alle Kultursysteme sinnvoll miteinander verzahnen.“

Wittmann gibt zu bedenken, dass unsere Kulturpflanzen bislang für ganz andere Bedingungen optimiert wurden. „Fairerweise müssen wir also einräumen, dass es erst noch die Sorten geben muss, die sich mit kurzen Kulturzeiten für Vertical Farming eignen. Da muss man also erstmal in die Züchtung gehen.“

Somit haben viele der Firmen, die jetzt eine Bruchlandung erleiden, vielleicht einfach aufs Vertical Farming gesetzt, bevor die Zeit reif dafür war. Denn vieles an Forschung und Entwicklung hierzu steht noch auf der To-do-Liste. Dennoch mag man sich aber fragen, wie die Start-ups rund ums Vertical Farming die Herausforderungen so enorm unterschätzen konnten. Im eingangs zitierten Artikel aus dem *Handelsblatt* heißt es, Infarm habe mit der Firmengründung 2013 mehr als 600 Millionen US-Dollar von Investoren eingeworben. Noch 2021 sei der Wert des Unternehmens auf eine Milliarde US-Dollar geschätzt worden. Die Gründerszene rund ums Vertical Farming hatte interdisziplinäres Know-how von Ingenieuren bis hin zu Pflanzenphysiologen rekrutiert. Wie also konnte die geballte Expertise sich so irren?

Auch Mempel kann hier nur spekulieren. „Vielleicht hat man das Marktwissen und die praktischen Aspekte zum Pflanzenbau unterschätzt“, vermutet sie. Sie selbst habe auch schon erlebt, dass jemand sein Produkt stolz präsentiert, obwohl ein Gärtner oder ein Abnehmer aus dem Handel sofort sehen könnte, dass die Mindeststandards nicht erfüllt sind. „Die Qualitätsaspekte spielen eine wichtige Rolle, es geht nicht nur darum, dass da ein bisschen Grün wächst.“

Mario Rembold

### Neu bei NBS Scientific!



## Entdecken Sie die Möglichkeiten des Disp Dix L.DROP Liquid Handler

- Individuell konfigurierbares Liquid-Handling-Deck mit automatisiertem Robotik-Pipettierarm
- Der Arm enthält 8 luftbetriebene Pipettierkanäle, die mit 2 Durchfluss- und Drucksensoren ausgestattet sind
- Kann Flüssigkeitsvolumina von 1 bis 1000 µL dosieren
- 20 Deckpositionen für alle Arten von Racks und Platten im SBS-Format
- Module wie Heizungen, Kühler und Schüttler können integriert werden
- Hochmoderne Hardware und cloudbasierte Software
- Kann in ein vollautomatisches System integriert werden



Fordern Sie eine Demo an!

**DISPENDIX**  
A BICO COMPANY



[www.nbsscientific.de](http://www.nbsscientific.de)



+49-(0)6221-352-1050



[info@nbsscientific.de](mailto:info@nbsscientific.de)

## PUBLIKATIONSVERHALTEN

# MDPI Reloaded: Sind Sonderausgaben Fluch oder Segen?

Jedes Jahr erscheinen sechs Prozent mehr wissenschaftliche Publikationen als noch im Vorjahr. Bei Millionen von Veröffentlichungen sind das Hunderttausende von Manuskripten. Die Verursacher dieser Publikationsflut sind schnell ausgemacht – doch so einfach ist es nicht.

MDPI spaltet. Lautstarke Stimmen in der Wissenschaftsgemeinde sehen in den derzeit 430 Fachzeitschriften des Schweizer Multidisciplinary Digital Publishing Institute ausnahmslos Raubjournale. Sein explosives Wachstum seit der Gründung 2010 könne nur mit mangelnder Manuskriptqualität einhergehen. Leisere Wortmeldungen genießen dank MDPI indessen die Freiheit, Wissen nicht länger in starren Journalen mit einer festen Anzahl von Ausgaben organisieren zu müssen. Kritiker und Befürworter sind sich nur in wenigen Punkten einig. Doch eines steht fest: MDPI ist seit 2020 zum weltgrößten Open-Access-Verlag und seit 2022 zum drittgrößten Wissenschaftsverlag überhaupt aufgestiegen.

Was ergibt ein nüchterner Blick auf sein Geschäftsmodell? Alle Einzelheiten dazu finden sich im Artikel „Der MDPI-Verlag – Wolf im Schafspelz?“ in der *LJ*-Ausgabe 6/22 ab Seite 22. Folgende Schlussfolgerungen haben wir darin gezogen: In der Tat finden sich Fachzeitschriften von MDPI auf Listen von Raubtier-Journalen – allerdings nicht häufiger als solche von Cell Press, Elsevier, Frontiers, SAGE, Springer, Taylor & Francis oder Wiley. Derzeit verfügen 208 von 425 MDPI-Journalen über Journal-Impact-Faktoren zwischen eins und acht, sind also ebenso zitierfähig wie die Zeitschriften anderer Verlagshäuser. Hinsichtlich von Zitierhäufigkeiten und der Aufnahme in Literaturdatenbanken wie dem Directory of Open Access Journals (DOAJ) oder dem Web of Science bestehen keine Unterschiede zwischen MDPI und den anderen drei Marktführern Elsevier, Springer und Wiley. Seine Selbstzitationsraten hängen stark von der jeweiligen Fachzeitschrift ab. Laut eigener Jahresberichte lehnen MDPI-Journale im Durchschnitt mehr Manuskripte ab als andere Open-Access-Journale. Mit Peer-Review-Zeiten von durchschnittlich 38 Tagen liegt es Wochen bis Monate vor allen anderen Verlagshäusern. Auch in der Retraction-Watch-Datenbank schneiden seine Fachzeitschriften mit Blick auf Retractions und Expressions of Concern im Vergleich zu Elsevier, Springer und Wiley gut ab – ebenso in der Frage, wie viele Journale ein Open Peer Review anbieten und welche Artikelgebühren sie verlangen. MDPI macht keinen schlechteren Eindruck als die anderen Marktführer.

## Überproduktion

Ein im September 2023 erschienenes Preprint gelangte jedoch zu einem weniger schmeichelhaften Urteil über MDPI. Das Manuskript ([arXiv. doi.org/kx5q](https://arxiv.org/doi/10.21203/rs.3.rs-2915151/v1)) bestätigte den Schiedsspruch, den Mitautor und Ökonom Paolo Crosetto bereits im April 2021 in seinem Privatblog erlassen hatte: MDPI veröffentlicht von Jahr zu Jahr überproportional mehr Artikel als andere Verlage. Mit seinem explosiven Wachstum von 1.080 Prozent zwischen 2016 und 2022 ist das Baseler Verlagshaus einer der Hauptverantwortlichen für die aktuelle Überforderung des Publikationswesens, wissenschaftliche Qualität zu sichern.

Tatsächlich besteht der größte konzeptionelle Unterschied zum Geschäftsmodell anderer Wissenschaftsverlage in MDPIs Flut an Sonderausgaben. Während andere Verlagshäuser neben ihren vier bis 24 Standardausgaben pro Jahr nur vereinzelt Special Issues

verlegen, machen sie bei MDPI 88 Prozent aller Publikationen aus. Zum Vergleich: Hindawi und Frontiers veröffentlichten 2022 ganze 62 beziehungsweise 69 Prozent ihrer Manuskripte in Special Issues. Bei BMC, Nature Publishing Group, PLoS, Springer und Wiley liegt die Sonderausgaben-Quote im einstelligen bis knapp zweistelligen Prozentbereich ([arXiv. doi.org/kx5q](https://arxiv.org/doi/10.21203/rs.3.rs-2915151/v1)).

## Verführerische Möglichkeiten

Was macht Sonderausgaben besonders? Ihre ursprüngliche Idee ist es, Beiträge zu einem bestimmten Forschungsthema, einer Wissenschaftspersönlichkeit oder einer Konferenz für einen begrenzten Zeitraum zu sammeln. Sie unterscheiden sich von Standardartikeln dadurch, dass sie nicht von den Autoren selbstständig eingereicht werden, sobald ihre Forschungsprojekte ein publikationswürdiges Stadium erreicht haben, sondern von Zeitschriften und deren Editoren eingeladen werden. Häufig delegieren Verlage die Verantwortung für Special Issues auch komplett an Gast-Editoren.

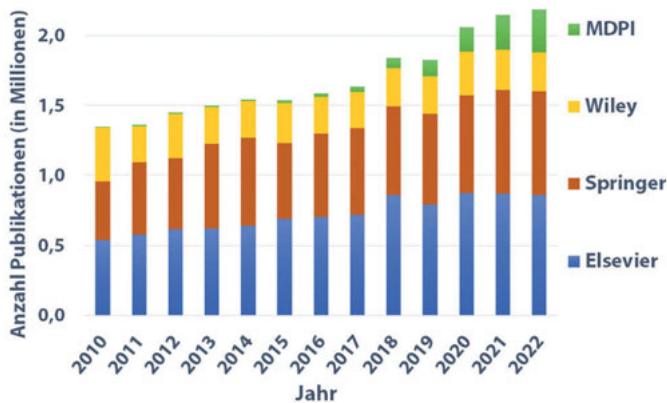


Jochen Strube leitet in Clausthal-Zellerfeld das Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik der TU Clausthal (ITV). Foto: ITV-TU

Eine Diskussion auf dem Microblogging-Dienst Mastodon machte *Laborjournal* auf Jochen Strube aufmerksam, den Direktor des Instituts für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik an der TU Clausthal und Editorial Board Member der monatlich erscheinenden MDPI-Fachzeitschrift *Processes*. *Processes* befasst sich mit Reaktionsprozessen in verschiedenen Ingenieur- und Naturwissenschaften, einschließlich der industriellen Biotechnologie, der Enzymologie und der Untersuchung subzellulärer und mikrobieller Prozesse. Seit ihrer Gründung 2013 hat die Zeitschrift knapp 900 Sonderausgaben veröffentlicht. Bis Ende 2024 sollen weitere 570



Special Issues folgen. Die Arbeitsgruppe von Jochen Strube verantwortete mehrere davon. Im Jahr 2020 gab er zusammen mit Oberingenieur Steffen Zobel-Roos die Sonderausgabe „Processes Accelerating Biologics Manufacturing by Modelling“ mit 13 Publikationen heraus. Im 2023 organisierte Strube zusammen mit seinem Habilitanden Axel Schmidt die Special Issue „Sustainable Manufacturing Technologies for Biologics and Botanicals“ mit einer einzigen Publikation und ebenfalls 2023 „Towards Autonomous Operation of Biologics and Botanicals“ mit 28 Publikationen.



Im Jahr 2022 verlegte MDPI 1.080 Prozent mehr Artikel als 2016. Damit ist es laut Hanson et al. (arXiv. doi.org/kx5q) einer der Haupttreiber von Publikationsflut und wissenschaftlicher Glaubwürdigkeitskrise – obwohl es 2022 nur 14,2 Prozent zu allen Publikationen der vier Weltmarktführer Elsevier, Springer Nature, MDPI und Wiley beitrug.

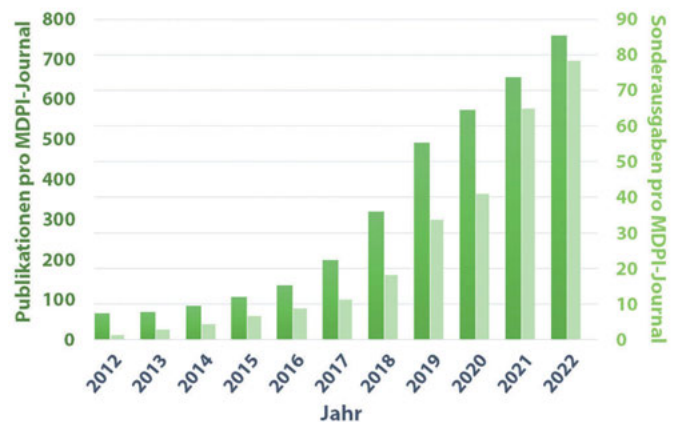
Das Erstaunliche daran: Strube und seine Kollegen agierten nicht nur als Gast-Editoren der drei Sonderausgaben, sondern das Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik stellte bei 41 der 42 Publikationen auch 90 Prozent der Autoren. Überall ist Strube Letztautor. Die einzige Publikation ohne Clausthaler Autoren stammt von einer schwedischen Arbeitsgruppe, mit der Strube zuvor gemeinsam publiziert hatte. Entsprechend einig sind sich die Teilnehmer der Mastodon-Diskussion: Hier geht etwas nicht mit rechten Dingen zu. Hat Jochen Strube seine eigenen Manuskripte an sich selbst als Journal-Editor geschickt, Gutachten eingeholt und dann entschieden, ob die Gutachten ausreichend Qualität für eine Veröffentlichung seiner Manuskripte widerspiegeln?

### Blick hinter die Kulissen

Die Datenbank Web of Science von Clarivate Analytics verzeichnet insgesamt 128 Publikationen von Jochen Strube aus den Jahren 1993 bis 2023. In ihnen trat er achtmal als Erstautor und 104-mal als Letztautor in Erscheinung. Während etwa die Hälfte dieser Veröffentlichungen innerhalb von 25 Jahren entstand, gelang

es ihm ab 2018, seinen wissenschaftlichen Output zu vervielfachen. Für die zweite Hälfte seiner Publikationsbilanz benötigte er nur sechs Jahre. Nicht weniger als 60 dieser Manuskripte erschienen bei MDPI, 52 davon in *Processes*, 41 davon – und damit mehr als ein Drittel von Strubes gesamter Publikationsleistung in 30 Jahren – in den drei Sonderausgaben von *Processes*. Seit 2019 publiziert Jochen Strube fast ausschließlich bei MDPI. Für seine Artikel in *Processes* erhielt er in den letzten fünf Jahren 615 seiner insgesamt 2.054 Zitationen – also ein knappes Drittel der Erwähnungen in seiner gesamten Forscherkarriere.

Die Partnerschaft mit *Processes* zahlt sich also aus, auch für Strubes Mitarbeiter. Sein Co-Editor Steffen Zobel-Roos studierte Verfahrenstechnik an der TU Clausthal und arbeitet seit Januar 2013 am Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik unter Strubes Leitung. Laut Web of Science hat er 15 Artikel veröffentlicht, davon 12 bei MDPI, 11 in *Processes*, 9 im Special Issue von 2020. Die Sonderausgabe brachte Zobel-Roos 155 seiner insgesamt 220 Zitationen ein. Ähnlich sieht es bei Co-Editor Axel Schmidt aus. Er studierte Chemieingenieurwesen an der TU Clausthal und ist seit Oktober 2015 Mitarbeiter an Strubes Institut. Nicht weniger als 28 seiner 32 Publikationen finden sich bei MDPI, davon 24 in *Processes* und 20 in den beiden Sonderausgaben 2023, für die er 236 seiner 381 Zitationen erhielt. Für beide Nachwuchswissenschaftler macht MDPI damit rund zwei Drittel ihrer wissenschaftlichen Reputation aus.



MDPI vervielfachte sein Veröffentlichungsvolumen zwischen 2016 und 2022 von durchschnittlich 8,7 auf 78,3 Sonderausgaben pro Journal. Doch welchen Sinn ergibt es, im digitalen Zeitalter weiterhin in der Kategorie „Journal“ mit ihrer traditionell festgelegten Anzahl von Ausgaben pro Jahr zu denken?

Einmal mehr fühlen sich die Kritiker von MDPI bestätigt: Das Geschäftsmodell des Baseler Verlags zeugt von einem Raubtier-Verlag. Doch wo genau liegt eigentlich das Problem im Fall Strube et al.? Die Website von *Processes* erklärt: „*Processes* ist ein Mitglied



## Optische Filter

Für Fluoreszenz-Imaging



✓ Experten-Beratung
✓ Kundenspezifische Designs
www.ahf.de

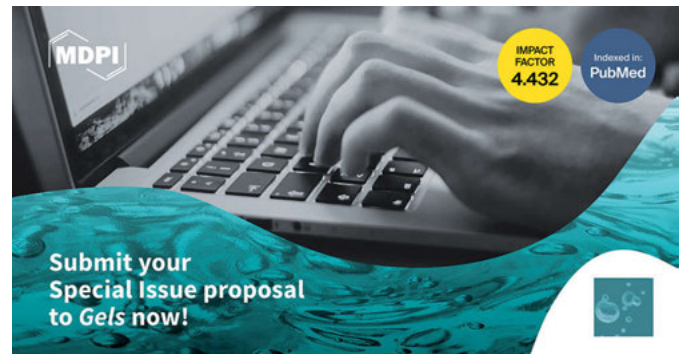
des Committee on Publication Ethics (COPE). Wir halten uns voll und ganz an dessen Verhaltenskodex und seine Leitlinien.“ Die COPE-Richtlinien besagen, dass Editoren kein Manuskript bearbeiten, Gutachter einladen oder an Entscheidungen beteiligt sein dürfen, wenn sie Mitautoren sind. Nur so lassen sich Interessenkonflikte vermeiden und die Integrität des Peer-Review-Prozesses bewahren.

Genau mit dieser Transparenz sei bei MDPI mit allen drei Sonderausgaben verfahren worden, sagt Strube gegenüber *Laborjournal*. Er sei dort nur als Organisator tätig gewesen, der Ausschreibungstexte verfasste und von dem sich der Verlag Namen von Autoren erhoffte. Aus Datenschutzgründen hätte er diese aber nie herausgegeben, sondern stets selbst angeschrieben, erklärt er zwar gegenüber *Laborjournal*, wünscht aber, dass *Laborjournal* seine Originalzitate nicht verwendet. Für alle eingereichten Manuskripte wähle MDPI außerdem akademische Editoren aus, auf die Strube keinen Einfluss hätte und meist nicht einmal kenne. Die Namen der verantwortlichen Editoren finden sich zumindest bei den beiden Sonderausgaben von 2023 auf den Titelblättern der Publikationen. Mit keiner der 21 Personen hat Strubes Arbeitsgruppe jemals gemeinsam publiziert.

Dass fast alle Publikationen der drei Special Issues aus Strubes eigener Arbeitsgruppe stammen, erklärt er gegenüber *Laborjournal* mit mangelndem Interesse anderer Arbeitsgruppen. Insofern sieht er die Flut an Sonderausgaben nicht ganz unkritisch. Von ihm angefragte Autoren betreuten laut seinen Worten meist eigene Special Issues als Gast-Editoren und mussten diese mit ähnlichen Themen füllen. Für die Clausthaler stellte sich daher die Frage, ob sie ihre Manuskripte gebündelt in einem Special Issue veröffentlichen oder wie bisher an andere Journale schicken sollten.

Doch wie kann eine Arbeitsgruppe aus knapp 20 Wissenschaftlern mehr als drei Dutzend Manuskripte auf Knopfdruck aus dem Ärmel schütteln? Special Issues nehmen Manuskripte nicht nur zu einem bestimmten Zeitpunkt an, sondern über Monate hinweg. Für die älteste der drei Sonderausgaben konnten Manuskripte zwischen November 2018 und September 2020 eingereicht werden. Die anderen beiden Sonderausgaben nahmen Texte zwischen Januar 2021 und August 2023 an. Insgesamt veröffentlichte Strubes Team in dem Gesamtzeitraum 60 Publikationen, hauptsächlich bei MDPI, aber auch anderswo. Rein rechnerisch macht das pro Erstautor drei Publikationen über viereinhalb Jahre. Das ist nicht ungewöhnlich, sicher aber am oberen Publikationslimit.

An einer mangelnden Qualität des Begutachtungsprozesses hätte das aber nicht gelegen, sagt Strube. Er erfahre nie, wen MDPIs akademische Editoren als Gutachter auswählen – weder bei regulären noch bei Sonderausgaben. Ihre Manuskripte durchliefen mindestens zwei, meist drei, manchmal sogar vier Revisionsrunden, die er alle als hart, aber konstruktiv erlebt habe, erklärt der Clausthaler gegenüber *Laborjournal*. Das sei der gleiche ergebnis-offene Review-Prozess mit unbekanntem Gutachtern wie bei MDPIs Konkurrenz auch.



Mit Werbung wie dieser bemüht sich MDPI aktiv um Zusendungen.

Abbildung: MDPI

Bleibt die Frage, warum sich überproportional viele Publikationen aus Clausthal in MDPIs Fachzeitschrift *Processes* wiederfinden? Vielleicht weil kein anderes Journal Strubes Forschungsfeld bedient? Laut dem SCImago Journal & Country Rank Portal ([scimagojr.com](http://scimagojr.com)) rangiert *Processes* nach bibliometrischen Daten im Fachgebiet Chemical Engineering auf Platz 108 von weltweit 325 Zeitschriften, bei Process Chemistry and Technology auf Platz 32 von 70 und bei Bioengineering auf Platz 87 von 154. Alternativen sind also reichlich vorhanden.

### Eine Frage der Arbeitsabläufe?

Doch Strube führt zwei entscheidende Vorteile auf: Zum einen verfüge MDPI über eine riesige Peer-Review-Datenbank, die den Verlag in die Lage versetze, Gutachter in relativ kurzer Zeit zu motivieren. Das klappe bei MDPI drastisch besser als bei anderen Verlagen. MDPI habe sofort nach, wenn ein Manuskript auch nur für

## Autorinnen und Autoren gesucht!

*Life Sciences, Biobusiness, Biotech, Pharma – Sie kennen sich aus in der kommerziellen Welt der Biowissenschaften?*

*Sie sind neugierig? Sie wollen gerne darüber schreiben?*

*Und Sie haben Interesse an freier Mitarbeit?*

Bei **LABORJOURNAL**

*können Sie reinschnuppern in die Welt des Journalismus!*

**[hm@laborjournal.de](mailto:hm@laborjournal.de)**

**[www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)**

Stunden rumläge. Als Gutachter bekäme man dann klipp und klar gesagt, bis wann man liefern müsse – sonst würde sich der Verlag einen anderen Sachverständigen suchen. Andere Journale handhaben das nicht derart stringent, schildert Strube seine Erfahrung. Laut Website des Journals teilt *Processes* seinen Autoren tatsächlich bereits nach durchschnittlich 13,9 Tagen ab Einreichung eine erste Begutachtungsentscheidung mit. Es als unumstößlich hinzunehmen, dass Peer-Review-Verfahren Wochen bis Monate dauern müssen, erscheint im Zuge der Digitalisierung zweifelsohne nicht mehr zeitgemäß.

Neben dieser Veröffentlichungsgeschwindigkeit mache für Strube auch der Preis den Unterschied. MDPI sei für ihn eine willkommene Alternative, sagt er. Bei Elsevier zum Beispiel veröffentliche er nicht, weil die TU Clausthal dessen Journale nicht bezahlen und er seine eigenen Publikationen somit gar nicht selbst lesen könne. Zum Vergleich: Springer und Wiley lassen sich ihre Dienstleistungen im Rahmen der Projekt-DEAL-Verträge mit 2.750 Euro pro Open-Access(OA)-Artikel vergüten. Elsevier verlangt laut aktueller Preisliste durchschnittlich 3.077 Euro bei Hybrid-Zeitschriften und 1.825 Euro für OA-Artikel. MDPI nimmt durchschnittlich 1.565 Euro pro OA-Artikel ein.

## Kein Ende der Grauzone in Sicht

Entsprechend wird es sich auch in Zukunft lohnen, wissenschaftliche Manuskripte zu verlegen – unabhängig davon, welches Geschäftsmodell eine Fachzeitschrift und ihr Verlag verfolgen, ob sie auf Standard- oder auf Sonderausgaben setzen und ob sie sich ihre Leistungen über Subskriptionen oder Open-Access-Gebühren vergüten lassen. Solange Forschungsteams ihre wissenschaftlichen Karrieren an ihrer Publikationsleistung bemessen, entkommen sie dem Würgegriff der Wissenschaftsverlage nicht (siehe *LJ*-Ausgabe 05/22 ab Seite 22: „Verlage als Datenkraken“). Kommerzielle Verlage erwirtschaften dann weltweit Milliardenumsätze mit Gewinnmargen von nicht selten dreißig Prozent und verfügen über massive Hebel, um den Forschenden weitere jährliche Preissteigerungen von mehreren Prozentpunkten aufzuzwingen – wie jüngst beim im September 2023 unterzeichneten DEAL-Vertrag mit Elsevier geschehen (siehe dazu auch die „Einsichten des *LJ*-Wissenschaftsnarren“ ab Seite 20: „Wissenschaftler und Bibliothekare, hört die Signale: Keine DEALs mit unseren Papern!“).

Solange der Interessenkonflikt kommerzieller Verlage zwischen Wissensverbreitung und Gewinnmaximierung besteht, wird sich die Wissenschaftsgemeinde mit der Grauzone zwischen seriösen und räuberischen Verlagen schwertun. So ringen auch Beiträge in *Laborjournal* wie etwa „Überlegungen zum Publizieren in einem sich wandelnden Umfeld“ in *LJ* 10/23 ab Seite 20 um Indikatoren für minderwertige Fachzeitschriften. Die Autoren sehen sie erfüllt, sobald kurze Peer-Review-Zeiten auf eine oberflächliche Begutachtung hindeuten und die meisten Artikel einer Zeitschrift im Rahmen von Sonderausgaben erscheinen – typisch MDPI eben.

Oder mangelt es den Wissenschaftlern aller Hierarchiestufen einfach an Phantasie? Können sie sich nicht von den Konventionen des letzten Jahrhunderts lösen und scheuen noch immer die Ungewissheiten des Digitalzeitalters? Hauptsache ist doch, dass ein funktionierendes Peer-Review-Verfahren gewährleistet bleibt – dann könnten die eigenen Forschungsdaten auch im Forschungsblog der Arbeitsgruppe oder des Instituts erscheinen, oder?

*Hinweis: Nach Redaktionsschluss erreichte Laborjournal eine Nachricht von MDPIs Pressestelle: Ab sofort dürfen Gast-Editoren nur je einen Artikel für ihre Sonderausgabe einreichen und der Gesamtbeitrag ihrer Manuskripte wird auf 25 Prozent begrenzt.* Henrik Müller



## FERNSTUDIUM MIT SPRINGER CAMPUS

Biologie | Chemie | Biotechnologie

### Fernstudium Biologie

Für labortechnische Fachkräfte in biomolekularen Berufen

Start dreimal jährlich zu unterschiedlichen Terminen

### Fernstudium B Sc. Chemie

Für Laborant\*innen & TAs im chemischen Bereich

Start zweimal jährlich zum Sommer- und Wintersemester

### Fernstudium M Sc. Biotechnologie

Für Biotechnolog\*innen & Laborfachkräfte

Start einmal jährlich zum Wintersemester

**Berufsbegleitend zum Bachelor oder Master – mit den Springer Campus Fernstudiengängen ist es möglich!**

Sie interessieren sich für ein Fernstudium?

Lassen Sie bei Ihrer Entscheidung keine Frage offen und kommen Sie für eine kostenlose und unverbindliche Studienberatung auf uns zu.

Jetzt informieren!



[springernature-campus.de](https://springernature-campus.de)



## Einsichten eines Wissenschaftsnarren (60)

# Wissenschaftler und Bibliothekare, hört die Signale: Keine DEALs mit unseren Papern!

*Das DEAL-Konsortium der deutschen Wissenschaftsorganisationen hat einen Open-Access-Vertrag mit dem Verlagsriesen Elsevier abgeschlossen. Doch der bringt nur nicht viel, sondern zementiert noch den ungunstigen Status quo des wissenschaftlichen Publikationswesens.*

Wissenschaftler forschen eine Weile, und bringen dann, wenn sie glauben, dass die Frucht reif ist, ihre Resultate in Artikelform unter die Kollegen. Ihre Texte formatieren sie vorher sauber. Ein Muttersprachler, DeepL oder ChatGPT hübschen diese noch sprachlich auf. Zugleich kommen anschauliche Graphen und Abbildungen dazu, bis sie jeweils „print ready“ sind.

Nach Einreichung bei einem Journal wird das Ganze von Wissenschaftlerkollegen kritisch beäugt, ob denn alles so seine Richtigkeit hat. Viele von ihnen agieren hierbei nicht nur als Gutachter, sondern organisieren den Prozess auch noch als Editoren. Wenn der Artikel auf diese Weise ein paar Runden gedreht hat, vielleicht noch ein paar Experimente gemacht wurden, und dann alle Beteiligten ihr OK gegeben haben, wird der Artikel erstmal auf den Internetseiten des Journals veröffentlicht.

**»Das akademische Publizieren ist in den Fünfzigerjahren steckengeblieben.«**

Fällt Ihnen auf, dass in diesem Zyklus nur Wissenschaftler vorkommen, aber keine Verlage? Die bräuchte es nämlich bei keinem der genannten Schritte. Die komplette „Wertschöpfungskette“ der Wissenschaft – Forschen, Artikel schreiben und reviewen – findet innerhalb der Academia statt.

Trotzdem sind die Verlage die „Gatekeeper“ des wissenschaftlichen Publizierens, und das kommt uns im wahrsten Sinne des Wortes teuer zu stehen. Wissenschaftsverlage beschäftigen uns Forscher als Autoren, Gut-

achter und Herausgeber, bezahlen uns für unsere Tätigkeiten aber nicht. Vielmehr verlangen sie von uns Autoren, die Urheberrechte unserer Artikel an sie abzutreten. Und dann lassen sie die Universitätsbibliotheken die aus Steuergeldern finanzierten Artikel zurückkaufen. Und jetzt tracken sie auch noch unsere Tätigkeiten und verscherbeln unsere Daten (siehe LJ 7-8/2023: 20-23 bzw. LJ 5/2022: 22-25).

Verlage waren nötig, als Artikel und Bücher noch verlegt und in Printform verteilt werden mussten. Ohne einen Verleger wie Elsevier hätte Galileo sein „Systema cosmicum“ nicht veröffentlichten können, Watson und Crick ohne die Nature Publishing Group nicht ihren Artikel „A structure for deoxyribose nucleic acid“. Hätte es damals schon Preprints und Diamond Open Access (OA) gegeben, wären wir vermutlich früher auf dem Mond gelandet oder hätten das Genom sequenziert.

Heute sind die Zeiten von gedruckten und nur von kommerziellen Verlagen kuratier- und disseminierbaren wissenschaftlichen Artikeln eigentlich schon eine Weile vorbei. Dennoch zahlen Volkswirtschaften weltweit jährlich Milliarden an Elsevier und Co., die eigentlich für Forschung ausgegeben werden könnten. Und wir vergeuden in dem Veröffentlichungsprozess oftmals Zeit und Nerven beim „Kaskadieren“ unserer Artikel, indem wir dem Gradienten abnehmender Impact-Faktoren mit multiplen Submissionen folgen. In der Musik- und Transportindustrie, im Handel, beim Reisen und in vielen anderen Branchen hat sich in den letzten Dekaden ein massiver Wandel hin zur Digitalisierung vollzogen. Das akademische Publizieren dagegen ist in den Fünfzigerjahren des vorigen Jahrhunderts steckengeblieben. Und dies, obwohl das Substrat der Artikel, unsere Ergebnisse, mittlerweile praktisch zu hundert Prozent digital generiert und kommuniziert wird.

Weil wir aber so beschäftigt mit Forschen waren, und unsere Bibliotheken das Finanzielle diskret im Hintergrund erledigt haben, ist den meisten von uns gar nicht aufgefallen, dass das Publikationswesen Unsummen verschlingt. Wir klickten in Pubmed oder einer Literaturliste

auf einen Link – und schon öffnete sich wie von Zauberhand der Artikel auf dem Monitor. Offenbar war vielen von uns nicht klar – und ist es vielleicht immer noch nicht –, dass unsere Bibliotheken sehr viel Geld für die Subskription dieser Zeitschriften bezahlt haben: Vermutlich um die 4.000 bis 5.000 US-Dollar pro Artikel im Subskriptionssystem. Und dass der Großteil der Menschheit – insbesondere Forscher in weniger begüterten Staaten, niedergelassene Ärzte oder Patienten – gar nicht an diese Artikel rankommen. Denn es werden schnell mal 40 Euro (*Cell*) oder 150 Euro (*New England Journal of Medicine*) fällig,

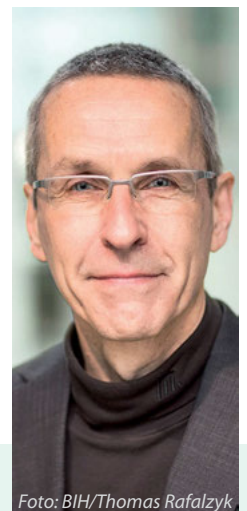


Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

## Ulrich Dirnagl

*ist experimenteller Neurologe an der Berliner Charité und ist Gründungsdirektor des QUEST Center for Responsible 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](http://www.laborjournal.de/rubric/narr)

wenn man sie ohne eine institutionelle Bibliothek im Hintergrund lesen wollte, die die Rechnung schon diskret beglichen hat! Das ist viel Geld für einen Forscher in Ghana oder einen niedergelassenen Arzt, der etwas über eine neue Behandlung nachlesen will.

Vor genau zwanzig Jahren erhoben Forschungsorganisationen deshalb in der „Berliner Erklärung“ die naheliegende Forderung, dass öffentlich finanzierte Forschung auch für die Öffentlichkeit zugänglich sein sollte! Da kam bei den Verlagen kurz die Panik auf, dass dies das Ende ihrer immer weiter steigenden Profitraten bedeuten könnte. Aber inspiriert durch Open-Access (OA)-Idealisten fanden sie ein neues Geschäftsmodell: Warum, statt mit den Subskriptionsgebühren die Bibliotheken zu schröpfen, nicht gleich an der Quelle ansetzen – den Autoren! Die APCs, die Article Processing Charges, waren geboren, nach deren Bezahlung Artikel im OA für jeden und überall frei zugänglich gemacht werden.

»Die Wissenschaftler haben mit den Verlagen eine komplexe Hierarchie der Journale aufgebaut.«

Diese universelle Verfügbarkeit von OA-Artikeln ist natürlich toll. Das Geschäftsmodell dahinter aber nicht. Nun können zwar Wissenschaftler weltweit auf OA-Artikel zugreifen. Aber diejenigen in sogenannten „Low and Middle Income Countries“ haben Probleme beim Publizieren, weil sie sich trotz der Discount- und Nachlass-Programme mancher Verlage die APCs kaum leisten können. Den meisten Forschern in Deutschland und anderen „reichen“ Ländern ist das nicht klar.

Aber auch uns belasten die APCs massiv. Immerhin können sie schon mal mit 10.000 Euro zu Buche schlagen. Die Verlage haben sie nämlich so berechnet, dass der liebgewordene Profit langfristig durch hyperinflationäre Steigerungen und zusätzliche „Data Analytics“ auf Basis des Trackings unserer Aktivitäten sogar noch erhöht werden kann. Und das ist selbst für die Großkonzerne ein ambitioniertes Programm. So hatte Elsevier, das dem Mediengiganten – man könnte treffender auch sagen der „Datenkrake“ – RELX gehört und Titel wie *Cell* und *The Lancet* veröffentlicht, im Jahr 2005 eine Umsatzrendite von 31 Prozent, 2022 lag sie dann schon bei 38 Prozent.

Das Geschäftsmodell der APCs beruht genau wie das der Subskriptionen darauf, dass

die Gesellschaft die Verlage zum zweiten Mal für Produkte und Services bezahlt, für die sie die Wissenschaft bereits alimentiert hat – nämlich Forschen, Resultate zusammenschreiben, in Manuskriptform bringen und deren Qualität kontrollieren. Im Strudel der Begeisterung, dass dadurch viele Titel öffentlich zugänglich werden, hat man das wohl übersehen.

Und so ändert sich nichts am System. Vermutlich vor allem deshalb, weil die Wissenschaftler zusammen mit den Verlagen eine komplexe Hierarchie der Journale aufgebaut haben. Das Renommee der Zeitschriften, meist gemessen mit dem Impact-Faktor, dient als Währung in der Reputationsökonomie des Wissenschaftsmarktes. Und diese Währung tauschen Forscher gegen Fördermittel, Stipendien, Professuren *et cetera*. Dieses sich selbst stabilisierende System würde zusammenbrechen, wenn es zu einer „Währungsreform“ käme. Denn dann würde nicht mehr die Anzahl der Publikationen und das Renommee der Journale (das heißt, deren Impact-Faktor) bewertet, sondern der Inhalt, die Qualität und der wissenschaftliche Impact von Forschung würden zur Grundlage von Karriereentscheidungen und Forschungsförderung gemacht.

Ein weiterer Grund, warum die Verlage derzeit nicht um ihre Zukunft fürchten müssen, ist die Trägheit des Wissenschaftssystems und unsere eigene Bequemlichkeit. Wir werden fürs Forschen bezahlt – und nicht dafür, das akademische Publikationswesen zu reformieren. Viele schimpfen zwar über „Publish or Perish“, aber ändern sollen das allenfalls die Anderen: die Institutionen, die Fördergeber und so weiter. Denn letztlich wurden diejenigen, die das System gestalten und es somit auch ändern könnten, also die arrivierten Wissenschaftler, in ihm sozialisiert und selektiert. Und wenn Du einen Sumpf austrocknen willst, dann solltest Du nicht die Frösche fragen!

Aufgeregt haben wir uns nur darüber, dass man jetzt die APCs selbst bezahlen muss, wo doch vorher die Bibliotheken die Rechnung beglichen haben. Das tun sie deshalb jetzt auch häufig wieder, über einen von der DFG aufgelegten und vom Steuerzahler bezahlten Publikationsfonds. Aber auch wenn die APCs von den Wissenschaftlern privat bezahlt würden, ist das Karriere-ökonomisch gesprochen gut investiertes Geld: Was sind schon 5.390 Euro, aus Forschungsmitteln bezahlt, beispielsweise für das Label „*Nature Communications*“? Damit steigen doch die Chancen beim nächsten Antrag. Und den Lebenslauf veredelt es allemal für die nächste Bewerbung.

In der wohlmeinenden Absicht, OA weiter zum Durchbruch zu verhelfen, die Autoren jedoch nicht mit APCs zu belasten, beauftragte die Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen 2014 die Hochschulrektorenkonferenz, bundesweit neue Vertragsmodelle zu verhandeln. Das daraus entstandene DEAL-Konsortium einigte sich bislang mit den Verlagsriesen und Data-Analytics-Giganten Springer Nature (2020) und Wiley (2019). Diese Verlage öffneten daraufhin einen Großteil ihrer Journal-Portfolios für die Wissenschaftler der am DEAL-Projekt beteiligten Forschungseinrichtungen; auch können diese seitdem ohne APCs in deren Zeitschriften veröffentlichen.

»Wegen der exorbitanten Forderungen von Elsevier kam kein DEAL zustande.«

Das Tolle daran für die Verlage: Die fälligen Gebühren berechnen sie nach der Anzahl der publizierten Artikel – und zwar derart, dass sie mindestens so viel verdienen wie vorher mit den Subskriptionen. Natürlich mit garantierten jährlichen „hyperinflationären“ Steigerungen. Die Kosten dafür werden auf die jeweiligen institutionellen Bibliotheken umgelegt – und die stehen damit, wegen der exorbitanten Zahlungen an die Verlage, mindestens so prekär da wie zuvor im Subskriptionssystem.

Der DEAL bringt für die Großverlage noch einen weiteren, nicht zu unterschätzenden kommerziellen Vorteil: Wissenschaftler publizieren jetzt natürlich bevorzugt in Journalen, bei denen sie wegen eines DEAL-Vertrages nichts bezahlen müssen. Kleinere Nicht-DEAL-Verlage leiden darunter und sind deshalb schon vors Bundeskartellamt gezogen – fanden dort aber kein Gehör.

Davon betroffen sind ausgerechnet Verlage wie EMBO Press, PLoS und eLife Sciences Publications. Das ist tragisch, denn diese agieren nicht gewinnorientiert (non-profit), legen ihre Kosten offen und generieren wirklichen Mehrwert für das akademische Publikationswesen. So entwickeln und testen diese Verlage etwa neue und bessere Review-Verfahren (post-publication, open, commenting *et cetera*), neue Publikationsformen (Preprints, Registered Reports *et cetera*) und andere Innovationen (Community action publishing statt APCs *et cetera*). Alles Dinge, die die Großen dann bequem übernehmen können, nachdem sie

von ihren kleinen Konkurrenten erfolgreich etabliert wurden.

Mit Elsevier, das sich selbst als globales Unternehmen für Informationsanalysen bezeichnet, verhandelt das DEAL-Konsortium schon seit 2016. Wie man es von der anerkannten „Dark Force“ des Publikationswesens nicht anders erwarten konnte, kam jedoch bis vor kurzem wegen der exorbitanten Forderungen von Elsevier kein DEAL zustande. Dabei trieb es Elsevier so toll, dass 2016/2017 statt eines DEALs ganze zweihundert wissenschaftliche Einrichtungen in Deutschland ihre Subskriptionen bei Elsevier nicht mehr verlängerten!

### »Wir können es uns einfach nicht leisten, Großverlage satt zu füttern.«

Zum Beispiel nahm die Charité Elsevier vor fünf Jahren vom Netz. Und siehe da, es gibt sie immer noch! Ihre Wissenschaftler, nun ohne institutionellen Zugang, publizieren nach wie vor in Elsevier-Journalen; und sie besorgen sich Elsevier-Artikel über die Autoren, über Kollegen in Einrichtungen, die noch Zugang haben sowie über Fernleihe oder sogenannte Schattenbibliotheken wie etwa Sci-Hub. Die Elsevier-Kündigung hat der Charité eine Menge Geld gespart, die sie jetzt gezielt für Grundausstattung oder Kofinanzierung ihrer Wissenschaftler einsetzen konnte. Oder damit eben auch die fälligen Preissteigerungen der subskribierten und der DEAL-Journale bezahlt.

Am 6. September gab das DEAL-Konsortium nun überraschend und mit großer Freude doch noch den „Abschluss eines transformativen Open-Access-Vertrags mit dem internationalen Fachverlag Elsevier“ bekannt. Das dahintersteckende Finanzierungsmodell wird damit auf die nächsten fünf Jahre festgeschrieben. Womit DEAL ein weiteres Mal ein aus der Zeit gefallenes akademisches Publikationswesen stabilisiert und perpetuiert – und damit gleichsam die alte Reputationsökonomie der Wissenschaft und die Verschwendung gesellschaftlicher Ressourcen.

Es gibt jedoch einen Silberstreifen am Horizont, denn für den Elsevier-Vertrag gilt ein Opt-in für einzelne Institutionen. Für die bietet sich folglich eine phantastische Gelegenheit, ihn nicht zu unterzeichnen und damit ein Signal zu setzen. Der Zeitpunkt wäre ideal, denn neben dem prinzipiellen Motiv, das Publikationswesen von Grund auf zu reformieren und die Verschwendung von Ressourcen zu stoppen, gibt es weitere aktuelle Argumente dafür. Dazu zählt, dass in den zurückliegenden Jahren, in denen viele Institutionen weder einen DEAL noch eine Subskription bei Else-

vier hatten, keinerlei negative Auswirkungen auf das Wissenschaftssystem bemerkbar waren. Außerdem gebietet die gegenwärtig angespannte Haushaltslage in den öffentlichen Wissenschaftseinrichtungen eine Ökonomisierung der Ressourcen. Wir können es uns einfach nicht leisten, Großverlage satt zu füttern, aber gleichzeitig selbst zu wenig Mittel für Forschung zu haben.

Insbesondere sollten wir unsere Forschungsgelder aber nicht dafür ausgeben, uns überwachen zu lassen. Denn genau dies tut Elsevier – man kann sogar sagen, dass dies inzwischen das Kerngeschäft des Konzerns ist. Verharmlosend nennt sich dies „Data Analytics Business“. Eine Schlüsseltechnologie hierbei ist ein umfangreiches User-Tracking, das auf allen Elsevier-Plattformen erfolgt. Elsevier weiß, wer worüber wo wie viel und mit wem forscht. Im DEAL ist festgelegt, dass die Verarbeitung der Elsevier zugänglichen Daten entsprechend Elseviers „Privacy Policy und Data Processing Terms“ erfolgt.

Diese Informationen sind, insbesondere wenn mit anderen Daten verlinkt, Gold wert. Sogar die US-Immigrationsbehörde zählt zur Kundschaft. Das so verdiente Geld wird dann etwa passend in Firmen wie Palantir investiert, einem US-Anbieter zur Analyse großer Datenmengen und Dienstleister für internationale Nachrichtendienste. Und damit nicht genug: Die Climate Rights Coalition legte offen, dass Elsevier Daten, Analysen und Informationen bereitstellt, die die Erkundung und Entwicklung von fossilen Brennstoffen weltweit begünstigen. Zudem bietet RELX den meisten Fortune-500-Unternehmen der Öl- und Gasbranche Ressourcen und Tools, um ihre klimaschädigenden Geschäfte auszuweiten. Darunter sind auch Kunden und Partner von Kohleunternehmen, die immer noch die Entwicklung von unverbrennbaren Kohlereserven ausweiten und sich weigern zu dekarbonisieren.

### »Elsevier weiß, wer worüber wo wie viel und mit wem forscht.«

Vermutlich denken Sie sich jetzt: Oh je, jetzt kommt der Wissenschaftsnarr wieder mit seinen aufrührerischen Gedanken! Weit gefehlt, ich befinde mich in bester Gesellschaft. Die EU-Wissenschaftsminister haben die „Mitgliedstaaten und die Kommission ermutigt, in interoperable, gemeinnützige Infrastrukturen für die Veröffentlichung auf der Grundlage von Open-Source-Software und offenen Standards zu investieren und diese zu fördern, um die Bindung an Dienste sowie proprietäre Systeme zu vermeiden und diese Infrastruktu-

ren mit der European Open Science Cloud zu verknüpfen“. Das jedoch passt nun gar nicht zum Elsevier-DEAL. Die großen Wissenschaftsorganisationen, darunter auch die European University Alliance (viele deutsche Unis sind hier Mitglied) und Science Europe (hier ist beispielsweise die DFG dabei) begrüßen die Beschlüsse der Wissenschaftsminister. Und die DFG wünscht sich „Open-Access-Infrastrukturen, die ohne von Autorinnen und Autoren zu zahlende Publikationsgebühren und Gewinnabsichten operieren“.

### »In Südamerika werden über 70 Prozent aller Artikel im Diamond-OA-Modus veröffentlicht.«

Also wieder mal ein großer Auftritt für Positionspapiere und Deklarationen, auf die dann wenig Aktionen folgen. Dabei böten der Verzicht auf den Elsevier-DEAL sowie die Ende des Jahres anstehenden Verhandlungen zur (Nicht-)Verlängerung der DEALs mit Springer Nature und Wiley die phantastische Möglichkeit, eine Wende einzuleiten – hin zu einem Publikationswesen, in dem die Wissenschaft gemeinsam mit Bibliotheken und nicht-kommerziellen wissenschaftsorientierten Verlagen die Nutzung wissenschaftlicher Erkenntnisse organisiert und kuratiert. Dazu bräuchten wir ein Leistungsbewertungssystem innerhalb der Academia, das sich an der Qualität sowie dem wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Impact orientiert – und nicht am Renommee von Journalen.

Technisch ist das alles kein Problem. In Südamerika werden über 70 Prozent aller wissenschaftlichen Artikel im Diamond-OA-Modus veröffentlicht. Sie erscheinen in Publikationen und Publikationsplattformen, die von allen Interessierten weltweit kostenlos gelesen werden können und bei denen für die Autoren keine Kosten anfallen. Die Berlin University Alliance hat gerade einen Diamond-OA-Verlag gegründet (Berlin Universities Publishing), der die Wissenschaftler der großen Berliner Universitäten hierbei unterstützt. Und der von der EU angestoßene COARA (Coalition for Advancing Research Assessment)-Prozess, in dem nicht nur die DFG, sondern auch viele deutsche Universitäten und Forschungseinrichtungen konkrete Maßnahmen zur Reform des akademischen Bewertungssystems erarbeiten, kann dabei wichtige Hilfestellung leisten.

*Der Wissenschaftsnarr dankt Björn Brems und Ursula Flitner herzlich für inspirierende Diskussionen und wertvolle Beiträge. Zitierte und weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>*



## Erlebnisse einer TA

# Gruppenforschung

Heute ist Gruppenforschung angesagt. Nein, es werden keine Gruppen erforscht oder beforscht. Es wird zusammen geforscht. Gemeinsam. Labor-Ringelpiez mit – und ohne – Anfassen. Diese Tatsache an sich ist schon Forschungsthema genug, möchte man meinen. Vor allem mit unseren dynamischen bis wilden Jungforscherinnen und -forschern. Für eine schicke Verhaltensstudie böte das mehr als genug Stoff. Nächstes Mal.

Der Plan war, uns an einem Laborplatz zu sammeln. Doch allein schon die Ansage „Bitte pünktlich!“ sorgt für höchste Aufregung: Von „Gilt das akademische Viertel?“ über „Hätte ich mich online anmelden müssen?“ und „Ob Google Maps den Weg findet?“ oder „Äh, wo ist mein Handy?“ bis hin zu „Nee, Kaffee geht nicht, hier ist Labor!“ wiehert es aus allen Ecken. Erst mein energisch gebelltes „Immer ruhig mit den jungen Pferdchen!“ sorgt für einen Moment der Ruhe.

Als sich dann endlich alle eingefunden haben, stelle ich die eine, die maximal böseste aller Fragen, die eine TA stellen kann: „Habt ihr das Versuchsprotokoll gelesen, verstanden und dabei?“ Schlagartig zerstreut sich die Gruppe erneut, und ich erahne in der Ferne nur noch gazellenartig davonspringende Jungforscherinnen und -forscher.

### Nachwuchs-Darth-Vaders

Selbstredend, dass die erfahrene TA diese Komplikationen in ihrer Zeitplanung berücksichtigt hat, wenngleich sie das natürlich niemals preisgeben würde. Nach wenigen Minuten sind also alle erneut versammelt, mit wirrer Mähne, rotem Kopf und schnaufend ob des ungeplanten Sprints. Fast kommt es mir vor, als habe ich lauter kleine Nachwuchs-Darth-Vaders vor mir.

Was mich irgendwie irritiert. Eigentlich müssten sie doch total fit sein. In jeder laborfreien Minute prollen sie rum, wie viele Box Jumps, Burpees, Squats und sonstige wilde sportliche Aktivitäten sie veranstalten. (Psst, unter uns: Eigentlich handelt es sich dabei um nichts anderes als das gute alte, schnöde Zirkeltraining mit Kniebeugen, Liegestützen, Kasten-sprünge und so weiter. Aber ich lasse die Begriffe natürlich in ihrem neudeutschen Supersport-Slang.) Und in diesem Zuge lassen sich die Super-Forscher-sportler und -sportlerinnen gleich noch über besonders gesunde Ernährung aus. Schlagwörter wie „personalisierte Proteinshakes, mega Vitaminbomben, ...“ machen den Jungbrunnen perfekt. Wie konnte ich selbst nur so alt werden?!

### Im Galopp zu den Pipetten

Okay, nun aber wieder zur Gruppenforschung. Die Damen und Herren konnten ihre Atmung stabilisieren und wedeln nun provokant mit ihren Protokollen herum. Also gut, lassen wir die Wildpferdchen aus dem Gatter und starten mit dem ersten Punkt des Experiments. Voller Elan galoppieren sie zu den Pipetten. In den ersten Minuten lässt sich ein Ansatz von Rudelbildung nicht leugnen – was die Bewegungsfreiheit beim Arbeiten doch massiv behindert. Aber auch das Gruppenkuscheln erledigt sich mit dem Fortschreiten des Experimentes.

Meine Aufgabe beschränkt sich in den nächsten Stunden darauf, die Herde im Blick zu behalten und bei Bedarf größere Schäden von Labor und Insassen abzuwenden. Ich würde meinen, das ist nicht der schlechteste Job. Und hey, vielleicht klappt ja sogar das Experiment. Der Wille ist jedenfalls da!

Ute Ipe

# N

## LABORJOURNAL Newsletter

Neuigkeiten  
Meinungen  
Lustige Zeichnungen  
E-Paper  
Stellenanzeigen

Sogar  
Clark Kent  
den  
Laborjournal-  
Newsletter

Der ist gar  
nicht so  
bad, man!



laborjournal.de

## KI & Co.

» Dank AlphaFold2 (AF2) und seiner Geschwister sind inzwischen knapp eine Milliarde Proteinstrukturen bekannt. Um aus diesem Datenschatz auch etwas zu lernen, baute die Forschungsgruppe um **Torsten Schwede** am **Biozentrum der Universität Basel** eine interaktive Plattform aus 53 Millionen AF2-Strukturmodellen auf ([uniprot3d.org/atlas](http://uniprot3d.org/atlas)) und demonstrierte die Möglichkeiten ihres **Protein Universe Atlas** direkt selbst (*Nature*. doi.org/gsqq29): Im Handstreich entdeckten die Baseler 290 neue Proteinfamilien sowie eine neue Art der Proteinfaltung – die  $\beta$ -Blume. Zweifellos ist dies erst der Anfang, das Proteinuniversum auszuleuchten.

» Laut WHO ist Darmkrebs die zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle. Präzisionsonkologie verspricht Abhilfe, wird aber dadurch ausgebremst, dass kolorektale Karzinome anhand operativ entnommener Gewebeprobe diagnostiziert werden müssen. Forschende der **Technischen Universität Dresden** um **Jakob N. Kather** zeigten, dass ein Transformer-Netzwerk **genetische Krebsmarker** wie instabile Mikrosatelliten und mutierte BRAF-, NRAS- und KRAS-Gene auch anhand von Biopsien mit einer für den Klinikalltag ausreichenden Sensitivität vorhersagen kann. Ein standardisiertes KI-Vorscreening würde ärztliches Personal entlasten (*Cancer Cell*. doi.org/kvzf).

» Um den Pigmenthaushalt von Pflanzen als Reaktion auf Umwelteinflüsse zu quantifizieren, müssen sie biopsiert werden, was langfristige Beobachtungen unterbindet. Die Arbeitsgruppe von **Kentaro Shimizu** vom **Institut für Evolutionsbiologie und Umweltwissenschaften der Universität Zürich** entwickelte deshalb das KI-Tool **Plant-Servation**, das hochauflösende Bildaufnahme-Hardware mit KI-gestützter Bildanalyse kombiniert. Als Fallstudie untersuchte das Team auf vier Millionen Fotografien, wie Arabidopsis-Arten ihren Anthocyan-Gehalt an die saisonalen Schwankungen von Temperatur, Licht und Niederschlag anpassen. Plant-Servation funktioniert also bei Wind und Wetter – solarbetrieben vielleicht sogar in entlegensten Gegenden (*Nat Commun*. doi.org/kzcp). -HM-

## Düsseldorf

### Y ohne blinde Flecken

Trotz Rekonstruktion des menschlichen Genoms im Jahr 2022 blieb die Sequenz des Y-Chromosoms größtenteils unbekannt. Seine Vielzahl an repetitiven Sequenzabschnitten verhinderte bisher eine komplette Assemblierung. Diesem Riesen-Puzzle aus 62 Millionen Basenpaaren widmete sich das Human Genome Structural Variation Consortium (HGSVC) hinter Erstautor und HGSVC-Co-Vorsitzendem **Peter Ebert**, dem Leiter der Core Unit Bioinformatik am Institut für Medizinische Biometrie und Bioinformatik der **Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**. Das internationale Forschungsteam setzte 43 Y-Chromo-

somen aus 21 menschlichen Populationen und 182.900 Jahren Evolutionsgeschichte zusammen (*Nature*. doi.org/kqn9). Zu ihrer Überraschung unterscheiden sich die heterochromatischen Sequenzabschnitte verschiedener Y-Chromosomen untereinander nicht nur erheblich in Bezug auf Größe, Struktur und Mutationsrate; der Anteil langer Inversionen in ihren euchromatischen Regionen ist auch höher als in anderen Chromosomen. Wahrscheinlich ist das Y-Chromosom für die Prognose vor allem von Krebserkrankungen somit relevanter als bislang vermutet.

-HM-

## Kiel

### Der Quallenflüsterer

Auch evolutionär ursprüngliche Tiere wie etwa die Fingernagel-große karibische Würfelqualle *Tripedalia cystophora* variieren ihr Verhalten. Aber: Probieren sie Dinge spontan aus oder lernen sie aus Erfahrungen – trotz ihrer einfach entwickelten Nervensysteme ohne zentralisierte Gehirne? **Jan Bielecki** vom Physiologischen Institut der **Christian-Albrechts-Universität zu Kiel** machte sich *T. cystophoras* komplexes Sehsystem aus 24 Punktaugen zunutze und trainierte die Nes-

seltiere darin, visuellen Hindernissen auszuweichen (*Curr Biol*. doi.org/kt9s). Schon nach wenigen Minuten vergrößerten die Quallen ihren Abstand zu Hindernissen um 50 Prozent und prallten nur noch halb so oft gegen diese. Als Lernzentren dienen den Nesseltieren ihre vier Rhopalien, am Rand der Quallenschirme befindliche Sinneszentren aus je sechs Punktaugen und etwa eintausend Nervenzellen. Schon hier werden die elektrischen Signale erzeugt, die die Bewegungen der Quallen steuern. Assoziatives Lernen kommt offensichtlich auch ohne die komplexen neuronalen Schaltkreise von Wirbeltieren, Arthropoden und Mollusken aus. Bielecki möchte die Fähigkeit von Würfelquallen zur Mustererkennung mit nur wenigen Nervenzellen nun in energieeffiziente elektronische Schaltkreise übersetzen.

-HM-



*Tripedalia cystophora*. Foto: J. Bielecki

## Zürich

### CRISPR/Cas-Chimären

In Knockout-Tieren ist ein bestimmtes Gen ausgeschaltet, um dessen Funktion phänotypisch zu untersuchen. Da Erbkrankheiten des Menschen aber oftmals polygenetische Ursachen haben, sind viele Tierexperimente nötig – je eines pro Genveränderung. Die Arbeitsgruppe von **Randall Platt** am **Departement für Biosysteme der ETH Zürich** übertrug eine CRISPR/Cas-basierte Einzelzell-Screening-Methode zum ersten Mal auf lebende Tiere, um mehrere Genveränderungen gleichzeitig in spezifische Organe einzuführen. Der Clou: Mosaikartig ist in jeder Zelle ein anderes Gen verändert (*Nature*. doi.org/kvvr). In ihrer Machbarkeitsstudie injizierten die Schweizer Bio-

technologien eine Mischung Adeno-assoziiierter Viren (AAV), die jeweils eine andere Cas9-Guide-RNA für eines von 29 murinen, neurospezifischen Genen enthielt, in den Blutkreislauf ausgewachsener Mäuse. Anhand von RNA-Profilen bewiesen die Schweizer, dass drei der 29 Gene für eine in den Tieren beobachtete Funktionsstörung von Gehirnzellen verantwortlich sind. Die Zahl gleichzeitig veränderbarer Gene lässt sich laut Forschungsgruppe auf mehrere Hundert pro Tierversuch erhöhen. Das AAV-Perturb-seq getaufte Verfahren ist zum Patent angemeldet. Auch ein Spin-off ist geplant.

-HM-





## Schöne Biologie Mehrfach unterschätzt

Genau genommen ist die Geschichte der Molekularbiologie auch eine Geschichte der unterschätzten Phänomene. Natürlich kann man nicht verlangen, dass man gleich mit den ersten Resultaten und Erkenntnissen die gesamte Tragweite eines frisch erschlossenen Feldes erfasst. In der Molekularbiologie waren es allerdings einige Felder, die sehr lange brach lagen, bis es auf ihnen endlich blühte. Auch weil der Forscherblick zunächst zu fest an anderem klebte.

Zum Beispiel die Epigenetik. Nachdem man die Natur der DNA verstanden hatte, stürzte man sich – verständlicherweise – auf das Studium der Implikationen, die dem Prinzip der Basensequenz innewohnen. Andere Phänomene, die an oder mit der DNA stattfanden, wie etwa DNA-Methylierung oder Wechselwirkung mit Histonen, wurden – obwohl erkannt – daher erstmal links liegen gelassen. Dass diese die Aktivität von Genen ohne jegliche Veränderung der Basenfolge – eben epigenetisch – mitsteuern, wurde erst lange nach der Euphorie um die reine DNA-Sequenz klar.

Oder die ganze Vielfalt der nicht-codierenden RNAs. Im Rahmen des genetischen Dogmas waren erstmal nur diejenigen DNA-Abschnitte interessant, die für Proteine codierten. RNA wurde daher zunächst nur als langweiliger Grundstoff für Vehikel und Werkzeuge angesehen, die bei der Produktion von Proteinen aus der DNA-Information mitspielen – eben mRNA, tRNA und rRNA. Und der große Rest der genomischen DNA wurde deshalb abschätzig als „Junk-DNA“ missachtet. Aus diesen zwei Gründen dauerte es vergleichsweise lange, bis die Schätze gehoben wurden, die sich in dem mutmaßlichen Genomschrott verbargen: Jede Menge nicht-codierende RNAs – mikroRNAs (miRNAs), lange nicht-codierende RNAs (lncRNAs) und andere mehr – haben dort ihre Ursprünge, wie man heute weiß. Und allesamt greifen sie gezielt in die Regulation bestimmter Gene ein, indem sie deren Expression posttranskriptionell steuern.

Ähnlich erging es der RNA-Interferenz. Dass kleine doppelsträngige RNAs die Produktion von Proteinen blockieren können, ging angesichts der allgemeinen Gering-schätzung der RNA lange allenfalls als kurioses Phänomen durch. Dass es sich dabei um einen universellen Mechanismus zum Stilllegen unerwünscht aktiver Gene handelt, wurde erst kurz vor der Jahrtausend-wende entschlüsselt.

Noch weitere Beispiele gibt es, doch wollen wir den Scheinwerfer zum Abschluss auf das Spleißen richten. Wegen der Exon-Intron-Struktur eukaryotischer Gene wurde der Prozess des Spleißens von Primärtranskripten in die fertigen mRNAs zwar relativ früh beschrieben. Dennoch wurde dessen wahre Tragweite lange nicht erkannt. Diese dämmerte erst, als klar wurde, dass viele Gene durch alternatives (!) Spleißen jeweils für mehrere Proteine codieren können. Was immerhin bedeutete, dass damit zumindest in höheren Organismen die Vielfalt des Proteoms die Anzahl der Gene im Genom deutlich übersteigt. Jedenfalls quantitativ. Qualitativ ging man erstmal davon aus, dass die alternativen Spleiß-Produkte ein und desselben Gens vor allem Protein-Isoformen mit nur leicht variierender Funktion darstellen.

Doch hiermit hat die Fachwelt die wahre Tragweite des Spleißens offenbar ein weiteres Mal unterschätzt. Gerade erst hat ein Team aus den USA und Kanada hunderte Paare alternativ gespleißter Isoformen im Rahmen einer Protein-Protein-Interaktionsstudie verglichen. Deren Kernergebnis: In den meisten Fällen überschritten sich die Interaktionsnetzwerke zweier Isoformen um weniger als fünfzig Prozent – was laut den Autoren dafür spricht, dass alternative Isoformen eher als eigenständige Proteine agieren statt nur geringfügig veränderte Varianten des jeweils anderen darzustellen (*Cell*. 164: 805-17). Offenbar scheint die Geschichte der unterschätzten Phänomene in der Molekularbiologie immer noch nicht ganz vorbei.

Ralf Neumann

## IMPRESSUM

### Laborjournal 30. Jahrgang | Heft 11/2023

gegründet 1994  
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354  
Einzelpreis: 3,90 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, Henrik Müller,  
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)  
Henrik Müller (-29 25 887)  
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

#### Titelbild:

Kai Herfort

#### Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirmagl, Rafael Florés,  
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,  
Ute Ipe, Angela Magin, Sigrid März,  
Andrea Pitzschke, Mario Rembold,  
Carolin Sage, Chris Schlag, Larissa Tetsch

#### Bankverbindung:

Volksbank Freiburg  
IBAN: DE24 6809 0000 0003 1903 15  
BIC: GENODE61FR1

# Von Mäusen und Muskeln

**BASEL:** Regelmäßiges Ausdauertraining macht Muskeln leistungsfähiger und robuster. Aber woran liegt das eigentlich? Die Suche nach den molekularen Mechanismen dieser Anpassung hat Überraschendes zutage befördert.



Foto: AG Handschin

Im Alter aktiv und unabhängig zu sein, wünscht sich wohl jeder. Aber was ist dafür grundsätzlich nötig, außer von Krebs, Herz-Kreislauf- und neurodegenerativen Erkrankungen verschont zu bleiben? „Gesunde Skelettmuskeln!“, ist Christoph Handschin vom Biozentrum der Universität Basel überzeugt. „Sarkopenie, der Muskelschwund im Alter, ist einer der wesentlichen Gründe dafür, dass gesunde Menschen in ihren Bewegungen unsicher werden, stürzen und auf Hilfe angewiesen sind.“ Der Zellbiologe muss es wissen, denn mit seinem Team erforscht der Professor für Pharmakologie die Plastizität des Skelettmuskels, also seine Anpassungsfähigkeit an verschiedene Bedingungen. „Wir wollen wissen, was im gesunden Skelettmuskel passiert, und das mit kranken Muskeln vergleichen“, fasst Handschin zusammen. Neben der Sarkopenie stehen deshalb auch Kachexie – krebsbedingter Muskelschwund – und genetisch bedingte Muskeldystrophien im Zentrum seines Interesses.

Zu den Besonderheiten des Skelettmuskels gehört, dass er sich willentlich bewegen und somit trainieren lässt. „Seine Hauptaufga-

be ist die Generierung von Kraft. Muskeln, die viel benutzt werden, verändern sich“, weiß der Schweizer und natürlich auch jeder sportlich Aktive: Untrainierte Muskeln ermüden schnell und leiden an Muskelkater. Regelmäßiges Training macht die Muskeln leistungsfähiger und ausdauernder. Das Team um Handschin nutzt diesen Umstand, um die Plastizität des Muskels zu untersuchen: „Je nachdem, ob wir Ausdauer- oder Krafttraining betrachten, kennen wir unterschiedliche Veränderungen.“ Auf Ausdauer trainierte Muskelfasern besitzen mehr Mitochondrien, betreiben vermehrt oxidativen Stoffwechsel und werden besser durchblutet. Krafttraining stimuliert dagegen die Muskelfasern, die schnell und kraftvoll kontrahieren können – der Muskel wird größer. „Über die molekularen Mechanismen dieser Anpassungen wusste man bislang aber nur wenig.“

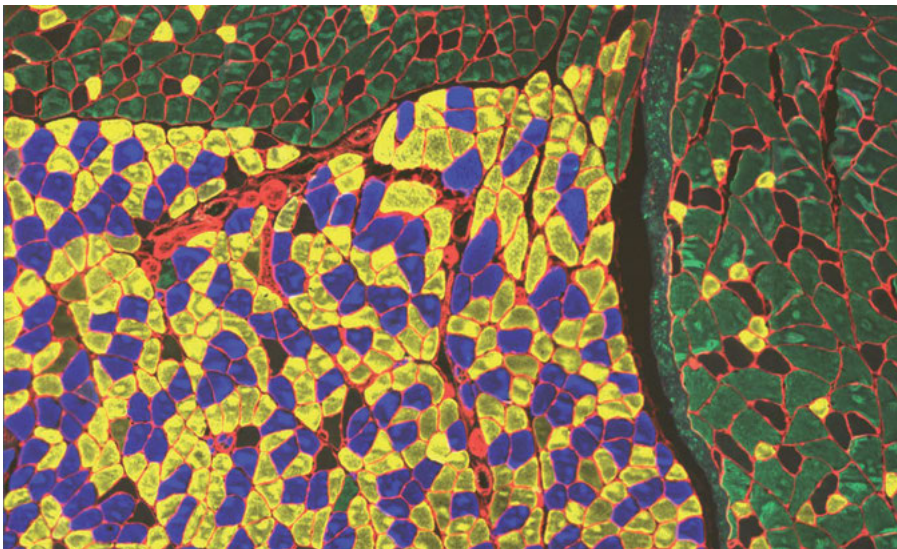
## Nur wenige Veränderungen

Dies ändert eine kürzlich veröffentlichte Studie der Baseler (*Nat. Metab.* doi.org/gsqds2), für die es ganz pragmatische Gründe gab.

Erstautorin Regula Furrer erklärt: „In Longitudinalstudien mit Mäusen suchten wir nach molekularen Markern, um Trainingsfortschritt zu messen, und mussten uns dafür systematisch anschauen, wie sich trainierte und untrainierte Muskeln in der Genexpression unterscheiden.“ Ihre Mäuse absolvierten dafür ein vierwöchiges Ausdauertraining auf dem Laufband. Bereits innerhalb dieses Zeitraums verbesserten sich ihre Ausdauer und Laufleistung deutlich. Letztere ist eine Kombination aus vielen Faktoren, beispielsweise einer verbesserten Sauerstoffaufnahme in Lunge und Herz, einer besseren Bereitstellung von Energiesubstraten und einem schnelleren Abtransport von Abbauprodukten. „Training löst in vielen Organen Veränderungen aus“, fasst Handschin zusammen. „Auch neuronal passiert viel. Die Ansteuerung des Muskels verbessert sich und die Bewegungen werden ökonomischer.“ Ein Vergleich des Proteoms zeigte ebenfalls, dass sich der trainierte Muskel wie erwartet veränderte.

Eine Transkriptomanalyse offenbarte hingegen kaum Veränderungen zwischen untrainiertem und trainiertem Muskel. „Das war die erste große Überraschung unserer Studie“, erinnert sich Handschin. „Trainierte Muskeln sehen anders aus und funktionieren anders. Wir hatten erwartet, dass sich diese massive Umstellung auch im Transkriptom widerspiegelt.“

Da im ersten Teil der Studie langfristige Muskelveränderungen im Vordergrund standen, hatten die Forschenden darauf geachtet, die Proben in ausreichendem Zeitabstand zur letzten Trainingseinheit zu nehmen. Im nächsten Anlauf untersuchten sie die Skelettmuskeln ihrer Mäuse stattdessen direkt im Anschluss ans Laufbandtraining. „Jetzt sahen wir deutliche Unterschiede im Transkriptom“, fasst Furrer zusammen. „Allerdings waren sie anders, als wir erwartet hatten.“ Handschin holt zur Erklärung etwas weiter aus: „Nach dem gängigen Modell gibt es starke Veränderungen der Genexpression nach dem ersten Training, die durch Gewöhnungseffekte nach jedem Training kleiner werden. Dieser Effekt soll dann die massiven morphologischen Anpassun-



Muskelfasern werden je nach ihrer Ausstattung mit Mitochondrien und den Enzymen des aeroben Stoffwechsels unterteilt in: langsam zuckender, oxidativer Typ 1 (blau), schnell zuckender, oxidativer Typ 2a (gelb) und schnell zuckender, glykolytischer Typ 2b (grün). Ausdauertraining wandelt Typ-2b-Fasern in Typ-2a-Fasern um.

Foto: AG Handschin

gen erklären.“ Doch die Daten der Zellbiologen spiegeln das nicht wider. Stattdessen fanden sie große qualitative Unterschiede in den Transkriptomen. Trainierte und untrainierte Muskeln zeigen also ganz unterschiedliche Expressionsmuster.

## Epigenetisches Priming

Eine Möglichkeit, wie sich Genexpressionsprofile ändern, sind epigenetische Modifikationen. Und tatsächlich konnte das Team um Handschin und Furrer zeigen, dass die beobachteten Unterschiede in der Genexpression teilweise auf veränderten DNA-Methylierungsmustern beruhen. „Aber erneut überraschte es uns, wie wenig Änderungen wir fanden“, so der Gruppenleiter. Vor allem erwiesen sich Transkriptionsregulatoren, die im trainierten Muskel nach dem Training aktiver waren, als epigenetisch verändert. „Daraus schlussfolgerten wir, dass trainierte Muskeln epigenetisch regelrecht geprimt, also darauf vorbereitet werden, anders auf Stimuli zu reagieren als untrainierte Muskeln“, fasst Handschin zusammen.

Eine besondere Rolle scheint der Koaktivator PGC-1 $\alpha$  einzunehmen, der an Transkriptionsfaktoren bindet und damit zur Koordination der Transkription beiträgt. Aktiv ist PGC-1 $\alpha$  in Organen mit hohem Energiebedarf, also Skelett- und Herzmuskeln, braunem Fett, der Leber, der Niere und dem Gehirn. Stimuli, die in einem Verbrauch von Energie resultieren, aktivieren den Regulator – also beispielsweise Fasten in der Leber, Kälte in braunem Fett und Kontraktion im Muskel. „Die Kernfunktion von PGC-1 $\alpha$  ist es, Mitochondrien effizienter zu machen und ihre Anzahl zu erhöhen. In jedem Organ hat er jedoch auch spezifische Funktionen“, so Handschin.

Für den Gruppenleiter ist PGC-1 $\alpha$  indes kein Unbekannter, hat er doch seine Postdoktorandenzeit bei dessen Entdecker Bruce Spiegelman an der Harvard Medical School absolviert. Schon länger arbeiteten die Baseler mit transgenen Mäusen, die PGC-1 $\alpha$  im Skelettmuskel überproduzieren. Da Letztere bereits ohne Training ausdauernder sind als Wildtyp-Mäuse, war klar, dass der Regulator eine Rolle für die Plastizität von Muskeln spielt. „Allerdings wird PGC-1 $\alpha$  nach einem Training nur kurzzeitig vermehrt transkribiert“, schränkt der Zellbiologe ein. „Für die akute Anpassung ist es sicher wichtig, aber wir fragten uns, ob das auch für die langfristige Anpassung gilt.“

Die Muskelforscher schalteten deshalb das entsprechende *PPARGC1A*-Gen im Skelettmuskel aus und wiederholten ihre Trainingsversuche und Transkriptomanalysen. Die genveränderten Mäusen zeigten eine deutlich schlechtere Laufleistung, und ihre Muskeln

keinen normalen Anpassungsprozess an das Ausdauertraining. „Das war der Beweis, dass auch ein transienter Faktor extrem wichtig für die chronische Anpassung sein kann“, interpretiert Furrer das Ergebnis.

Unerwartet war, dass die Knockout-Mäuse ihre Laufleistung trotz Einschränkung verbesserten. Nach vierwöchigem Training erreichten sie das Niveau der untrainierten Wildtyp-Mäuse. Handschin sieht das als Zeichen dafür, wie wichtig es evolutionär ist, dass sich Muskeln auch unter suboptimalen Bedingungen an Beanspruchung anpassen können. Seiner Meinung nach wurde bisher unterschätzt, wie komplex diese molekularen Mechanismen



Christoph Handschin (rechts), Regula Furrer (Mitte) und weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe am Biozentrum der Universität Basel.

Foto: AG Handschin

sind und wie viele Alternativen bei Bedarf einspringen können. Sowohl bei den Tieren mit vermehrter PGC-1 $\alpha$ -Produktion als auch bei den Knockout-Mäusen war das epigenetische Muster im Vergleich zum Wildtyp übrigens verändert. „Das zeigt uns, dass der Regulator irgendeine direkte oder indirekte Rolle dabei spielt, epigenetische Veränderungen auszulösen. Wie das funktioniert, möchten wir als Nächstes herausfinden.“

## Andere Zelltypen einbeziehen

Unterm Strich ist die Geschichte aber noch komplexer, denn Muskeln bestehen nicht nur aus Muskelzellen. Da sie Muskelhomogenate verwendeten, stammt laut Handschin sogar bis zur Hälfte aller Zellkerne in ihren Transkriptomanalysen nicht aus Muskelzellen. Zukünftig wollen die Baseler entschlüsseln, welche Zelltypen welchen Anteil der Veränderungen besteuern. „Was passiert mit verschiedenen Zellpopulationen, wenn wir trainieren, und wie interagieren diese Zellpopulationen miteinander?“ formuliert Handschin

ihre Fragestellung und vermutet, dass gerade das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen über die Trainingsanpassung entscheidet. Als wichtigste Interaktion erachtet der Forscher dabei die Kommunikation zwischen Muskeln und den sie ansteuernden Nervenzellen.

Leider sei das aber nicht ganz einfach zu untersuchen, weil der größte Teil der Motoneurone im Rückenmark liegt. „Durch eine integrierte Analyse von Rückenmark und Muskeln möchten wir herausfinden, wie sich beide gegenseitig beeinflussen“, erklärt der Gruppenleiter. „Interessanterweise verändern sich in transgenen Mäusen, in denen PGC-1 $\alpha$  nur im Muskel hochreguliert ist, auch die Moto-

neuronen. Es muss also irgendeine Art Rückkopplung geben.“ Außerdem wollen die Muskelforscher ihre publizierten Trainingsversuche mit betagten Mäusen wiederholen, um zu analysieren, wie Altern die Muskelreaktionen verändert.

Möglicherweise lassen sich ihre neuen Erkenntnisse aber auch schon kurzfristig für Sportler nutzen, etwa zur Entwicklung von Biomarkern für den Trainingsfortschritt. „Allerdings müssen wir dazu Marker finden, die im Blut nachweisbar sind“, räumt Handschin ein – eine regelmäßige Muskelbiopsie würde viele Sportler sicherlich abschrecken.

Gibt es vielleicht noch einen konkreten Trainingstipp, den der Muskelforscher erwähnen möchte? Die Antwort kommt prompt. „Wer Sport machen will, sollte sich etwas aussuchen, was Spaß macht. Sonst bleibt man nicht lange dabei.“ Gerade in fortgeschrittenem Alter sei Sport das beste Mittel, um Muskelschwund vorzubeugen und fit zu bleiben. „Studien haben gezeigt, dass man selbst im Alter noch Muskeln aufbauen kann“, so Handschin. Das ist doch mal eine gute Nachricht! Larissa Tetsch

# Altes Modellsystem in neuem Licht

PLÖN: Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie züchten Bakteriophagen heran, die nicht nur Bakterien bekämpfen, sondern auch deren Resistenzen überwinden können.

Phagen kennt jeder – spätestens aus der Genetikvorlesung, vielleicht sogar schon aus der Schule. Auch das Thema Phagentherapie als Alternative zu Antibiotika ist nicht unbedingt brandneu. Tatsächlich beschrieb Félix Hubert d’Hérelle Bakteriophagen bereits 1917 und verpasste ihnen ihren Namen – wörtlich übersetzt: „Bakterienfresser“. Phagen binden an die Zellwand von Bakterien, injizieren und replizieren ihr Genom, bauen neue Phagen zusammen und lysieren schließlich die Zelle. Was wie ein alter Hut klingt, lässt die Augen von Jordan Romeyer Dherbey vom Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön dennoch glänzen: „Phagen gehören zu den diversesten Organismen der Welt; wir finden eine unglaubliche Vielfalt in Größe, Form und Aktivitätsmechanismen.“

schwärmt: „Die Arbeit an Phagen ist sicher, sie sind leicht zu handhaben und evolvieren schnell. Teilweise hat man interessante Mutationen bereits innerhalb eines Tages.“ Und um genau diese Mutationen geht es den Wissenschaftlern.

„Eigentlich wollten wir uns evolutionsbiologische Ideen anschauen“, erzählt Bertels. „Aber dann haben wir gemerkt, dass noch niemand die Mechanismen der Resistenzbildung in Phi( $\phi$ )X174 genauer untersucht hat – obwohl das Modellsystem neunzig Jahre alt ist.“ Der Bakteriophage  $\phi$ X174 infiziert *Escherichia coli* und ist die einzige vom International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) offiziell anerkannte Spezies in der Virusgattung Sinsheimvirus. Seine Erbsubstanz war das erste DNA-basierte Genom, das 1977 von der

ihrerseits evolvieren, um ihre bisherigen Wirte weiter attackieren zu können. Natürlich, sagt Bertels, seien in der langen Zeit der Phagenforschung viele Arbeitsgruppen über Resistenzen gestolpert. Doch in bisherigen Experimenten zur Koevolution von Bakterien und Phagen liefen komplexe, nicht nachverfolgbare Mutationsprozesse ab. „Wir wollten sehen, welche Mutationen genau dafür verantwortlich sind, dass Phagen bestimmte Phänotypen infizieren“, umreißt Bertels das Ziel ihrer Studie.

## Erfolgsrezept Diversität

So designten er und Dherbey eine Experimentenreihe, in der sie Koevolution gezielt vermieden: Zunächst erzeugte Dherbey eine Reihe von *E.-coli*-C-Stämmen, die gegen



Das Autorenteam der neuesten Publikation der MPI-Arbeitsgruppe für Mikrobielle Molekulare Evolution (v.l.n.r.): Lavisha Parab, Frederic Bertels, Jordan Romeyer Dherbey und Jenna Gallie.

Foto: AG Bertels

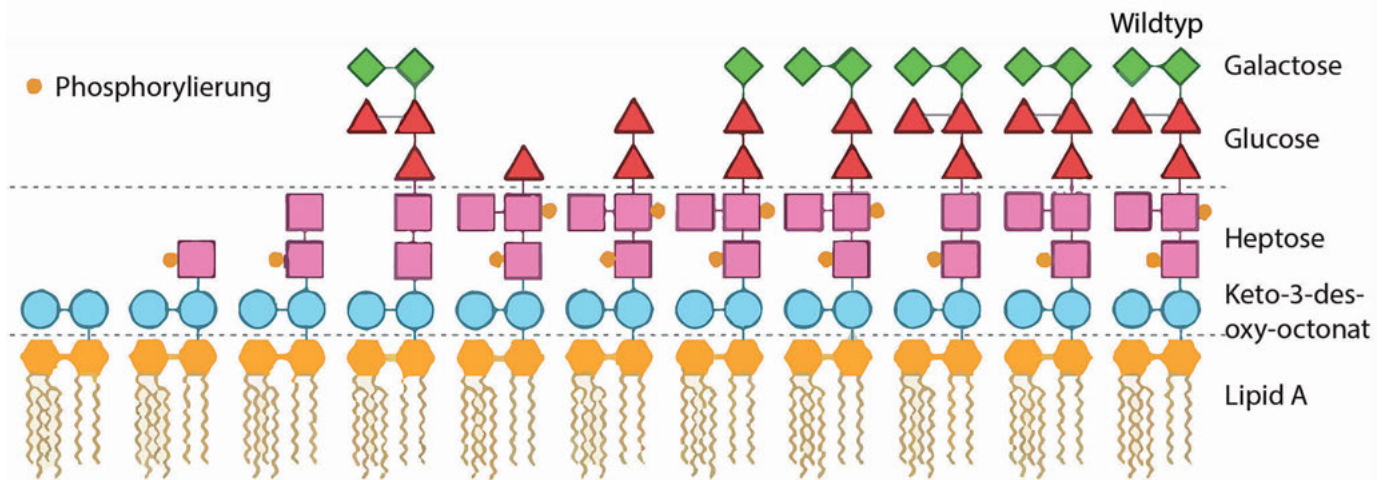
Diese Begeisterung teilt Dherbey mit seinem Chef Frederic Bertels. Bevor Bertels nach Plön kam, hatte er bei Roland Regös am Institut für Integrative Biologie der ETH Zürich virale Evolutionsmechanismen am Beispiel von HIV erforscht. „Ich fand Viren sehr interessant, wollte aber nicht weiter mit HIV arbeiten“, sagt Bertels. Als er ab 2017 seine eigene Forschungsgruppe „Microbial Molecular Evolution“ aufbaute, beabsichtigte er, die mit HIV verbundenen Risiken zu vermeiden. Bei Literaturrecherchen stieß Bertels auf Bakteriophagen und wusste sofort: Das war das Modell, nach dem er suchte. Sein früherer Doktorand und jetziger Postdoktorand Dherbey

Arbeitsgruppe um den Nobelpreisträger Frederick Sanger vollständig sequenziert wurde, und ebenfalls das erste Virusgenom, das 2003 durch das Team von Craig Venter vollständig *in vitro* aus synthetisierten Oligonukleotiden zusammengesetzt werden konnte. Auch begründete der Nobelpreisträger Arthur Kornberg 1967 anhand von Experimenten mit  $\phi$ X174 das Zeitalter der synthetischen Biologie.

## Red-Queen-Dynamik

Seit Jahrmillionen entwickeln Bakterien Resistenzen gegen Phagen wie  $\phi$ X174, um deren Angriffe zu überleben. Die Phagen

$\phi$ X174 resistent waren und unterschiedliche Wachstumsphänotypen aufwiesen. Der *E.-coli*-Stamm C ist einer der fünf *E.-coli*-Stämme C, K12, B, W und Crooks, die für Laborzwecke als sicher eingestuft werden. Dherbey nutzte dazu natürliche Replikationsfehler in den Bakterienkulturen und zog resistente Klone auf Phagen-durchsetzten Agarplatten heran. Als Nächstes kultivierte er Phagen in flüssigen Mischkulturen aus Wildtyp-*E.-coli* C und einem der resistenten Bakterienstämme. Der Wildtyp diente der Vermehrung der Phagen; die resistenten *E. coli* gaben  $\phi$ X174 den Anreiz zur Evolution. Dann immobilisierte der Biologe die resistenten Bakterien auf Soft Agar und



Je nachdem, in welchen Genen der Lipopolysaccharid (LPS)-Biosynthese Mutationen auftreten, können die LPS in der äußeren Zellmembran von *E. coli* ganz unterschiedlich trunziert sein. Phagen müssen sich dann jeweils etwas anderes einfallen lassen, um die Resistenz ihrer bakteriellen Wirte zu überwinden.  
 Illustr.: Nach Abb.2 in Mol. Biol. Evol. doi.org/gsfw8p

versetzte sie mit den neu evolvierten Bakteriophagen. Plaques auf den Platten zeigten an, dass die  $\phi$ X174-Phagen die Bakterien wieder infizieren konnten. Bei 21 von 31 *E. coli*-Stämmen funktionierte all das erstaunlich schnell; zehn Stämme erwiesen sich dagegen als hartnäckiger.

Dherbey hypothesierte: „Die Phagen benötigen mehr Mutationsschritte, um diese Stämme zu infizieren.“ Also erhöhte der Wahl-Plöner die Diversität seiner Bakteriophagen, indem er Pools unterschiedlicher Phagenisolate verwendete – in der Hoffnung, dass mehrere Phagen dieselbe Zelle infizieren und während der Genomreplikation untereinander rekombinieren würden. Auch beim Wirt erzeugte der damalige Doktorand höhere Diversität. Hier kombinierte er Wildtyp-*E. coli* mit einem der *E. coli*-Stämme, deren Resistenz schnell von  $\phi$ X174 überwunden worden war, beziehungsweise mit einem der hochresistenten Stämme. Viermal täglich passagierte er die Phagen auf frische Bakterienkulturen, abends extrahierte er sie und siehe da: Je höher die Diversität bei Bakterien und Phagen, desto weniger Passagen benötigten Letztere, um die Resistenz ihrer Wirte zu überwinden (*Mol. Biol. Evol.* doi.org/gsfw8p).

Minutiös kontrollierte Dherbey seine Ergebnisse. „Sobald Jordan einen Plaque in der Schale der resistenten Bakterien fand, haben wir das Experiment gestoppt und geschaut, welche Mutation für die Überwindung der Resistenz verantwortlich war“, erläutert Bertels. „So haben wir den Evolutionsprozess in winzig kleine Schritte unterteilt, die wir verstehen können.“

Die Wissenschaftler verglichen die Sequenzen der mutierten und Wildtyp-Stämme. Bei den Phagen, die die bakterielle Resistenz überwunden hatten, fanden sie zwei bis vier Mutationen pro Stamm in den Genen *F* und *H*. *F* codiert für ein Capsidprotein, *H* für ein Spike-Protein, das an der DNA-Injektion in den Wirt beteiligt ist. Von beiden war bereits bekannt,

dass  $\phi$ X174 sie braucht, um sich an neue Wirte anzupassen. Seitens der Bakterien war hingegen deren Lipopolysaccharid (LPS)-Struktur für die Resistenzbildung verantwortlich. Lipopolysaccharide als Bestandteile der äußeren Membran gramnegativer Bakterien spielen eine entscheidende Rolle bei der Bindung von Bakteriophagen an ihre Wirte. Ändert sich deren LPS-Struktur, verändern sich die Oberflächeneigenschaften der Bakterien. Entsprechend betrafen die Mutationen in den resistenten Klonen fast ausnahmslos Gene, die an der LPS-Synthese beteiligt sind.

### Werkzeug Phagen

Aufgrund der Mutationen in den LPS-Synthese-Genen hatten Bertels und Dherbey acht Phänotypen mit Resistenzen gegenüber bestimmten Phagen erwartet. Als sie jedoch die Infektionsspektren ihrer  $\phi$ X174-Stämme überprüften, zeigten Bakterienstämme mit unterschiedlichen Mutationen innerhalb desselben LPS-Synthese-Gens zum Teil erhebliche Differenzen in ihren Resistenzeigenschaften. „Wir können hier quasi die evolvierten Phagen verwenden, um zwischen verschiedenen Mutanten im LPS-Genotyp zu unterscheiden“, interpretiert Dherbey die Ergebnisse. Bertels sieht darin eine neuartige Verwendungsmöglichkeit: „Anhand des Infektionsprofils von Bakterienstämmen können deren LPS-Profile verglichen werden.“ Auf diese Art wären akkurate Aussagen über die Oberflächenstrukturen gramnegativer Bakterien möglich. Die Spezifität, mit der Phagen an ihre Zielstrukturen binden, könnte sich in ein Werkzeug fürs Labor verwandeln lassen – vergleichbar mit Antikörpern.

### Raus aus der Antibiotika-Krise

Natürlich haben die Plöner auch über Phagentherapie als Anwendung nachgedacht. Während zum Beispiel in Georgien und Polen

seit Langem Programme für diese Therapieform existieren, führt sie in westlichen Ländern bisher ein Schattendasein. Dherbey erklärt: „Es gibt momentan nicht viele Patienten, bei denen Phagentherapie angewendet wurde. Meist ist es ein letztes Mittel, wenn nichts anderes mehr hilft.“ Abgeschlossene klinische Studien zur Phagentherapie gibt es kaum, auch wenn ihre Anzahl im US-Studienregister seit 2016 ansteigt. In der Literaturdatenbank PubMed finden sich hauptsächlich Fallstudien, für die Cocktails frisch isolierter Phagen verwendet werden (*Cell* doi.org/gshk2f). Einzelheiten zu den Phagen sind oft unbekannt. „Phagentherapie könnte viel breiter angewendet werden“, meint Bertels, etwa bei persistenten Infektionen, die die Lebensqualität von Patienten über viele Jahre beeinträchtigen. „Aber für diese Art der Anwendung brauchen wir erstmal ein gut verstandenes Modellsystem.“

Das Gleiche gilt für die Bekämpfung antibiotikaresistenter Bakterien, die weltweit zum Problem werden. In Deutschland sind rund 54.500 Menschen pro Jahr betroffen, 2.400 von ihnen sterben (*Viruses* doi.org/k2mv). Phagentherapie könnte hier nicht nur direkt, sondern auch indirekt wirken, sagt Dherbey: „Mit Phagen kann man Bakterien wieder anfällig für Antibiotika machen, gegen die sie zuvor resistent waren.“ Das funktioniert etwa, wenn Phagen durch ihre Bindung die Funktion von Effluxpumpen in den bakteriellen Zellwänden stören, die Antibiotika aus der Zelle entfernen.

Natürlich werden Bakterien auch gegen therapeutisch eingesetzte Phagen Resistenzen entwickeln. Anders als Antibiotika bringen Phagen die Lösung für dieses Problem aber gleich mit: Sie können diese Resistenzen überwinden, indem sie evolvierten – und das sollten wir nutzen, findet Bertels: „Wir zeigen in unserem Paper, dass wir Phagen gezielt so züchten können, dass sie tatsächlich nützlich werden.“

Angela Magin



## Stichwort des Monats

# Quasispezies

Quasispezies sind Wolken im Sequenzraum miteinander verwandter genetischer Varianten von Lebewesen oder Viren. Sie entstehen infolge des Gleichgewichts zwischen fehleranfälliger Replikation, Rekombination und Mutation einerseits und dem auf sie wirkenden Selektionsdruck andererseits – letztendlich also aufgrund des evolutionären Wettbewerbs zwischen den Sequenzvarianten einer Spezies. Ändern sich Umweltbedingungen nicht, etabliert sich über kurz oder lang eine stationäre Verteilung von Mutanten unterschiedlicher Fitness, in der jede eine konstante Häufigkeit innerhalb der Quasispezies hat (*Curr Top Microbiol Immunol.* doi.org/bwfp7). Ändern sich die Umweltbedingungen, selektiert die Evolution nicht einzelne Individuen einer Art, sondern deren Quasispezies.

Der Vorteil: Liegt die Genominformation als Mischung von Fehlerkopien vor, kann sich beispielsweise ein RNA-Virus mit höherer Wahrscheinlichkeit an einen neuen Wirtsorganismus, dessen Immunsystem und sonstige Infektionshindernisse anpassen. Fluchtmutationen durchbrechen dann Resistenzen, verursachen neue Symptome oder evolvieren gar in eine neue Spezies. Der Nachteil: Die meisten Fehlerkopien enthalten schädliche Mutationen, die die virale Fitness schmälern. Sie werden negativ selektiert und wurden somit umsonst synthetisiert.

### Fehlerraten

Alles Wichtige ist damit eigentlich gesagt. Dennoch lohnt sich ein Blick auf die Details – gerade im zu erwartenden Vorfeld der nächsten Virus-Pandemie. So ergibt es für eine Spezies wenig Sinn, ihr Genom so stabil wie möglich zu halten. Im Gegenteil: Gerade RNA-Viren instrumentalisieren hohe Fehlerraten. Ihre RNA-Polymerasen verfügen über keine Exonuklease-Funktion zur Fehlerkorrektur und treiben so die genetische Diversifizierung ihrer Genome hin zu komplexen Mutantenspektren an. Mit Mutationsraten von  $10^{-4}$  Substitutionen pro Genom und Replikationszyklus übertreffen RNA-Viren alle anderen Spe-

zies um mehrere Größenordnungen. Tierische Genome in somatischen Zellen mutieren beispielsweise mit einer Rate von  $10^{-8}$  bis  $10^{-9}$  Substitutionen pro Generation. Die Mutationsraten von Pflanzen liegen üblicherweise zwischen  $10^{-7}$  bis  $10^{-9}$  pro Generation. Selbst DNA-Viren verändern ihr Erbgut nur mit  $10^{-5}$  bis  $10^{-8}$  Substitutionen pro Genom und Replikationszyklus.

Offensichtlich korrelieren Genomgröße und Mutationsrate also invers. Doch weitere Parameter spielen eine Rolle. So drückt beispielsweise die Populationsgröße einer Spezies dessen Mutationsrate (*Nature.* doi.org/grvq9b). Ebenso gehen längere Generationszeiten mit niedrigeren Mutationsraten einher. Jedoch variiert die Mutationsrate einer Spezies auch abhängig vom betrachteten Gewebe und Lebensalter (*Trends Genet.* doi.org/ccn4wc).

### Fehlergrenzen

Fest steht indes: Mutationen machen Quasispezies nicht nur anpassungsfähiger, sondern bringen auch Risiken mit sich. Je reicher beispielsweise ein RNA-Virus an Mutationen ist, umso weniger infektiös ist es im Durchschnitt und umso wahrscheinlicher stirbt es aus. Um zu überleben, müssen Viren ihre Mutationsraten deshalb zwischen Anpassungsfähigkeit und Fitnessverlusten ausbalancieren. Das definiert eine maximale Fehlergrenze, über der die genetische Information einer Quasispezies verloren geht (*Vaccines.* doi.org/kwt4).

Immunsysteme nutzen diese Fehlerschwellenbeziehung zur Abwehr von Krankheitserregern aus. So können beispielsweise wirtseigene Enzymfamilien wie die Apolipoprotein-B-mRNA-editierenden katalytischen Polypeptide (APOBEC) und die RNA-spezifischen Adenosin-Deaminasen (ADAR) letale Hypermutationen in Influenza-, Masern- und Rifttalfeber-Viren induzieren.

Auch künstlich lässt sich die Fehlerrate während der viralen Replikation mithilfe mutagener Medikamente erhöhen. Bei Arena-, Picorna-, Retro- und Rhabdoviren kann bereits eine zwei- bis dreifache Erhöhung der Muta-

tionsrate in einer Fehlerkatastrophe enden.

Im Gegensatz zu anderen RNA-Viren verfügen Coronaviren unterdessen über eine 3'-5'-Exonuklease-Aktivität (ExoN) in ihren NSP14-Proteinen, die ihre Mutationsraten um das 15- bis 20-Fache verringern (*RNA Biol.* doi.org/fpwchv). Nur dank ihr können sie ihre mit bis zu 32 Kilobasen verhältnismäßig großen RNA-Genome funktionstüchtig halten. ExoN-Knockout-Mutanten von MERS-CoV und SARS-CoV-2 können nicht länger replizieren (*J Virol.* doi.org/gkdg9z).

### Fehlernutzen

Entsprechend lässt sich die Fehlerschwellenbeziehung auch für die Wirkstoffentwicklung gegen SARS-CoV-2 ausnutzen. So treibt das Cytidin-Derivat Molnupiravir die Fehlergenauigkeit der RNA-abhängigen RNA-Polymerase von SARS-CoV-2 in Richtung Fehlerkatastrophe. Das  $\beta$ -d-N4-Hydroxycytidin-Triphosphat konkurriert mit Cytidin-Triphosphat darum, in die Viren-RNA eingebaut zu werden. Einmal integriert, dient es in der nächsten Replikationsrunde als Vorlage und bildet aufgrund seiner Tautomer-Eigenschaften Basenpaare nicht nur mit Guanosen, sondern auch mit Adenosin. Diese Fehlpaarungen verursachen Transitionen von Guanosen zu Adenosin und Cytidin zu Uracil (*Viruses.* doi.org/grs4s2).

Da Molnupiravir nur Übergangsmutationen induziert und so vermutlich eine Fehlerkatastrophe auslöst, fällt es SARS-CoV-2 schwer, gegen das Medikament anzukommen. Tatsächlich sind – im Gegensatz zu anderen Nukleotid-Analoga wie Remdesivir und Protease-Inhibitoren wie Nirmatrelvir – bisher keine Resistenz-vermittelnden Mutationen im SARS-CoV-2-Genom bekannt. Während das Virostatikum in Großbritannien und den USA seit Herbst 2021 zugelassen ist, sprach sich die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Februar 2023 mangels eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch gegen eine Zulassung aus.

Henrik Müller



*Kennen Sie ihn?*

## Der Genauerschauer

*Ein Medizinstudent beschreibt mit einfachen Mitteln menschliche Gehirne. Und einmal mehr wird deutlich, dass man als Wissenschaftler nicht immer nur rein rational vorgehen kann. Manchmal kommt es eher auf intuitive Überzeugung an.*

Von unserem Gesuchten, nennen wir ihn mal „den Italiener“, gibt es kein Bildnis. Überhaupt gibt es viele weiße Flecken und schwarze Löcher in seinem Lebenslauf. Geboren wurde er Mitte des 18. Jahrhunderts in einem Dorf in der Emilia-Romagna. Obwohl seine Eltern sehr arm waren, schaffte es der Italiener, ein Medizinstudium an einer der ältesten Universitäten der Welt ganz in seiner Nähe zu absolvieren. Wie er es finanzierte, ist unklar. Und selbst Wikipedia listet ihn nicht als bekannten Studenten dieser Alma mater auf – was wohl daran liegt, dass er seiner Universität wie auch der Stadt bis heute ein großer Unbekannter ist.

Unser Italiener nahm sein Studium genau zur richtigen Zeit auf, denn nach dem Niedergang der Farnese-Familie nahmen die Bourbonen das Zepter an dieser altherwürdigen Universität in die Hand. Umgehend gründeten sie unter anderem ein Physikinstitut, bauten ein Anatomisches Theater und eröffneten eine Fakultät für Veterinärmedizin. Ziemlich modern für die damalige Zeit.

Noch während seines Medizinstudiums begann der Italiener mit Untersuchungen über das menschliche Gehirn. Doch wie untersucht man einen fragilen Wackelpudding, wenn es weder Fixantien noch Mikrotome gibt? Unser Italiener schaute sich die Oberfläche sorgfältig an, fror den Wackelpudding kurzerhand ein und konnte ihn dann zumindest sauber zerschneiden. Alle auf diese Art gemachten Beobachtungen veröffentlichte der Italiener sechs Jahre nach seinem Abschluss in Medizin in einem 1782 auf Latein geschriebenen Buch mit knapp hundert Seiten. Gedruckt wurde es vom „Fürsten der Typographie“ und „Drucker der Könige“ Giambattista Bodoni, der das Druckhandwerk seiner Zeit in ganz Europa beeinflusste und zum

einflussreichen Freund und Fürsprecher unseres Hirnforschers wurde.

In dem Buch selbst beschreibt unser Gesuchter unter anderem die Hirnhäute (Meningen), die Form und Inhaltsstrukturen der Hohlräume des Gehirns (Ventrikel) sowie die Gehirnveränderungen bei einigen Krankheiten. Die entscheidende Entdeckung findet sich allerdings erst in Kapitel 46 auf den Seiten 72 bis 75. Bekannt war damals schon, dass wir beim Gehirn graue Substanz außen und weiße Substanz innen unterscheiden können. Der Gesuchte entdeckte jedoch in einigen seiner Hirnschnitte eine weitere Substanz, die er schlichtweg die „dritte Substanz“ nannte – und die heute die meisten Medizinstudentinnen und -studenten unter seinem Namen kennen. Sehr präzise beschrieb er auch inklusive Abbildungen, wo diese „dritte Substanz“ am deutlichsten zu erkennen ist.



Laut einer Fußnote in seinem Buch sah er die Substanz erstmals am 2. Februar 1776, also kurz vor seiner *Laurea in Medicina* gegen Ende seines Studentendaseins. Die gleiche Beobachtung publizierte vier Jahre nach Erscheinen des Buchs ein bekannter französischer Anatom. Ein österreichischer Kollege war es schließlich, der herausstellte, dass unser Gesuchter zweifelsfrei der Erstbeschreiber war – und daher folgerichtig vorschlug, die „dritte Substanz“ nach dem Italiener zu benennen.

Mit dessen klarer Beschreibung der „dritten Substanz“ begann die Charakterisierung von regionalen Unterschieden in unserer Hirnrinde – der Cytoarchitektur –, die 1909 von Korbinian Brodmann am späteren Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung sowie in der Neuzeit von Karl Zilles am Forschungszentrum Jülich maßgeblich fortgesetzt wurde.

Obwohl erst mehr als hundert Jahre nach der Entdeckung des Italieners klar wurde, dass graue und weiße Substanz zusammengehören und die Zellkörper von Neuronen (grau) und deren Fortsätze (weiß) darstellen, war er schon damals davon überzeugt, dass das Gehirn unsere Bewegungen steuert sowie unsere Wahrnehmung und das Denken ermöglicht, ohne es genauer erklären zu können. Damit

erinnert er ein wenig an Friedrich Miescher, der in Tübingen die „Nucleinstoffe“ entdeckte und sicher war, dass sie eine sehr wichtige Funktion in unseren Zellen haben – ohne jedoch sagen zu können, welche das sein sollte.

Als vielversprechender Anatom brauchte unser Gesuchter damals dringend Forschungsgelder. Dazu bat er den Herzog, ihm ein Stipendium von 100 Lire pro Monat zu zahlen. Er erklärte ihm auch gleich, wie er das bewerkstelligen könne, ohne das Gesamtbudget erhöhen zu müssen. Ein älterer Professor mit einem Gehalt von 500 Lire würde bald in den Ruhestand gehen und durch einen Jüngeren ersetzt werden. Dem müsste er einfach nur 400 Lire zahlen. Bekannt ist jedenfalls, dass er das Stipendium bekam ...

Obwohl er also über Mittel verfügte und auch als Mediziner praktizierte, starb er so arm, wie es sein Vater gewesen war. Dies lag wohl primär an dessen Spielsucht, die offenbar auch für eine längere Inhaftierung des Italieners verantwortlich war und von der wir einige Details aus Briefen an seinen Freund Bodoni wissen. Den genauen Grund für die Haft erwähnten die beiden darin allerdings nicht.

Der Italiener starb schließlich im Alter von nur 45 Jahren – an einer Krankheit, deren Art ebenfalls nicht bekannt ist.

Wie heißt er?

*Jörg Klug*

### Na, wer ist's?

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

In LJ 9/2023 suchten wir **Percy Lavon Julien**. Gewonnen haben **Christina Westphal** (Panketal) und **Detlef Doennecke** (Göttingen).

### Auflösung aus LJ 10/2023:

„Die Mehrfach-Erste“ ist **Ida Henrietta Hyde**, die an mehreren Institutionen als erste Frau überhaupt forschte sowie erstmals eine einzelne Zelle mit einer Mikroelektrode elektrisch stimulierte.



Foto: GIANtMicrobes

## Publikationsanalyse 2012 – 2021: Immunologie

# Zwischen abwehrbereit und tolerant

*Die Immunologie als eigenständige Disziplin festzunageln, ohne sich in anderen „Genres“ zu verzetteln, ist eine Gratwanderung. Daher zählten diesmal vor allem die Beiträge in den einschlägigen Fachblättern.*

Jedes Lebewesen muss sich von seiner Umwelt abgrenzen. Zugleich ist jedes Lebewesen darauf angewiesen, mit der Umwelt zu interagieren, einen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten und somit Dinge aufzunehmen und wieder auszuscheiden. Also gilt es, die Grenzen zur Außenwelt ausgewogen abzusichern, unerwünschte Eindringlinge aber konsequent zu bekämpfen. Selbst die einfachsten Organismen haben Mechanismen zur Pathogenabwehr – denken wir etwa an das CRISPR-Cas-System, das die Bakterien ursprünglich nicht für die Molekularbiologie entwickelt hatten.

Andererseits: Es gibt auch nützliche Mitbewohner, sogar lebensnotwendige – zum Beispiel im menschlichen Darm. Auch Insekten oder Süßwasserpolypen gehen Lebensgemeinschaften mit Mikroorganismen ein. Abwehren, was schädlich ist, harmlose Untermieter tolerieren und Nützlinge willkommen heißen – für diese Abwägungen brauchen Lebewesen ein Immunsystem. Auch wenn wir bei „Immunsystem“ an höher entwickelte

Wirbeltiere denken und dort zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem sowie zwischen zellulärer und humoraler Immunantwort unterscheiden – Homologe zu immunrelevanten Molekülen wie den Toll-like-Rezeptoren finden wir sogar bei *Drosophila* und anderen Wirbellosen.

### Chauvinistischer Blick

Zugegeben, wir gehen im Folgenden nun ziemlich chauvinistisch vor, wenn wir die Immunologie auf die vor allem medizinisch ausgerichtete Forschung an Mensch und Maus reduzieren. Doch die in *Web of Science* als immunologisch ausgewiesenen Fachzeitschriften haben nun mal alle diesen medizinischen oder humanen Fokus.

Allerdings müssen wir uns selbst mit dieser klaren Einschränkung schon sehr in Acht nehmen, thematisch nicht zu weit auszuschweifen. Denn früher oder später kommt man bei kaum einer medizinischen Disziplin am

Immunsystem vorbei. Gastroenterologen stoßen auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Neuroforscher haben es mit Multipler Sklerose zu tun, Anästhesisten publizieren regelmäßig zur Sepsis, und für Rheumatologen ist die Immunologie ohnehin ihr täglich Brot.

Eine Publikationsanalyse speziell zur Immunologie soll nun aber nicht bloß all jene Forschenden in einem Topf verrühren, die wir ohnehin schon in eigenen Vergleichen unter die Lupe nehmen. Für die Liste der meistzitierten „Köpfe“ interessierte uns daher in allererster Linie der Output an Artikeln in immunologischen Journalen. Hier sollte die absolute Anzahl eine deutliche Sprache sprechen und auch ein großer Anteil der Forschungsaktivität einfließen. Wer laut *Web of Science* unter den ersten drei oder vier favorisierten Forschungsthemen andere Kategorien gelistet hat, passt wahrscheinlich auch besser in eine andere Disziplin.

In einigen Fällen haben wir sogar trotz hoher Beteiligung in Sachen Immunologie



## Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

eine Grenze gezogen. Das gilt insbesondere für die Virologen. Christian Drosten oder Martin Beer wären klare Kandidaten für die „Köpfe“-Tabelle, aber die Virologie ist ein sehr gut abgrenzbares Genre. Es gab nur wenige Ausnahmen, vor allem bei den HIV-Forschern.

Aus dieser Subgruppe schaffte es beispielsweise Gerd Fätkenheuer von der Uniklinik Köln unter die Top 30 – er belegt den 19. Platz. Mehr als die Hälfte seiner Zitierungen erzielte er durch zwei Arbeiten zu antiviralen Behandlungen: Fast 4.400-mal fand ein Artikel über Remdesivir gegen SARS-CoV-2 Erwähnung (*New Engl. J. Med.* 383(19): 1813-26), rund 1.900 Zitierungen erbrachte ein Paper zur antiviralen HIV-Therapie in der frühen symptomfreien Phase der Infektion (*New Engl. J. Med.* 373(9): 795-807). Andere Arbeiten drehen sich um Antikörper in HIV-Patienten oder Oberflächenproteine der T-Zellen.

### Schwierige Schnittmengen

Auch wenn sich Fätkenheuer demnach zweifelsohne für Viren interessiert, so ist die „Virologie“ trotzdem nicht die Hauptkategorie seiner Publikationen im *Web of Science*. Sie folgt erst auf Platz 3 nach „Infektionskrankheiten“ und eben „Immunologie“. Die allermeisten derer hingegen, die überwiegend in virologischen Zeitschriften veröffentlichen, werden sich auch ihrem eigenen Berufsverständnis nach klar als Virologen positionieren. Für Forscherinnen und Forscher, die auf diese Weise deutlich in der Virologie verortet sind, gibt es übrigens schon mit der nächsten Publikationsanalyse ein eigenes Ranking.

Ebenfalls außen vor gelassen haben wir die Epidemiologen. Jene Kandidaten in der engeren Auswahl waren vor allem an Metaanalysen beteiligt, und sie sind grundsätzlich weniger an den eigentlichen zellulären und molekularen Mechanismen des Immunsystems interessiert.

Umgekehrt aber: Forschende aus den Neurowissenschaften, denen wir eine Neugier für Immunologie anhand der Anzahl ihrer Veröffentlichungen in entsprechenden Journalen unterstellen durften, haben wir sehr wohl in die „Köpfe“-Liste aufgenommen. Aus dieser Riege liegt der Neuropathologe Marco Prinz vom Uniklinikum Freiburg ganz vorn und belegt sogar Platz 3 des Siebertreppchens. Mikroglia, Makrophagen oder das Wechselspiel zwischen Mikrobiom und zentralem Nervensystem sind Beispiele aus seinen Forschungsarbeiten. Noch ein Beispiel: Der Neuroimmunologe Hans Lassmann (18.) von der medizinischen Universität Wien war im Analysezeitraum unter anderem Pathomechanismen der Multiplen Sklerose oder Autoantikörpern bei Enzephalitis auf der Spur.

Auch bei einigen Rheumatologen sticht die Menge an Publikationen in explizit immunologischen Journalen hervor. Im Fall von Eicke Latz, tätig am Rheumaforschungszentrum Berlin, waren 48 Artikel als „immunologisch“ kategorisiert. Daher ist er mit dabei und belegt mit fast 17.000 Zitierungen den 8. Platz. Auch Georg Schett von der Uniklinik Erlangen ist an einem nominell rheumatologisch ausgerichteten Institut tätig und kann 58 Paper in Immunologie-Journalen vorweisen. Insgesamt war er im Analysezeitraum an 435 Artikeln beteiligt, die zusammen mehr als 24.000-mal zitiert wurden. Damit belegt er den zweiten Platz.

Weitere Schnittmengen gibt es zwischen Onkologie und Immunologie. Beispielsweise sind Erkrankungen des blutbildenden Systems Sache der Hämatologen, und die publizieren mitunter reichlich in immunologischen Journalen. Ein Thema dabei ist die Graft-versus-Host-Erkrankung nach Stammzelltransplantationen. Bei dieser lebensrettenden Therapie landet, wenn man so will, das Immunsystem eines Spenders in einem vollkommen anderen Körper – und das kann zu Abwehrreaktionen führen. Auch die Krankheitsbilder für sich genommen betreffen Funktionen des Immunsystems, wenn es etwa um Leukämien oder Lymphome geht. Zwar wollten wir die „Köpfe“-Tabelle nicht allzu sehr mit „typischen“ Krebsforschern verwässern, aber auch hier fanden wir einige Namen, die mit immunnahen Forschungsartikeln verknüpft waren. Sie machen rund ein Viertel der „Köpfe“-Liste aus, angeführt von Hermann Einsele (4.) von der Uniklinik Würzburg.

Mit über 36.000 Artikeln souverän auf Platz 1 landete Mihai Netea, der am Life & Medical Sciences Institute (LIMES) in Bonn die Abteilung Immunologie und Metabolismus leitet. Er war im Analysezeitraum an 515 Artikeln beteiligt – was bedeutet, dass er im Schnitt ein Paper pro Woche mitverfasst hat. 153 dieser Arbeiten erschienen in immunologischen Fachblättern.

Die Tabellen mit den meistzitierten immunologischen Artikeln und Reviews haben wir rein thematisch ausgewählt: Berücksichtigt wurde nur, was auch wirklich einen immunologischen Mechanismus thematisiert. Das können dann auch Interventionen gegen Tumorerkrankungen sein, bei denen man das Immunsystem als therapeutisches Werkzeug einsetzt.

Entsprechend finden sich etwa Arbeiten zu Checkpoint-Blockaden auf den Plätzen 6, 7 und 9 in der Artikel-Tabelle.

Zugleich sehen wir eine deutliche Entkopplung zwischen den Namen auf der „Köpfe“-Liste und den Autoren der meistzitierten Paper. Denn nicht jeder Forscher, der als Mitautor auf einem Paper über Makrophagen oder T-Zellen steht, ist hauptberuflicher Immunologe – und wenn, dann müsste er im deutschsprachigen Raum tätig sein, um hier Berücksichtigung zu finden. Gleichsam sammeln Immunologen ihre Zitate auch umgekehrt durch Beiträge, die im Einzelfall nicht in unsere Artikel-Auswahl passten. Die wenigen Ausnahmen sind Peter Bader (25.) von der Uniklinik Frankfurt, der den am dritthäufigsten zitierten Artikel zur lymphatischen Leukämie mitverfasst hat, oder der bereits erwähnte Marco Prinz als Senior-Autor des neuroimmunologischen Artikels auf Platz 10.

### Und die Frauen?

Übrigens, die meistzitierte Frau aus den Reihen der Immunologen heißt Margitta Worm (20.) und erforscht allergischen Schnupfen, Asthma und atopische Dermatitis an der Berliner Charité – Universitätsmedizin. Eigentlich sollte das Geschlecht keine Kategorie sein bei der Bewertung wissenschaftlicher Leistung, aber auch dieses Mal fällt wieder aufs Neue – und fast schon in „guter“ alter Tradition – der große Männeranteil im Ranking ins Auge: Worm ist eine von nur drei Frauen unter den dreißig meistzitierten „Köpfen“. Im letzten Immunologie-Durchlauf von 2017 lag noch Melanie Greter bei den Damen vorn, die diesmal die oberen 30 knapp verfehlte. Immerhin aber gab es damals nur zwei Immunologinnen auf den vorderen dreißig Plätzen. Der weibliche Anteil ist also um 50 Prozent gestiegen.

Abschließend wie immer noch der Blick auf die regionalen Hotspots. Fünf der meistzitierten „Köpfe“ forschten im Analysezeitraum in Berlin, hier ist vor allem die Charité als wichtigste Wirkstätte zu nennen. Viermal sehen wir Bonn in der Tabelle, gefolgt von drei Erwähnungen für Freiburg im Breisgau. Wien ist mit zwei Vertretern als einziger Standort aus Österreich mit dabei, während sich die vier „Köpfe“ aus der Schweiz auf Basel, Bern, Davos und Zürich verteilen.

Mario Rembold

Sämtliche Publikationsvergleiche aller biomedizinischen Disziplinen aus über 20 Jahren *Laborjournal* via [www.laborjournal.de/ranking](http://www.laborjournal.de/ranking)

# Immunologie

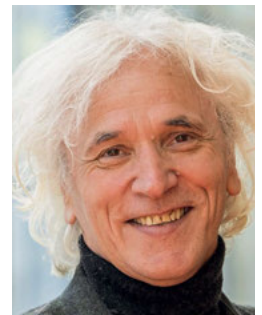
## Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

1. Liddelw, SA;...; Schirmer, L;...; Barres, B  
Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia.  
*NATURE* 541(7638): 481-7 (26 JAN 2017) **3.766**
2. Jostins, L;...; [+105 Ko-Autoren, darunter 11 aus D]  
Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease.  
*NATURE* 491(7422): 119-24 (1 NOV 2012) **3.249**
3. Maude, SL;...; Bader, P;...; Peters, C;...; Grupp, SA  
Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia.  
*NEW ENGL J MED* 378(5): 439-48 (1 FEB 2018) **2.901**
4. Arpaia, N;...; Pfeffer, K;...; Rudensky, AY  
Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *NATURE* 504(7480): 451-5 (19 DEC 2013) **2.756**
5. Bindea, G;...; Waldner, M; Obenauf, AC;...; Becker, C;...; Speicher, MR; Trajanoski, Z; Galon, J  
Spatiotemporal Dynamics of Intratumoral Immune Cells Reveal the Immune Landscape in Human Cancer.  
*IMMUNITY* 39(4): 782-95 (17 OCT 2013) **2.295**
6. Charoentong, P; Finotello, F; Angelova, M; Mayer, C; Efremova, M; Rieder, D; Hackl, H; Trajanoski, Z  
Pan-cancer Immunogenomic Analyses Reveal Genotype-Immunophenotype Relationships and Predictors of Response to Checkpoint Blockade.  
*CELL REP* 18(1): 248-62 (3 JAN 2017) **2.223**
7. McGranahan, N;...; Schilling, B; Schadendorf, D;...; Swanton, C  
Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade.  
*SCIENCE* 351(6280): 1463-9 (25 MAR 2016) **2.016**
8. Schuster, SJ;...; Borchmann, P;...; Jäger, U;...; Mielke, S;...; Pantano, S;...; Anak, Ö;...; Maziarz, RT  
Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.  
*NEW ENGL J MED* 380(1): 45-56 (3 JAN 2019) **2.010**
9. Van Allen, EM;...; [+ 21 Ko-Autoren, darunter 14 aus CH, D]  
Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma.  
*SCIENCE* 350(6257): 207-11 (9 OCT 2015) **1.832**
10. Erny, D;...; Prinz, M [unter den Ko-Autoren 14 weitere aus CH, D]  
Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *NAT NEUROSCI* 18(7): 965-77 (JUL 2015) **1.809**



Mihai Netea, Bonn / Nimwegen (li., 1.),  
Georg Schett, Erlangen (re., 2.)



Cezmi Akdis, Davos (li., 5.),  
Josef Penninger, Braunschweig (re., 7)

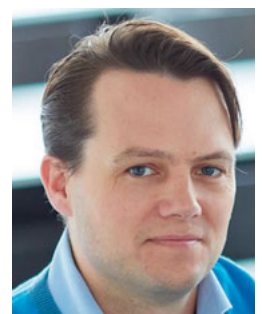


Nicolaus Kröger, Hamburg (li., 11.),  
Gerhard Ehninger, Dresden (re., 14.)

## Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

1. Murray, PJ;...; Goerdt, S;...; Schultze, JL;...; Wynn, TA  
Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines.  
*IMMUNITY* 41(1): 14-20 (17 JUL 2014) **3.768**
2. Klionsky, DJ;...; [+ 2.459 Ko-Autoren, auch aus A, CH, D]  
Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *AUTOPHAGY* 12(1): 1-222 (2016) **3.669**
3. Heneka, MT;...; Jacobs, AH;...; Latz, E; Halle, A; Petzold, GC;...; Deigendesch, N; Garaschuk, O;...; Kummer, MP  
Neuroinflammation in Alzheimer's disease.  
*LANCET NEUROL* 14(4): 388-405 (APR 2015) **3.383**



Ari Waisman, Mainz (li., 22.),  
Veit Hornung, München (re., 24.)

# Publikationsanalyse 2012 – 2021

Von Mario Rembold



**Marco Prinz**, Freiburg (li., 3.),



**Hermann Einsele**, Würzburg (re., 4.)



**Eicke Latz**, Berlin (li., 8.),



**Arnold Ganser**, Hannover (re., 9.)



**Gerd Fätkenheuer**, Köln (li., 19.),



**Margitta Worm**, Berlin (re., 20.)



**Alexander Zarbock**, Münster (li., 27.),



**Jakob Passweg**, Basel (re., 28.)

## Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. <b>Mihai G. Netea</b> , Univ. Nijmegen / Immunol. & Metabol. LIMES Bonn	<b>36.260</b>	<b>515</b>
2. <b>Georg Schett</b> , Rheumatol. & Immunol. Univ.-klin. Erlangen	<b>24.264</b>	<b>435</b>
3. <b>Marco Prinz</b> , Neuropathol. Univ.-klin. Freiburg	<b>23.672</b>	<b>181</b>
4. <b>Hermann Einsele</b> , Med. Klin. & Poliklin. II Univ.-klin. Würzburg	20.706	333
5. <b>Cezmi A. Akdis</b> , Schweiz. Inst. f. Allergie- & Asthmaforsch. (SIAF) Davos	18.863	204
6. <b>Tobias Welte</b> , Klin. f. Pneumol. Med. Hochsch. Hannover	18.455	354
7. <b>Josef M. Penninger</b> , HZI Braunschweig (zuvor IMBA Wien & Vancouver)	17.794	193
8. <b>Eicke Latz</b> , Dtsch. Rheumaforsch.-zentr. Berlin (bis 2023 Univ. Bonn)	16.861	144
9. <b>Arnold Ganser</b> , Klin. f. Hämatol. & Onkol. Med. Hochsch. Hannover	14.697	242
10. <b>Marcus Maurer</b> , Allergieforsch. Charité Berlin	14.447	314
11. <b>Nicolaus Kröger</b> , Zentr. f. Onkol. UKE Hamburg	13.800	451
12. <b>Joachim L. Schultze</b> , Genomik & Immunregulation LIMES Bonn	13.620	123
13. <b>Markus F. Neurath</b> , Med. Klin. I Univ.-klin. Erlangen	13.253	342
14. <b>Gerhard Ehninger</b> , Innere Med. TU Dresden	13.181	218
15. <b>Peter Valent</b> , Ludwig Boltzmann Inst. Med. Univ. Wien	12.632	250
16. <b>Andreas Diefenbach</b> , Mikrobiol. & Infekt.-immunol. Charité Berlin (zuvor Freiburg & Mainz)	12.384	49
17. <b>Burkhard Becher</b> , Exp. Immunol. Univ. Zürich	11.583	113
18. <b>Hans Lassmann</b> , Neuroimmunol. Med. Univ. Wien	11.490	130
19. <b>Gerd Fätkenheuer</b> , Innere Med. Univ.-klin. Köln	11.320	138
20. <b>Margitta Worm</b> , Allergol. & Immunol. Charité Berlin	10.914	228
21. <b>Stefan Rose-John</b> , Biochem. Univ. Kiel	10.488	210
22. <b>Ari Waisman</b> , Mol. Med. Univ. Mainz	10.408	163
23. <b>Martin Bornhäuser</b> , Med. Klin. I Univ.-klin. Dresden	10.231	260
24. <b>Veit Hornung</b> , Genzentr. LMU München (bis 2013 Klin. & Chem. Pharmakol. Univ. Bonn)	10.189	108
25. <b>Peter Bader</b> , Stammzelltranspl., Immunol. & Intensivmed. Univ.-klin. Frankfurt a.M.	10.188	183
26. <b>Kathy D. McCoy</b> , Physiol. & Pharmacol. Univ. Calgary (bis 2016 Klin. Forsch. Univ. Bern)	10.066	61
27. <b>Alexander Zarbock</b> , Anästhesiol., Intensivmed. & Schmerzther. Univ.-klin. Münster	9.718	138
28. <b>Jakob R. Passweg</b> , Hämatol. Univ. Basel	9.508	257
29. <b>Kirsten Beyer</b> , Klin. f. Pädiatr. Charité Berlin	9.465	105
30. <b>Bodo Grimbacher</b> , Centr. f. Chron. Immundefizienz Univ.-klin. Freiburg	9.280	133

## So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2012 bis 2021 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 18. Oktober 2023.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2012 und 2021 bevorzugt in Fachblättern zu Immunologie – oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht.

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

Listen: Mario Rembold

SPECIAL:

# Nicht-codierende RNA

Illustr.: MIPT

DIE VIELEN GESICHTER NICHT-CODIERENDER RNA

## Das Gaspedal der Evolution

*Menschen unterscheiden sich nur unwesentlich durch ihre Proteine von anderen Tieren. Weit gravierender sind die Abweichungen bei den nicht-codierenden RNAs. Inzwischen ist unstrittig, dass ncRNAs essenziell sind für Haushalt und Regulation der Zelle.*

Die Bezeichnung nicht-codierende RNA oder non-coding RNA (ncRNA) kann einen durchaus auf eine falsche Fährte locken. Mit nicht-codierend könnte man auf den ersten Blick assoziieren, dass diese Nukleinsäuren auch keine sinnvollen Aufgaben übernehmen. Schließlich war die Genetik jahrelang vom Dogma geprägt, dass ein funktioneller DNA-Abschnitt die Information für ein Protein enthält. Nach dieser Lesart besteht die Aufgabe einer RNA nur darin, diese Botschaft zuverlässig an die Translationsmaschinerie weiterzugeben. Und wo kein Protein codiert ist, erfüllt die RNA nach diesem Paradigma auch keine Funktion. Vokabeln wie „Junk“ haben die Reputation nicht-proteincodierender DNA-Regionen auch nicht gerade gestärkt. Ganz nach der Devise: Falls etwas von dem „Unrat“ in RNA transkribiert wird, kann man einfach darüber hinwegsehen – obwohl dieser „Müll“ beim Menschen den allergrößten Anteil im Genom ausmacht.

Dabei kannte man auch zu dieser Zeit schon längst ribosomale RNA (rRNA) und transfer-RNA (tRNA), die ebenfalls keine Proteine

codieren und dennoch für die Funktion der Zelle essenziell sind. Bereits in den Neunzigerjahren und vor allem nach der Jahrtausendwende waren Molekularbiologinnen und Sequenzier-Experten auf immer neue ncRNAs gestoßen. Irgendwann ließ sich nicht mehr leugnen, dass die Zelle diese Transkripte nicht aus reiner Freude am Energieverschwenden erzeugt. Inzwischen wissen wir: Einige ncRNAs übernehmen Housekeeping-Funktionen und sind fast überall in hoher Kopienzahl anzutreffen. Andere regulieren Prozesse in bestimmten Geweben, Zelltypen oder bei einzelnen Differenzierungsschritten. Einen Überblick hierzu erhält man zum Beispiel mit einem im *Journal of Integrative Bioinformatics* erschienenen Review-Artikel aus dem Jahr 2019 (*J. Integr. Bioinform.* 16(3): 20190027).

ncRNAs gehören zum täglich Brot des Molekularbiologen Gerhard Schratt, Leiter des Labors für Systemneurowissenschaft an der ETH Zürich. Seine Arbeitsgruppe möchte verstehen, wie die Hirnentwicklung und die Bildung von Synapsen gesteuert wird. Dabei

stößt sie regelmäßig auf nicht-codierende Transkripte. Ein besonderer Fokus des Teams liegt auf microRNAs beziehungsweise miRNAs. Schratt sieht sich daher vor allem als Molekularen Neurobiologen.

Im Gegensatz zu mRNAs sind miRNAs wenig konserviert. Obwohl es da, wie Schratt betont, auch einige Ausnahmen gibt: „Die microRNA let-7 ist zum Beispiel bis hin zum Fadenwurm konserviert.“ Let-7 findet man auch im Menschen sowie in *Drosophila*. Die miRNA steuert in diesen das Timing der Teilung und Differenzierung von Stammzellen. miRNAs binden andere RNA-Moleküle über komplementäre Basenpaarung. „So können sie mRNAs und damit die Proteinsynthese hemmen und über unterschiedliche Mechanismen den Abbau von mRNAs auslösen“, erläutert Schratt.

Für die Bindung an die mRNAs ist die sogenannte Seed-Region der miRNAs besonders wichtig, die mit der zweiten Base am 5'-Ende beginnt. Nach dieser folgen etwa acht Basen, über die miRNAs an das 3'-Ende von mRNAs

vor dem Poly-A-Schwanz andocken. „Die Basenpaarung mit einer miRNA ist meistens nicht perfekt“, erklärt der Molekularbiologe – die kurze Basenfolge muss nicht exakt komplementär sein. Das macht es häufig schwer, eine miRNA auf eine einzelne Funktion festzunageln. „In der Regel existieren hunderte von möglichen Partnern, schon aufgrund dieser nicht perfekten Komplementarität in der Basenpaarung.“

Hinzu kommt, dass eine miRNA ihre Ziel-mRNA nicht immer komplett ausschaltet. „Deswegen sehen wir in der Folge oft nur subtile Veränderungen und nicht eine hundertfache Aktivierung wie bei klassischen Transkriptionsfaktoren“, geht Schrott auf die Hürden beim Erforschen von miRNAs ein. „Die Zellantwort ergibt sich meist aus einer kumulativen Wirkung auf viele unterschiedliche Targets.“ An die miRNA gebunden gelangt normalerweise auch ein Argonauten-Protein an die Ziel-RNA, das dann wiederum Prozesse zum RNA-Abbau einleitet, je nachdem wie fest oder locker die Seed-Region mit der Ziel-Sequenz hybridisiert.

Will man den für einen bestimmten Prozess relevanten miRNAs auf die Spur kommen, beginnt man in der Regel mit

Transkriptom-Analysen. Dabei können die kurzen miRNAs aber leicht im Hintergrundrauschen anderer Transkripte untergehen. Nicht nur mRNAs sind dabei hinderlich, sondern vor allem die großen Mengen ribosomaler RNA in den Isolaten. Daher verwenden viele miRNA-Jäger die sogenannte ribo-minus-RNA-seq. „Wie der Name schon impliziert, depletiert man bei dieser Methode die Ribosomen-RNA“, erläutert Schrott. „Dadurch erhöht man die Sensitivität für die anderen RNAs und erhält eine größere Tiefe beim Sequenzieren.“

### Schwierige Suche nach der Funktion

Ans Eingemachte geht es, wenn man aus den Korrelationen zwischen miRNAs und dem Zelltyp oder einem Differenzierungsstadium auch auf Funktionen und Kausalitäten schließen möchte. Analog zu genetischen Studien existieren aber auch hier Strategien, die Signalwege systematisch aufzuschlüsseln. Schrott nennt eine Arbeit aus dem Jahr 2009 als Beispiel, auf die er heute noch gern zurückblickt. Mit seinen Kollegen konnte er den Einfluss der miRNA miR-138 auf die Bildung

dendritischer Spines aufklären, die als winzige pilzförmige Ausstülpungen aus der dendritischen Zellmembran hervortreten (*Nat. Cell Biol.* 11(6): 705-16). „Wir hatten zunächst gesehen, dass eine wichtige Ziel-mRNA von miR-138 für APT1 codiert“, erinnert sich Schrott. „APT1 ist eine Protein-Thioesterase, die die De-Palmitoylierung von Proteinen auslöst. Palmitoylierungen wiederum sind wichtig, um Proteine an eine Membran zu bringen.“ APT1 entfernt die Fettreste von Proteinen, sodass sie nicht mehr an die Membran gelangen. miR-138 bremsst die Aktivität von APT1. „Wir konnten damals zeigen, dass es zu einer verstärkten De-Palmitoylierung kommt, wenn wir miR-138 inhibieren“, fasst Schrott zusammen.

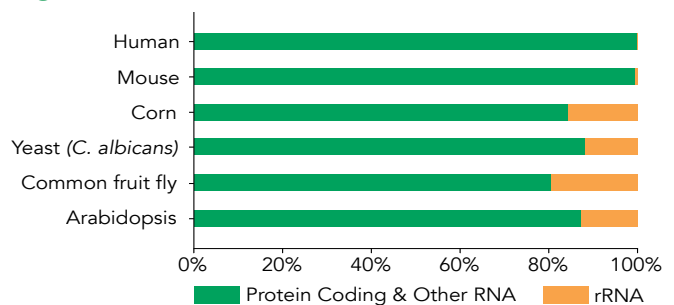
Den miRNA-Knockdown erreicht man zum Beispiel mithilfe von Locked Nucleic Acid (LNA) modifizierten Antisense-Oligos – diese Methode nutzte Schrotts Team auch 2009. „Das ist eine klassische Antisense-Technologie, für die passende Oligonukleotide synthetisiert werden“, erklärt er und weist darauf hin, dass man diese nach eigenen Wünschen generierten Oligonukleotide heute ganz unkompliziert kommerziell bestellen kann. „Die Antisense-Stücke haben eine perfekte

## RNA-Sequencing Made Simple.® One for All. All for One.

### Zymo-Seq RiboFree® Total RNA Library Kit

Discover the newest addition to Zymo Research's NGS lineup - a total RNA library prep kit designed for simplifying high-throughput applications. From any organism, you can now effortlessly create total RNA libraries.

- ✓ **Universal Depletion:** Novel probe-free technology depletes rRNA from any organism
- ✓ **Simplest Library Prep:** Simultaneous ligation of both adapters reduces hands-on-processing
- ✓ **Automation Friendly:** Streamlines protocol for increased scalability



**The Zymo-Seq RiboFree Kit** Produces Dense Coverage of Protein Coding and Other Transcripts. Classification of the STAR-aligned reads was based on Ensembl annotations and RepeatMasker rRNA tracks from UCSC genome browser when applicable.

Scan the QR code to explore a new age of RNA-seq and use code "RIBOFREE23" to save 25% on your next order!



Komplementarität zur miRNA, um sich einen Vorteil zu verschaffen gegenüber den vielen endogenen Paarungen.“ Über eine chemische Modifikation der Oligos wird die Affinität deutlich erhöht, sodass diese, nachdem sie binden, fest an der miRNA verankert bleiben und das Ziel damit gewissermaßen abgeriegelt (locked-in) ist.

„In diesem Signalweg konnten wir später noch weiter runtergehen und ein G-Protein ermitteln, das genau solch eine Palmitoylierung aufweist“, fährt Schratt fort. „Am Ende hatten wir einen recht vollständigen Pathway – und haben dann auch klassische Epistasie-Experimente gemacht und den Phänotyp bei unterdrückter miRNA wieder befreit.“

Derzeit geht Schratts Arbeitsgruppe der Frage nach, wie sich das menschliche Gehirn molekularbiologisch von anderen Gehirnen unterscheidet. Betrachtet man nämlich allein die proteincodierenden Gene, so könnte man überspitzt sagen, dass sich *C. elegans* und Mensch nicht unterscheiden – beide Organismen enthalten etwa 20.000 Gene. Aufs Gaspedal drückt die Evolution viel lieber in nicht-codierenden Regionen der DNA. Hier findet man bereits zwischen Menschen und anderen Primaten große Unterschiede. Man spricht bei diesen meist nicht mit Proteinen assoziierten DNA-Abschnitten auch von Human Accelerated Regions.

„Ein fundamentaler Unterschied im menschlichen Gehirn ist die verlängerte Reifungsperiode“, sagt Schratt. Er weist insbesondere auf den präfrontalen Cortex hin, in dem Eigenschaften lokalisiert sind, die man speziell dem Menschen zuschreibt. Offenbar ist es nicht allein die größere Anzahl an Neuronen und die größere Cortex-Oberfläche, die uns Menschen eigen ist, sondern auch die Steuerung der Entwicklung. Vieles läuft bei uns langsamer ab, die Zeitfenster bleiben länger offen. Das Gehirn erhält dadurch bis ins Alter eine hohe Plastizität. Damit verbunden sind besondere Fähigkeiten, die bei anderen Säugtieren nur sehr jungen Individuen vorbehalten bleiben. Man spricht daher von „menschlicher Neotenie“, wobei mit Neotenie das Beibehalten jugendlicher Merkmale auch im adulten Individuum gemeint ist. Das bekannteste Beispiel für Neotenie ist der Axolotl, ein Quersalamander, der lebenslang im Larvenstadium verbleibt, aber dennoch fortpflanzungsfähig ist.

## Was macht den Unterschied?

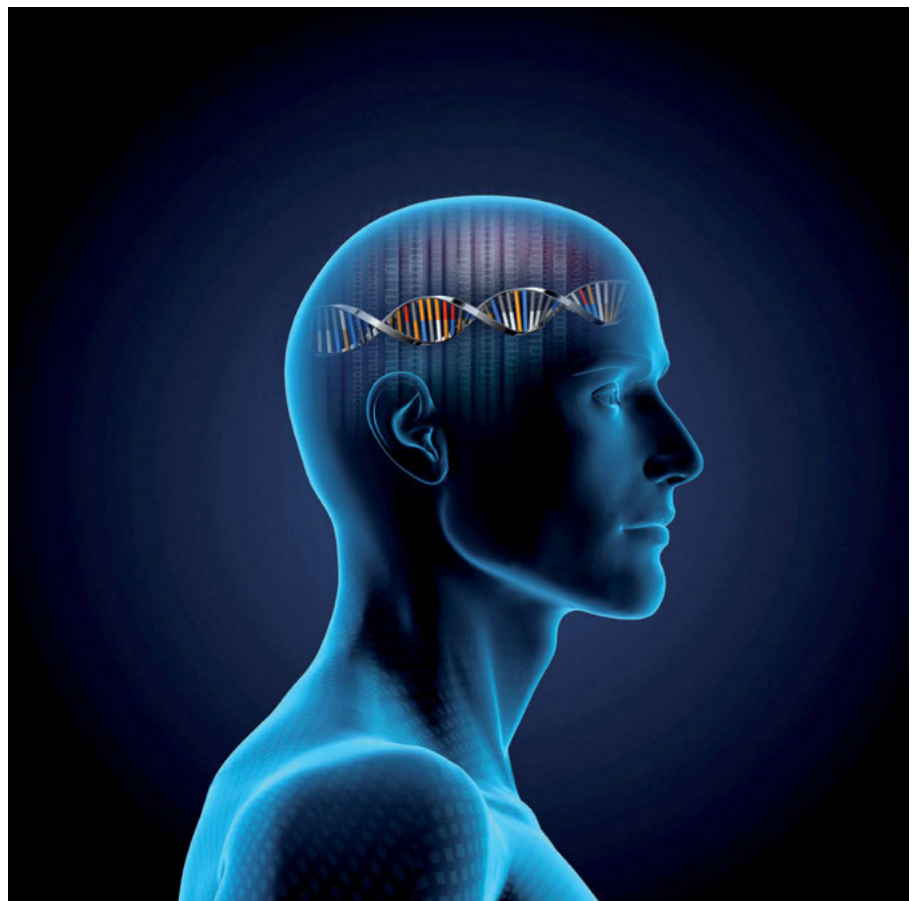
Was den Menschen auf molekularbiologischer Ebene zum Menschen macht, sind aber offensichtlich nicht in erster Linie die Proteine. „Hier könnten die nicht-codierenden RNAs ein wichtiger Mosaikstein sein“, spekuliert

Schratt. Inzwischen kennt man miRNAs, die während der menschlichen Hirnentwicklung aktiv sind, in den Gehirnen anderer Primaten aber nicht vorkommen. Diesen humanspezifischen miRNAs ist Schratt derzeit auf der Spur.

## Nah genug an der Realität

Für die Experimente verwendet seine Gruppe ein Zellkulturmodell aus exzitatorischen Neuronen, die die Forschenden aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen gewinnen. „Wir glauben, dass man diese Zellen mit humancorticalen Neuronen vergleichen kann, auch wenn uns klar ist, dass wir natürlich nicht die *In-vivo*-Situa-

Erste Ergebnisse hierzu hat Schratts Arbeitsgruppe im Oktober in einem Preprint vorgestellt (*bioRxiv* doi.org/k2sq). Die microRNA miR-1229-3p fiel den Forschenden besonders ins Auge: Ihre Kopienzahl sinkt beim Ausdifferenzieren der Synapsen zunächst, steigt aber wieder an, wenn sich die Dendriten entwickeln. Man habe aber in den Human Accelerated Regions auch viele andere Kandidaten gefunden, zum Beispiel einige lange nicht-codierende RNAs (lncRNAs), schreiben die Autoren (mehr zu lncRNAs finden sie in dem Special-Artikel ab Seite 42). „Die werden wir uns in den nächsten Jahren genauer anschauen“, blickt Schratt in die Zukunft.



Nicht-codierende RNAs könnten eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des menschlichen Gehirns spielen.

Illustr.: NIH

tion vorfinden“, betont Schratt und führt weiter aus: „Die Zellen dürften aber gut geeignet sein, um Differenzierung, Synapsenbildung und synaptische Plastizität nachzustellen. Und wir haben darin bereits viele nicht-codierende RNAs gesehen, die tatsächlich nur im humanen Kontext anzutreffen sind und keine Homologe in verwandten Primaten wie dem Schimpansen haben.“ Das sei ein fundamentaler Unterschied zu den klassischen proteincodierenden Genen.

Er meint, dass man nicht-konservierte Sequenzen lange Zeit vernachlässigt habe, mit dem Credo, dass diese dann auch keine wichtige Funktion ausüben könnten. „Inzwischen wissen wir“, so Schratt, „dass nicht-konservierte ncRNAs und auch nicht-konservierte Interaktionen durchaus von biologischer Relevanz sein können – und dass wir dabei auf spezifische Funktionen stoßen, die erst kürzlich von der Evolution kreiert wurden.“

Mario Rembold

## ENTWICKLUNG NEUARTIGER RNA-THERAPEUTIKA

# Zu viel erhofft oder doch glänzende Zukunft?

*Vor 25 Jahren wurde das weltweit erste RNA-Therapeutikum zugelassen. Trotz etlicher Rückschläge kamen inzwischen weitere hinzu, und die Pipelines der Biotech-Firmen sind prall gefüllt mit neuen potenziellen RNA-Wirkstoffen.*

1956 zeigten Alexander Rich und David Davies am National Institute of Mental Health in Bethesda, USA, dass auch RNA eine Doppelhelix bilden kann. Nicht einmal fünfzig Jahre später wurde das erste RNA-Therapeutikum zugelassen: Fomivirsin, ein Antisense-ssDNA-Oligonukleotid. Wer genauer nachschaut, wird jedoch zu seiner Überraschung feststellen, dass dieses Antisense-Oligonukleotid (ASO) ein DNA-Molekül ist: Es enthält Thymin und nicht Uracil. Dennoch zählt dieses Molekül zu den RNA-Therapeutika, weil es seine pharmakologische Wirkung über die Manipulation einer zellulären RNA ausübt.

In der RNA-Therapeutika-Szene wird intensiv geforscht und auch die Pipelines der Biotech-Firmen, die sich auf RNA-Wirkstoffe spezialisiert haben, sind voll. Zirkuläre RNAs, die stabiler sind und somit wirksamer als die linearen Formen, könnten das „nächste große Ding“ werden (*Nature* 622: 2-24). Auch den sich selbst amplifizierenden RNA-Molekülen prophezeit man eine spannende Zukunft, vor allem zur Behandlung chronischer Erkrankungen.

## Im Schatten von mRNA

Keine Zukunftsmusik, sondern schon heute im Einsatz sind Therapien für seltene Erkrankungen, die auf ASOs und siRNAs (small interfering RNAs) basieren: Acht in Europa, 13 in den USA, zwei weitere wurden inzwischen zurückgezogen. Dennoch sind diese Wirkstoffklassen nicht wirklich populär. Im Fokus der Aufmerksamkeit stehen vielmehr Therapeutika mit codierender mRNA – in erster Linie die Impfstoffe gegen SARS-CoV-2. Weitere Vakzine sind in der Entwicklung, und ein Impfstoff gegen Infektionen mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) wurde auch schon zugelassen.

In diesem Artikel soll es aber um ASOs, siRNAs und Aptamere gehen, da von diesen Molekülarten bereits Wirkstoffe verfügbar sind oder waren.

Das ASO Fomivirsin wurde zur Behandlung von Augeninfektionen mit dem Cytomegalie-Virus entwickelt. Dieses Virus machte vor allem AIDS-Patienten schwer zu schaffen. Dank neuer antiviraler Medikamente sind Cytomegalie-Virus-Infektionen bei diesen Patienten aber kein großes Thema mehr. Fomivirsin

wurde deshalb vom Markt genommen. Das ASO hybridisiert mit einer Virus-RNA. Auf solche Hybride ist die zelluläre RNase H spezialisiert, sie zerstört die RNA-Anteile. Dadurch wird das ASO wieder frei und kann sich um die nächste RNA kümmern.

Ab 2016 wurden weitere ASOs zugelassen. Entwickelt wurden diese zur Behandlung seltener Erkrankungen, etwa Duchenne-Muskeldystrophie, Spinale Muskeldystrophie, erbliche Transthyretin-Amyloidose (hATTR) und familiäres Chylomikronämie-Syndrom, eine Störung des Fettstoffwechsels. Die neueren therapeutischen Oligonukleotide enthalten etliche stabilisierende Modifikationen (siehe hierzu den Info-Kasten auf Seite 40).

Die Duchenne-Muskeldystrophie nehmen die ASOs Eteplirsin, Golodirsin und Casimersen (Serapta, USA) und Viltolarsin (NS Pharma, Japan) ins Visier. Die Moleküle induzieren allerdings nicht die Zerstörung der Dystrophin-mRNA, sie verändern vielmehr das Splicing der prä-mRNA. Einen Verlust von Exons erzeugen Casimersen (Exon 45), Eteplirsin (Exon 51) sowie Golodirsin und Viltolarsin (beide Exon 53). Auf diese Weise kann (weitgehend) funktionales Dystrophin synthetisiert werden.

Ein ASO, das ebenfalls das Splicing einer prä-mRNA modifiziert, ist Nusinersen. Allerdings sorgt dieses Molekül bei Patienten mit spinaler Muskeldystrophie dafür, dass ein Exon erhalten bleibt. Bei den Betroffenen ist das Gen *SMN1* defekt, das zusammen mit seinem Allel *SMN2* für das Protein Survival Motor Neuron (SMN) codiert. Das *SMN2*-Protein ist jedoch nicht aktiv, weil infolge einer Punktmutation das Exon 7 aus der *SMN2*-prä-mRNA herausgeschnitten wird. Nusinersen verhindert den Verlust des Exons 7, sodass ein Protein entsteht, das die Funktion des ausgefallenen *SMN1* weitgehend übernehmen kann.

Das zuletzt in den USA zugelassene ASO Tofersen zielt auf die RNA der Superoxid-Dismutase 1. Dieses Enzym steht im Verdacht, amyotrophe Lateralsklerose auszulösen. Das von Ionis Pharmaceuticals (Carlsbad, USA) entwickelte Tofersen reduziert die Menge des Biomarkers Neurofilament light chain (NFL). Ob sich damit auch das Fortschreiten der tödlichen Erkrankung verzögern lässt, muss sich noch erweisen.

Mittlerweile befinden sich auch ASOs in klinischen Prüfungen, die bei häufig auftretenden Erkrankungen helfen sollen. Als Spezialist für RNA-Therapeutika hat Ionis Pharmaceuticals (Carlsbad, USA) etliche Oligonukleotide sowohl gegen seltene als auch häufige Erkrankungen in klinischen Studien. Zu Letzteren gehört Tonlamersen, das zur Behandlung des resistenten Bluthochdrucks verwendet werden soll. Es kann die RNA von Angiotensinogen (AGT), einer wichtigen Komponente der Blutdruckregulation, aus dem Verkehr ziehen. Ionis prüft auch das Molekül Fesomersen, das die Synthese des Faktors XI blockiert. Es soll das Risiko senken, durch Thrombosen ausgelöste Infarkte und Schlaganfälle zu erleiden. Außerdem entwickelt die Firma antivirale Oligonukleotide, wie beispielsweise Bepirovirsin gegen chronische Hepatitis-B-Infektionen. Bepirovirsin ist bereits in der Phase 3 der klinischen Prüfung, die von GlaxoSmithKline geleitet wird.

## Lipoprotein-Senker

Das ASO Pelacarsen von Ionis Pharmaceuticals und Novartis (Basel, Schweiz) hat es ebenfalls in eine Phase-3-Studie geschafft. Es bindet an die mRNA des Apolipoproteins A, kurz Lp(a). Letzteres gilt als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ist medikamentös aber bisher nur wenig beeinflussbar – im Gegensatz zu LDL-Cholesterin. Bei Personen mit erhöhten Lp(a)-Spiegeln sank dieser Wert durch Pelacarsen im Mittel um 80 Prozent auf fast normale Werte. In der aktuellen HORIZON-Studie soll untersucht werden, ob sich dieser Effekt tatsächlich auf das Risiko für kardiovaskuläre Probleme auswirkt.

Auch der in einer Phase-3-Studie angekommene Wirkstoffkandidat Olpasiran von Amgen (Thousand Oaks, USA) adressiert Lp(a) – es ist jedoch ein siRNA-Molekül. Zur Erinnerung: siRNAs vermitteln die RNA-Interferenz (RNAi), die Zellen nutzen, um Gene abzuschalten. siRNAs sind 20 bis 24 Nukleotide lange dsRNA-Moleküle mit einer speziellen 3D-Struktur und beidseitigen 3'-Überhängen. Sie werden vom zellulären Enzym DICER erkannt, das die Stränge voneinander trennt. Der Passenger-Strang wird abgebaut, die Guide-RNA landet im RISC-Komplex. Bindet sie

# Stabilisierung, Formulierung und Selektivität von RNA-Therapeutika

## Stabilisierung

Modifikationen können RNA-Moleküle vor angriffs-lus-tigen Nukleasen schützen. Heute kennt man weit über 150 natürliche RNA-Modifikationen – und weiß von den meisten nicht, wofür sie gut sind. Eine Ausnahme ist Pseudouridin ( $\psi$ ). Die gerade erst mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichneten Katalin Karikó und Drew Weissman entdeckten, dass diese Base den Angriff des Immunsystems auf RNA-Therapeutika verhindern kann.

Dennoch waren es vor allem Chemiker und die von ihnen entwickelten synthetischen stabilisierenden Modifikationen, die den Einsatz von RNA-Therapeutika erst möglich machten. Die Palette reicht von der Substitution einzelner Atome im Phosphatgerüst der Nucleinsäuren über das Addieren chemischer Gruppen an die Ribose bis zum Ersatz des Zuckers durch Analoga.

Zur Standardausrüstung von kurativen RNA-Molekülen gehört heute die 2'-O-Methylierung. Man nennt solche Moleküle auch 2'-Methoxyethyl-RNA oder 2'-MOE-RNA. Überraschenderweise trägt diese chemische Veränderung nicht nur zu einer erhöhten Stabilität, sondern auch zu besserer Affinität und Spezifität bei. Vollständig resistent gegen Exo- und Endonukleasen sind Locked Nucleic Acids (LNAs). Sie enthalten eine Brücke zwischen dem 2'-Sauerstoff der Ribose und dem 4'-Kohlenstoff.

Auch der Ersatz von Ribosen durch Morpholin-Ringe wirkt stabilisierend. An den Phosphatgruppen der Nucleinsäuren ersetzt man Sauerstoffatome durch Schwefelatome oder Stickstoff-Methyl-Verbindungen (Phosphordiamidat). Moleküle, die sowohl Morpholin-Ringe als auch ein Phosphordiamidat-Gerüst enthalten, bezeichnet man als Phosphordiamidat-Morpholino-Oligomere (PMOs). Durch besondere Stabilität zeichnen sich auch Gpmere aus. Das sind Chimären aus einem DNA-Molekül, das von zwei RNA-Sequenzen flankiert wird. Viele der heute zugelassenen oder in Prüfung befindlichen Wirkstoffe sind Gpmere.

## Formulierung

Nanopartikel haben sich als brauchbare „Zusteller“ für RNA-Therapeutika erwiesen. Durch die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 sind insbesondere Lipidnanopartikel (LNP) in den Fokus gerückt. LNPs bestehen aus Lipiden oder Polymeren beziehungsweise aus Mixturen solcher Moleküle. Die Impfstoffe von Moderna und BioNTech/Pfizer sind in LNPs verpackt, die jeweils vier verschiedene Fettmoleküle enthalten: pegylierte Lipide für die

Stabilisierung, Phospholipide und Cholesterin für die Struktur sowie ionisierbare Lipide. Die Ladung der ionisierbaren Fette lässt sich durch den Umgebungs-pH einstellen: positive Ladung fördert die Aufnahme der RNA in die LNPs, die Neutralisierung dieser Lipide, beispielsweise im Blutplasma, verbessert die Aufnahme der LNPs in die Zellen.

„Die Verwendung von ionisierbaren Lipiden geht allerdings zulasten der Stabilität und Lagerbarkeit“, erklärt Olivia Merkel von der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Ein Ziel der LNP-Forschung ist daher, Partikel zu entwickeln, die auch bei Raumtemperatur stabil sind.

## Selektivität

ASOs, siRNAs und auch Aptamere lassen sich nicht an- und ausschalten. Bis sie in der Zelle abgebaut werden, sind sie ständig aktiv. Sollen sie ihre Wirkung nur in bestimmten Zelltypen entfalten, kann man ihre Aktivität mit Riboswitches gezielt steuern. Diese RNA-Elemente sitzen in den 5'-Untranslatierten Regionen von mRNAs. Sie binden kleine Liganden und regulieren ihre eigene Expression. Mit künstlichen Riboswitches könnte man siRNAs genau dann anschalten, wenn der passende RNA-Biomarker in einer Zelle vorhanden ist.

Eine Alternative sind Conditionally Activated siRNAs (CASis) (Mol. Ther. Nucl. Acids 27, 797-809). CASis bestehen aus drei RNA-Molekülen: einer siRNA, einer Sensor-RNA sowie einer Core-RNA, die zur Hälfte mit der siRNA, zur anderen Hälfte mit der Sensor-RNA hybridisiert und auf diese Weise die beiden anderen RNAs zusammenhält. Diese Struktur wird nicht von Dicer-Enzymen angegriffen, die siRNA ist also im Off-Status. Die RNAi-Aktivierung erfolgt über ein Strang-Displacement. Enthält die Zelle eine zum Sensor komplementäre RNA, verdrängt diese den Sensor-Strang. Nukleasen zerstücken den Teil der Core-RNA, da dieser nun einzelsträngig ist. Zurück bleibt eine doppelsträngige siRNA – und der Gen-Knockdown kann beginnen. Ausschalten lässt sich dieses Konstrukt aber nicht mehr.

Eine Option, nur bestimmte Zelltypen mit RNA-Therapeutika anzusteuern, ist die Ligand-Conjugated Antisense (LICA) Technologie. Sie kombiniert ein ASO mit einem Liganden, der eine hohe Spezifität für einen Oberflächenrezeptor hat. Sehr häufig werden RNA-Wirkstoffe mit N-Acetylgalaktosamin (GalNAc) verknüpft. Dieses bindet einen Rezeptor, der besonders oft auf der Oberfläche von Leberzellen vorkommt. So kann man den Wirkstoff ziemlich spezifisch in Hepatozyten einschleusen.

-KH-



eine komplementäre Zielsequenz, wird diese durch das Enzym AGO2 zerstört. Zielmoleküle können sowohl mRNAs als auch miRNAs sein. Sechs siRNA-Therapeutika wurden bisher zugelassen, vier davon kommen von Alnylam (Cambridge, USA). Der erste war Givosiran (siehe dazu auch den Artikel „Wirkstoff des Monats: Givlaari“ in *Laborjournal* 9/2020 auf Seite 53 oder auf *LJ* online).

Wie ASOs adressieren auch siRNAs überwiegend seltene Erkrankungen, etwa akute hepatische Porphyrie, primäre Hyperoxalurie und hATTR. Doch mit Inclisiran gibt es nun auch erstmals ein RNA-Therapeutikum, das bei einem eher häufigen Befund helfen soll – ein zu hoher Cholesterinspiegel. Allerdings wird der Lipidsenker nur bei bestimmten Formen der Hypercholesterinämie verordnet. Ziel von Inclisiran ist die mRNA des Proteins PCSK9, das in der Leber am Abbau von LDL-Rezeptoren beteiligt ist. Durch die Inaktivierung der mRNA können die Lipide besser in die Zellen aufgenommen werden, was den LDL-Blutspiegel senkt (siehe dazu auch den Artikel „Wirkstoff des Monats: Inclisiran“ in *Laborjournal* 6/2021 auf Seite 39 oder auf *LJ* online).

Ein ganz anderes und besonders häufig auftretendes Problem versuchte man mit dem siRNA-Molekül Tivanisiran zu behandeln: trockene Augen und damit verbundene Entzündungen. Tivanisiran (Sylentis, Spanien) ist eine siRNA gegen den Rezeptor TRPV1. Ins Auge getropft unterdrückt sie die Synthese des Rezeptors. TRPV1 ist ein Kalziumkanal, der in den Zellen der Hornhaut und der Augenerlider sitzt. Er moduliert die Entzündungsreaktion. Wenn das Auge zu wenig Tränenflüssigkeit bildet, wird der Kanal schneller erregbar, was letztlich zu Entzündung, Schmerzen und Sehverlust führt. Die Resultate der Phase-3-HELIX-Studie waren leider nicht ausreichend überzeugend, auch wenn der Wirkstoff bei den Probanden Schmerzen reduzieren konnte. Aptamere, die ähnlich wie Antikörper funktionieren, tauchen bisher nur in einem einzigen zugelassenen Wirkstoff auf, nämlich in Pegaptanib, der von EyeTech Pharmaceuticals entwickelt und an Pfizer lizenziert wurde. Pegaptanib hemmt den Wachstumsfaktor VEGF. Bei der feuchten Makuladegeneration regt VEGF im Auge die Neubildung von Blutgefäßen an und erhöht die Durchlässigkeit der dortigen Blutgefäße, was langfristig zur Erblindung führt. Pegaptanib wurde in den USA 2004 zugelassen, befindet sich allerdings nicht mehr auf dem Markt, weil es andere Therapieoptionen gibt.

Obwohl inzwischen fast zwanzig Jahre vergangen sind, hat kein weiteres Aptamer die Marktreife erreicht. Der frühere Enthusiasmus ist Ernüchterung gewichen. Immerhin,

ein paar Aptamere sind in klinischen Studien. Beispielsweise wird das Aptamer BT200 von Guardian Therapeutics (Lexington, USA) zur Behandlung verschiedener Blutgerinnungsstörungen in fünf Phase-2-Studien geprüft. Das Berliner Unternehmen TEM Pharma entwickelt das Aptamer NOX-A12 zur Behandlung des Glioblastoms, einer sehr aggressiven Form von Hirntumoren. In einer Pressemitteilung vom 10. Oktober 2023 berichtet die Firma, dass eine Kombination von NOX-A12, Bestrahlung und einem anti-VEGF-Molekül die 18-Monate-Überlebensrate von Glioblastom-Patienten von fünf Prozent (Bestrahlung und Chemotherapie) auf fünfzig Prozent steigern konnte. Ohne den VEGF-Inhibitor lag dieser Wert bei immerhin noch zwanzig Prozent. TEM Pharma will nun weitere klinische Studien durchführen.

Endlich finanziert scheint eine Studie mit dem Aptamer BC 007 zu sein, einem Hoffnungsträger zur Behandlung von Patienten mit Long-Covid (siehe dazu auch den Artikel „Aptamer mit Globuli?“ in *Laborjournal* 10/2023 ab Seite 36 oder auf *LJ* online)

Kleine Moleküle bestehen zwar nicht aus RNA, können aber zelluläre RNAs adressieren – etwa der Splicing-Modulator Risdiplam, der das Splicing der SMN2-prä-mRNA verändert. Er wurde 2021 in Europa zugelassen. Die Prüfung von Branaplam, einem zweiten Kandidaten mit dem gleichen Wirkprinzip, wurde allerdings wegen Sicherheitsbedenken gestoppt. Risdiplam scheint selektiver und somit weniger Off-Target-toxisch zu sein.

### RNA-Antibiotika

Wenn sie gegen krankheitserregende Bakterien gerichtet sind, können RNA-Moleküle auch wie Antibiotika wirken. „Es gibt zahlreiche Beweise dafür, dass ASO-Medikamente verschiedene Bakterien effektiv eliminieren können, einschließlich nachgewiesener Wirksamkeit in Tiermodellen. Dennoch müssen noch viele grundlegende Fragen beantwortet werden, damit diese Technologie ihr wahres Potenzial für eine präzise Bearbeitung des Mikrobioms entfalten kann,“ schreibt der RNA-Spezialist Jörg Vogel, Direktor am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung in Würzburg in *Molecular Microbiology* (doi: 10.1111/mmi.14476). Die Frage, ob programmierbare, Spezies-spezifische RNA-Antibiotika das Resistenzproblem lösen können, ist aber noch nicht beantwortet. Vogel ist sich dennoch sicher und prognostiziert im *EMBO Journal* (e114760): „[...] In naher Zukunft erwarten wir Fortschritte in allen Bereichen der RNA-Medizin – die möglichen Vorteile für Patienten sind zu groß, um sie zu ignorieren.“

Karin Hollricher

PlasmidFactory

The Minicircle Company

The better way to DNA!

## High Quality Grade Plasmid & Minicircle DNA

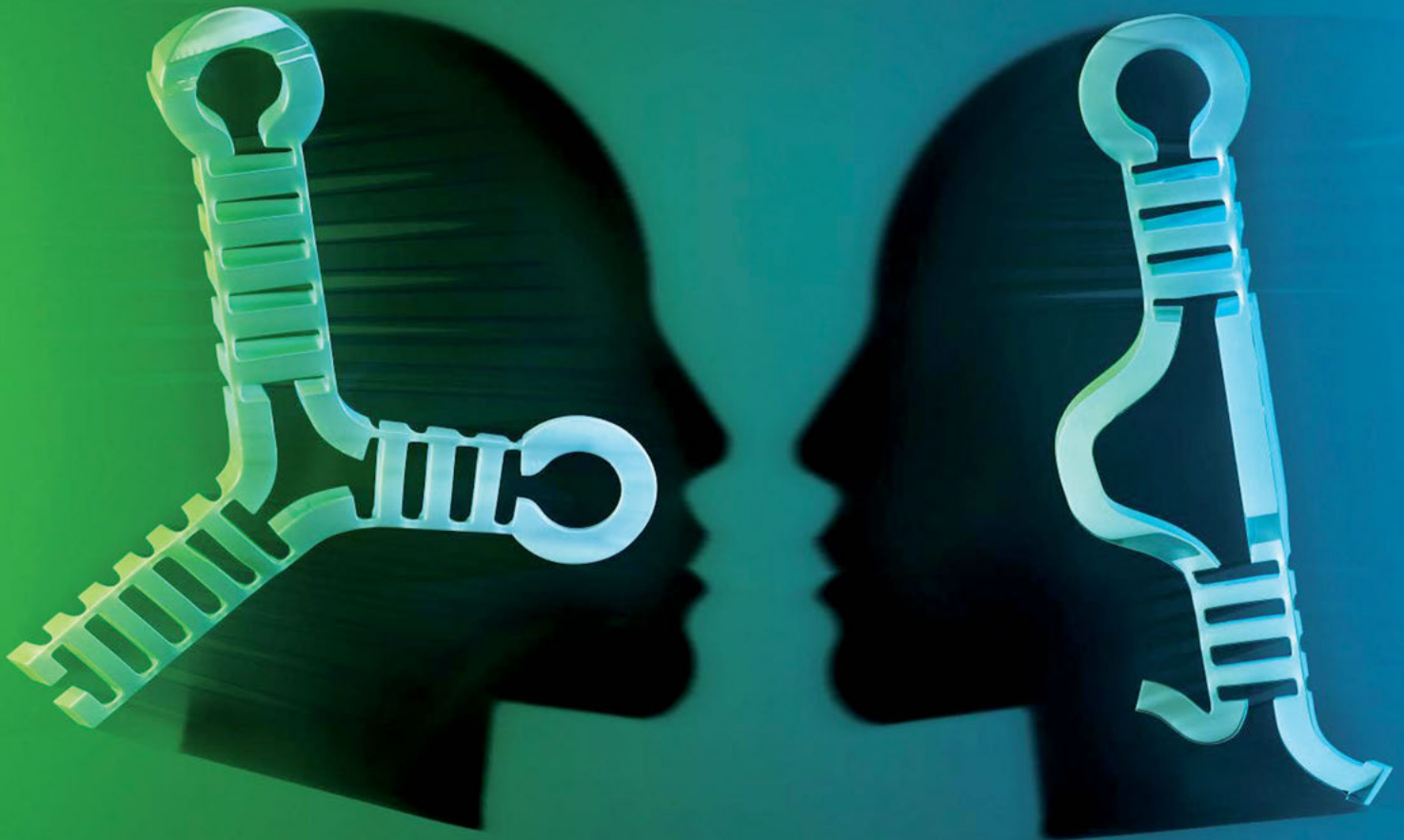
- Kundenspezifische *High Quality Grade* DNA für GMP Produktion von viralen Vektoren, RNA und CAR-T Zellen
- QC einschließlich CGE Service
- pDG/pDP Plasmide für AAV Produktion

- 2 Plasmid System
- Serotypen inklusive AAV8 & AAV9
- GFP-Transferplasmide
- ITRRESCUE®
- *In Stock Service*

Demnächst auch  
**GMP**

PlasmidFactory.com

PlasmidFactory GmbH  
Meisenstraße 96 | 33607 Bielefeld  
Germany | ☎ +49 521 2997 350



## ABGRENZUNG UND FUNKTION LANGER NICHT-CODIERENDER RNA

# Schwer einzuordnen und voller Rätsel

Früher hielt man lange nicht-codierende RNAs für transkriptionelles Hintergrundrauschen. Inzwischen weiß man, dass sie nicht nur für die Dosiskompensation auf den Geschlechtschromosomen oder die Interferon-Antwort unentbehrlich sind. Aber welche nicht-codierenden RNAs passen überhaupt in die Schublade „lang“?

Zum Kosmos der nicht-codierenden oder non-coding RNAs (ncRNAs) gehört mittlerweile ein ganzer Zoo von Transkripten. Forschende versuchen, diese in ein passendes System einzuordnen und kennzeichnen jedes „Schubladenfach“ durch ein Präfix vor dem Kürzel „RNA“. Die kleinsten ncRNAs sind miRNAs (microRNAs) und siRNAs (small interfering RNAs) mit 20 bis 25 Nukleotiden, gefolgt von den bis zu gut 30 Basen langen piRNAs (piwi-interacting RNAs). Small nuclear RNAs (snRNAs) bestehen aus 100 bis 300 Nukleotiden.

Deutlich länger sind mitunter die für Ribosomen benötigten Transkripte sowie zirkuläre

RNAs, die aber bereits als rRNAs und circRNAs ihre eigenen Label tragen.

Übrig bleibt ein ziemlich heterogener Pool langer nicht-codierender RNAs, die man auch unter „Sonstiges“ einsortieren könnte. Etabliert hat sich aber die Bezeichnung „lange nicht-codierende RNA“ oder lncRNA für Transkripte, die länger sind als 200 Basen und sich keinen der anderen Kategorien zuordnen lassen. „Unglücklicherweise sind lncRNAs nach dem benannt, was sie nicht sind“, stellen die Autoren eines unlängst in *Nature Reviews Molecular Cell Biology* veröffentlichten Übersichtsartikels fest (*Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 24(6): 430-47). John Mattick *et al.* fassen in diesem „Consensus

Statement“ Definitionen und Erkenntnisse zu lncRNAs zusammen und geben Empfehlungen zu ihrer Nomenklatur.

Noch zu Beginn der Nullerjahre diskutierte man lncRNAs als eine Art „transkriptionales Rauschen“. Tatsächlich sprechen viele Indizien auf den ersten Blick gegen eine biologische Relevanz. lncRNAs sind hinsichtlich ihrer Sequenz kaum konserviert – in der klassischen Genetik gilt jedoch die Prämisse, dass die Basenfolge die Funktion definiert. Variationen in der Basenfolge proteincodierender Abschnitte sind selten, wenn auf der Funktion des Genprodukts ein hoher Selektionsdruck lastet. Die Autoren des Reviews weisen zudem

darauf hin, dass lncRNA-Gene kaum in genetischen Screens aufgefallen sind und man häufig keine klaren Assoziationen zu einem Phänotyp findet. Die damalige Skepsis, die auch andere nicht-codierende RNAs einschloss, ist also nachvollziehbar.

Im Laufe der Zeit tauchten jedoch immer mehr lncRNAs auf, denen man eine Funktion zuordnen konnte. Mattick und Co. schreiben, dass sich die räumliche Struktur vieler homologer lncRNAs trotz variabler Basenfolge nicht unterscheidet. Anscheinend bestimmt die räumliche Struktur in vielen Fällen die Funktion – und solange die Struktur konserviert bleibt, erfüllt die lncRNA weiter ihre jeweilige Aufgabe.

Die Verfasser des Reviews sehen bei etwa 200 Basen eine Grauzone bei ncRNAs. Sie schlagen daher vor, erst ab 500 Basen von einer lncRNA zu sprechen und damit Moleküle zu erfassen, die meist von der RNA-Polymerase (Pol) II gebildet werden. Diese grenzen sie von zwei weiteren Gruppen ab: smallRNAs mit weniger als 50 Basen sowie einer bunten Gruppe, deren Länge „irgendwo dazwischen“ liegt. Zu Letzteren zählen Pol-III-Transkripte wie tRNAs oder 5S-rRNAs, aber auch Pol-V-Transkripte in Pflanzen sowie kleinere Pol-II-Transkripte, etwa snRNAs und einige snoRNAs (small nucleolar RNAs).

„Diese Abgrenzung hinsichtlich der Länge ist natürlich immer künstlich“, stellt der Molekularbiologe Leon Schulte fest, der das RNA-Labor an der Philipps-Universität Marburg leitet. Inwiefern lncRNAs neben dieser Mindestlänge funktionelle oder mechanistische Gemeinsamkeit haben, sei eine ungeklärte Frage. „Deswegen wird diskutiert“, so Schulte, „ob man die Bezeichnung long non-coding RNAs auf Dauer so beibehalten kann, oder ob man künftig zu weiteren Subgruppen gelangt.“

## Fehlende Phänotypen

Dass lncRNAs mit Phänotypen-Screenings schwerer auffindbar seien, möchte Schulte so pauschal nicht stehenlassen. „Wir müssen uns vor Augen führen, dass für den Menschen fast so viele lncRNAs annotiert sind wie proteincodierende Gene – dass von den 20.000 lncRNA-Genen nicht alle einen deutlichen Phänotyp ergeben, versteht sich von selbst.“

Die klassische Genetik suchte noch in Organismen wie *Drosophila* gezielt mit Sättigungs-Screens nach Genen, deren Ausfall sich durch Störungen der Entwicklung bemerkbar macht. Dabei konnte man nur auf Loci mit starkem Phänotyp stoßen. Die moderne Human-genomik befasst sich längst nicht mehr nur mit den guten alten Entwicklungsgenen, sondern sucht nach Assoziationen zu Alzheimer, Tumorerkrankungen oder Depression und

Schizophrenie. Auch bei proteincodierenden Sequenzen ist eine eindeutige Zuordnung zu einem Phänotyp nur selten vorhanden. Die wenigsten Volkskrankheits-Allele hätte man mit klassischen genetischen Screens finden können – lncRNA-Gene nehmen in dieser Hinsicht keine Sonderrolle ein.

## Modulierte Gendosis

Die systematische Suche nach nicht-codierenden RNAs begann, als man Genome immer kostengünstiger sequenzieren konnte. Davor beobachtete man erst den Phänotyp und suchte dann den dazu passenden Genlokus – heute ist es umgekehrt. Es gibt aber auch lncRNAs, die vor dem Zeitalter des Next-Generation-Sequencing anhand ihrer Phänotypen entdeckt wurden. Das oben zitierte Review nennt auch hierzu Beispiele, etwa *rox1* und *rox2* aus *Drosophila*. In der Tauffliege bestimmt die Anzahl der X-Chromosomen das Geschlecht – und wo immer sich die Anzahl eines Chromosoms geschlechtsspezifisch unterscheidet, muss ein Mechanismus für die Dosiskompensation vorhanden sein. In männlichen Fliegen wird das X-Chromosom stärker abgelesen. Der hierfür verantwortliche Molekülkomplex Male-Specific Lethal (MSL) kommt nur in den männlichen Tieren vor. Er bindet an das X-Chromosom und erleichtert den Transkriptionsfaktoren den Zugang zum Chromatin. Neben diversen Proteinen sind auch RNAs am MSL-Komplex beteiligt.

Schon 1997 erkannten Victoria Meller *et al.*, dass die RNAs *rox1* und *rox2* (RNA on X) nur von männlichen Fliegen exprimiert werden und im Zellkern am X-Chromosom lokalisiert sind. Die Forschenden fanden keinen Open Reading Frame (ORF), also gab es offenbar kein Protein von diesen RNAs – dennoch sind sie notwendig für die Dosiskompensation in den Männchen (*Cell* 88(4): 445-57). Inzwischen weiß man, dass *rox1* und *rox2* im MSL-Komplex mit sogenannten intrinsisch ungeordneten Regionen eines Proteins interagieren und darüber an den Komplex binden. 2020 hatte ein Team um Asifa Akhtar vom Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik in Freiburg in Kooperation mit der Uni Zürich gezeigt: Ersetzt man im orthologen Säugerprotein MSL2 die intrinsisch ungeordnete Region durch die Aminosäurefolge aus *Drosophila* und transkribiert *rox2*-RNA, so kann man auch in Säugerzellen einen solchen Komplex am X-Chromosom inklusive Dosiskompensation induzieren (*Nature* 589(7840): 137-42).

Übrigens war auch schon die lncRNA XIST seit den frühen 1990ern bekannt – ähnlich wie in der Fliege ist diese RNA für die Dosiskompensation am X-Chromosom von Säugetieren notwendig. Allerdings bei den Weibchen, um

# MGI

## Introducing: The Genetic Sequencer DNBSEQ-G99



Designed for  
**Speed,  
Simplicity,  
and  
Flexibility**

### FAST

PE150 ≤ 12h

### EASY TO USE

Novel cartridge design, simply press-to-load

### FLEXIBLE

- Independent operation of dual flow cells
- Built-in bioinformatics module for advanced analysis

Contact us  
to find out more:



<https://mgi-tech.eu/>



Leon Schultes Gruppe an der Philipps-Universität Marburg versucht, die Funktionen von langen nicht-codierenden RNAs bei Entzündungsprozessen zu entschlüsseln, die durch Infektionen mit Bakterien ausgelöst werden.

Foto: Wilhelm Bertrams

Chromatin zu verpacken und damit je eines der beiden X-Chromosomen weitestgehend stillzulegen. 1992 deckten Carolyn Brown und Kollegen auf, dass humanes XIST aus „mindestens acht Exons“ besteht und sie fanden ein über 17 Kilobasen langes Isolat, das sie sequenzieren konnten (*Cell* 71(3): 527-42).

Tausende von Basenpaaren, und noch dazu Exons und Introns? „Viele lncRNAs unterscheiden sich gar nicht so sehr von mRNA – bis auf die Tatsache, dass sie keinen ORF enthalten“, ordnet Schulte diese Beobachtungen ein. „Sie können ähnlich groß sein, sind häufig polyadenyliert und werden oft auch gespleißt.“

Im Gegensatz zu vielen kleinen ncRNAs beobachtet man bei lncRNAs regelmäßig, dass sie entweder innerhalb enger Zeitfenster aktiv sind oder nur in ganz bestimmten Geweben vorkommen. „Wir sehen eine sehr hohe Zellspezifität und glauben, dass lncRNAs für Differenzierungswege wichtige Rollen spielen“, erläutert Schulte. Auch die Splice-Varianten sind vermutlich keine Zufallsprodukte. „Sehr wahrscheinlich gibt es da auch zelltypspezifische Isoformen mit eigenen Funktionen.“

Schultes Arbeitsgruppe sucht nach lncRNAs, die Immunprozesse mitregulieren.

„In der Vergangenheit haben wir viele lncRNAs detektiert, die bei Infektionskrankheiten und Entzündungen differenziell reguliert sind“, erklärt er und nennt Sepsis, Autoimmunerkrankungen sowie COVID-19 als Beispiele. „Zumindest nach den Ergebnissen aus unseren Datensätzen können wir über die lncRNA-Transkripte sogar zwischen einzelnen Krankheiten unterscheiden“, freut sich Schulte. Eine lncRNA, die ihnen in der jüngeren Vergangenheit ins Auge fiel, trägt den Namen Macrophage Interferon-regulatory lncRNA 1 (Mall1). „Mall1 wird bei Entzündungen und Infektionen in zirkulierenden Monozyten hochreguliert“, fasst Schulte zusammen, „und zwar fast genauso zuverlässig wie klassische Entzündungsmarker“. Die lncRNA ist dabei eingegliedert in einen Pathway des angeborenen Immunsystems, der dem Toll-like Receptor 4 (TLR4) nachgeschaltet ist.

„Mall1 stabilisiert das Protein Optineurin (OPTN), das die Aktivität der Signalkaskade erhöht, die zur Bildung von Typ-1-Interferonen führt“, geht Schulte auf die Details ein. „Als wir in primären Makrophagen Mall1 durch RNA-Interferenz stillgelegt haben, waren wir sehr überrascht, wie stark der Phänotyp

ausfällt – die Interferon-Produktion bricht dann fast komplett zusammen.“ Es sei nicht die Regel, dass man derart ausgeprägte Effekte für eine einzelne lncRNA zeigen kann, betont der Molekularbiologe, „aber zumindest in diesem Zelltyp und Signalweg scheint Mall1 absolut essenziell zu sein“. Diese ersten Ergebnisse zum Einfluss von Mall1 auf die Interferon-Antwort hat sein Team 2020 in *PNAS* veröffentlicht (*PNAS* 117(16): 9042-53).

Während miRNAs ihre Ziele durch homologe Basenpaarungen finden, scheint es bei lncRNAs alle möglichen Interaktionen mit anderen Biomolekülen zu geben: In der Literatur wird von Bindungen an RNAs, DNA oder Proteinen berichtet. Wie die Partnermoleküle zusammenfinden, hängt vom Einzelfall ab und ist für die meisten lncRNAs noch nicht abschließend geklärt, weiß Schulte. „Bei klassischen RNA-bindenden Proteinen sind es oft Sequenzmotive, die eine Spezifität zu bestimmten RNA-Strukturen festlegen.“ Dabei könnte die Sekundär- und Tertiärstruktur der lncRNA wichtiger sein als ein konkretes Basenmotiv. „Bei lncRNAs ist die Strukturanalyse aber eine große Herausforderung“, ergänzt der Gruppenleiter. „Das trifft besonders dann

zu, wenn Proteine beteiligt sind, die nicht als klassisch RNA-bindend gelistet sind.“

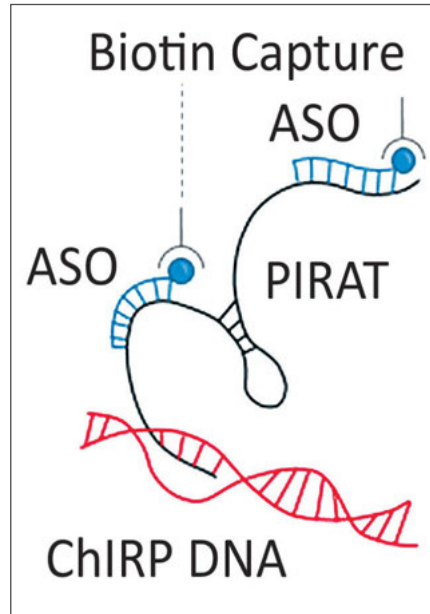
Hier gibt es also jede Menge Neuland zu erkunden. lncRNAs können sowohl im Cytoplasma als auch im Zellkern agieren. Vom Einfluss auf das Chromatin war bereits im Zusammenhang mit der Dosiskompensation der Geschlechtschromosomen die Rede. Es existieren etliche weitere lncRNAs, die mit der DNA im Zellkern co-lokalisiert sind. „Auch wir haben eine lncRNA identifiziert, die DNA bindet und während einer COVID-19-Erkrankung in Immunzellen herunterregelt wird“, verweist Schulte auf eine Arbeit aus dem vergangenen Jahr (*PNAS* 119(36): e2120680119).

Für diese verwendete die Gruppe das Chromatin-Isolation-by-RNA-Purification- oder kurz ChIRP-Verfahren, um ganz gezielt DNA-Abschnitte zu identifizieren, die mit einer bestimmten RNA interagieren. Mithilfe von Formaldehyd vernetzt man Molekülkomplexe auf den Chromosomen und hält sie so zusammen. Im nächsten Schritt wird das Chromatin mit der DNA in kleine Fragmente geschnitten, die fixierten Komplexe bleiben jedoch erhalten. Anschließend fischt man mithilfe von Antisense-Oligos, die an magnetische Beads gekoppelt sind, die gewünschte RNA heraus. Falls diese RNA an Chromatin gebunden ist, bekommt man den zugehörigen DNA-Abschnitt mitgeliefert und kann diesen danach sequenzieren. Mehr zur ChIRP-Technik kann man in einem Methoden-Paper nachlesen, das im *Journal of Visualized Experiments* erschienen ist (*J. Vis. Exp.* (61): 3912).

## PIRAT bremst Immunantwort

Schulte und seine Kollegen fanden in Monocyten und Granulozyten eine zuvor unbekannte regulatorische RNA, der sie den Namen PIRAT gaben. „Wir konnten zeigen, dass diese lncRNA an ein Pseudogen bindet. Sie leitet dadurch einen Transkriptionsfaktor zu dieser Pseudogen-DNA um und hält ihn davon ab, seine eigentlichen Zielgene zu erreichen: die Alarmine S100A8 und S100A9.“

PIRAT ist offensichtlich eine natürliche Bremse für das Immunsystem. Eine der möglichen Ursachen für schwere Corona-Verläufe könnte das Versagen dieser Bremse sein, die vor einer übermäßigen Produktion von Entzündungsmediatoren schützen soll. Die Forschenden sehen darin auch ein mögliches Ziel für pharmazeutische Interventionen. Wie die Details der Bindung von PIRAT an die DNA aussehen, ist nicht aufgeklärt, stellt Schulte klar. „Wir sehen die Bindung an das Chromatin. Ob das jedoch eine direkte Interkalation bedeutet oder über DNA-Bindeproteine wie zum Beispiel Histone vermittelt wird, wissen wir noch nicht.“



Mit der ChIRP-Technik isolierte Leon Schultes Team die lncRNA PIRAT, die in Monocyten die Produktion von Alarminen steuert.

Illustr.: AG Schulte

lncRNAs können auch mit Enhancern wechselwirken, also mit Abschnitten auf der DNA, die für die Expression eines viel weiter entfernten Genlokus eine Rolle spielen. Auch hier sind mehrere Szenarien denkbar, wie eine lncRNA die Enhancer-Funktion beeinflusst. So könnte sie zum Beispiel andere Proteine an die DNA heranleiten und damit den Enhancer aktivieren. „Es gibt auch Beispiele aus der Literatur, die nahelegen, dass manche lncRNAs, die an einem Enhancer entstehen, eigentlich nur gebraucht werden, um durch diesen Akt der Transkription einmal den Lokus zu öffnen und zugänglich zu machen“, nennt Schulte eine andere Variante.

Vielfältig sind auch die Möglichkeiten, wie lncRNAs im Genom codiert sind. Einige lncRNA-Gene überlappen mit proteincodierenden Sequenzen. Mal liegen sie in Sense-, mal in Antisense-Richtung. Dass eine lncRNA DNA-Abschnitte mit einem proteincodierenden Gen teilt, heißt nicht zwangsläufig, dass beide auch funktionell in einem Zusammenhang stehen. Auch hier könne man sich aber wieder Fälle vorstellen, in denen die Transkription der lncRNA den Promotor auch für die Synthese einer mRNA öffnet. Einige lncRNAs sind jedoch viele tausend Basen lang. Nur um einen Promotor zu aktivieren, wäre es eine ziemliche Ressourcenverschwendung, nebenbei noch kilobasenweise nichtcodierende RNA zu synthetisieren. „Auch dazu gibt es Studien, die zeigen, dass man lncRNAs, die sich einen Promotor mit einer mRNA teilen, wiederum subklassifizieren kann“, erläutert Schulte. „Und da gibt es Antisense-RNAs

mit frühen Terminierungsstellen, die schnell polyadenyliert werden. Bei diesen kürzeren lncRNAs wäre es dann auch plausibler, dass sie die Funktion haben, einen Lokus zu öffnen.“

Um die Funktion von lncRNAs zu studieren, muss man sie herunterregulieren oder ausknocken. Das gelinge laut Schulte bei cytoplasmatischen lncRNAs via RNA-Interferenz. Dazu schleust man eine passende siRNA (small interfering RNA) in die Zelle ein. Für Ziele im Zellkern hätten sich Locked Nucleic Acid Gampers bewährt. Bei dieser Technik markiert man eine ausgewählte lncRNA mit einer Antisense-Sonde für den Abbau durch RNase H.

## Nur partielle Deletion

Statt des Knockdowns kann man auch die Gene der lncRNAs ausschalten. Bei lncRNAs, deren Sequenzen sich über viele tausend Basenpaare erstrecken und mit anderen Genen überlappen, ist das jedoch problematisch. Der Knockout könnte ungewollt auch andere Transkripte eliminieren. „Um das zu vermeiden, haben wir eine Methode entwickelt, bei der wir nur die Transkriptions-Startstelle im Promotor des lncRNA-Gens deletieren“, geht Schulte auf diese Problematik ein (*PLoS One* 13(2): e0193066). „Das sind dann etwa 500 bis 800 Basen, die ausreichen, um ein Gen komplett stillzulegen – das ist also eine minimal-invasive CRISPR-Methode.“

Häufig sei es aber gar nicht nötig, wirklich einen Schnitt auf Genomebene durchzuführen: „Mittlerweile verwenden wir hauptsächlich eine katalytisch inaktive Variante des CRISPR-Enzyms, die wir auf den Promotor setzen; das nennen wir CRISPR-Interference. Die Cas9-Nuklease bindet zwar die Guide-RNA, schneidet aber nicht mehr die DNA. Stattdessen ist Cas9 an eine Repressor-Domäne gekoppelt, die die Transkription hinter der Bindestelle auf der DNA unterdrückt.“

Bislang, so Schulte, habe sich seine Arbeitsgruppe vor allem auf die intergenischen lncRNAs konzentriert, die lincRNAs. Diese überlappen nicht mit proteincodierenden Sequenzen. „Dann wissen wir, dass die Funktion dieser RNA nicht direkt mit der Bildung einer mRNA in Verbindung steht. Die Wahrscheinlichkeit für Funktionsverlust-Phänotypen, die gar nicht auf die lncRNA zurückgehen, ist gering.“

Ob sich die ncRNA-Schublade „lang und nicht-codierend“ auf Dauer bewähren wird, muss die Zukunft zeigen. Zumindest ist die Definition zum aktuellen Stand der Forschung hilfreich – und die Wissenschaftsgemeinde weiß, was gemeint ist.

Mario Rembold

FIRMENPORTRÄT: CURNOVA, WIESBADEN

# Groß durchstarten gegen kleine RNA

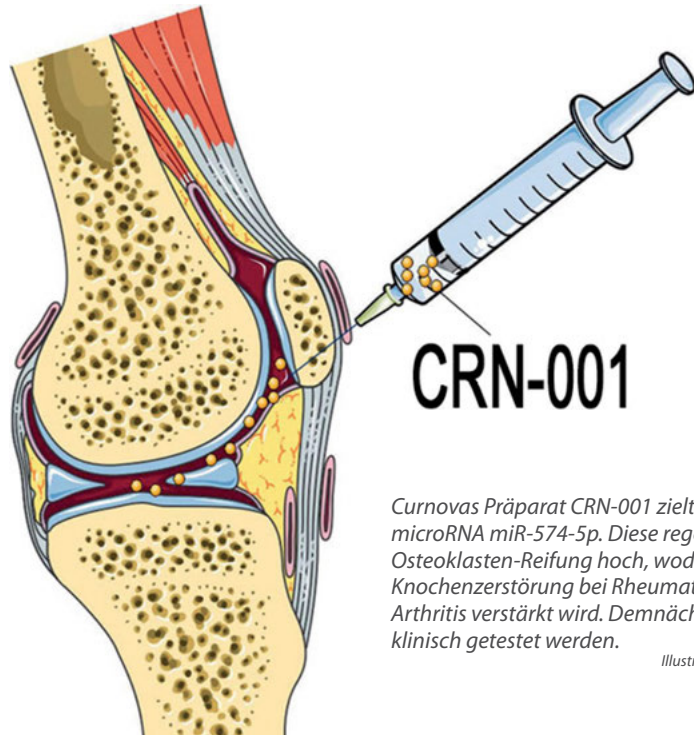
Das junge Start-up Curnova arbeitet an Therapeutika gegen Arthrose. Damit hat sich die Chemikerin Meike Saul den Traum verwirklicht, ihre jahrelange Forschung über die microRNA miR-574-5p zur therapeutischen Anwendung zu bringen.

Wie der Name schon sagt, microRNA ist winzig klein. Meist sind die kurzen RNA-Abschnitte nur ungefähr 20 Basen lang. Bei der microRNA miR-574-5p, die Meike Saul erforscht, sind es 23 Nukleotide. „In diesem Fall kann die Sequenz noch von Hand in das Laborbuch eingetragen werden“, sagt sie und erinnert sich an ihre Postdoc-Zeit am Karolinska-Institut in Stockholm. Dort hatte sie die miR-574-5p für sich entdeckt. „Ich bin eigentlich Chemikerin und habe im Studium noch nicht einmal was von microRNAs gehört. Aber ich habe in der pharmazeutischen Chemie promoviert und zu dieser Zeit erstmals an miRNAs geforscht.“

Das war vor rund zehn Jahren, da steckte die Entwicklung von RNA-Therapeutika noch in den Kinderschuhen. Schon früh hatte man jedoch das große therapeutische Potenzial der kleinen microRNAs erkannt. Im Gegensatz zu mRNAs sind miRNAs nicht codierend. Heute weiß man: microRNAs können post-transkriptional die Genexpression regulieren. Sie sind deshalb wichtige Moleküle bei Stoffwechselprozessen wie zum Beispiel entzündlichen Erkrankungen oder Tumorwachstum. Auf den ersten Blick haben die beiden Krankheiten gar nicht so viel gemeinsam. Meike Saul, die Expertin für microRNA, sagt aber: „Tatsächlich sind sich die Prozesse gar nicht so unähnlich. Es gibt durchaus mechanistische Gemeinsamkeiten. Die physiologische Konsequenz, die aus dem Therapieansatz folgt, ist natürlich spezifisch für die jeweilige Erkrankung.“

## Arthritis und Tumorerkrankungen

Die Erkenntnis, dass microRNA ein bedeutender Player in der zellulären Kommunikation ist, kam aber erst mit der Zeit. „Mir war zu Beginn meiner Forschung nicht bewusst, dass miR-574-5p so essentielle Prozesse beeinflusst. Da hatte ich vielleicht auch einfach Glück.“ Ursprünglich war Meike Saul zusammen mit ihrem Doktorvater Dieter Steinhilber auf die miR-574-5p gestoßen, als sie die Regulation der Prostaglandin-E-Biosynthese untersucht hatten, ein Mediator, der auch an Entzündungs- und Schmerzreaktionen beteiligt ist und dessen Biosynthese durch Analgetika wie Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure gehemmt wird. Mittlerweile hat die Forschung an miR-574-5p gezeigt, dass über sie mehre-



Curnovas Präparat CRN-001 zielt auf die microRNA miR-574-5p. Diese regelt die Osteoklasten-Reifung hoch, wodurch die Knochenzerstörung bei Rheumatoider Arthritis verstärkt wird. Demnächst soll es klinisch getestet werden.

Illustr.: Chenggui Miao/LJ

re Doktorarbeiten geschrieben werden können und die miRNA alles andere ist als „nur“ ein kleines Molekül, das in Zellen oder in extrazellulären Vesikeln schlummert. Vor zwei Jahren hat die Arbeitsgruppe um Saul (noch an der TU Darmstadt) eine Arbeit publiziert, die mögliche Effekte von miR-574-5p auf das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, die häufigste Art von Lungenkrebs, zeigt (*J. Extracell. Vesicles*, 10(12):e12143).

## CRN-001 in der Präklinik

Aktuell ist Meike Saul Professorin und Unternehmensgründerin. Zusammen mit ihrer Schwester Dorothee Krone und den zwei Forscherkollegen Aimo Kannt und Dieter Steinhilber hat sie das Start-up Curnova gegründet.

Im Mittelpunkt steht zunächst ein Arzneimittel gegen Arthrose, dessen Wirkung direkt am betroffenen Gelenk ansetzt. Dadurch können die lokalen entzündlichen Prozesse eingedämmt oder vielleicht sogar gestoppt werden. Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* haben gezeigt, dass auch Knorpeldegeneration und Knochenresorption gemildert werden. Das Präparat mit dem vorläufigen Namen CRN-001 zielt auf die microRNA miR-574-

5p ab, die Saul jahrelang erforschte. Sie reguliert die Osteoarthritis-Pathogenese. Der Wirkstoff befindet sich in fortgeschrittener präklinischer Entwicklung. Die Entwickler setzen auf einen langanhaltenden therapeutischen Nutzen bei nur geringen Nebenwirkungen.

## Keine Science-Fiction mehr

„Als ich größeres Verständnis darüber erlangt hatte, wie diese miRNA arbeitet, wollte ich natürlich auch ein Therapeutikum entwickeln. Schon vor zehn Jahren fand ich diese Idee sehr reizvoll. Damals hat man mir aber noch davon abgeraten und gesagt, man hätte das probiert und sei kläglich gescheitert. Mittlerweile hat sich die Technologie weiterentwickelt“, erzählt Saul. Umgesetzt hat sie ihr Vorhaben also erst kürzlich, im April 2023. Denn erst mit der Pandemie ist die Ära der RNA-Therapeutika so richtig angebrochen. Sowohl in der breiten Bevölkerung als auch in der wissenschaftlichen Community haben RNA-Forschung und daraus entwickelte Therapien ordentlich Schub erhalten. Saul erklärt: „Noch vor vier Jahren waren miRNA-Therapien irgendwie Science-Fiction. Man wusste einfach nicht, ob das irgendwann mal auf

den Markt kommt. Zumindest nicht in greifbarer Nähe. Mittlerweile ist auch jenseits der wissenschaftlichen Gemeinschaft eine breite gesellschaftliche Akzeptanz da. Das ist unsere Basis.“

Doch auch nach der Gründung von Curnova sieht sich die miRNA-Expertin in der Rolle der universitären Forscherin: „Ich habe seit Oktober eine Professur für Translationale Onkologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Hier geht nun meine Forschung weiter. Ich bin also auch sehr in die universitären Strukturen eingebunden.“

### Intensive Monate

Ihren Traum Curnova verwirklicht sie quasi nebenher. Das ist manchmal ziemlich anstrengend. „Die letzten Monate waren, sagen wir mal, intensiv“, sagt sie und lacht. Aber ganz alleine steht sie nicht da. Unternehmerische Hilfe bekommt sie von ihrer Schwester Dorothee Krone, die bereits Erfahrung mit Firmengründungen hat und Geschäftsführerin von Curnova ist. Zudem stand bei der Gründung die TU Darmstadt beratend zur Seite.

Auch Dieter Steinhilber bringt bereits Gründer-Erfahrung mit.

Einfach ist es trotzdem nicht. „Es gibt innerhalb von Deutschland bundeslandspezifisch große Unterschiede im Support. Das ist schon sehr erstaunlich.“ Speziell für Frauen, die viel seltener gründen als Männer, bietet das BMBF (Bundesministerium für Bildung und For-

preis, der dem Team des Start-ups im März dieses Jahres verliehen wurde. Kurz vor Gründung war das Unternehmen also schon preisgekrönt. Die Auszeichnung ermöglicht dem jungen Unternehmen die kostenlose Nutzung von Laborräumen bei BioLabs in Heidelberg, einem Coworking Space für junge Biotech-Start-ups. „Theoretisch haben wir also schon eigene Laborräume. Auch das Netzwerk von BioLabs ist sehr attraktiv für uns. Aber es ist unser Vorhaben, dass wir die Forschung auch im akademischen Rahmen und in Form von Kooperationen weiterführen.“ Curnova ist dabei durchzustarten, denn auch direkte Konkurrenten gibt es keine.

Im Moment ist Curnova, wie jedes neu gegründete Unternehmen, auf der Suche nach Investoren. „Wir haben eigentlich eine gute Ausgangssituation: Wir haben die nötige Expertise im Gründerteam und gute Kontakte, über die wir weiteres Wissen einholen können. Wir sind quasi startklar für die präklinische Forschung und die anschließenden toxikologischen Studien.“

Carolyn Sage

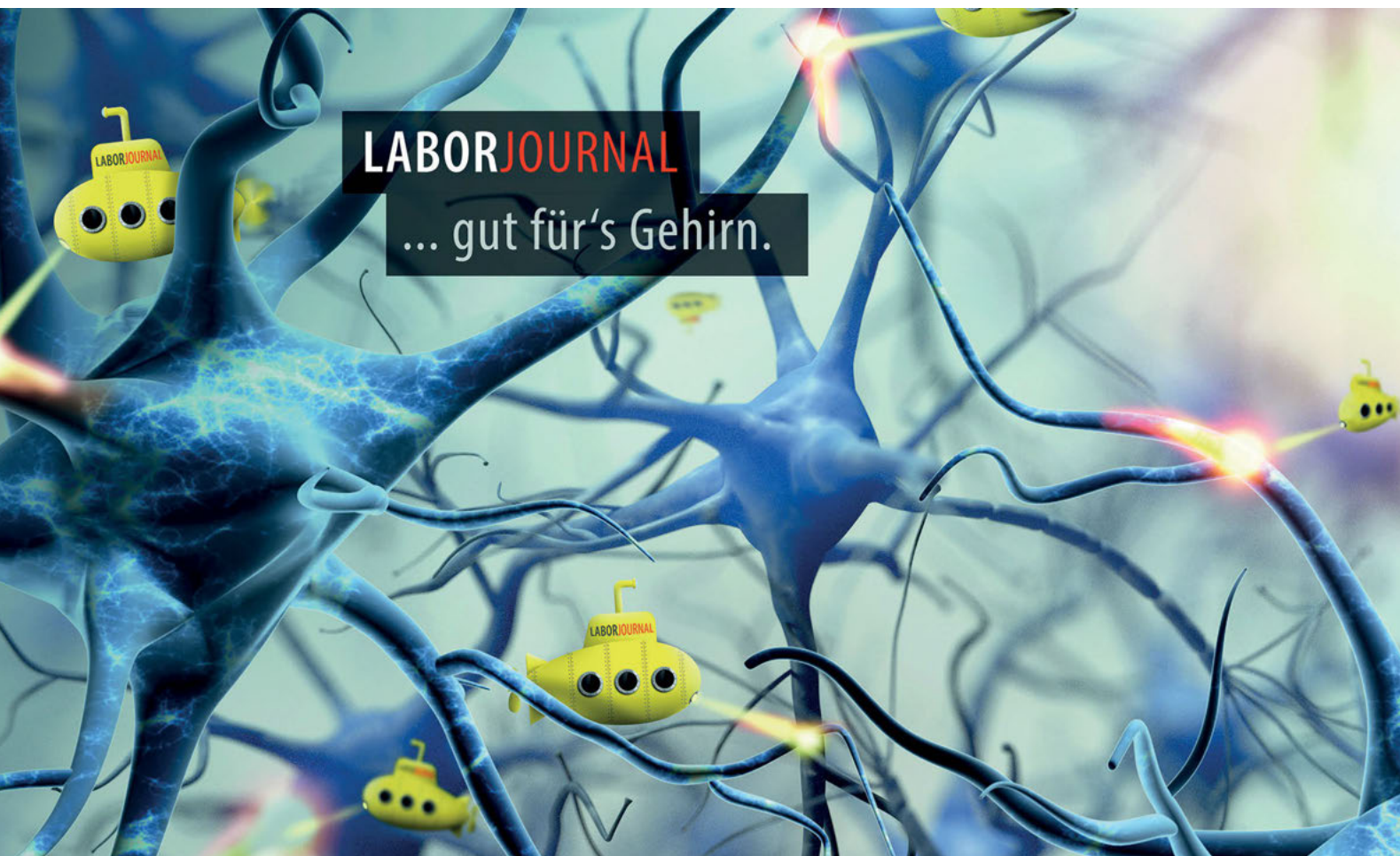


Foto: Boehringer Ingelheim

Curnova-Team mit dem Boehringer-Ingelheim-Innovationspreis (v.l.): Dieter Steinhilber, Meike Saul, Dorothee Krone, Aimo Kann

schung) seit Juni 2023 eine spezielle Fördermöglichkeit an: die „EXIST-Women“-Förderlinie. Saul unterstützt solche Initiativen gerne.

Eine wichtige Unterstützung für Curnova war der Boehringer-Ingelheim-Innovations-



## CARTemis Therapeutics GmbH, Berlin

### Drei Pfeile im Köcher

Mit der CARTemis Therapeutics GmbH springt ein neues Biotech-Start-up auf den bereits kraftvoll angefahrenen Zug der Entwicklung potenzieller CAR-T-Zell-Therapien auf. Uta Höpken und Armin Rehm haben das Unternehmen aus dem Berliner Max Delbrück Center ausgegründet. Mit an Bord aus ihren Arbeitsgruppen sind Anthea Wirges und Mario Bunse, die die präklinische Entwicklung der CAR-T-Zell-Kandidaten bis hierhin mit vorangetrieben haben. Anthea Wirges fungiert als Geschäftsführerin des Start-ups.

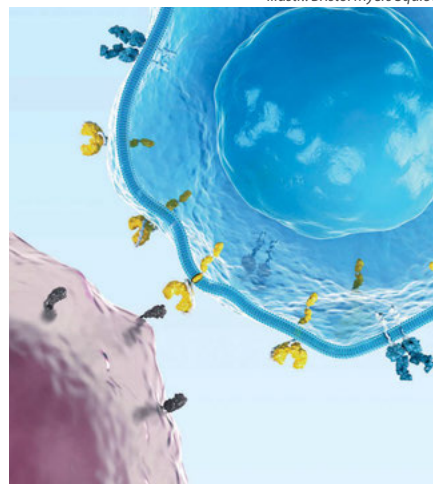
CAR-T-Zell-Therapien gelten als Hoffnungsträger bei verschiedenen Krebsarten, die gegen gängige Behandlungen immun sind. Dabei werden T-Zellen der Erkrankten im Labor mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet, der das spezifische Aufspüren der jeweiligen Krebszellen ermöglicht – und die T-Zelle damit zu deren Abtöten veranlasst.

CARTemis hat für solche Therapien gleich drei Pfeile im Köcher:

» CAR Nummer eins richtet sich gegen das B-Non-Hodgkin-Lymphom und zielt auf das Molekül CXCR5, das sich auf reifen Lymphdrüsenkrebszellen und einigen das Tumorwachstum unterstützenden T-Helferzellen befindet. Ab nächstem Jahr wollen die Jungunternehmer diesen an der Charité – Universitätsmedizin Berlin klinisch testen. Das Bundesministe-

rium für Bildung und Forschung (BMBF) spendiert dafür 4,6 Millionen Euro.

» Der zweite CAR peilt die Therapie von Knochenmarkkrebs an. Der Rezeptor richtet sich gegen BCMA, das als Transmembran-



Chimärer Antigenrezeptor (CAR, gelb) auf T-Zell-Oberfläche erkennt Krebszell-Antigen.

glykoprotein aus der Superfamilie der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren (TNFR) auf transformierten Plasmazellen des Multiplen Myeloms sitzt. Damit soll rund um den Jahreswechsel eine klinische Phase 1/2a-Studie

am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen in Dresden beginnen, die das BMBF mit 1,3 Millionen Euro fördert.

» Das dritte Produkt in der Firmen-Pipeline dient der generellen Verstärkung von CAR-T-Zell-Therapien. Dabei handelt es sich um eine synthetische mikroRNA, die in CAR-T-Zellen die Produktion des Proteins EBAG9 unterbindet. Dieses Protein wirkt dem Therapieeffekt entgegen, indem es die Ausschüttung von Zellgiften ausbremst, mit denen CAR-T-Zellen Tumorzellen abtöten. Folglich sorgt das Ausschalten von EBAG9 dafür, dass schon wenig Tumorzell-Antigen eine maximale Reaktion der CAR-T-Zellen auslöst – was wiederum dazu führt, dass weniger CAR-T-Zellen für den therapeutischen Erfolg benötigt werden. Eine klinische Studie ist in Vorbereitung.

Laut Uta Höpken war die Ausgründung an diesem Punkt alternativlos, da mit öffentlichen Fördergeldern nur die ersten Schritte in die Klinik möglich seien. Für Anthea Wirges hat daher nun das Schaulaufen bei potenziellen Investoren begonnen. CARTemis braucht zusätzliches Venture-Kapital, um die Lizenzen vom Max Delbrück Center zu erwerben – ebenso wie um die Phase-2-Studien für ihre CARs vorzubereiten und ihren CAR-Verstärker weiterzuentwickeln.

Jana Ehrhardt-Joswig / -RN-

## traceless materials, Hamburg

### Bio statt Plastik

Das Hamburger Bioökonomie-Start-up traceless materials und seine beiden Gründerinnen Anne Lamp und Johanna Baare dürfen sich über die Sicherung einer Serie-A-Finanzierung in Höhe von 36,6 Millionen Euro freuen. Acht verschiedene Investoren schnüren dieses Paket, damit traceless seine Technologie zur Herstellung eines pflanzenbasierten Biopolymers als nachhaltige und kostengünstige Kunststoff-Alternative auf industrielle Produktionskapazität hochheben kann.

Um ihre Biopolymere herzustellen, nutzen die Hamburgerinnen landwirtschaftliche Reststoffe, die bei der Nahrungsmittelherstellung anfallen – zum Beispiel Brautreiber oder Abfälle aus der Stärkeproduktion.

Diese Reststoffe verarbeiten sie zu einem Granulat, das komplett aus natürlichen Polymeren wie Stärke, Cellulose oder Proteinen besteht und somit unter natürlichen Kompostierbedingungen vollständig abbaubar ist. Herkömmliche bioabbaubare Kunststoffe können bislang weitgehend nur in industriellen Kompostieranlagen abgebaut werden.



Biopolymer-Granulat à la traceless

Gemäß den Anforderungen der kunststoffverarbeitenden Industrie kann das thermoplastische Granulat extrudiert und im Spritzguss verarbeitet sowie tiefgezogen oder im Nassverfahren als Beschichtung aufgetragen werden. Damit werden vielfältige Applikationen ermöglicht – beispielsweise die Verwendung in Form von flexiblen Folien oder stabilen Produkten sowie von Spritzgussteilen oder beschichteten Papieren. Insbesondere eignen sich die neuartigen Biopolymere für kurzlebige Produkte, die schwer zu recyceln sind oder potenziell in die Umwelt gelangen können – also etwa für To-go-Verpackungen, Hygieneartikel sowie Lebensmittel- und Kartonverpackungen.

Derzeit entwickelt traceless verschiedene Prototypen ihres Biopolymers, um die Produkteigenschaften für das jeweilige Verarbeitungsverfahren zu optimieren. Zudem baut das Unternehmen gerade eine Demonstrationsanlage in Hamburg. Mit der neuen Finanzierungsrunde sollen unter anderem deren Produktionskapazitäten erweitert werden.

-RN-



Kinarus Therapeutics, Basel

## Bitterer Konkurs

Im Juni 2022 ging die Kinarus Therapeutics Holding AG bei SIX Swiss Exchange an die Börse. Jetzt hat der Verwaltungsrat beschlossen, beim zuständigen Gericht in Basel Konkurs anzumelden.

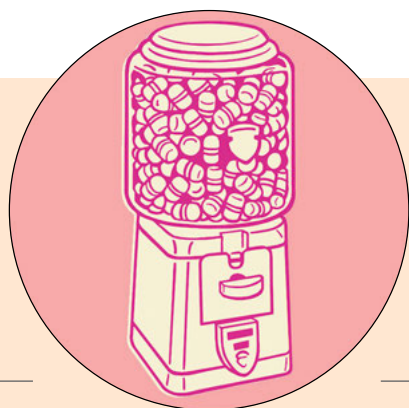
Im Geschäft waren die Schweizer vor allem mit dem patentierten Arzneimittel-Kandidaten KIN001, einer Kombination aus dem Wirkstoff Pamapimod und dem Medikament Pioglitazon. Pamapimod hemmt die p38-mitogenaktivierte Proteinkinase (p38 MAPK), die bei der Steuerung einer ganzen Reihe von Zellprozessen mitspielt; Pioglitazon wird als Insu-

lin-Sensitizer zur Behandlung von Typ-2-Diabetes eingesetzt.

KIN001 erschien als wahrer Multikönner, der in vorklinischen Tests sowohl antivirale wie auch entzündungshemmende und antifibrotische Wirkungen zeigte. Da der Kombi-Wirkstoff deshalb auch eine potenzielle COVID-19-Therapie versprach, bereitete Kinarus eine entsprechende Phase-2-Studie vor. Zur Finanzierung zeichnete die Firma im Mai einen Vertrag mit der chinesischen Investmentgesellschaft ChaoDian über ein strategisches Wandeldarlehen in Höhe von 1,5 Mil-

lionen Schweizer Franken. Die vereinbarten Mittel kamen jedoch bis September nicht bei dem bereits überschuldeten Unternehmen an. Und da es laut Verwaltungsrat auch keine Anzeichen dafür gebe, dass dies noch geschehe, und zudem auch andere Finanzierungslösungen gescheitert waren, muss Kinarus nun Konkurs anmelden.

Laut *finanzen.ch* ist Kinarus indes kein Einzelfall. Gerade kleinere Biotech-Firmen hätten in den letzten zwei Jahren immer wieder über die gesunkene Investitionsbereitschaft auf Anlegerseite geklagt. *-RN-*



## Wirkstoff des Monats

# Beremagene geperpavec

Die erste Gentherapie für die äußerliche Anwendung hat es geschafft: nach guten Studienergebnissen wurde Beremagene geperpavec zur Behandlung der dystrophen Epidermolysis bullosa in den USA zugelassen. Diese Erkrankung, auch Schmetterlingskrankheit genannt, kommt nur sehr selten vor. Die Haut bildet Blasen, es entstehen schlecht oder gar nicht mehr heilende Wunden. Das Unternehmen Krystal Biotech (Pittsburgh, USA) hat sich auf die Entwicklung von Gentherapeutika spezialisiert. Beremagene geperpavec ist der erste Wirkstoff, den es auf den Markt bringt. Noch in diesem Jahr will Krystal auch eine Zulassung für Europa beantragen.

Auslöser der dystrophen Epidermolysis bullosa – kurz DEB – ist immer eine Reduktion oder der vollständige Verlust des Strukturproteins Typ-VII-Kollagen. Dies wird durch Mutationen im Gen COL7A1 verursacht. Als Hauptbestandteil der Ankerfibrillen sorgt dieses Kollagen dafür, dass die Epidermisschicht der Haut mit der darunterliegenden Dermis vernetzt wird. Fehlt es, liegen die Zellschichten nur lose aufeinander. Es entstehen Blasen, die schon bei geringster Belastung, etwa durch Berührung oder Kleidung, aufplatzen und nur schlecht verheilen.

Man hat bisher mehr als 300 Mutationen im COL7A1-Gen identifiziert. Sie korrelieren mit den Symptomen. Autosomal dominante Formen, bei denen nur eine Genkopie mutiert ist, verlaufen milder, denn die Patienten können noch, allerdings weniger, funktionale Ankerfibrillen herstellen. Den Betroffenen mit einer rezessiven DEB fehlen Ankerfibrillen vollständig, das klinische Bild ist entsprechend schwer. Viele Patienten versterben früh an metastasierenden Plattenepithel-Karzinomen.

Beremagene geperpavec kann bei beiden Varianten helfen: es enthält ein funktionales COL7A1-Gen in einem HSV-1-Vektor. Wird

der Wirkstoff, verpackt in ein Pflaster, auf die Haut appliziert, kann der Vektor sowohl Keratinozyten wie Fibroblasten transduzieren und für die Synthese von Typ-VII-Kollagen sorgen. In einer Phase-3-Studie waren nach drei Monaten 71 Prozent der so behandelten Wunden geheilt, in der Placebo-Gruppe waren es 20 Prozent (New Engl. J. Med., 387, 2211-9). Etwa die Hälfte der behandelten Wunden blieb nachhaltig geschlossen, bei den Placebo-Patienten waren es nur 7 Prozent. Bei der Behandlung wurde das Pflaster wöchentlich gewechselt.

Ein Verlust von Typ-VII-Kollagen kann auch zu Schäden an der Hornhaut und in der Folge zur Erblindung führen. Im Rahmen eines Heilversuchs wurde ein so geschädigtes Auge eines Patienten mit Beremagene geperpavec erfolgreich behandelt.

Mit dem Wirkstoff Prademagene zamikeracel (EB-101) ist ein zweiter Kandidat zur Behandlung von DEB in der klinischen Prüfung. EB-101 ist ein autologes, genetisches Zelltherapeutikum, ein ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product). Für dessen Herstellung werden dem Patienten Hautzellen entnommen, die Keratinozyten isoliert und in diesen wird ex vivo das defekte COL7A1-Gen mithilfe eines AAV-basierten Retrovirus durch eine funktionale Version ersetzt. Die Zellen werden vermehrt (expandiert) und 26 Tage nach der Biopsie zurücktransplantiert.

Die Daten der Phase-3-Studie sind nach Herstellerangaben ähnlich gut wie die für Beremagene geperpavec: 80 Prozent der mit EB-101 behandelten großflächigen Wunden von Patienten mit der rezessiven DEB-Form heilten zumindest größtenteils, bei den Placebo-Behandelten waren es nur 20 Prozent. Der Hersteller Abeona Therapeutics (New York, USA) gab bekannt, er werde bei der FDA einen Zulassungsantrag stellen.

Karin Hollricher

KAMPF GEGEN FORSCHUNGSFÄLSCHUNG

# Wächter der Wissenschaft

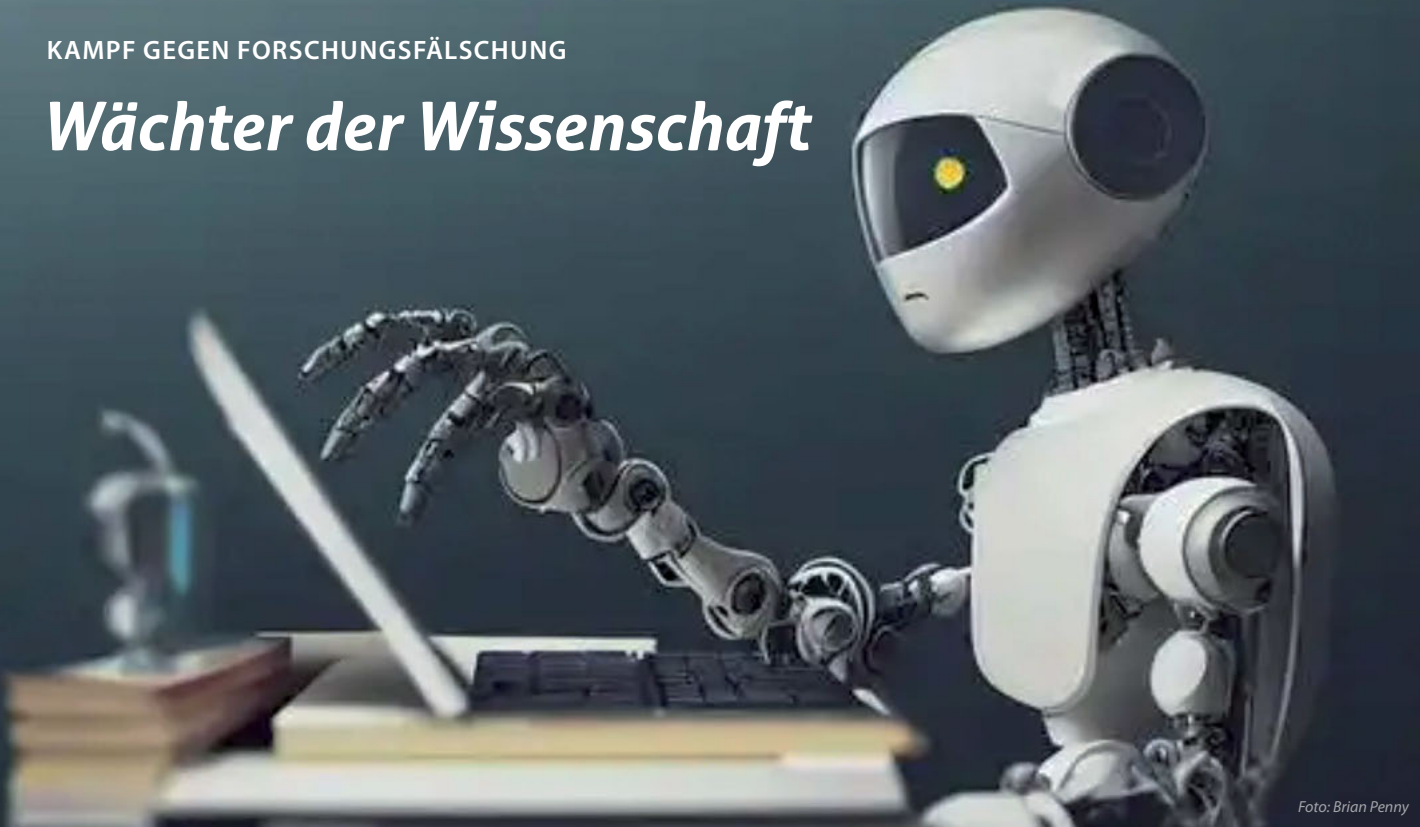


Foto: Brian Penny

*Gefälschte Abbildungen in Papern und Forschungsarbeiten werden ein immer größeres Problem. Doch im Kampf dagegen gibt es einen neuen Verbündeten: künstliche Intelligenz. Mit lernenden Algorithmen will man Duplikate und Manipulationen aufspüren – und so die Integrität der Forschung schützen. Für manche sogar eine Geschäftsidee.*

Am 21. Juli 2022 platzte die Bombe: In *Science* erschien ein Bericht des Investigativjournalisten Charles Piller, der einen der größten Forschungskandale der vergangenen Jahre aufdecken sollte. Es ging um Alzheimer, gefälschte Daten und eine Menge Geld („Blots on a field“, 377: 358-63).

Ein Jahr zuvor hatten Neurowissenschaftler eine Petition an die US-Arzneimittelbehörde FDA herangetragen, in der sie darum gebeten hatten, klinische Studien zur Zulassung des Alzheimer-Medikaments Simufilam zu stoppen. Sie und andere Fachleute hatten Bedenken geäußert, weil bereits die Ergebnisse präklinischer Studien inkonsistent schienen. Simufilam-Hersteller Cassava Sciences hingegen behauptete, der Wirkstoff würde die kognitiven Leistungen von Patienten mit der Alzheimer-Erkrankung verbessern.

Nun ist es nicht ungewöhnlich, dass Wissenschaftler über Experimente und mögliche Schlussfolgerungen streiten. So funktioniert Wissenschaft. Aber die Vorwürfe der Neurowissenschaftler wogen schwer: Betrug und Datenfälschung in Forschungsarbeiten.

Matthew Schrag, Neurowissenschaftler und Arzt an der US-amerikanischen Vanderbilt University, bekam den Stunk rund um Simufilam mit und machte Nägel mit Köpfen. Er durchsuchte Dutzende Veröffentlichungen

und fand tatsächlich reihenweise veränderte und duplizierte Abbildungen. Sowohl Cassava-Chefentwicklerin Lindsay Burns als auch ein Kooperationspartner vom City College of New York, der Neurowissenschaftler Hoau-Yan Wang, wurden von einem eigens eingesetzten Ausschuss gerügt, vor allem, weil sie ihre Experimente schlampig dokumentiert hätten. Immerhin urteilte der Ausschuss bei 14 der 31 Anschuldigungen, dass ein vorsätzliches wissenschaftliches Fehlverhalten Wangs vorlag. *PLoS ONE* zog daraufhin einige von Wangs Veröffentlichungen zurück. Die klinischen Studien mit Simufilam hingegen gingen weiter.

## Jahrelang Bilder gefälscht

Das ist zwar auch schon alles recht skandalös, aber noch nicht der oben erwähnte Forschungskandal. Schrag war nämlich bei seinen Simufilam-Nachforschungen auf weitere Ungereimtheiten in Alzheimer-Publikationen gestoßen – und ging ihnen nach. Denn nicht nur Cassava Sciences und deren Kooperationspartner hatten Abbildungen „nachgebessert“, sondern auch der französische Neurowissenschaftler und Alzheimer-Forscher Sylvain Lesné an der University of Minnesota. Eingesetzte Bildanalytiker und Fachleute bestätigten Schrags Erstverdacht: Lesné hatte jahre-

lang Bilder und Grafiken in Publikationen gefälscht, darunter auch in einer vielbeachteten *Nature*-Studie zu Alzheimer aus dem Jahr 2006 („A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory“, 440: 352-7). Insgesamt zählten die Bilddetektive 70 Bildmanipulationen allein in Lesnés Veröffentlichungen.

Pikant: Das *Nature*-Paper wurde in den folgenden Jahren tausendfach zitiert, andere Forschungsteams bauten ihre Experimente auf den Ergebnissen dieser Studie auf. Noch ist das *Nature*-Paper online und nicht zurückgezogen. Nur ein dezenter Hinweis zielt die Veröffentlichung: „Anmerkung des Herausgebers: Die Redaktion von *Nature* wurde auf Bedenken bezüglich einiger Abbildungen in diesem Artikel aufmerksam gemacht. [...]“ Seitdem hat sich – zumindest nach außen hin – nichts getan.

Der Schaden aber ist bereits jetzt groß. Von einer „Vertrauenskrise“ ist die Rede, Millionen an Forschungsgeldern seien verbrannt worden, ja selbst die Entwicklung eines Medikaments basiere auf Daten, die Lesné und seine Kollegen veröffentlicht hatten, heißt es. Die Rede ist vom Alzheimer-Medikament Aduhelm. Der Wirkstoff Aducanumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Peptid beta-Amyloid gerichtet ist. Amyloid-Plaques, also Ansammlungen unlöslicher beta-Amyloid-Aggregate, wiederum gelten

als eine mögliche Ursache für die Alzheimer-Krankheit (Amyloid-Kaskaden-Hypothese).

Ende Dezember 2021 verweigerte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) Aducanumab die Zulassung. Begründung: nicht nachgewiesene Wirksamkeit und teils schwerwiegende Nebenwirkungen. Die USA urteilten milder und ließen das Medikament bereits im Juni 2021 zu. Hersteller Biogen stellte den Verkauf aber Mitte 2022 ein, weil die Studien zuletzt enttäuschend waren.

In der Berichterstattung um den Skandal ruderten zahlreiche Alzheimer-Forscher zurück und sagten: So wichtig war diese Publikation nun auch wieder nicht. Und ganz sicher basiere die Entwicklung von Aduhelm nicht allein auf Lesnés Forschung.

Eine ganz andere Frage aber blieb unbeantwortet: Wie konnte Sylvain Lesné so lange ungehindert Abbildungen manipulieren, ohne dass jemand etwas merkte?

Die Erkenntnis, dass Forscherinnen und Forscher Fehler machen, ist nicht neu. Gründe dafür gibt es reichlich: Publikationsdruck, Druck vom Chef, Drittmittelinwerbedruck – eine Menge Druck also.

Nicht immer steht eine Fälschungsabsicht dahinter. Manchmal sind Unachtsamkeit oder Kommunikationsprobleme zwischen Experimentator und Betreuer Schuld an Fehlern. Schnell ist eine Abbildung unbeabsichtigt vertauscht. Oder aber der Doktorand, der im Auftrag der Arbeitsgruppenleiterin eine Abbildung zusammenfügt, weiß es einfach nicht besser: Klar darf man den Kontrast eines Western-Blot-Bildes erhöhen, um die superschwache Bande des superschwach exprimierten Superproteins hervorzuheben. Aber dann muss man konsequent den Kontrast des gesamten Bildes erhöhen – auch wenn die Kontroll-Proteinbande dann aussieht wie ein Tornado über Florida. Das ist nicht immer hübsch, aber gute wissenschaftliche Praxis.

## Die Liste der Elisabeth Bik

Um Wortplagiate zu entlarven, setzen größere (und seriöse) Fachverlage schon routinemäßig Plagiatsoftware ein. Bei Bildern hinkt die Entwicklung noch etwas hinterher.

Vor allem die Anfänge der Suche nach Bildmanipulationen waren mühsam. Zunächst musste jemandem überhaupt auffallen, dass in einer Abbildung etwas nicht stimmt. Mit einem Bildbearbeitungsprogramm konnten findige Bilddetektive dann schon einiges entdecken: Wenn sie beispielsweise das Bild aufhellten, traten auf einmal Details zutage, die zuvor nicht sichtbar waren – insbesondere mit Blick auf eigentlich zufällige Strukturen, beispielsweise im Hintergrund von Gelfotos oder Western Blots. Taucht der exakt gleiche Schmier-

fleck neben der Bande in Spur 2 auch in Spur 4 auf, ist das mehr als Zufall.

Oder sie spielten mit Kontrasteinstellungen, um unnatürliche Schnittkanten sichtbar zu machen. Die entstehen, wenn man zum Beispiel Banden aus einem Western Blot in einen anderen kopiert. Derart plumpe Fälschungen sind aber ein Leichtes für die Detektive.

Schwieriger wird es, wenn zum Beispiel Bildausschnitte einer Abbildung gedreht und leicht verschoben als neue Abbildung genutzt werden. Hier muss man schon genauer hinschauen, um ähnliche Strukturen zum Beispiel in Mikroskopiebildern zu erkennen. Oder wenn Bilder sich nur überlappen, also Ränder angeblich unterschiedlicher Aufnahmen doch frappierende Ähnlichkeiten aufweisen.

Eine Expertin für Bildmanipulationen ist die niederländische Mikrobiologin Elisabeth Bik, die mittlerweile seit rund vier Jahren als Beraterin für wissenschaftliche Integrität arbeitet. „Science Integrity“, so heißt auch ihr Blog, auf dem sie über ihre Spurensuche berichtet. Nach eigenen Angaben hat ihre Arbeit als Bildforensik-Detektivin dazu geführt, dass bereits mehr als 900 wissenschaftliche Veröffentlichungen zurückgezogen und ebenso viele korrigiert wurden.

Bik veröffentlichte Teile ihrer Arbeit im Jahr 2016 unter dem Titel „The Prevalence of Inappropriate Image Duplication in Biomedical Research Publications“ (*Mbio*, 7(3): e00809-16). Mehr als 20.000 Veröffentlichungen in 40 biomedizinischen Journalen hatten sie und ihre Kollegen Arturo Casadevall und Ferric Fang auf Manipulationen hin untersucht. Und in knapp vier Prozent – immerhin 782 Publikationen – fanden sie tatsächlich Abbildungen, bei denen nicht alles mit rechten Dingen zugegangen war. Am schlechtesten schnitt das *Journal of Oncology* ab. Jede zehnte Veröffentlichung enthielt „unangemessen duplizierte“ Abbildungen. Außerdem: Je niedriger der Impact-Faktor der Zeitschrift, umso höher die Wahrscheinlichkeit, dass dort manipulierte Bilder auftauchen.

Bik und ihre Kollegen vermuten eine hohe Dunkelziffer. Denn sie untersuchten lediglich Bilddaten; Grafiken und Tabellen hingegen blieben außen vor. Außerdem beschränkten sie sich auf Auffälligkeiten innerhalb derselben Papers. Ob eine Abbildung oder Teile davon ebenfalls in einem anderen Paper genutzt wurden, konnten sie deshalb nicht feststellen. Und: Sie analysierten die Abbildungen alle „händisch“, also ohne den Einsatz analytischer Software. Wie viele Manipulationen, Fehler und Dopplungen sie dabei übersahen, wissen sie logischerweise nicht.

Dass rund eine von 25 Publikationen von Bildmanipulationen betroffen ist, ist äußerst optimistisch geschätzt. Das ist eine Menge!

Vor allem wenn man bedenkt, dass seit Jahren die Anzahl der Publikationen eher exponentiell als linear steigt. Gar nicht zu reden von den Predatory Journals, die aus dem Boden sprießen wie Pilze im Oktober. Damit steigt die Anzahl dessen, was durch- und untersucht werden muss, stetig.

Und doch behalten engagierte Menschen den Publikationsstrom im Auge. Verfolgen kann man diese Aktivitäten unter anderem auf PubPeer. Diese gemeinnützige Plattform nennt sich selbst „The online Journal Club“ und ermöglicht Nutzern, wissenschaftliche Publikationen zu diskutieren. Ein nachträgliches Peer-Review-Verfahren quasi. Hier geht es nicht pauschal um Fälschungen, sondern oft werden Ergebnisse diskutiert, Methoden angezweifelt oder bessere vorgeschlagen. Selbstredend tauchen dabei aber auch immer wieder Unregelmäßigkeiten in Publikationen auf, so auch Bildmanipulationen.

Erst Ende September 2023 beispielsweise wurde eine Veröffentlichung zurückgezogen, die chinesische Forscher bereits im Mai 2021 im *Journal Frontiers in Oncology* veröffentlicht hatten. Im gleichen Monat dokumentierte der PubPeer-Nutzer „Heterochasta lasioplaca“ etliche Ungereimtheiten in mikroskopischen Aufnahmen wie etwa identische Unterabbildungen, leicht verschoben duplizierte sowie unterschiedlich vergrößerte Bildausschnitte, die angeblich verschiedene Proben zeigen sollten. Es dauerte dann mehr als zwei Jahre, um die Verdächtigungen zu prüfen, bevor es am 28. September hieß: „Nach der Veröffentlichung wurden Bedenken hinsichtlich der Integrität der Bilder in den veröffentlichten Abbildungen geäußert.“ Die Autoren waren offenbar nicht in der Lage, „zufriedenstellende Erklärungen“ für die Ungereimtheiten zu liefern. Grund genug fürs Journal, die Veröffentlichung zurückzuziehen.

## Selbst Schlampiges kommt durch

Solche Prüfprozesse fressen eine Menge Zeit, oft vergehen Jahre zwischen einem Anfangsverdacht und der finalen Entscheidung: Nachbessern, Daten nachreichen oder Veröffentlichung zurückziehen.

Bik und ihre Kollegen kritisieren, dass viele der Manipulationen so schlampig waren, dass sie den Redakteuren, Autoren und Gutachtern eigentlich hätten auffallen müssen. Vermutlich fehlt oftmals schlichtweg die Zeit für eine genaue Prüfung.

Aber wie viel Zeit investiert ein Forscher beziehungsweise kann er investieren, um Manuskripte zu begutachten? Neben Drittmittelanträgen, Experimenten, Lehre, Publizieren und dem stetigen Gedanken im Nacken, dass der aktuelle befristete Vertrag der letz-

te sein könnte. Also, nicht der letzte befristete Vertrag, sondern der letzte Vertrag an einer Uni generell. Die Forscher werden sich auf das Wesentliche beschränken: Können die Experimente die aufgestellte Hypothese bestätigen, stimmen die Schlussfolgerungen, ist das Ergebnis wirklich neu? Sicherlich werden sie nicht Stunden damit verbringen, in Abbildungen nach möglichen Ungereimtheiten zu suchen.

Liegt die Prüfverantwortung also bei den Fachverlagen? Und wäre es nicht konsequent, eingereichte Manuskripte – wie durch die Plagiatsoftware – direkt auf manipulierte Abbildungen zu untersuchen? Eine Bilderkennungssoftware könnte umfangreiche Datensätze innerhalb von Sekunden prüfen, wofür ein Mensch Stunden bräuchte.

Eine solche Option bietet das Wiener Start-up Imagetwin an. Die gleichnamige Software arbeitet „KI-basiert“, also mithilfe eines lernenden Algorithmus, und dient – so steht es auf der Website – der „Erkennung von Integritätsproblemen in Abbildungen von wissenschaftlichen Artikeln“, „Biolwissenschaften“, konkretisiert Patrick Starke, Imagetwin-Geschäftsführer. Gemeinsam mit Markus Zlabinger hat er das Unternehmen im vergangenen Jahr gegründet.

Zlabinger und Starke kennen sich bereits aus Studienzeiten, wohnten im gleichen Studentenwohnheim nahe der TU Wien. Dort hatte Zlabinger Computer Software Engineering studiert. „Imagetwin ist quasi aus der Masterarbeit von Markus Zlabinger entstanden“, sagt Starke. Für die Firma sei hilfreich gewesen, dass sie sich so gut ergänzten: Zlabinger mit seinem Abschluss in Computerwissenschaften, Wirtschaftswissenschaftler Starke mit Start-up-Erfahrungen und Wissen rund um Unternehmensführung. Nachdem klar war, dass der Imagetwin-Prototyp funktioniert und sich immer mehr Arbeitsgruppen und Verlage für die Software interessierten, sei die logische Konsequenz die Firmengründung gewesen, so Starke. Mittlerweile arbeiten sie zu siebt in dem jungen Unternehmen.

## Sekundenschnelle Prüfung

Unterstützung erhielt das Gründerduo in Form einer Preseed-Förderung vom Austria Wirtschaftsservice (AWS). Seit Mai dieses Jahres beteiligt sich außerdem die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft (FFG), mit ihrem Basisprogramm am Start-up. Hinzu kämen erste Umsätze, sagt Starke.

Imagetwin sucht nach Duplizierungen in Blots und Gelfotos, Mikroskopiebildern und Fotografien etwa von Organen, Tieren und Pflanzen. Der Algorithmus erkennt, ob Abbildungen manipuliert wurden, egal, ob sie gedreht oder Teile herausgeschnitten und vergrößert oder verkleinert woanders einkopiert wurden.

Dafür unterteilt die Software das Bild in definierte Pixelfelder, die für jede Abbildung wie eine Art individueller Fingerabdruck sind. Ein großes Bild besteht dann unter Umständen aus einem Haufen Fingerabdrücke. So kann die Software beispielsweise erkennen, ob nur Bildausschnitte verwendet wurden oder zwei Ausschnitte sich minimal überlappen.

Demnächst folgen FACS-Plots, Grafiken und Diagramme. Abbildungen wie diese sind schwieriger zu analysieren, weil sie sich per se sehr ähnlich sind. Punktwolken und Balken sind nun mal Punktwolken und Balken und unterscheiden sich nicht so stark wie zwei fluoreszenzmikroskopische Bilder einer zufällig gewachsenen Zellkultur.

Die Anwendung von Imagetwin selbst ist simpel: Ein Nutzer loggt sich in seinem Account ein, lädt eine oder mehrere Dateien hoch – PDF oder Bildformate – und drückt „Scan“. Den Rest macht der Algorithmus, und das laut Starke in Sekundenschnelle. Die Ergebnisse der Suche präsentiert Imagetwin übersichtlich sortiert auf der Weboberfläche, stellt mögliche Duplizierungen nebeneinander und zeigt Links zu älteren Veröffentlichungen, bei denen es möglicherweise mehr als ähnliche Abbildungen gibt.

Dann muss aber doch noch einmal der Nutzer aktiv werden, denn: „Die finale Entscheidung trifft am Ende immer der Mensch“, sagt Patrick Starke. Die künstliche Intelligenz, die KI, gebe nur Wahrscheinlichkeiten aus, Hinweise, wo der Nutzer nochmal genau hinschauen sollte.

Schließlich gibt es auch Duplikate, die durchaus erwünscht sind. So ist es bei mikroskopischen Aufnahmen nicht ungewöhnlich, Overlays zu erstellen, also verschiedene Laserkanäle zunächst einzeln und übereinandergelegt abzubilden. Das ist ja durchaus legitim und sogar gewünscht. Für die Software sind das aber Duplikate, denn natürlich sind Motive, Hintergrund und Ausschnitt identisch. Das kann ein Mensch schnell auflösen. Für einen Algorithmus ist das deutlich schwieriger.

Imagetwin hat sich diesem Dilemma angenommen. „Wir haben kürzlich ein Update veröffentlicht, welches viele der irrelevanten internen Duplikate, zum Beispiel Overlays, herausfiltern kann und nicht mehr anzeigt“, sagt Starke. Basierend auf dem Kontext erkenne die Software eine Systematik und folglich, ob das Duplikat relevant oder irrelevant sei. Irrelevante Duplikate würden dann nicht mehr in den Resultaten aufgeführt.

Solche und andere Erfahrungen fließen in die stetige Weiterentwicklung der Software. „Wir müssen immer abwägen zwischen einer möglichst hohen Erkennungsrate und der Gefahr, zu viele False Positives zu liefern“, so Starke. Die würden den Workflow empfindlich stören. Niemand habe etwas davon, 20 Ergebnisse möglicher Manipulationen zu bekommen, von denen 19 irrelevant sind.

Damit Imagetwins Algorithmus weiß, was er tun soll, hat er anhand von Hunderttausenden bereits annotierten Abbildungen gelernt, was richtig und was falsch ist. Bei der Entwicklung erhielt das Wiener Start-up die Unterstützung führender Expertinnen und Experten der forensischen Bildanalyse. „Elisabeth Bik zum Beispiel war eine unserer ersten Nutzerinnen“, verrät Starke. „Diese Algorithmen müssen mit



Gründeten mit ihrem KI-Tool zur Erkennung von Abbildungsmanipulationen die Firma Imagetwin: Patrick Starke (r.) und Markus Zlabinger.

Foto: Imagetwin

Datensätzen trainiert werden, die von menschlichen Experten erstellt wurden“, schreibt Elisabeth Bik auf *Laborjournal*-Anfrage. Die Mikrobiologin teilte bereitwillig, auch mit anderen Informatikern, die sich mit Bildforensik beschäftigen. Und Datensätze dürfte Bik mehr als genug haben. Rund 100.000 Publikationen habe sie bereits auf Fälschungen hin untersucht, schreibt sie auf ihrem Blog.

## Ein Traumteam

Bik habe bereits mit Rat und Tat zur Seite gestanden, als Imagetwin noch ein Forschungsprojekt war, sagt Starke. Da ging es um Fragen wie: Woran erkennt ein Mensch Probleme bei Bildern und wie kann man genau diese Mustersuche auf eine Computersoftware übertragen? „Wie dem Menschen kann auch dem Computer beigebracht werden, ähnliche Merkmale in oder zwischen Fotos zu erkennen“, schreibt Bik. Dabei handele es sich zum

Teil um die Erkennung von einfachen Merkmalen, etwa wie drei Zellen zueinander positioniert seien. Mensch und Maschine gemeinsam können dann Beachtliches schaffen. Bik schreibt: „Der Mensch kann den Algorithmen beibringen, was wir sehen können, und die Algorithmen wiederum sind viel schneller und durchsatzstärker als der Mensch.“

An all diesen Dingen versuchen sich auch etliche andere Programme. Kostenlos im Netz gibt es zum Beispiel FotoForensics, Forensically oder FigCheck – alle jedoch mit eher rudimentären Funktionen, verglichen mit Imagetwin.

Ab 99 US-Dollar pro Jahr können Nutzer Proofig über ihre Daten laufen lassen. Das gleichnamige Unternehmen wurde im Jahr 2020 von Dror Kolodkin-Gal gegründet und sitzt im israelischen Rehovot. Laut Gründer detektiert Proofig bis zu 99,4 Prozent der manipulierten Bilder, egal ob Western Blots, Multiwellplatten, Mikroskopiebilder, FACS-Plots oder Fotos von Mäusen. Die Abbildungen wurden rotiert, neu skaliert, gespiegelt, Teile ausgeschnitten oder geklont? Kein Problem, Proofig erkennt Manipulationen – solange sie in einer Publikation sind.

## Suche in 20 Millionen Bildern

Laut Gründer Kolodkin-Gal haben Verlage wie Springer Nature und die American Association for Cancer Research (AACR) die automatische Erkennung der Bildintegrität bereits in ihre Begutachtungsverfahren integriert.

Auch das *Journal of Clinical Investigation* nutzt Proofig bereits seit Juli 2021. In einem Kommentar berichtet das Editorial Board, dass sich durch die Einführung der KI-basierten Bildprüfung die Quote der wegen Bildmanipulationen abgelehnten Manuskripte verdreifachte.

Auch Imagetwin soll demnächst bei Fachverlagen implementiert werden, wenn es nach den Vorstellungen der Wiener Entwickler geht. Die Schnittstelle sei vor wenigen Wochen fertig geworden, sagt Patrick Starke. „Imagetwin kann jetzt in bestehende Systeme integriert werden, ohne dass Paper und Abbildungen manuell über unsere Webapplikation hochgeladen und gescannt werden müssen.“ Es sei möglich, Manuskripte pauschal zu überprüfen, sobald sie eintreffen. Oder aber der Nutzer wählt aus, welches Manuskript gescannt werden soll. „Dann muss er nur ein Häkchen setzen und schon sind die Einstellungen an den redaktionellen Workflow angepasst.“

Eines setzt Imagetwin von all seinen Konkurrenten auf dem Markt ab: „Bei der Erkennung von Bildduplikaten innerhalb eines Papers sind Proofig und Imagetwin ziemlich ähnlich in ihrer Leistung“, schreibt Elisabeth Bik. Was aber, wenn die Bilder selbst gar nicht manipuliert wurden, sondern dasselbe Bild in

einer anderen Publikation verwendet wurde? Ein direkter Bildvergleich fällt hier flach. Entweder man kennt beide betroffenen Publikationen oder nicht. Bik: „Der Hauptvorteil von Imagetwin ist, dass es über eine große Datenbank mit Millionen von Bildern aus anderen Veröffentlichungen verfügt.“ „Das ist einzigartig“, sagt auch Starke.

Für Bilddetektive wie Bik ist das von riesigem Wert: „Ich und andere Benutzer konnten mithilfe dieses Features einige Fälle ermitteln, in denen Autoren dieselben Protein Blots über einen Zeitraum von zehn Jahren wiederverwendet haben oder anscheinend Bilder aus Arbeiten anderer Forscher gestohlen haben, um sie als ihre eigenen Experimente auszugeben“, schreibt sie. So etwas könne ein Mensch nicht leisten.

Quelle für diese Abbildungen in der Datenbank sind primär frei zugängliche Publikationen. Über Kooperationen mit einzelnen Verlagen hat Imagetwin aber auch Zugriff auf Veröffentlichungen, die hinter Bezahlschranken liegen. „Der Vergleich mit externen Quellen wird umso mächtiger, je größer der Datenpool ist“, sagt Starke. Deshalb sei es wichtig, so viele Publikationen wie möglich zu screenen. „Angefangen haben wir mit weniger als einer Million Abbildungen, mittlerweile sind es mehr als 20 Millionen.“ Und demnächst soll sich die Anzahl noch einmal verdoppeln.

Skalierbarkeit nennt der Wirtschaftswissenschaftler diese Imagetwin-Besonderheit. Denn theoretisch sind dem Algorithmus keine Grenzen gesetzt.

Ein großes Problem sieht Starke aber trotzdem noch auf die Bilddetektive zukommen. Denn wo aktuell KI hilft, um Manipulationen zu erkennen, könnte KI bald ebenso Abbildungen generieren. „In den Medien haben wir gesehen, was Deep Fakes leisten können“, so Starke. Es sei ein Leichtes für Algorithmen, künstliche Western-Blot-Bilder zu erstellen. „Dieses Thema wird in den nächsten Jahren die Wissenschaft aufmischen.“

Und deshalb rüstet Imagetwin nach. Es gebe bereits einen Algorithmus-Prototypen, der KI-generierte Bilder erkennt, sagt Starke. Statt nach Manipulationen schaut diese Software eher nach ungewöhnlichen Mustern oder Farbverläufen. „Am Ende wird es eine Art Indizienprozess sein“, ist sich der Imagetwin-Geschäftsführer sicher. Denn man könne nur sehr hohe Wahrscheinlichkeiten angeben, ob ein Bild KI-generiert sei oder nicht. Absolute Sicherheit gebe es nicht.

Bik ist ebenfalls skeptisch, ob die Integritätsbewahrer das Wettrüsten wirklich gewinnen können. „Die Anzahl der Bildduplikate, die ich mit einer Software wie Imagetwin erkennen kann, hat sich im Vergleich zu der Zeit, als ich nur meine Augen benutzte, si-

cherlich stark erhöht“, schreibt sie. Dennoch seien auch Algorithmen auf Spuren angewiesen. Ein gut gemachtes, mit Photoshop bearbeitetes Bild könne auch eine Software zur Erkennung von Bildduplikaten nicht identifizieren. Bik ist sicher: „Ich sage oft, dass wir nur die plumpen Betrüger aufspüren können, also diejenigen, die Spuren hinterlassen.“ Die anderen, die clever fälschen, bleiben dagegen wohl unentdeckt.

## Journals und Unis springen auf

„Betrüger, die in der Vergangenheit Bilder doppelt verwendet haben, werden sich nun stärker bewusst sein, dass die Redakteure und freiwilligen Mitarbeiter von Zeitschriften nach solchen Duplikaten suchen“, schreibt Bik. Sie könnten auf raffiniertere Methoden der Bildmanipulation zurückgreifen oder sogar mithilfe generativer KI wie Dall-E oder Midjourney einzigartige, aber gefälschte Fotos erstellen.

Aber Kontrollen können zumindest die Sicherheit erhöhen. Das *Journal of Cell Biology* war eine der ersten Zeitschriften, die vermehrt nach Bildmanipulationen Ausschau hielt und strengere Kontrollen vor der Veröffentlichung neuer Manuskripte einführte. In der 2016er-Studie von Elisabeth Bik schnitt dieses Journal besonders gut ab, lag mit nur 0,3 Prozent manipulierten Abbildungen weit unter dem Schnitt von 3,8 Prozent. Das zeigt: Kontrolle wirkt durchaus. Die Prüfung mit einer KI-basierten Software könnte eine Art Qualitätssiegel für Publikationen werden.

Imagetwin-Chef Starke sieht die Verantwortung aber nicht allein bei den Verlagen. Verschiedene Universitäten hätten Interesse an der Software angemeldet, um hausinterne Selbstkontrollen durchzuführen. „Manuskripte könnten gecheckt werden, bevor sie überhaupt das Haus verlassen“, meint Starke. Denn: Fehler passierten nun mal, ob mit Vorsatz oder aus Fahrlässigkeit. Und es sei ja durchaus im Interesse aller Beteiligten, die eigene Reputation und die der Forschungsanstalt zu wahren.

Und Alzheimer-Forscher Sylvain Lesné? Er steht weiterhin als Professor auf der Website der University of Minnesota. Ansonsten ist es still geworden um die Causa Lesné. Laut einem Bericht der US-amerikanischen *StarTribune* prüft die Universität aktuell die Vorwürfe der Datenfälschung. Kolleginnen und Kollegen distanzieren sich und versuchen, den Schaden für die Alzheimer-Forschung so gering wie möglich zu halten. Wie *Nature*, in der die 2006er-Studie von Lesné erschien, werden sich nun auch andere Fachjournale Lesnés Arbeiten sicherlich noch einmal ganz genau anschauen. Und das kann dauern, wie wir gelernt haben.

Sigrid März



## PRODUKTÜBERSICHT: KONFOKALMIKROSKOPE

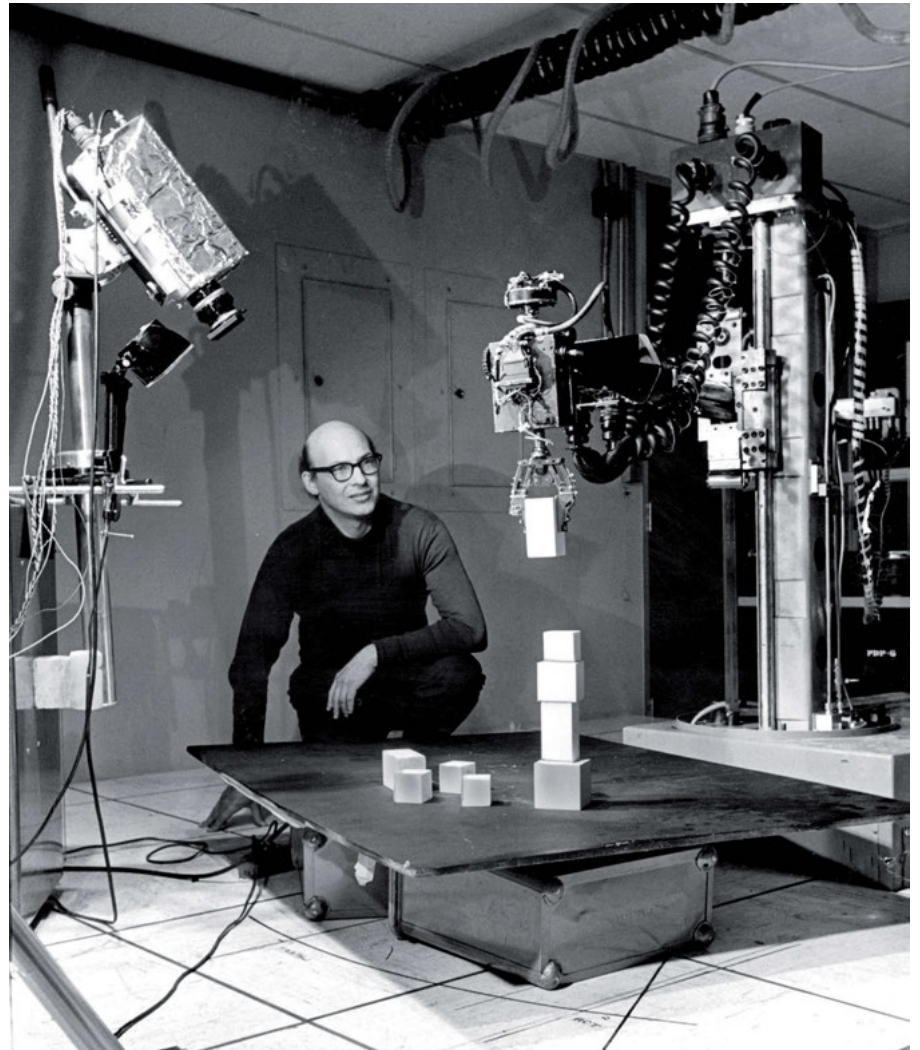
## Zellen im Brennpunkt

*Die theoretischen Grundlagen für Konfokalmikroskope legte Marvin Lee Minsky schon in den Fünfzigerjahren. Nach schwierigem Start sind sie heute die meistgenutzten Mikroskope in biowissenschaftlichen Laboren.*

Konfokalmikroskope mögen zwar nicht so im Rampenlicht stehen wie supraauflösende Mikroskope, die mit scharfen Bildern von nur wenige Nanometer großen Zellstrukturen die Schlagzeilen in den Elite-Journals beherrschen. Ihr deutlich schlechteres Auflösungsvermögen, das kaum besser ist als das klassischer Weitfeld-Mikroskope, kompensieren Konfokalmikroskope jedoch durch Vielseitigkeit und einen deutlich günstigeren Preis. Sie zählen daher noch immer zu den mit Abstand am häufigsten eingesetzten Mikroskopen in biowissenschaftlichen Laboren.

Bereits in den Fünfzigerjahren skizzierte der US-Forscher Marvin Lee Minsky an der Harvard University das Grundprinzip für ein konfokales Mikroskop, den ersten Prototyp ließ er sich 1961 patentieren. Minskys Vater war Augenarzt, und der kleine Marvin nahm regelmäßig Papis optische Geräte auseinander, die dieser dann wieder zusammensetzen musste. Sein Faible für Linsen, optische Gitter und Filter kam Minsky während seiner Postdoc-Zeit in Harvard zupass, in der der gelernte Mathematiker versuchte, die Funktion von Nervenzellen des Gehirns zu entschlüsseln. Mit den damaligen Mikroskopen war dieses Unterfangen jedoch zum Scheitern verurteilt.

Minsky überlegte daher, wie er den Strahlengang eines Mikroskops modifizieren musste, um kontrastreichere Bilder der Nervenzellen zu erhalten. Seine Lösung sieht auf dem Papier sehr einfach aus, war aber mit den technischen Möglichkeiten der damaligen Zeit nur sehr schwer umzusetzen. Statt die ganze Probe zu beleuchten, wie in einem üblichen Weitfeld-Mikroskop, wollte der Tüftler nur einen winzigen Lichtpunkt auf die Probe richten und auch nur die von diesem Punkt ausgehenden Lichtsignale detektieren. Dazu montierte er zwei Lochblenden in den von einem konkaven Reflektor einer Zirconiumlampe erzeugten Strahlengang des Mikroskops. Die erste Lochblende platzierte er exakt in der Fokusebene des Reflektor-Lichtstrahls. Nur Licht, das auf das winzige Loch fokussiert ist, passiert die Blende und wird anschließend von der Sammel-



*Marvin Lee Minsky war Mathematiker, Computer- und Neurowissenschaftler, Vordenker der künstlichen Intelligenz am MIT Media Lab und ein hervorragender Pianist – und ganz nebenbei hat er auch noch das Konfokalmikroskop erfunden.*

Foto: MIT

linse des Objektivs in der nächsten Fokusebene gebündelt, in der es als winziger Punkt auf die hier angeordnete Probe trifft. Auf der Detektionsseite des Mikroskops wiederholt sich dieses Arrangement spiegelbildlich. Ein Objektiv fängt das von der Probe emittierte Licht ein und lenkt es auf eine Lochblende, die sich ebenfalls in der Fokusebene befindet. Der fo-

kussierte Lichtstrahl tritt durch die Lochblende hindurch und gelangt schließlich in eine photoelektrische Zelle, die das Lichtsignal in ein elektrisches Signal umwandelt.

Die Lochblenden blockieren außerhalb der Fokusebene liegendes Streulicht und erhöhen hierdurch den Bildkontrast enorm, da sowohl die Lochblenden als auch die Probe

in miteinander verbundenen Fokusebenen installiert sind, nannte Minsky diese Anordnung „con-focal“.

Mit dem konfokalen Mikroskop konnte er aber nur kleine Punkte der Probe bestrahlen. Um ein vollständiges Bild zu erhalten, musste er das Präparat schrittweise in der Fokusebene bewegen. Mit der präzisen Mechanik eines von ihm konstruierten Positioniertisches ließ sich das zwar ganz gut bewerkstelligen, das mechanische Scannen der Probe kostete aber enorm viel Zeit. Auch die schwachen Lichtquellen und die wenig empfindlichen Detektoren der damaligen Zeit verdarben Minsky letztlich den Spaß an seiner Erfindung, die bald in einem Keller seines Labors verstaubte.

Den Durchbruch für das Konfokalmikroskop brachten erst Laserlichtquellen sowie dichroitische und galvanometrische Spiegel, die ab Ende der Sechzigerjahre in optischen Geräten Einzug hielten. Die Lochblenden in Minskys Konfokalmikroskop reduzierten die Zahl der ursprünglich von der Lichtquelle ausgesandten Photonen so drastisch, dass nur noch wenige im Detektor ankamen – ein scharfes Bild ließ sich mit diesen nicht erzeugen. Das änderte sich, als lichtstarke Laser die bis dahin verwendeten Entladungslampen ersetzten. Laser liefern ein intensives kohärentes Licht mit einheitlicher Frequenz, Phase und Polarisation, das insbesondere für die heute allgegenwärtige konfokale Fluoreszenzmikroskopie unerlässlich ist.

Dichroitische Spiegel, die nur für bestimmte Wellenlängen durchlässig sind und alle anderen reflektieren, vereinfachten schließlich den Strahlengang von Konfokalmikroskopen. Sie werden hinter dem Laser in den Strahlengang eingebaut und lassen nur kürzerwelliges Anregungslicht passieren, das anschließend in das Objektiv eintritt und schließlich auf die Probe fällt. Das von der Probe emittierte längerwellige Fluoreszenzlicht nimmt den gleichen Weg in umgekehrter Richtung, wird jedoch von dem dichroitischen Filter reflektiert und auf die vor dem Detektor positionierte Lochblende gelenkt. Durch den dichroitischen Filter spart man sich das in Minskys Prototyp noch notwendige zweite Objektiv und kann Anregungs- und Emissionslicht über weite Strecken parallel durch den optischen Pfad des Mikroskops führen. Das reduziert sowohl die Komplexität des Systems als auch dessen Kosten – und erhöht zugleich die optische Präzision des Mikroskops.

Nicht minder wichtig für die Entwicklung moderner Konfokalmikroskope waren galvanometrische Spiegel (Galvospiegel), die sich von einem elektromagnetischen Feld angetrieben sehr schnell in winzigen Schritten um ihre eigene Achse drehen. In modernen Laser-Scanning-Konfokalmikroskopen sind zwei senkrecht zueinander orientierte Galvospie-

gel im Strahlengang des Anregungslichts positioniert, die den Laserstrahl schrittweise in x-beziehungsweise y-Richtung ablenken. Der Strahl bewegt sich hierdurch in der Fokusebene der Probe und scannt diese Punkt für Punkt.

Die Laser-Scanning-Technik ist erheblich flotter als Minskys mechanisches Verschieben der Probe, das punktförmige Abtasten kostet aber immer noch recht viel Zeit. David Egger (Yale University) und Mojmir Petráň (Charles University School of Medicine, Pilsen, Tschechische Republik) kamen daher schon Ende der Sechzigerjahre auf die Idee, die Lochblende durch eine rotierende Scheibe oder Spinning Disk mit zahllosen, spiralförmig angeordneten Löchern zu ersetzen. Fällt das Anregungslicht durch die Löcher der Spinning Disk auf die Probe, wird diese an allen beleuchteten Punkten gleichzeitig gescannt. Spinning-Disk-Konfokalmikroskope arbeiten daher noch einmal hundert- bis tausendmal schneller als Laser-Scanning-Instrumente.

### Vom Exoten zum Arbeitspferd

Nach der ziemlich zähen Entwicklungsphase starteten Konfokalmikroskope in den Neunzigerjahren durch. Inzwischen zählen vor allem konfokale Fluoreszenzmikroskope zu den Standard-Instrumenten von Molekular-, Zell- und Entwicklungsbiologen und -biologinnen, die sie zum Beispiel in der Lebzell-Mikroskopie für die dreidimensionale Visualisierung von Zellstrukturen einsetzen.

Die konfokale Optik lässt sich aber auch mit anderen modernen Mikroskopie-Techniken kombinieren, etwa der Fluoreszenzlebensdauer-Mikroskopie (FLIM) oder der Raman-Mikroskopie. Bei FLIM detektiert das Mikroskop das Fluoreszenzsignal und misst gleichzeitig dessen Lebensdauer. Da Letztere für jedes Fluorophor charakteristisch ist, liefert sie eine zusätzliche Information, mit der sich verschiedene Fluorophore, etwa bei Multiplex-Experimenten, unterscheiden lassen. Die Fluoreszenzlebensdauer hängt aber nicht nur von der lokalen Umgebung des Fluorophors ab, etwa der Ionenkonzentration, sondern auch vom Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) durch andere Fluorophore, die sich in unmittelbarer Nähe befinden. Wird zum Beispiel Resonanzenergie von einem Donor-Fluorophor auf ein Akzeptor-Fluorophor übertragen, verkürzt sich die Fluoreszenzlebensdauer des Donors. FLIM-FRET eignet sich deshalb besonders gut, um Interaktionen von Proteinen zu visualisieren.

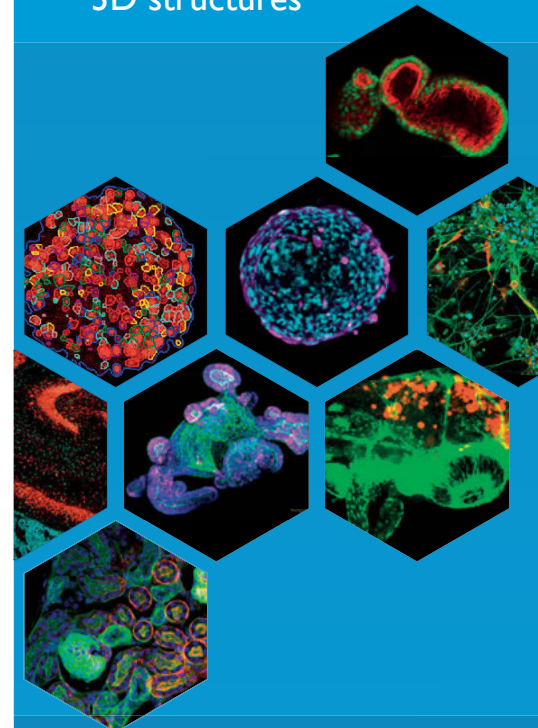
Mittlerweile sind neue konfokale FLIM-Mikroskope auf dem Markt, die laut Hersteller die ziemlich frickelige und bisher nur Spezialisten vorbehaltene FLIM-Mikroskopie so weit vereinfachen und automatisieren, dass sie auch für Standard-Labore zugänglich ist – sofern

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

YOKOGAWA CQ1



- Benchmark High Content Imaging and Analysis on Your Benchtop
- Dedicated Hardware and Algorithms for Organoids, Spheroids and other 3D structures



FIND OUT  
MORE ON  
[lac.cenibra.de!](http://lac.cenibra.de!)

**CENiBRA**  
life science solutions

Cenibra GmbH  
Münsterstraße 2  
D-49565 Bramsche

Tel: +49 5461 7089089  
[info@cenibra.de](mailto:info@cenibra.de)  
[www.cenibra.de](http://www.cenibra.de)

diese das nötige Kleingeld für die Instrumente auftreiben können.

Aus der Verbindung von Raman-Spektroskopie und Konfokalmikroskopie entstand das Konfokale Raman-Imaging, das die Wechselwirkungen von Photonen mit chemischen Bindungen für die Bildgebung ausnutzt. Der indische Physiker Chandrasekhara Venkata Raman hatte schon 1928 herausgefunden, dass Photonen Schwingungsenergie auf Moleküle übertragen können, wenn sie auf diese treffen. Da die Photonen dabei einen Teil ihrer Energie abgeben, hat das an den Molekülen inelastisch gestreute Licht eine niedrigere Frequenz beziehungsweise eine größere Wellenlänge als das eingestrahlte Licht. Die für jede Verbindung charakteristischen Frequenzverschiebungen des gestreuten Lichts kann man in Raman-Spektren aufzeichnen, die auch Aussagen zu anderen Charakteristika einer Substanz zulassen, etwa zu polymorphen Strukturen.

Konfokale Raman-Mikroskope nehmen Punkt für Punkt ein Raman-Spektrum des untersuchten Objekts auf und erstellen daraus ein dreidimensionales Bild. Ganz ähnlich wie in Minskys Prototyp wird die Probe dazu in winzigen Schritten durch den Anregungsstrahl bewegt.

Ziemlich exotisch mutet das Konfokale Brillouin-Mikroskop an, das Tatiana Sandoval-Guzmán's Gruppe an der Technischen Universität Dresden einsetzt, um die mechanischen Eigenschaften von Geweben zu untersuchen (*Open Biol.* 12: 220078). Es nutzt wie

das Raman-Mikroskop inelastisch gestreutes Licht für die Visualisierung. Die Photonen interagieren bei der Brillouin-Mikroskopie aber nicht mit Molekülschwingungen, sondern mit sogenannten Schallteilchen beziehungsweise Phononen. Der Effekt ist aber letztendlich gleich: Die Frequenz des gestreuten Lichts ist niedriger als die des eingestrahnten Lichts. Diese sogenannte Brillouin-Frequenzverschiebung hängt von der elastischen Verformbarkeit des untersuchten Materials ab und erlaubt damit Aussagen zu dessen mechanischen Eigenschaften. Sandoval-Guzmán's Team beobachtete mit dem Konfokalen Brillouin-Mikroskop zum Beispiel, wie sich die mechanischen Parameter in den Gliedmaßen und Fingern des Axolotl (*Ambystoma mexicanum*) während der Entwicklung oder Regeneration veränderten. Ihre Ergebnisse zeigen, dass sich die Gewebe in der Wachstumsphase offensichtlich zunehmend weniger komprimieren lassen. Die Forschenden vermuten, dass dies auf Veränderungen in der Zusammensetzung und Struktur der extrazellulären Matrix zurückzuführen ist.

### Photomaske als Drehscheibe

Konfokalmikroskope eignen sich auch als Do-it-yourself-Projekte. Ein Beispiel hierfür, das sich aber eher an fortgeschrittene Mikroskop-Bastler richtet, ist ein selbst gebautes Modul für ein Spinning-Disk-Konfokalmikroskop (SDCM), das Joshua Vaughans Gruppe an der University of Washington in Seattle konstruierte (*Biomed. Opt. Express* 13 (2): 1102-20).

Als Basis für das SDCM dient ein kommerzielles inverses Epifluoreszenz-Mikroskop, das mit mehreren Lasern bestückt ist, die das Wellenspektrum von 405 bis 750 Nanometern abdecken. Um das Epifluoreszenz-Mikroskop in ein SDCM zu verwandeln, muss man im Prinzip nur einen dichroitischen Spiegel sowie eine Spinning Disk in den Strahlengang des Anregungslichts einbauen. Als Lochscheibe verwendeten die Forschenden eine üblicherweise in der Halbleiterindustrie verwendete Photomaske, die entsprechende Hersteller auf Maß fertigen. Die Löcher ordneten sie mithilfe einer Software in Form einer Archimedischen Spirale auf der runden nur etwas mehr als zwei Millimeter dünnen Scheibe an. Jetzt fehlte nur noch ein Motor, der die Scheibe dreht. Was lag näher, als dafür einen ausgedienten Festplattenmotor zu verwenden? Das Team baute den Motor aus der Festplatte aus und steckte die Lochscheibe auf dessen Antriebsachse. Ein kleiner Mikrocontroller sorgt dafür, dass die Achse des Motors konstant mit 4.560 Umdrehungen pro Minute rotiert.

Damit waren die größten Bastelarbeiten auch schon erledigt. Ganz billig war der Umbau aber nicht. Das Team hat etwa 7.000 Euro in die zusätzlichen Komponenten des SDCM-Moduls investiert, den größten Batzen davon verschlangen der dichroitische Spiegel und zwei optische Filter. Vaughans Mannschaft setzte das DIY-SDCM für verschiedene Mikroskopie-Techniken ein, unter anderem auch für die supraauflösende DNA-PAINT-Methode.

Harald Zähringer

1 Shirt & 1 Sack  
20 €

laborjournal.de ⇨ service ⇨ shop



# Konfokalmikroskope

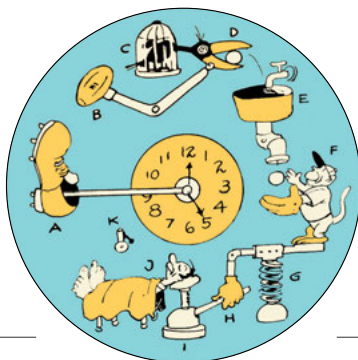
## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GRÖSSE DES SEHFELDS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Agilent Technologies Deutschland</b> Waldbronn www.agilent.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 7243 6020 biosupport@agilent.com	Cytation C10	Mit 20x-Objektiv: 695 x 695 µm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,25x- bis 60x-Objektive</li> <li>• 4-Zonen-Temperierung bis 45°C mit Kondensationskontrolle</li> <li>• Optionales CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>-Gas-Kontrollmodul</li> <li>• Optionale Injektoren (Dispensiervolumen: 5–1.000 µl)</li> <li>• Konfokalmikroskop kann zusätzlich mit einem Multimode-Mikroplatten-Reader (Detektionsmodi Absorption, Fluoreszenz, Lumineszenz) ausgestattet werden</li> </ul>	Abhängig vom individuellen Umfang der finalen Geräteausstattung
<b>Cenibra</b> Bramsche www.cenibra.de <b>Kontakt:</b> Tel.: +49 5461 7089089 info@cenibra.de	Yokogawa CellVoyager CQ1 Benchtop High Content Analysis System	Kamera-Chip: 13 x 13 mm (2.000 x 2.000 eff. Pixel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microlense-enhanced Double-Nipkow-Spinning-Disc-Konfokaloptik</li> <li>• Direkte 2D- und 3D-Analysen von Zellkulturen und 3D-Strukturen im Phasenkontrast, Hellfeld und konfokaler Fluoreszenz</li> <li>• Live-Cell-Imaging (Temperatur und Begasungsoption)</li> <li>• Analyse der Kultur-, Populations- sowie der extra- und intrazellulären Parameter</li> <li>• Expressions- und Lokalisationsanalysen</li> </ul>	Auf Anfrage nach Spezifikation
<b>Evident Europe</b> Hamburg www.evidentscientific.com <b>Kontakt:</b> Tel.: +49 40 87709891 infolife.dach@evidentscientific.com	Fluoview FV4000	n/a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Konfokale SILVIR-Kanäle</li> <li>• 10 simultane Laserlinien</li> <li>• 400–900 nm Detektion</li> <li>• HDR-Photon-Counting</li> <li>• KI-Software-Lösungen</li> </ul>	Ab 275.000,-
<b>Image Computing &amp; Information Technologies</b> Frankfurt/a.M. www.aurox.co.uk/clarity.php <b>Kontakt:</b> Tel.: +49 6101 5961 663 info@icit.bio  <i>Hersteller: Aurox</i>	Clarity Laser-free Spinning Disc Confocal Module	Je nach Konfiguration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laser-freies Spinning-Disc-Konfokal-Modul ermöglicht Apertur-Correlation-Mikroskopie und strukturierte Illumination auf fast jedem Bestandsmikroskop; Superresolution-fähig</li> <li>• Bis zu 100 fps (Bilder pro Sekunde) im Vollbildmodus in drei verschiedenen Konfokalitätsmodi, Weitfeld und Hellfeld mit derselben sCOM-Kamera</li> <li>• Bis zu vier benutzerdefinierte, frei wählbare Kanäle/Wellenlängen und Hellfeld (je nach Mikroskop), mit bis zu 20 µs schnellem Kanalwechsel</li> <li>• Sehr intuitive Benutzeroberfläche und kostenfreie Software-Updates</li> <li>• Keine Wartung erforderlich</li> </ul>	Konfigurationsabhängig / Auf Anfrage
	Unity All-in-One Spinning Disc Konfokalmikroskop für Langzeit-Live-Mikroskopie	Je nach Konfiguration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laser-freies Spinning-Disc-Konfokalmikroskop mit integriertem Inkubator, Temperaturkontrolle und Gaskonzentrationsanzeige, für schnelle multidimensionale Live-Cell-Mikroskopie, geeignet auch für Multiwellformat (bis 384) und S2- bis S4-Labor</li> <li>• Gleichzeitiges Erzeugen von niedrig- und hochaufgelösten Bildern in Fluoreszenz-, Weitfeld- und DIC-Modus</li> <li>• Intuitive Benutzeroberfläche auf iPad (auch über Internet) oder klassisch mit PC</li> <li>• Integrierte Datenserver (4 TB, erweiterbar) und eigenes Hochsicherheitsnetzwerk</li> <li>• Kostenfreie Anpassung der Software je nach Kundenwunsch</li> </ul>	Konfigurationsabhängig / Auf Anfrage
<b>Intelligent Imaging Innovation GmbH (3i)</b> Göttingen www.intelligent-imaging.com <b>Kontakt:</b> Nicole Zobiack Tel. +49 551 50839266 3igmbh@intelligent-imaging.com	Marianas-SDC, VIVO-SDC	CSU-X1 FOV: 7 mm x 10 mm CSU-W1 FOV: 16 mm x 17 mm CSU-W1 SoRa Effective FOVs: 61 x 57 µm (100x-Objektive), 71 x 67 µm (63x-Objektive)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverse und aufrechte Mikroskop-Systeme zur Aufnahme und Analyse von Einzelzellen oder Lebend-Zellen bzw. Organismen in Kombination mit: TIRF, HILO, Laserablationen, Photomanipulationen, holographische Photostimulationen und adaptiven Optiken</li> </ul>	Konfigurationsabhängig / Auf Anfrage

## Konfokalmikroskope

## Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	GRÖSSE DES SEHFELDS	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
<b>Leica Mikrosysteme</b> Wetzlar www.leica-microsystems.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 6441 29 4000 sales.dach@leica-microsystems.com sales.germany@leica-microsystems.com	Stellaris 5	22 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfokale Imagingplattform bietet spektrale Freiheit bis in den NIR-Bereich, um passende Fluoreszenzfarbstoffe für die Detektion multipler Strukturen zu wählen</li> <li>• Schonende Lebendzellaufnahme (Weißlichtlaser, resonanter Scanner und Lichtblattmikroskopie optional)</li> <li>• Physiologische Messungen und Detektion molekularer Interaktion mit TauSense</li> <li>• Hochaufgelöste Aufnahmen in Real-Time durch Lightning-Detektionstechnologie</li> <li>• AI-basierende Software für die Analyse und Visualisierung großer Datensätze mit Aivia</li> </ul>	Auf Anfrage, je nach Ausstattung
	Stellaris 8	22 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfokale Imagingplattform mit erweitertem Anregungsspektrum und optionalen Modalitäten</li> <li>• Fluoreszenz-Lebensdauer basierte Techniken (Fast Lifetime Contrast, FALCON, FLIM)</li> <li>• Superresolution (TauSTED)</li> <li>• Deep-<i>In-Vivo</i>-Imaging (DIVE, Multiphotonen-Mikroskopie)</li> <li>• Label-freie Mikroskopie, Coherent Raman Scattering (CRS, Chemisches Fingerprinting)</li> <li>• Lichtblattmikroskopie (Digital Light Sheet, DLS)</li> </ul>	Auf Anfrage, je nach Ausstattung
	Mica	19 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microhub mit Weitfeld- und konfokaler Bildgebung</li> <li>• 60 Prozent weniger Workflowschritte durch Systemintelligenz</li> <li>• Nahtloser Wechsel von schneller Übersicht zu hoher Auflösung</li> <li>• Fluosync als optimierter Ansatz, um bis zu 4 Marker gleichzeitig zu erfassen</li> <li>• Ideale Bedingungen für die Kurz- und Langzeitbeobachtung von Lebendzellen</li> </ul>	Auf Anfrage, je nach Ausstattung
<b>Nikon Deutschland</b> Düsseldorf www.microscope.healthcare.nikon.com <b>Kontakt:</b> Tel. +49 211 94 14 888 mikroskope@nikon.de	AX	25 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2k-Resolution-Resonantscanner mit bis zu 720 Bildern pro Sekunde</li> <li>• NSPARC-Detektor-Superresolution</li> <li>• Hoch-sensitive Detektoren</li> <li>• Nikon-NIS-Elements-Software mit JOBS und AI-Modular ausbaubar</li> </ul>	Ab 200.000,-
<b>Oxford Instruments / Witec</b> Kroppach https://witec-gmbh.de <b>Kontakt:</b> Tel. +49 2688 987180 info@witec-gmbh.de	alpha300 R	Abhängig vom Scanbereich der Stage/Typ 50 mm x 50 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spektrales Raman-Imaging: Aufnahme von Raman-Spektren an jedem Bildpunkt</li> <li>• Hochaufgelöstes chemisches Imaging in 3D ohne Anfärben</li> <li>• Sehr sensitiv, daher schonend für biologische Proben</li> </ul>	Konfigurationsabhängig
	alpha300 Ri	Abhängig vom Scanbereich der Stage/Typ 50 mm x 50 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfache Positionierung von Proben in Flüssigkeiten, Probenbehältern oder sperrigen Proben für schnelles konfokales Raman-Imaging</li> <li>• Auf dem motorisierten Probenstisch lassen sich spezielle Kammern und Inkubatoren einfach montieren</li> <li>• Kombinierbar mit anderen Techniken wie z. B. konfokaler Fluoreszenzmikroskopie oder FLIM</li> </ul>	Konfigurationsabhängig
	alpha300 apyron	Abhängig vom Scanbereich der Stage/Typ 50 mm x 50 mm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollautomatisierte konfokale Raman-Imaging-Mikroskopie, einfacher Fernbetrieb oder Betrieb in einer Glovebox möglich</li> <li>• Flexibler und modularer Aufbau, daher ideal für integrierte korrelative Raman-Mikroskopie mit AFM, SEM, Profilometrie, Fluoreszenz oder Photolumineszenz</li> </ul>	Konfigurationsabhängig
<b>VivaScope</b> München www.vivascope-research.com <b>Kontakt:</b> Tel.: +49 89 401921 650 research@vivascope.com	RS-G5	220–1.400 µm (Objektivabhängig)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufrechtes Mikroskop</li> <li>• Resonant-Scanner</li> <li>• Extrem schnelle Bilderfassung durch Mosaikstreifenbilder (Scannen von 1 cm x 1 cm in 3 Minuten mit 40x-Objektiv)</li> <li>• 2 GaAsP-Detektoren</li> <li>• Reflexionsmikroskopie</li> </ul>	Auf Anfrage



# Neue Produkte

## LABORBEDARF

### Verpackungsmaterial

#### Name und Hersteller:

Carl Roth liefert in Versandkartons aus Graspapier

**Technik:** Graspapier ist eine Alternative zu anderen Papierarten und ein zu hundert Prozent nachwachsender Rohstoff. Es wird aus einem Mix aus Zellstoff und Grasfasern hergestellt und ist dadurch nochmals nachhaltiger als Recyclingpapier. Die Innen- und Außendecke der Versandkartons bestehen vollständig aus Graspapier, die Welle der Verpackung zu hundert Prozent aus recyceltem Altpapier.



**Vorteile:** Das Verpackungsmaterial bietet zahlreiche Vorteile für die Umwelt und trägt dazu bei, dass die Bestellungen nicht nur sicher, sondern auch umweltfreundlich beim Kunden ankommen.

#### Mehr Informationen:

Tel. +49 721 5606 0  
[www.carlroth.de](http://www.carlroth.de)

## MIKROSKOPIE

### Kulturgefäße

#### Name und Hersteller:

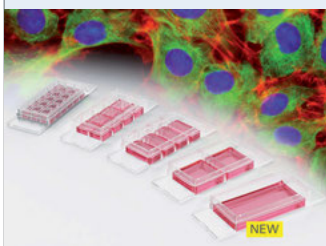
µ-Slide 1 Well von ibidi

**Technik:** Die Slides sind mit verschiedenen Oberflächenoptionen erhältlich. Der dünne #1.5 Polymer Coverslip ermöglicht eine hervorragende Zelladhäsion auf der zellkulturbehandelten Oberfläche. Darüber hinaus bietet der Polymer Coverslip die höchste optische Qualität und eignet sich dadurch für viele Mikroskopiertechniken, wie Weitfeld-Fluoreszenz, Konfokalmikroskopie und DIC. Für spezielle Verfahren, einschließlich TIRF- und Super-Resolution-Mikroskopie, ist das Slide auch mit einem #1.5H Glass Coverslip erhältlich.

**Vorteile:** Das Slide ist ideal für Anwendungen, die große Kulturflächen erfordern, wie zum Beispiel Bioprinting und Tissue Engineering.

#### Mehr Informationen:

Tel. +49 89 520 46 17 0  
[www.ibidi.com](http://www.ibidi.com)



## ZENTRIFUGIEREN

### Mikrozentrifuge

#### Name und Hersteller:

FRONTIER 5513L von Ohaus

**Technik:** Die Mikrozentrifuge kann Zentrifugalkräfte von bis zu 15.995 g erzeugen. Der vorinstallierte Rotor bietet Platz für 18 1,5/2,0 ml-Mikroröhrchen. Eine reaktionsschnelle Touchwheel-Steuerung ermöglicht eine schnelle und einfache Bedienung.



**Vorteile:** Das kompakte Design der Zentrifuge spart Platz. Der ergonomisch designte Mikroröhrchen-Rotor lässt sich mit einer schnellen und einfachen Verriegelung arretieren.

#### Mehr Informationen:

Tel. +48 571 311 270  
[www.ohaus.com](http://www.ohaus.com)

## PCR

### Thermocycler

#### Name und Hersteller:

Mastercycler X40 von Eppendorf

**Technik:** Der Thermocycler kann mit 0,1 mL- oder 0,2 mL-PCR-Tubes, Tubestrips sowie 96-Well-PCR-Platten genutzt werden. Das SafeLid schützt die Proben sicher vor Verdunstung, ein 12-Säulen-Gradient erleichtert die Optimierung der verschiedenen Temperaturschritte im PCR-Protokoll.

**Vorteile:** Protokolle von langsameren Cycler-Modellen können mit dem Program-Migration-Feature übertragen werden, das die Heiz- und Kühlraten automatisch an das bewährte PCR-Protokoll mit exakt gleicher Laufzeit anpasst. Für die Digitalisierung des Labors kann der Cycler direkt an Eppendorfs VisioNize Lab Suite angeschlossen werden, die Monitoring, Audit Trails sowie Dokumentation ermöglicht.

#### Mehr Informationen:

Tel. +49 2232 418 0  
[www.eppendorf.com](http://www.eppendorf.com)





NEULICH AN DER BENCH (225): ARGONAUTEN-TRIBE

# Reiseführer für Deaminase

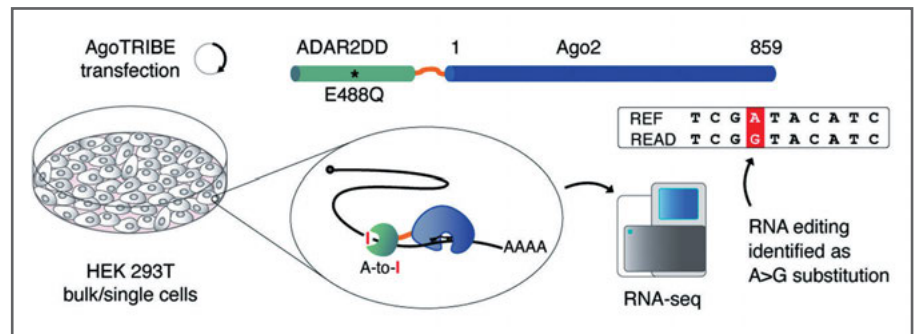
Mit der agoTRIBE-Technik kann man die Ziele von microRNAs nicht nur in großen Zellmengen detektieren, sondern auch in einzelnen Zellen.

Seit ihrer Entdeckung vor dreißig Jahren haben microRNAs beziehungsweise miRNAs die Forschungsgemeinde gehörig elektrisiert (*Cell* 75: 843-54). Die nur zwei Dutzend Nukleotide kurzen nicht-codierenden RNAs steuern das Zellgeschehen, wenn sie an ihre Zieltranskripte binden. Sie sind an normalen Entwicklungsprozessen beteiligt, bestimmen Zellidentitäten und mischen bei der Entstehung von Krebs sowie vielen anderen Krankheiten mit (*Int. J. Mol. Sci.* 23(5): 2805). Die zu hunderten im Genom des Menschen verteilten miRNA-Gene sind entscheidende Stellschrauben bei der Expression tausender verschiedener Proteine. Selbst bei der Reifung von Pfirsichen haben miRNAs ihre Finger im Spiel – sie sorgen dafür, dass das anfänglich harte grüne Fruchtfleisch zu einer weichen und saftigen Köstlichkeit heranreift (*Plant Physiol.* 192(2): 1638-55).

miRNAs entstehen wie reguläre Transkripte im Kern und wandern nach der Reifung ins Cytoplasma. Dort dirigieren sie das Effektorprotein Argonaut (Ago) zu einem komplementären Abschnitt in der 3'-Untranslatierten Region (3'-UTR) einer Ziel-mRNA. Ago sowie Co-faktoren inhibieren daraufhin die Translation der anvisierten mRNA oder forcieren deren Abbau. Die Wirkung einer miRNA hängt von ihrer Dosis und vor allem von ihrer Sequenz ab. Letztere bestimmt sowohl die Stabilität der miRNA selbst als auch die Spezifität mit der sie ihre Zieltranskripte bindet.

Forschende haben verschiedene Ansätze entwickelt, mit denen sie von miRNAs regulierte Transkripte identifizieren können. Bioinformatische Tools sagen potenzielle Targets immer genauer vorher und können auch die Stabilität von miRNAs beurteilen (*Methods Protoc.* 4: 1). Ohne experimentelle Validierung hat das Prognoseergebnis zunächst zwar nur einen rein theoretischen Wert. Es ermöglicht aber ein viel gezielteres Design von Experimenten, mit denen sich die Ziele von miRNAs in biologischen Proben aufspüren lassen.

Das hierzu meist eingesetzte Cross-linking-Immunoprecipitation-sequencing (CLIP-seq)-Verfahren verankert Argonaut oder andere Ribonukleoproteine, die von der



Das agoTRIBE-Verfahren für die Detektion von miRNA-Zielen ist einfacher durchzuführen als andere Techniken und funktioniert im Gegensatz zu diesen auch mit Einzelzellen.

Illustr.: Friedländer Lab

miRNA zum Ziel dirigiert werden, via UV-Quervernetzung irreversibel an der Target-mRNA. Die nötige UV-Dosis für die Bestrahlung hängt von der Dicke der Zellschicht sowie von Zell- und Gewebeeigenschaften ab. Nach dem Zellaufschluss wird die mRNA in der quervernetzten Probe partiell verdaut, die frei zugänglichen mRNA-Regionen werden hierdurch zersstückelt – Abschnitte, auf denen Argonaut bindet, bleiben jedoch intakt. Die Immunpräzipitation mit anti-Argonaut-Antikörpern führt schließlich zu Protein-RNA-Komplexen, die nach der Aufreinigung via SDS-PAGE noch eine Proteinase-K-Behandlung durchlaufen. Die anschließende RNA-Isolierung liefert ein Sammelsurium an miRNA-Zielen, die schließlich als Ausgangsmaterial für die Herstellung einer cDNA-Bibliothek für die RNA-Sequenzierung dienen. Aus der Häufung bestimmter Reads lässt sich auf ehemals quervernetzte Transkript-Regionen schließen.

## Kovalente Verknüpfung

CLIP-seq wurde in verschiedene Richtungen weiterentwickelt. Eine der jüngeren Varianten, die sich chimäre eCLIP nennt, adressiert ein typisches Problem der konventionellen CLIP-seq: In den sequenzierten Daten finden sich zwar Target-mRNAs und miRNA-Sequenzen, es lässt sich aber nicht eindeutig sagen, wer nun tatsächlich mit wem als Heteroduplex verbandelt ist. Bei der chimären

eCLIP wird deshalb vor der Quervernetzung ein Ligationsschritt eingeschoben, der miRNA und Target-mRNA kovalent verknüpft. Die Chimären werden danach am Stück sequenziert und gelesen ([bioRxiv doi.org/k2mx](https://doi.org/10.1101/2017.02.01.100000)).

Aber auch die chimäre eCLIP-Technik ist wie die anderen CLIP-seq-Verfahren aufwendig und funktioniert nur mit Millionen von Zellen als Ausgangsmaterial. An die Analyse einzelner Zellen ist damit nicht zu denken. Konstellationen von miRNAs mit mRNA-Targets, die nur in wenigen Zellen vorkommen, können aber durchaus eine Funktion haben. Marc Friedländers Team am Wenner-Gren Institute der Stockholm University suchte daher nach einer Alternative. Dabei stieß die Gruppe von Friedländer, der bei Nikolaus Rajewsky am MDC in Berlin promoviert hat, auf die sogenannte Targets-of-RNA-binding-proteins-Identified-By-Editing-Methode (TRIBE). Michael Rosbashes Mannschaft hatte TRIBE 2016 an der Brandeis University in Waltham, USA, etabliert (*Cell* 165(3): 742-53).

Bei TRIBE fusioniert man die RNA-edierende Domäne der Deaminase ADAR2 (ADAR2DD) mit einem gewünschten RNA-Bindeprotein, etwa Argonaut, das ADAR2 zu ihrem Ziel führt. Dort angekommen deaminiert ADAR2 Adenosin (A) zu Inosin (I). Sequenziert man die RNA, wird das in Inosin umgewandelte A als Guanosin (G) gelesen. Der A-zu-G-Austausch kann sowohl mit der normalen RNA-Sequenzierung (RNA-seq) als auch mit der Ein-

zell-RNA-Sequenzierung (scRNA-seq) dekodiert werden.

Friedländer und Co. schneiderten die TRIBE-Technik für Argonaut-Proteine zurecht und modifizierten sie für die agoTRIBE-Methode in drei Punkten (*Nat. Biotechnol.* doi.org/k2m6). Als Erstes tauschten sie die Wildtyp-ADAR2-Deaminase-Domäne gegen eine hyperaktive Variante mit erhöhter Editieraktivität aus. Danach verbanden sie Argonaut2 (Ago2) und ADAR2 über einen 55 Aminosäuren langen, flexiblen Linker. Der dritte Punkt, den das Team veränderte, ist insbesondere für das Beladen von Ago2 mit den Guide-miRNAs von Bedeutung. Damit diese störungsfrei vonstattengeht, fusionierte das Team die ADAR2-Domäne an den N-Terminus von Ago2. Der C-terminale Abschnitt, an den die miRNAs binden, ist hierdurch für diese besser zugänglich.

Das Prinzip von agoTRIBE erinnert an die Cas9-Geneditierung. Den Part der Guide-RNAs übernehmen jedoch die miRNAs und statt Cas9 führen sie die Fusion aus ADAR2 und Ago2 (agoTRIBE) zur Zielsequenz. Anhand des A-zu-G-Austauschs kann man schließlich erkennen, an welche mRNA-Abschnitte agoTRIBE gebunden hat.

In HEK293T-Zellen, die agoTRIBE exprimierten, konzentrierte sich das Fusionsprotein im Cytoplasma überwiegend in kleinen Punkten, die sogenannten Processing Bodies (P-bodies) ähnelten. P-Bodies bestehen üblicherweise aus Komplexen von mRNAs mit Proteinen, die die Translation reprimieren oder mit dem mRNA-Abbau assoziiert sind.

### Gezielter Nukleotidaustausch

In den mit agoTRIBE transfizierten Zellen stellte das Team nach der RNA-seq deutlich mehr A-zu-G-Substitutionen fest als in der Kontrolle. Exprimierten die Forschenden nur ADAR2 in den Zellen, unterschieden sich die Editierereignisse kaum von denen der Kontrolle. Ago2 ist als Fusionspartner, der die Deaminase zur Ziel-mRNA leitet, also unerlässlich. AgoTRIBE editierte vor allem Nukleotide in der 3'-Untranslatierten Region sowie in der codierenden Sequenz (CDS). Das stimmt mit der Präferenz von miRNAs für gereifte, cytoplasmatische mRNAs überein.

Um potenziell miRNA-gesteuerte Gene konkret benennen zu können, sequenzierte die Gruppe die RNA von Zellen, die agoTRIBE oder nur ADAR2 exprimierten. Dabei erfasste sie die Gesamtanzahl an Editierereignissen pro Gen. Gene, die in der agoTRIBE-Probe deutlich häufiger editiert wurden als in der ADAR2-Probe, waren die heißesten Kandidaten für eine Liste mit den besten tausend agoTRIBE-Zielen. Anschließend verglichen die Forschenden diese agoTRIBE-Ziele

mit publizierten mRNA-Targetlisten, die mit den gängigen CLIP-seq-Varianten HITS-CLIP, PAR-CLIP sowie eCLIP erstellt worden waren. Die Gruppe fand deutliche Überschneidungen zwischen den Top Tausend agoTRIBE- und CLIP-seq-Kandidaten – obwohl agoTRIBE und CLIP-seq auf komplett unterschiedlichen Techniken basieren.

### Ohne Cofaktor keine Funktion

Wie sich die Inhibierung der miRNA-Funktion auf die Dereprimierung der Ziel-mRNAs in HEK-293T-Zellen auswirkt, untersuchte die Gruppe, indem sie den für die Funktion von Ago2 essenziellen Cofaktor TNRC6B ausschaltete. Dazu überexprimierte sie in den Zellen das Peptid T6B, das die Bindetasche von Ago2 für TNRC6B blockiert. In Zellen, die T6B exprimierten, fanden die Forschenden 15 Prozent höhere Transkriptionsraten der mRNA-Targets – der Inhibitor T6B hatte die Repression also teilweise aufgehoben.

Damit agoTRIBE funktioniert, müssen Ago2 und ADAR2 zusammen agieren. Das lässt sich auf verschiedene Arten bewerkstelligen. Statt der Fusion von Ago2 und ADAR2 ist auch die Co-Expression der beiden Proteine möglich. Dabei muss man jedoch sicherstellen, dass die beiden Proteine in den Zellen ein Heterodimer bilden können. Die Schweden hängten dazu einen eGFP-Tag an ADAR2 sowie einen GFP-Nanobody-Tag an Ago2, die die Dimerisierung vermitteln.

Der größte Trumpf der agoTRIBE-Technik ist die hohe Sensitivität, mit der sich miRNA-Ziele auch in einzelnen Zellen aufspüren lassen. Die Einzelzell-RNA-Sequenzierung spielte die Gruppe mit agoTRIBE-transfizierten HEK293T-Zellen durch. Aus den scRNA-seq-Daten konnte sie dank agoTRIBEs Linkersequenz nicht nur die Transfektionseffizienz ablesen, sondern auch nicht-transfizierte Zellen erkennen und deren Daten aussortieren. Die Linkersequenz gibt auch Auskunft darüber, wie stark einzelne Zellen agoTRIBE exprimieren. In Zellen mit wenigen Linker-Reads, also Schwachexprimierern, fand das Team weniger Editierungen. Durchschnittlich schaffte es eine agoTRIBE-exprimierende Zelle auf 32.000 Editierereignisse. Das waren fünfzehnmal mehr als in Kontrollzellen.

Das agoTRIBE-Protokoll ist insgesamt deutlich einfacher und schneller als die verschiedenen CLIP-Protokolle. Zudem verbessert sich das Verhältnis von Aufwand zu Ertrag nochmals erheblich, wenn man mit Zellkulturen oder Einzelzellen ohnehin Transkriptomanalysen mittels RNA-seq vorhat. Dann käme als Mehraufwand nur die Transfektion des agoTRIBE-Konstrukts hinzu – miRNA-Targets kann man dann quasi nebenher identifizieren.

Andrea Pitzschke

neoFroxx  
Für ein grüneres Labor

Gemeinsam

LEBEN wir Chemie!



**„Als neues Mitglied der Geschäftsführung bei neoFroxx kehre ich in meine Heimat zurück. Die Möglichkeit, das eindrucksvolle Potenzial von neoFroxx zu entfalten, weckt meine Ambitionen. Mit meiner Expertise in der Prozessoptimierung strebe ich nach gemeinsamem Wachstum, wobei Flexibilität und erstklassige Qualität stets im Mittelpunkt stehen.“**

Lorenz Mäußler,  
Geschäftsführer bei neoFroxx,  
baut auf starke Partnerschaften



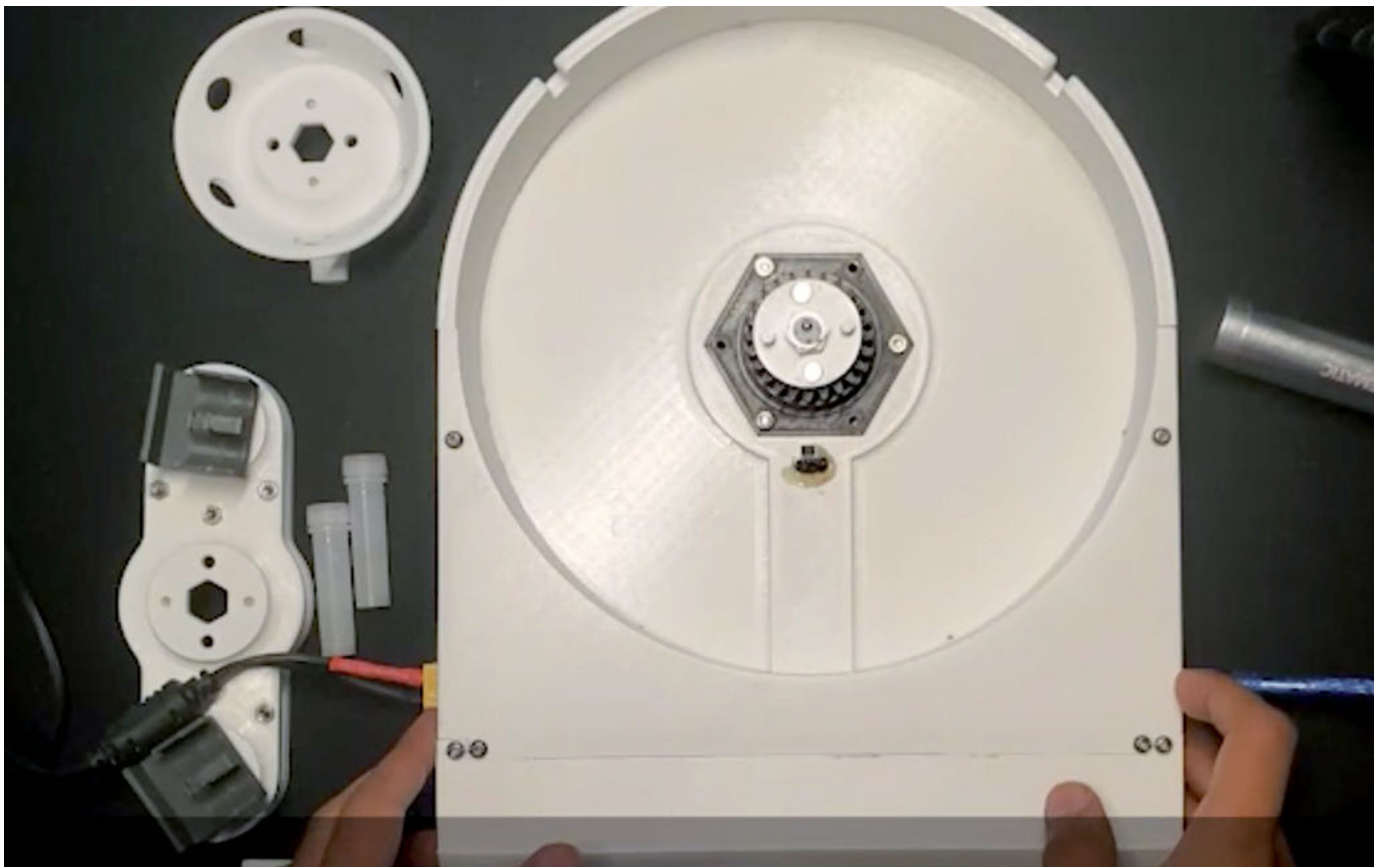
www.neofroxx.com



*Ich kenne da einen Trick...*

## 3-in-1-Bead-Homogenisator

*Gerade mal fünfzig Euro kosten die Bauteile für einen Bead-Homogenisator aus dem 3D-Drucker, der auch noch als Zentrifuge und Mischer funktioniert.*



*Aus der 3D-gedruckten Zentrifuge wird nach dem Austausch des Rotors gegen ein Planetengetriebe mit Halterungen für vier Reaktionsgefäße (l.u.) ein kraftvoller Bead-Homogenisator.*

*Videoausschnitt: Bhamla Lab*

Viele Forschende lysieren die Zellen bei der DNA-Extraktion mit kleinen Glas- oder Zirkonium-Kügelchen (Beads). Dazu reicht im simpelsten Fall ein Vortexer aus, auf dem man ein mit der Zellsuspension und den Beads gefülltes Reaktionsgefäß ordentlich durchschüttelt. Die kreisförmig vibrierende Bewegung des Vortexers beschleunigt die Beads so stark, dass sie in dem Röhrchen hin und her schießen und alle Zellen zerfetzen, die ihnen in die Quere kommen.

Bei größeren Ansätzen sind die Kapazitäten des Vortexers aber schnell erschöpft – und wer will die Tubes schon längere Zeit von Hand auf den kleinen Gummi-„Eierbecher“ des Wirbelmischers halten und dabei selbst gevortext werden?

Vom vielen Vortexen vibrierende Hände und Arme lassen sich mit Kugel- beziehungsweise Bead-Homogenisatoren vermeiden, die mit Halterungen für mehrere Tubes ausgestattet sind und meist eine oszillierende Schüttelbewegung ausführen. Voraussetzung ist aber ein ausreichend gefülltes Portemonnaie. Selbst kleine Geräte mit Aufnahmen für zwei oder drei Tubes kosten etwa 700 Euro, für größere mit mehr Probenplätzen sind schnell 2.000 Euro und mehr fällig. Fehlt dafür das nötige Kleingeld, hilft nur noch der Bettelgang ins üppiger ausgestattete Nachbarlabor – oder ein detaillierter Bauplan für einen selbst gebauten Bead-Homogenisator, der nur einen Bruchteil des Preises für kommerzieller Instrumente kostet und auch noch als Zentrifuge

und Mischer arbeitet. Die exakte Anleitung zur Konstruktion eines solchen Multifunktionsstaplers präsentiert Saad Bhamlas Team vom Georgia Institute of Technology in Atlanta (USA) in einem *bioRxiv*-Manuskript ([doi.org/gssshbj](https://doi.org/gssshbj)).

Für den Bau des DIY-Bead-Homogenisators benötigt man nur einige Elektronik-Komponenten (kleine Arduino-Platine, bürstenloser Elektromotor, elektronische Motorregelung, Display, Schaltknöpfe, Potentiometer, Drähte, Gleichstromnetzteil und Hall-Effekt-Sensoren) sowie zwei Kugellager und ein paar Maschinenschrauben, die man für insgesamt weniger als fünfzig Euro im Elektronik-Shop erhält – und natürlich einen 3D-Drucker, mit dem alle weiteren Komponenten hergestellt werden. Bhamlas Mannschaft hat die aus Polylac-

tonsäure (PLA) gedruckten Bauteile auf eine maximale Größe von 200 x 200 x 50 Millimeter beschränkt, damit sie auch mit einem kleinen Nullachtfünfzehn-3D-Drucker hergestellt werden können.

Der von der Gruppe auf den Namen Open Cell getaufte Kugel-Homogenisator ist im Grunde eine kleine, gerade mal 800 Gramm wiegende Tischzentrifuge mit rundem Deckel, die sich durch einen mechanischen Trick in ein Zellaufschlussgerät oder einen Mischer umfunktionieren lässt. Der bürstenlose Elektromotor ist zentral unter dem 3D-gedruckten Rotorgehäuse platziert. Im Zentrifugen-Modus treibt er einen 60-Grad-Festwinkel-Rotor mit sechs Steckplätzen an, der eine relative Zentrifugalbeschleunigung (RZB) von bis zu 3.500 g erreicht und via Schnellverschluss auf die Motor-Achse montiert wird (siehe Abbildung).

Will man die Zentrifuge als Bead-Homogenisator nutzen, baut man den Rotor mit einem schnellen Handgriff aus und ersetzt ihn durch einen symmetrischen Plastikarm. In entsprechenden Aussparungen des Arms sind fünf Zahnräder untergebracht, die zusammen ein Planetengetriebe bilden. Das zentrale Zahnrad oder Sonnenritzel des Getriebes ist direkt mit der Antriebsachse des Motors verbunden. Über kleine Zwischenzahnräder treibt es zwei an den Enden des Arms symmetrisch angeordnete gleich große Planeten-Zahnräder an, die jeweils mit einer eigenen Achse versehen sind. Auf den Achsenden sind Halterungen für die Reaktionsgefäße installiert, die zusammen vier Reaktionsgefäße aufnehmen können.

### Antrieb durch Sonnenritzel

Setzt sich das Sonnenritzel in Bewegung, drehen sich sowohl der Plastikarm als auch die Halterungen auf den Planeten-Zahnrädern. Auf die Beads in den Reaktionsgefäßen wirkt hierdurch keine Zentrifugalkraft mehr wie bei einem Rotor, sondern eine lineare Kraft. Diese beschleunigt die Kügelchen an den jeweiligen Umkehrpunkten immer wieder aufs Neue vom Gefäßboden in Richtung des Deckels und umgekehrt.

In einer Videoaufnahme der Gruppe mit einer Hochgeschwindigkeits-Kamera ist zu sehen, wie schwarze Testkugeln in den Tubes hin und her schießen, wenn sich das zentrale Zahnrad dreht (Supplementary Material S1 Video). Rotiert die Aufnahme für die Reaktionsgefäße mit einer Geschwindigkeit von 300 bis 1.200 Umdrehungen pro Minute (RPM), werden die Kügelchen in den Tubes auf maximal 6,5 Meter pro Sekunde beschleunigt und erfahren dabei zwischen zehn und vierzig Zusammenstöße.

Lässt man die Beads weg, wird nur die Flüssigkeit in den Tubes hin und her geschleu-

dert und aus der Kugelmühle wird ein Mixer.

Damit dem Experimentator oder der Experimentatorin der Rotor nicht um die Ohren fliegt, wenn er oder sie vergisst, den Deckel zu schließen, oder das Material versagt, hat das Team verschiedene Sicherheitsfunktionen in Open Cell eingebaut. Dazu gehören auf magnetische Felder reagierende Hall-Effekt-Sensoren, die den Start des Elektromotors blockieren, sobald sich der Rotordeckel öffnet, sowie ein Software-Timer, der den Dauerbetrieb auf zehn Minuten beschränkt, um eine Überhitzung zu verhindern. Sollte im schlimmsten Fall auch noch die Steuersoftware ausfallen, schaltet sich Open Cell automatisch aus.

### Test bestanden

Nach einigen Testläufen und Trockenübungen integrierten Bhamla und Co. das 3-in-1-Gerät in den Arbeitsablauf eines kommerziellen, auf Spin-Säulen basierenden DNA-Extraktions-Kits, mit dem sie DNA aus Spinatblättern extrahierten. Die Gruppe setzte Open Cell sowohl als Bead-Homogenisator für die Zellyse ein als auch als Mischer sowie Zentrifuge in den weiteren Schritten des Protokolls. Die besten Ergebnisse erzielten die Forschenden, wenn sie die Umdrehungszahl des Motors während der Zellyse auf 725 bis 850 RPM beschränkten und die Zentrifugations-schritte mit dem maximal möglichen Wert von 3.500 g durchführten.

Dass Open Cell tatsächlich wesentlich teurere kommerzielle Bead-Homogenisatoren und Tischzentrifugen ersetzen kann, zeigte ein Kontrollversuch der Gruppe, bei dem sie einen Bead-Homogenisator sowie eine Tischzentrifuge für das Extraktions-Protokoll verwendete: Sowohl Ausbeute als auch Reinheit der extrahierten DNA waren mit Open Cell nur minimal schlechter als mit den beiden kommerziellen Geräten – allerdings war die Standardabweichung etwa doppelt so hoch wie bei den Kontrollen, hielt sich mit 17 Prozent aber dennoch in Grenzen.

Bleibt abschließend die Frage, wie lange Open Cells Zahnräder aus PLA im harten Laboralltag durchhalten. Das Team empfiehlt, sie regelmäßig mit Lithium-Fett oder einem ähnlichen PLA-verträglichen Mittel zu schmieren, um die Lebensdauer zu erhöhen. Und falls dennoch ein Zahnrad oder ein anderes bewegliches Teil frühzeitig verschleißt, lässt es sich für wenige Cent durch ein neues aus dem 3D-Drucker ersetzen. *Harald Zähringer*

*Sie kennen auch einen guten Labortrick? Für jeden abgedruckten Trick gibt's ein Laborjournal-T-Shirt. Bitte mailen Sie an: [hz@laborjournal.de](mailto:hz@laborjournal.de) (Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)*

**LABOR JOURNAL**

gibt's nicht beim Friseur

**ABER**

im Labor

**Kostenlos in Uni, MPI, Helmholtz bestellen: [laborjournal.de](http://laborjournal.de)**

## Durchstarten in der Life-Science-Industrie (16)

# Medical Affairs in der Pharmaindustrie



Verantwortlichkeiten, Schnittstellen und die prominente Rolle des Medical Science Liaison Managers.

Viele Absolventinnen und Absolventen von naturwissenschaftlichen oder medizinischen Studiengängen streben eine Karriere in der Wissenschaftskommunikation an. Ein spannendes Betätigungsfeld dafür bietet die Abteilung Medical Affairs in der Pharmaindustrie. Hier steht der medizinisch-wissenschaftliche Dialog mit anderen Abteilungen und externen Partnern des Unternehmens im Mittelpunkt. Dabei ist eine der zentralen Rollen die des Medical Science Liaison Managers. Da diese Position vielen Absolventinnen und Absolventen als Einstieg in die Pharmabranche besonders reizvoll erscheint, beleuchten wir in diesem Artikel sowohl die Verantwortlichkeiten von Medical Affairs im Allgemeinen als auch den Aufgabenbereich des Medical Science Liaison Managers im Detail.

**Hinweis:** Medical Affairs ist verbunden mit vielfältigen Aufgaben und einer Vielzahl an internen und externen Stakeholdern. Zudem sind die Zuständigkeiten nicht in allen Pharmaunternehmen gleich verteilt. Um die Komplexität des Themas nachvollziehbar abzubilden, haben wir uns entschieden, den Artikel in Form eines fiktiven Interviews zu verfassen.

»Medical Affairs stellt die medizinisch-wissenschaftliche Kompetenz eines Unternehmens dar.«

**Morna:** Beschäftigt man sich mit Medical Affairs, fällt zunächst auf, dass es keine einheitliche Beschreibung für die Aufgaben und Zuständigkeiten der Medical-Affairs-Abteilung zu geben scheint. Es wirkt, als ob verschiedene Pharmaunternehmen unterschiedliche Definitionen für Medical Affairs und die Positionen innerhalb der Abteilung haben. Hast du eine einheitliche Definition für Medical Affairs?

**Marta:** Die gibt es in der Tat in der Pharmaindustrie nicht. Grundsätzlich stellt Medical

Affairs die medizinisch-wissenschaftliche Kompetenz eines Unternehmens dar und beinhaltet die medizinisch-wissenschaftliche Kommunikation sowohl intern im eigenen Unternehmen als auch extern mit Experten wie Ärztinnen, Wissenschaftlern oder Patientenorganisationen.

**Morna:** Wofür ist Medical Affairs denn genau zuständig?

**Marta:** Typische Aufgaben von Medical-Affairs-Abteilungen sind:

- » Planung und Koordination von klinischen Studienprogrammen;
- » Kommunikation von Studienergebnissen und Bereitstellung medizinisch-wissenschaftlicher Informationen an interne sowie an externe Abteilungen;
- » Beratung interner Abteilungen zu medizinischen und wissenschaftlichen Themen;
- » Beantwortung medizinischer Anfragen von Ärzten oder Apothekern;
- » Organisation von medizinischen Fortbildungen und Veranstaltungen, sowohl für interne als auch externe Zwecke;
- » Koordination der Zusammenarbeit mit medizinischen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen;
- » Unterstützung bei Fragen der Arzneimittelsicherheit und Pharmakovigilanz.

Auch wenn die exakte Rolle und die Organisation der Zusammenarbeit mit den anderen Abteilungen in jedem Unternehmen etwas variieren kann, als einheitliche Basis lässt sich Folgendes festhalten: Die Kernaufgabe von Medical Affairs ist die Vermittlung zwischen der wissenschaftlichen und der kommerziellen Seite des Pharmaunternehmens durch Bereitstellung der korrekten medizinisch-wissenschaftlichen Fakten und der Sicherstellung, dass medizinisch-wissenschaftliche Standards und rechtliche Rahmenbedingungen eingehalten werden. Die Medical-Affairs-Abteilung trägt damit auch dazu bei, die Integrität und Reputation des Unternehmens in Bezug auf

den wissenschaftlichen Ansatz und die Patientensicherheit zu wahren.

**Morna:** Du erwähntest den Punkt „Planung und Koordination von klinischen Studienprogrammen“. In den meisten Unternehmen obliegt die Durchführung klinischer Studien doch der Abteilung „Klinische Forschung“ – im internationalen Kontext unter Clinical Research oder Clinical Operations bekannt – oder die Durchführung wird sogar an externe Dienstleistungsunternehmen ausgelagert. Inwieweit ist die Medical-Affairs-Abteilung bei der Durchführung von klinischen Studien beteiligt?

**Marta:** Es stimmt, die konkrete Planung und die operative Durchführung von individuellen klinischen Studien werden von spezialisierten Abteilungen wie Clinical Operations beziehungsweise Clinical Research verantwortet. Oder an spezialisierte Unternehmen – den sogenannten Contract Research Organisations, abgekürzt CROs – ausgelagert. Medical Affairs ist für die klinische Forschung insofern zuständig, als dass diese Abteilung auf strategischer Ebene Studienprogramme plant und koordiniert. Bei Phase-4-Studien und Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung spielt Medical Affairs oft eine wichtige Rolle bei deren Initiierung und beim wissenschaftlichen Input. Die Durchführung und das studienbezogene Projektmanagement liegen aber auch hier eher bei Clinical Research/Operations.

**Morna:** Und worum geht es beim Punkt „Planung und Koordination strategischer Studienprogramme“?

**Marta:** Damit sind folgende Aufgaben gemeint:

- » Identifizieren relevanter klinischer Fragestellungen, die durch weitere Forschungsarbeiten beantwortet werden sollten
- » Festlegen der übergeordneten langfristigen Ziele und Schwerpunkte für die klinische Forschung des Unternehmens und Entwickeln



eines langfristigen Plans, welche klinischen Studien in den nächsten Jahren initiiert werden sollen. Dazu bedarf es auch Absprachen mit der Forschungs- und Entwicklungsabteilung, dem Produktmanagement, der Finanzabteilung und der Geschäftsführung

» Priorisieren von Forschungsvorhaben und Erstellen eines Studienportfolios.

Die Medical-Affairs-Abteilung definiert also die übergeordnete Forschungsstrategie für das Unternehmen.

**Morna:** Du erwähntest, dass Medical Affairs eine Schnittstelle zu vielen verschiedenen internen und externen Partnern darstellt. Mit welchen internen Abteilungen wird zusammengearbeitet?

**Marta:** Mit verschiedenen internen Abteilungen innerhalb des Pharmaunternehmens. Dazu gehören:

» Forschung & Entwicklung (F&E): Medical-Affairs-Mitarbeiter unterstützen die F&E mit medizinischem Input für neue Wirkstoffe und Technologien. Sie geben Feedback zu medizinischem Bedarf.

» Marketing & Produktmanagement: Hierbei wird an der medizinisch-wissenschaftlichen Strategie des Unternehmens gearbeitet. Medical Affairs ist zuständig für die Bereitstellung der wissenschaftlichen Inhalte für Marketingmaterialien und bei der Erstellung von Schulungsmaterialien. Für die Marktforschung werden Informationen über Innovationen und Meinungen aus der medizinischen Fachwelt als Input geliefert.

» Vertrieb: Der Außendienst wird zu medizinischen Hintergründen der Krankheiten, Therapien und Medikamente geschult, außerdem werden medizinische Anfragen von Ärzten und Apothekern beantwortet.

» Regulatory Affairs: Bei Nebenwirkungsmeldungen und Sicherheitsfragen unterstützt die Medical-Affairs-Abteilung die Abteilungen Pharmakovigilanz und Regulatory Affairs durch medizinisch-wissenschaftliches Wissen bei der Bewertung der Meldungen.

» Pharmakovigilanz: Unterstützung der Arzneimittelsicherheit, zum Beispiel bei der Identifikation neuer Risiken.

» Rechtsabteilung: Gemeinsam mit der Rechtsabteilung wird die Compliance in der Kommunikation sichergestellt.

» Geschäftsführung und Finanzabteilung: Diese werden über aktuelle Entwicklungen in Medizin und Wissenschaft informiert, um die Geschäftsführung bei der Festlegung der Ziele bezüglich des Produktportfolios und des Business Development zu unterstützen.

Die Zusammenarbeit mit diesen internen Abteilungen ist wichtig, denn so stellt



die Medical-Affairs-Abteilung sicher, dass auch nicht-medizinische Abteilungen immer auf dem neuesten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Fakten sind.

**Morna:** Was sind die wichtigsten externen Stakeholder?

**Marta:** Die verschiedenen externen Stakeholder kommen aus dem Umfeld von Medizin und Wissenschaft. Die wichtigsten sind:

» Ärzte und Apotheker: Hierbei geht es vor allem darum, Expertenmeinungen einzuholen, über Studienergebnisse zu informieren und Schulungen anzubieten.

» Wissenschaftliche Fachgesellschaften: Medical Affairs arbeitet mit diesen zusammen, um Kongresse und Fortbildungen zu unterstützen.

» Kliniken und Forschungseinrichtungen: Als Partner für klinische Studien und Forschungsk Kooperationen.

» Patientenorganisationen: Der Dialog mit Patientenverbänden dient dazu, deren Perspektive und Bedürfnisse zu verstehen.

» Expertengremien: Medical Affairs bringt medizinische Expertise in Beratungsgremien ein, zum Beispiel für Therapieleitlinien.

» Presse/Medien: Informationen für journalistische Anfragen werden bereitgestellt.

» Key Opinion Leader: KOLs aus Medizin und Forschung werden von der Medical-Affairs-Abteilung identifiziert und eingebunden.

Die Zusammenarbeit mit diesen externen Partnern ist essenziell, um neueste wissenschaftliche Erkenntnisse zu kommunizieren und das medizinische Verständnis für die Medikamente des Unternehmens in der Fachwelt zu erhöhen. Eine enge Vernetzung mit der medizinischen und wissenschaftlichen Gemeinschaft gehört daher zu den Kernaufgaben von Medical-Affairs-Mitarbeitern.

**Morna:** Wie ist die Arbeit innerhalb der Medical-Affairs-Abteilung typischerweise aufgeteilt und wer ist für welche Bereiche zuständig? Könntest du die Kernpositionen mit ihren Verantwortlichkeiten kurz beschreiben?

**Marta:** Als Kernteam sind in einer Medical-Affairs-Abteilung typischerweise vier Positionen zu finden, die in nahezu jedem Pharmaunternehmen vertreten sind. Das sind:

» Der Medical Manager: Er oder sie leitet die Abteilung Medical Affairs und entwickelt Strategien für die medizinisch-wissenschaftliche Kommunikation. Er oder sie verantwortet Budgets, Prozesse und Personalentwicklung. Für diese Position benötigt man ein medizinisches oder naturwissenschaftliches Studium (am besten mit Promotion), mehrere Jahre Berufserfahrung sowie Führungs- und Managementenerfahrung.

» Der Medical Advisor: Er oder sie beantwortet medizinische Anfragen von Ärzten und anderen Stakeholdern. Er oder sie erstellt Schulungsmaterialien und wissenschaftliche Texte und berät die internen Teams in Außendienst und Marketing. Man benötigt Medizin-, Pharmazie- oder Biologiestudium (am besten mit Promotion) und verfügt über kommunikative Stärke.

» Der Medical Science Liaison Manager: Er oder sie fungiert als wissenschaftlicher Experte und wichtige Kontaktperson für ärztliche Fachkreise. Er oder sie organisiert Expertentreffen, hält Vorträge auf Kongressen, identifiziert Expertenmeinungen und Forschungsbedarf, gibt Feedback an F&E, Marketing und Vertrieb. Voraussetzung ist ein naturwissenschaftliches oder medizinisches Studium am besten mit Promotion.

» Der Medical Writer: Er oder sie verfasst wissenschaftliche Texte für Publikationen, Kongressbeiträge und für Marketingmaterialien. Er oder sie recherchiert medizinische Fachliteratur, bereitet sie auf und arbeitet mit Ärztinnen und Wissenschaftlern als Co-Autoren zusammen. Voraussetzung ist ein medizinisches oder naturwissenschaftliches Studium (gerne mit Promotion) und die Fähigkeit, komplexe Zusammenhänge analytisch und stringent aufzubereiten.

»Medical Affairs sowie Marketing und Vertrieb müssen eng zusammenarbeiten.«

Als Berufseinsteiger sollte man die Augen auch offen halten für die Vielzahl weiterer Medical-Affairs-Rollen, die auf den ersten Blick weniger spektakulär klingen mögen. Es gibt zahlreiche Positionen, die die vier Hauptrollen in unterschiedlicher Weise unterstützen. Diese bieten Industrie-Einsteigern die Möglichkeit, sich fachlich und organisatorisch Schritt für Schritt in die Abteilung einzuarbeiten und nach und nach mehr Verantwortung zu übernehmen, bis man bereit ist, eine der vier Kernpositionen vollumfänglich und eigenverantwortlich auszufüllen.

**Morna:** Eine wichtige Achse der Zusammenarbeit innerhalb des Pharmaunternehmens ist die zwischen der Medical-Affairs-Abteilung und dem Marketing bzw. Vertrieb. Du warst selbst vier Jahre als Pharmareferentin für einen großen Pharmakonzern tätig und kennst das Zusammenspiel aus erster Hand. Was kannst du darüber und über die unterschiedlichen Ziele der Abteilungen erzählen?

**Marta:** Medical Affairs und Marketing & Vertrieb müssen eng zusammenarbeiten, um sowohl den medizinischen als auch den betriebswirtschaftlichen Erfolg der Medikamente sicherzustellen. Gleichzeitig haben sie unterschiedliche Rollen. Während Medical Affairs sich auf die wissenschaftliche Evidenz und den medizinischen Nutzen fokussiert, sind Marketing & Vertrieb vorrangig für den wirtschaftlichen Verkaufserfolg zuständig.

Beide Abteilungen unterliegen den juristischen Vorgaben

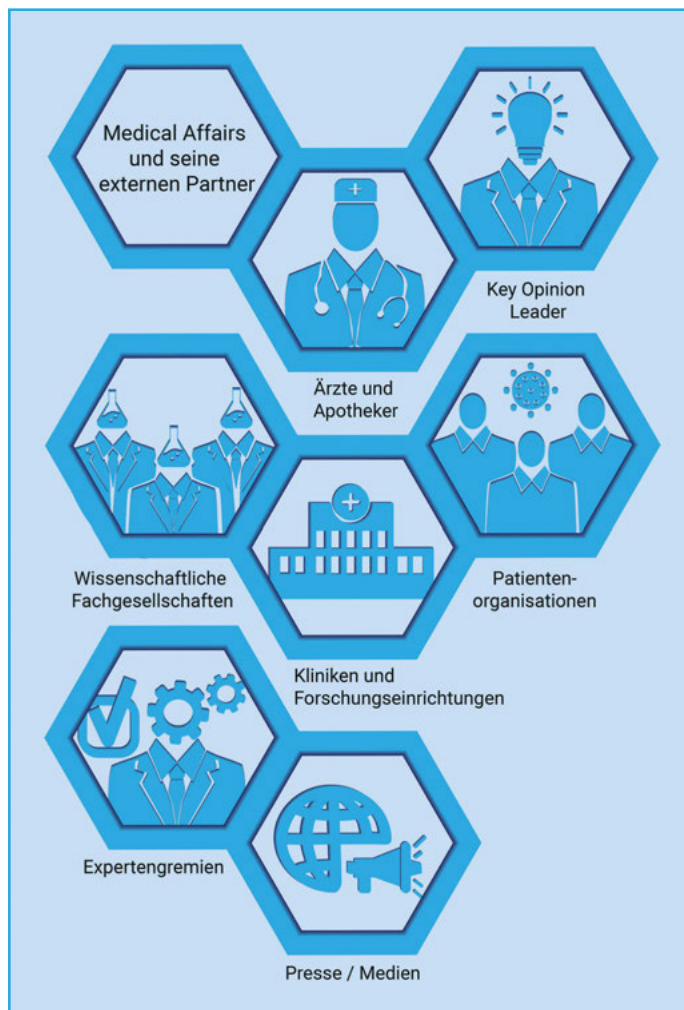


Illustr.: Hox Life Science

des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (kurz: Arzneimittelgesetz oder AMG) und des Heilmittelwerbegesetzes (kurz: HWG). In §11 des AMG mit dem Titel „Fachinformation“ wird festgelegt, dass die Pharmaunternehmen die Pflicht haben, Fachkreise wie Ärzte und Apotheker mit fachlichen Informationen über Arzneimittel, die der Pflicht zur Zulassung unterliegen, zu versorgen. Es handelt sich dabei zum Beispiel um klinische Angaben (etwa Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen) sowie um pharmakologische und pharmazeutische Angaben. Es besteht also eine gesetzliche Informationspflicht für die Pharmaunternehmen. Medical Affairs stellt diese Fachinformation und alle darüber hinausgehenden wissenschaftlich und medizinisch relevanten Daten und Fakten korrekt aufbereitet zur Verfügung. Die Marketing-&-Vertriebs-Abteilung greift bei der Entwicklung der Marketing-Kampagnen und der Zusammenstellung der Verkaufsargumente für das Pharmareferenten-Team auf diese bereitgestellten Informationen zurück, um die medizinisch-wissenschaftliche Korrektheit der Inhalte der Marketing-Kampagnen und der Verkaufsargumente sicherzustellen.

**Morna:** Der Medical Science Liaison Manager (kurz: MSL) ist eine wichtige Schnittstelle zwischen Medical Affairs und Marketing & Vertrieb. Was sind seine Aufgaben?

**Marta:** Der MSL ist in der Tat die zentrale Schnittstelle. Er oder sie gehört zur Medical-Affairs-Abteilung, hat aber engen Kontakt zu Marketing & Vertrieb. Kernaufgabe ist es, aktuelle wissenschaftliche Informationen und Studiendaten zu den Medikamenten an externe Zielgruppen wie Ärzte, Wissenschaftlerinnen oder Kliniken weiterzugeben. Damit verbessert er oder sie das medizinische Verständnis und die Wahrnehmung der Produkte in den Fachkreisen. Gleichzeitig sammelt der MSL Feedback und Fragen von medizinischen Experten und leitet diese an die zwei Abteilungen weiter. Auf diesem Weg unterstützt er beide: Die Medical-Affairs-Abteilung kann die Rückmeldungen aus der Praxis nutzen, um die Forschungsstrategie anzupassen. Marketing & Vertrieb kann basierend auf den Informationen die Vermarktung optimieren und so die



Illustr.: Hox Life Science

Pharmareferenten bestmöglich auf die Ansprache der Ärzte vorbereiten. Zudem unterstützt der MSL durch seine wissenschaftliche Expertise und Glaubwürdigkeit den Vertrieb, indem er Key Opinion Leaders als Multiplikatoren gewinnt und so das Image neuer Medikamente in den Fachkreisen positiv prägt. Eine enge Abstimmung zwischen MSLs, Produktmanagern und Pharmareferenten ist essenziell: MSLs sollten über Launch-Pläne informiert sein, um ihre Aktivitäten darauf abzustimmen. Umgekehrt sollten Produktmanager das Feedback der MSLs berücksichtigen. Nur wenn alle als Team zum gemeinsamen Ziel hinarbeiten, kann die Markteinführung neuer Medikamente erfolgreich gestaltet werden.

**Morna:** Viele Absolventen möchten nach dem Studium nicht in den pharmazeutischen Außendienst, da sie sich nicht als „Verkäufer“ sehen. Stattdessen streben sie eine Position als Medical Science Liaison Manager an. Wie ist deine Einschätzung dazu – handelt es sich beim MSL nicht auch um eine Art „Verkäufer“?

**Marta:** Die Tätigkeit eines Medical Science Liaison Managers beinhaltet durchaus „ver-

käuferische“ Anteile. Die Hauptaufgabe von MSLs besteht aber darin, Ärzte und medizinisches Fachpersonal über die wissenschaftlichen Grundlagen und den medizinischen Nutzen von Arzneimitteln zu informieren. Allerdings liegt es auch in ihrer Verantwortung, Interesse und Akzeptanz für diese Medikamente bei den Experten zu wecken und gute Beziehungen zu Key Opinion Leadern aufzubauen. Insofern fungieren sie als eine Art „wissenschaftlicher Verkäufer“, auch wenn sie nicht aktiv an Verkaufszielen gemessen werden. Durch die fachliche Aufklärung unterstützen sie indirekt die Marktdurchdringung. MSLs müssen kommunikativ sehr geschickt vorgehen, um die Experten zu überzeugen und als Multiplikatoren für die eigenen Medikamente zu gewinnen. Ohne diese „verkäuferische“ Kompetenz können sie ihre Rolle nicht effektiv ausfüllen. Die Grenze zwischen rein wissenschaftlicher Information und indirekter „Verkaufsförderung“ ist bei MSLs durchaus fließend. Auch wenn sie keine direkten Vertriebsziele haben, tragen sie Mitverantwortung für den Markterfolg. MSLs benötigen daher ein hohes Maß an Kommunikationsfähigkeit, Verhandlungsgeschick und die Fähigkeit, Experten zu überzeugen. Industrie-Einsteiger ohne Vertriebserfahrung können die verkäuferischen Aspekte anfangs unterschätzen, was zu Enttäuschungen der in die Position gesetzten Erwartungen führt.

## Take-Home-Message

Medical Affairs in der Pharmaindustrie vereint die Welt der Medizin, Pharmazie und Forschung mit betriebswirtschaftlichen Aspekten. Naturwissenschaftler und Medizinerinnen finden hier ein spannendes Betätigungsfeld, um ihr Fachwissen einzubringen. Sie arbeiten an der Schnittstelle zwischen medizinischer Forschung, Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von Arzneimitteln. Die Aufgaben erfordern neben der medizinisch-naturwissenschaftlichen Fachexpertise eine strukturierte, sorgfältige Arbeitsweise, analytisches Denken sowie kommunikative Fähigkeiten im Umgang mit verschiedenen Stakeholdern.

Morna Gruber und Marta Lee

# Kongresse, Tagungen, Symposia

## 2023

17.11.–18.11. Berlin  
**Prävention und Therapie von COVID-19: Update und Learnings – Symposium der Paul-Martini-Stiftung 2023** | Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3106](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3106)

18.11.–19.11. Münster  
**Klinische Pharmazie: Interprofessionell und International – Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie (DGKPha)** | Info: <https://dgkpha.de/aktivitaeten/#12b98a86fcd589574>

20.11.–22.11. Düsseldorf  
**11th PharmaLab Congress – Analytics, Bioanalytics and Microbiology** | Info: [www.pharmalab-congress.com](http://www.pharmalab-congress.com)

20.11.–22.11. Heidelberg/Online  
**25th EMBL PhD Symposium (Molecular Interactions, Cellular Behaviour, Multicellular Systems, Eco-Evolutionary Dynamics, Integration of Scales)** | Info: <https://phdsymposium.embl-community.io/main>

23.11.–24.11. Halle (Saale) / Online  
**Die Autorität der Wissenschaften auf dem Prüfstand** | Info: [www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3094](http://www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3094)

23.11.–24.11. Zürich (CH)  
**Gemeinsame Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SGNC)** | Info: <https://sng-sgnc2023.congress-imbk.ch>

23.11.–25.11. Köln  
**FEBS-IUBMB-ENABLE 2023 Conference – Federation of European Biochemical Societies (FEBS) / International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)** | Info: <https://enablenetwork.eu>

24.11.–25.11. Online  
**Virtual Annual Meeting 2023 of the European Council for Cardiovascular Research (ECCR)** | Info: <https://eccr.org>

24.11.–26.11. Greifswald  
**63. Phylogenetisches Symposium** | Info: [www.wiko-greifswald.de/63-phylogenetisches-symposium](http://www.wiko-greifswald.de/63-phylogenetisches-symposium)

29.11.–30.11. Freiburg  
**Forum Citizen Science 2023** | Info: [www.buergerschaftenwissen.de/veranstaltungen/forum-citizen-science-2023](http://www.buergerschaftenwissen.de/veranstaltungen/forum-citizen-science-2023)

30.11.–1.12. Borstel  
**45th NDI3 Symposium – New Developments in Inflammation, Infection and Immunology** | Info: <https://ndi3.fz-borstel.de>

1.12. Ulm  
**Immune Engineering: From Molecules to Therapeutic Approaches – 2nd Joint Meeting of the German Biochemical Society (GBM) & BioPharma Cluster South Germany** | Info: <https://immune-engineering.gbm-online.de/home.html>

2.12.–5.12. Beilngries  
**Helicobacter pylori: Genomics, Signaling and Carcinogenesis (HGSC 2023)** | Info: [www.hgsc-conference.de](http://www.hgsc-conference.de)

## 2024

12.1. Wien  
**AI in Medicine: Vision – Reality – Legal Aspects. Meeting of the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)** | Info: [www.cecog.org/ai-in-medicine-vision-reality-legal-aspects](http://www.cecog.org/ai-in-medicine-vision-reality-legal-aspects)

17.1.–20.1. Berlin  
**Toxins 2024 – 7th International Conference of the International Neurotoxin Association (INA)** | Info: [www.neurotoxins.org/toxins-2024](http://www.neurotoxins.org/toxins-2024)

18.1.–19.1. Graz (AT)/Online  
**Theodor Escherich Symposium on Microbiome Research** | Info: [www.medunigraz.at/tes](http://www.medunigraz.at/tes)

13.2.–16.2. Kloster Irsee  
**36. Irsee Natural Product Symposium** | Info: <https://dechema.de/en/Irsee2024.html>

20.2.–23.2. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: The New Cardiology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

21.2.–24.2. Berlin  
**36. Deutscher Krebskongress – Fortschritt gemeinsam gestalten** | Info: [www.deutscher-krebskongress.de](http://www.deutscher-krebskongress.de)

6.3.–8.3. Rostock  
**67. Deutscher Kongress für Endokrinologie** | Info: [www.endokrinologie.net/veranstaltung/67-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php](http://www.endokrinologie.net/veranstaltung/67-deutscher-kongress-fuer-endokrinologie.php)

12.3.–15.3. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: AI and Biology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

13.3.–15.3. München  
**9th German Pharm-Tox Summit – 90. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)** | Info: <https://gpts-kongress.de>

13.3.–15.3. Würzburg  
**24th Drug Design & Development Seminar (DDDS 2024) of the German Society for Parasitology (DGP)** | Info: <https://dgparasitologie.de/2158-2>

18.3.–21.3. Bayreuth  
**32nd Annual Meeting of the German Crystallographic Society (DGK)** | Info: <https://dgk-conference.de>

19.3.–22.3. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Rhythms and Synchronisation Across Scales** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

21.3.–23.3. Kloster Hünfeld  
**Molecular Biophysics** | Info: [www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2024.html](http://www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/molecular-biophysics-meeting-2024.html)

21.3.–23.3. Mosbach/Baden  
**75th Mosbacher Kolloquium: The Microbiome – From Understanding to Modulation** | Info: <https://mosbacher-kolloquium.org>

25.3.–28.3. Wien (AT)  
**32nd Annual Meeting of the Society for Virology (GfV)** | Info: <https://virology-meeting.de>

3.4.–6.4. Wien (AT)  
**Change – 5. Konferenz der European Citizen Science Association (ECSA) & 9. Österreichische Citizen Science Konferenz** | Info: <https://2024.ecsa.ngo>

9.4.–12.4. München  
**analytica – Messe für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie & analytica Conference** | Info: <https://analytica.de>

9.4.–12.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Diversity of Plants – From Genomes to Metabolism** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

15.4.–18.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: The Mechanics of Life – From Development to Disease** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## BERLIN/ONLINE

Freitag, 24. November 2023, 15:00 Uhr  
*Marthe-Vogt-Seminar, Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Robert-Rössle-Str. 10, Seminarraum B1.16 und Zoom*

**Antje Gohla (Würzburg): Targeting phosphatases for metabolic flux control**



Stoffwechselwege, wie zum Beispiel die Glykolyse, sind erfolgversprechende Ziele für Therapeutika. Früher nahm man an, dass metabolische Enzyme nahezu perfekte und hochspezifische Katalysatoren sind. Inzwischen weiß man, dass sie auch Nebenreaktionen katalysieren, aus denen für die Zelle unerwünschte Zufallsprodukte entstehen können. Den Abbau dieser Metaboliten erledigen verschiedene Stoffwechselreparatur-Enzyme, etwa die Phosphoglykolat-Phosphatase beim Zuckerstoffwechsel. Warum Stoffwechselreparatur-Enzyme interessante Angriffspunkte für neue Wirkstoffe sind, erklärt **Antje Gohla** am 24. November in Berlin.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## MARTINSRIED/ONLINE

Donnerstag, 30. November 2023, 17:00 Uhr  
IMPRS Lecture Series: International Max-Planck Research School (IMPRS), Max Planck Institutes, T-Building

**F-Ulrich Hartl (Martinsried):  
Chaperone-assisted protein folding in  
health and disease**



Die dreidimensionale Struktur von Proteinen wird durch ihre Aminosäuresequenz bestimmt. Nach der Synthese sind sie jedoch auf Chaperone angewiesen, die sie möglichst schnell und effektiv in die korrekte Form bringen, um Fehlfaltungen oder Verklumpungen zu verhindern. Viele Proteine müssen auch danach von Chaperonen weiter gehätschelt werden, vor allem wenn die Zelle Stress ausgesetzt ist. Warum das Versagen der Chaperon-Maschinerie Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington Vorschub leistet, erläutert **F. Ulrich Hartl am 30. November in Martinsried.**

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

13.4.–16.4. Wiesbaden  
**130. Kongress der Deutschen  
Gesellschaft für Innere Medizin** |  
Info: <https://kongress.dgim.de>

16.4.–17.4. Berlin  
**Deutsche Biotechnologietage 2024** |  
Info: [www.biotechnologietage.de](http://www.biotechnologietage.de)

23.4.–26.4. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium:  
Organismal Physiology** |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

6.5.–8.5. Drübeck (Harz)  
**From Model to Cellular Membranes –  
International Membrane Biophysics  
Meeting 2024** |  
Info: [www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2024.html](http://www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/dgfb-membrane-biophysics-meeting-druebeck-2024.html)

14.5.–17.5. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Cellular  
Mechanisms Driven by Phase Separation** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

18.5. Weltweit  
**7th International "Fascination of  
Plants Day" – European Plant Science  
Organisation (EPSO)** |  
Info: <https://epsoweb.org/all-events/fascination-of-plants-day-2024>

18.5.–24.5. Les Diablerets  
**Gordon Research Seminar and  
Conference on Single-Cell Genomics:  
Empowering Biology and Medicine  
with Single-Cell and Spatial Omics** |  
Info: [www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2024](http://www.grc.org/single-cell-genomics-conference/2024)

21.5.–23.5. Heidelberg/Online  
**EMBL Conference: BioMalPar XX** |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

1.6.–4.6. Berlin  
**The European Human Genetics  
Conference 2024** | Info: [www.eshg.org/conferences/future-eshg-meetings](http://www.eshg.org/conferences/future-eshg-meetings)

1.6.–7.6. Les Diablerets  
**Gordon Research Seminar and Con-  
ference on Systems Aging: Systems  
Modeling, Aging Biomarkers, and  
Longevity Interventions** | Info: [www.grc.org/systems-aging-conference/2024](http://www.grc.org/systems-aging-conference/2024)

1.6.–7.6. Les Diablerets  
**Gordon Research Seminar and Confe-  
rence on Nasopharyngeal Carcinoma:  
Elucidating Pathogenic Mechanisms  
and Developing Novel Therapeutics** |  
Info: [www.grc.org/nasopharyngeal-carcinoma-conference/2024](http://www.grc.org/nasopharyngeal-carcinoma-conference/2024)

2.6.–5.6. Würzburg  
**76. Jahrestagung der Deutschen Ge-  
sellschaft für Hygiene und Mikrobi-  
logie / 7. gemeinsame Jahrestagung  
der DGHM und der Vereinigung für  
Allgemeine und Angewandte Mikro-  
biologie (VAAM)** | Info: [www.dghm.org](http://www.dghm.org)

5.6.–7.6. Rostock-Warnemünde  
**7th International Symposium  
Interface Biology of Implants (IBI)** |  
Info: <https://ibi-symposium.org>

5.6.–8.6. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium: Micro-  
tubules – From Atoms to Complex  
Systems** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

9.6.–24.6. Les Diablerets  
**Gordon Research Conference on  
Marine Microbes: Linking Genes,  
Rates, and Biogeochemistry in  
Marine Microbiology** |  
Info: [www.grc.org/marine-microbes-conference/2024](http://www.grc.org/marine-microbes-conference/2024)

10.6.–14.6. Frankfurt/M.  
**Achema 2024 – Inspiring  
Sustainable Connections** |  
Info: [www.chema.de](http://www.chema.de)

15.6.–21.6. Les Diablerets  
**Gordon Research Conference on  
Bioinspired Materials: Using Nature's  
Design Principles to Create  
Functional Artificial Materials** |  
Info: [www.grc.org/bioinspired-materials-conference/2024](http://www.grc.org/bioinspired-materials-conference/2024)

18.6.–21.6. Heidelberg/Online  
**EMBO | EMBL Symposium:  
Innate Immunity in Host-  
pathogen Interactions** |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

22.6.–25.6. Hamburg  
**41st Blankenese Conference –  
Synaptopathies** |  
Info: [www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese\\_conferences](http://www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese_conferences)

## Workshops

### 2023

28.11.–1.12. Heidelberg/Online  
**EMBO Workshop: Subcortical Sensory  
Circuits – Visual, Auditory,  
Somatosensory and beyond** |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

30.11. Potsdam  
**„The Product is the Process – Is it?“  
– Manufacturing and Translation  
of ATMP and Tissue- and Cell-based  
Products** | Info: [www.healthcapital.de/veranstaltungen](http://www.healthcapital.de/veranstaltungen)

6.12.–9.12. Heidelberg/Online  
**EMBL Workshop: Computational  
Structural Biology** |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

11.12.–12.12. Marburg  
**1st Workshop "Young PI" of the  
Society of Virology (GfV)** |  
Info: <https://g-f-v.org/events/gfv-young-pi-annual-meeting>

23.6.–28.6. Les Diablerets  
**Gordon Research Conference on  
Intrinsically Disordered Proteins –  
Biophysics and Biology of  
Intrinsically Disordered Proteins** |  
Info: [www.grc.org/intrinsically-disordered-proteins-conference/2024](http://www.grc.org/intrinsically-disordered-proteins-conference/2024)

25.6.–29.6. Wien (AT)  
**FENS Forum 2024 – Annual Meeting  
of the Federation of European  
Neuroscience Societies (FENS) –  
In Partnership with the Austrian  
Neuroscience Association and the  
Hungarian Neuroscience Society** |  
Info: [www.fens.org/meetings/fens-forum](http://www.fens.org/meetings/fens-forum)

26.6.–27.6. Basel (CH)  
**Future Labs Live: Digital. Automated.  
Connected** | Info: [www.terrapinn.com/conference/future-labs-live](http://www.terrapinn.com/conference/future-labs-live)

10.7.–11.7. Mainz  
**Curious2024 – Future Insight  
Conference** | Info:  
[www.curiousfutureinsight.org](http://www.curiousfutureinsight.org)

4.8.–8.8. Bielefeld  
**18th Symposium on Insect-Plant  
Relationships** | Info: [www.uni-bielefeld.de/fakultaeten/biologie/forschung/](http://www.uni-bielefeld.de/fakultaeten/biologie/forschung/)

### 2024

29.1.–31.1. Heidelberg/Online  
**EMBL Industry Workshop: Cryo-  
EM in Academia and Industry** |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

20.2.–23.2. Heidelberg/Online  
**EMBO Workshop: The New Cardio-  
biology** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

10.3.–15.3. Ettal  
**DGfI Spring School on Immunology**  
| Info: <https://dgfi.org/akademie-fuer-immunologie/spring-school>

17.6.–20.6. Caux (Schweiz)  
**EMBO Workshop: Dynamic Kine-  
tochore** | Info: [www.embo.org/events](http://www.embo.org/events)

17.6.–21.6. Dresden  
**EMBO Workshop: Limb Develop-  
ment – Fundamental Mechanisms,  
Evolution, Disease and Regenera-  
tion** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

# Fortbildungen, Kurse

## BIOCHEMIE

27.11.–28.11.2023 Online  
**Lab-Academy-Vertiefungskurs: Western Blot** | Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Biochemie und Zellbiologie für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
**Springer-Grundlagenkurs: Biochemie 2 für Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

## BIOTECHNOLOGIE

1.1.–31.3.2024 Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Molekulare Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.1.–31.3.2024 Online  
**Springer-Zertifikatskurs: Industrielle Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche)** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)



### Termine 2023 und 2024

22.11. 2023, 18:00 Uhr: Wuppertal (AStA-Ebene der Bergischen Uni)

12.12. 2023, 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)

19.12.2023, 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

06.02.2024., 20:30 Uhr: Köln (Gebäude 9)

13.02. 2024, 20:30 Uhr: Hamburg (Uebel & Gefährlich)

Mehr Infos: [www.scienceslam.de](http://www.scienceslam.de)

## IMMUNOLOGIE

21.11.2023 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Therapeutische Antikörper** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

11.12.2023 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

12.12.2023 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

13.12.2023 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

14.12.–15.12.2023 Online  
**Lab-Academy-Kurs: ELISA – Assaydevelopment und Validierung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

22.1.2024 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: ELISA I – Technologie und Optimierung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

23.1.2024 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: ELISA II – Assaydesign, Auswertung und Validierung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

26.1.2024 Online  
**Lab-Academy Crash Course: Basics of Immunology (in English)** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

29.1.2024 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie I – Grundlagen** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

30.1.2024 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie II – Vertiefung** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

31.1.2024 Online  
**Lab-Academy-Crashkurs: Immunologie III – Mechanismen** | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## KAISERSLAUTERN

Montag, 11. Dezember 2023, 17:15 Uhr  
**Biologisches Kolloquium, Rheinland-Pfälzische Technische Universität Kaiserslautern-Landau (RPTU), FB Biologie, Geb. 42, Raum 110**



**Kathrin Ulrich (Köln): Molecular mechanisms of a stress-sensing chaperone**

Oxidativer Stress kann die ATP-Ressourcen der Zelle erschöpfen, zur Entfaltung von Proteinen führen oder für die Zelle toxische Proteinablagerungen verursachen. Sinkende ATP-Spiegel sind besonders gefährlich, weil Zellen bei der Reparatur fehlgefalteter oder entfalteter Proteine auf ATP-abhängige Systeme angewiesen sind. In dieser Situation sind ATP-unabhängige Chaperone essenziell, denn als sogenannte Holdasen stabilisieren sie entfaltete Proteine und bewahren sie vor der Aggregation. Nach dem Stressereignis müssen die Holdasen jedoch inaktiviert werden, um für ATP-abhängige Foldasen Platz zu machen, die die Proteine wieder korrekt falten. Wie dieser Prozess in der Hefe bei oxidativem Stress funktioniert, erklärt **Kathrin Ulrich** am 11. Dezember in Kaiserslautern.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## IN SILICO

27.11.–1.12.2023 Hamburg  
**EMBL Course: Solution Scattering from Biological Macromolecules (Part 2)** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

29.11.–1.12.2023 München  
**EcSeq-Kurs: Next-Generation Sequencing Data Analysis – A Practical Introduction** | Info: [www.ecseq.com](http://www.ecseq.com)

22.1.–26.1.2024 Heidelberg/Online  
**EMBL Course: Exploratory Analysis of Biological Data – Data Carpentry** | Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## KARRIERE

22.11.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur – Nur für Frauen!** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

28.11.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Forschungsförderung strategisch nutzen** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

5.12.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Verhandlungen bei Erstberufung** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## KARRIERE

7.12.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

11.12.–13.12.2023 Tutzing  
**DHV-Workshop: Medientraining für Wissenschaftler/innen** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

12.12.2023 Mannheim  
**DHV-Online-Seminar: Selbsteinschätzung – Fremdbild – Feedback / Programm in drei Modulen für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

14.12.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

15.12.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

19.12.2023 Online  
**DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

## KARRIERE

12.1.2024 Online  
**DHV-Online-Seminar: Karriere im Wissenschaftsmanagement** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

15.1.2024 Online  
**DHV-Online-Seminar: Bewerbung an Hochschulen für Angewandte Wissenschaften** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

16.1.2024 Online  
**DHV-Online-Seminar: ChatGPT und andere KI-Bots – Chancen und Risiken für Forschung und Lehre** |  
 Info: [www.dhvseminare.de](http://www.dhvseminare.de)

18.1.2024 Online  
**DHV-Online-Seminar: Berufungsverhandlungen an Medizinischen Fakultäten** | Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

23.1.–9.4.2024 Online  
**HOX-Akademie: Projektmanagement für Naturwissenschaftler\*innen (12 Wochen, 10 Sessions à 2 h)** |  
 Info: [www.hox.de/akademie](http://www.hox.de/akademie)

## KARRIERE

25.1.2024 Online  
**DHV-Online-Seminar: Wissenschaftliche Integrität – Grundsätze und Verfahren an Hochschulen** |  
 Info: [www.dhvseminare.de/naechste\\_termine](http://www.dhvseminare.de/naechste_termine)

25.1.–11.4.2024 Online  
**HOX-Akademie: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechindustrie (12 Wochen, 12 Sessions à 2 h)** |  
 Info: [www.hox.de/akademie](http://www.hox.de/akademie)

## LABOR-MANAGEMENT

17.11.2023 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures** | Info: <https://lab-management.embo.org/dates/design>

21.11.–24.11.2023 Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

## LABOR-MANAGEMENT

27.11.–28.11.2023 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Negotiation for Scientists** |  
 Info: <https://lab-management.embo.org>

5.12.–6.12.2023 Essen  
**Springer Campus: Führungstraining für Laborleiter** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

5.12.–7.12.2023 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org>

6.12.–8.12.2023 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Self-Leadership for Scientists** | Info: <https://lab-management.embo.org>

8.12.2024 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures** | Info: <https://lab-management.embo.org>

## LABOR-MANAGEMENT

12.12.–14.12.2023 Essen  
**Springer Campus: Führungstraining – Vom Mitarbeiter zum Laborleiter** | Info: [www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

17.1.–19.1.2024 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.1.–25.1.2024 Heidelberg  
**EMBO Lab. Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs** | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.1.–26.1.2024 Heidelberg  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

31.1.–2.2.2024 Online  
**EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders** | Info: <https://lab-management.embo.org>

## Industriewissen für Naturwissenschaftler\*innen

Möchtest Du Dein Skill-Set erweitern? Dann schau doch mal in der HOX-Akademie vorbei.



Informationen und Anmeldung unter  
[www.hox.de/akademie](http://www.hox.de/akademie)

Nächster Start  
 Januar 2024



### “BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotech-Industrie”



➔ 12 Sessions à 2h über 12 Wochen  
 ➔ Donnerstags 19-21 Uhr

#### • Lerne mehr über:

- ✔ Den Einstieg in die Industrie und wie dieser gelingt
- ✔ Positionen für Naturwissenschaftler\*innen in Pharma und Biotech
- ✔ Die ‚Wirtschaftliche Denke‘ in Unternehmen
- ✔ Die Wertschöpfungskette der Medikamentenentwicklung – von F&E bis Vertrieb
- ✔ Grundlegendes Verständnis von Betriebsabläufen

### “Projektmanagement für Naturwissenschaftler\*innen”



➔ 10 Sessions à 2h über 12 Wochen  
 ➔ Dienstags 19-21 Uhr

#### • Das erwartet Dich:

- ✔ Einführung in das Thema Projektmanagement
- ✔ Die Erklärung der operativen Grundlagen in Projekten
- ✔ Einführung in Microsoft Project (wird für alle Teilnehmenden zur Verfügung gestellt)
- ✔ Planung von 3 realen Projekten aus der Biotech- und Pharmabranche in MS Project Bearbeitung eines Business Cases
- ✔ Erstellung eines Businessplans zur Gründung eines eigenen Unternehmens

**HOX LIFE SCIENCE**  
 GmbH

## BASEL

Mittwoch, 20. Dezember 2023, 16:30 Uhr  
Seminar, Universität, Departement Chemie,  
Campus Rosental, BPR-1060, Seminar Room 7.48

Johannes Stigler (München):  
From forces to folds: Illuminating the  
mechanics of single proteins with  
optical tweezers



Fokussierte Laserstrahlen in optischen Pinzetten fangen und bewegen Mikrometer große Glaskugeln. Spannt man einzelne Proteine durch chemische Kopplung zwischen zwei Kugeln ein und denaturiert sie durch eine Kraftereinwirkung, kann man den einzelnen Proteinen dabei „zusehen“, wie sie sich von einer gestreckten Aminosäure-Kette in ihre native Struktur falten. Optische Pinzetten liefern nicht nur Einblicke in das Faltungsverhalten von Proteinen, sondern auch in ihre Struktur. Wie sich mit ihnen die gegenseitige Stabilisierung und Destabilisierung von Unterdomanen sowie die Bindung von Liganden aufschlüsseln lässt, erläutert Johannes Stigler am 20. Dezember in Basel.

Mehr Infos, Vorträge, Seminare, Kolloquia: [www.laborjournal.de/termine](http://www.laborjournal.de/termine)

## MIKROBIOLOGIE

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer-Grundlagenkurs: Allgemei-  
ne und Medizinische Mikrobiologie  
(3 Monate/10-15h/Woche) |  
Info: [www.springernature.com/de/  
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

15.1.–5.2.2024 Online  
Lab-Academy-Fachkompetenz  
Mikrobiologie online (15.1., 22.1.,  
29.1., 5.2.) | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## MIKROSKOPIE

4.12.–8.12.2023 Heidelberg  
EMBL Course: Fundamentals  
of Widefield and Confocal  
Microscopy and Imaging |  
Info: [www.embl.org/events](http://www.embl.org/events)

## MOLEKULARBIOLOGIE

22.11.2024 Online  
EMBL-EBI Webinar: Accessing  
Single Cell Transcriptome Data  
with the Human Cell Atlas  
Data Portal |  
Info: [www.ebi.ac.uk/training](http://www.ebi.ac.uk/training)

23.11.–24.11.2023 Freiburg/Online  
GDCh-Kurs: Aktuelle Trends der  
molekularbiologischen Lebens-  
mittelanalytik | Info: <https://gdch.academy/c/609/23>

## MOLEKULARBIOLOGIE

29.11.2023 Online  
EMBL-EBI Webinar: Studying  
Metabolites and Small Molecules  
with MetaboLights and CHEBI |  
Info: [www.ebi.ac.uk/training](http://www.ebi.ac.uk/training)

30.11.2023 Online  
EMBL-EBI Resources in Practice:  
Interpreting the Effects of Genetic  
Variants on Protein Structure and  
Function | Info: [www.ebi.ac.uk/training](http://www.ebi.ac.uk/training)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer Campus: Genetik & Moleku-  
larbiologie (3 Monate/10-15h/Wo-  
che) | Info: [www.springernature.com/  
de/springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

15.1.–19.1.2024 Altomünster  
Lab-Academy-Kompaktfortbildung:  
Molekulare Zellbiologie – Präsenz-  
kurs mit Laborpraxis | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

## PCR

17.11.–8.12.2023 Online  
Lab-Academy-Fachkompetenz PCR-  
Analytik (17.11., 24.11., 1.12., 8.12.) |  
Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

16.11.2023 Online  
Klinkner-Fortbildung: Quantitative  
PCR (qPCR) – Durchführung, Inter-  
pretation und Troubleshooting |  
Info: <https://buchung.klinkner.de>

## ZELLEN UND GEWEBE

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer-Grundlagenkurs: Gentech-  
nik und Zellkultur für Laborfachkräf-  
te (3 Monate/10-15h/Woche) |  
Info: [www.springernature.com/de/  
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

7.12.2023 Online  
Lab-Academy-Kurs: Assays in der  
Zellkultur I – Grundlagen | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

8.12.2023 Online  
Lab-Academy-Kurs: Assays in  
der Zellkultur II – Optimierung  
und Validierung |  
Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

10.1.–11.1.2024 Altomünster  
Lab-Academy-Kurs: Insektenzell-  
kultur und Baculovirussysteme –  
Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

24.1.2024 Online  
Lab-Academy-Kurs: Viraler  
Gentransfer I – Grundlagen | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

25.1.2024 Online  
Lab-Academy-Kurs: Viraler  
Gentransfer II – Spezielle  
Vektorsysteme und Sicherheit |  
Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

## SONSTIGES

18.11.2023 Tübingen  
DifÄM-Akademie: Malaria-  
Diagnostik | Info: [www.difaem-akademie.de/seminare/  
tropenmedizin-public-health](http://www.difaem-akademie.de/seminare/tropenmedizin-public-health)

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

## LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg  
E-Mail: [verlag@laborjournal.de](mailto:verlag@laborjournal.de)

## SONSTIGES

27.11.–28.11.2023 Online  
Lab-Academy-Kurs:  
Angewandte Biostatistik |  
Info: [www.lab-academy.de](http://www.lab-academy.de)

29.11.–30.11.2023 Altomünster  
Lab-Academy-Kurs: Validierung  
bioanalytischer Methoden | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer-Grundlagenkurs: Allge-  
meine und Anorganische Chemie für  
Laborfachkräfte (3 Monate/10-15h/  
Woche) | Info: [www.springernature.  
com/de/springer-campus/  
zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer-Grundlagenkurs: Organi-  
sche Chemie und Labormethoden  
(3 Monate/10-15h/Woche) |  
Info: [www.springernature.com/de/  
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer-Grundlagenkurs: Pflan-  
zenphysiologie für Laborfachkräfte  
(3 Monate/10-15h/Woche) |  
Info: [www.springernature.com/de/  
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

1.12.2023–29.2.2024 Online  
Springer-Grundlagenkurs: Tier-  
physiologie 1 für Laborfachkräfte  
(3 Monate/10-15h/Woche) |  
Info: [www.springernature.com/de/  
springer-campus/zertifikatskurse](http://www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse)

30.1.–31.1.2024 Altomünster  
Lab-Academy-Kurs: Validierung  
bioanalytischer Methoden | Info: [www.lab-academy.de/termine.html](http://www.lab-academy.de/termine.html)



# Stellenanzeigen



NATIONALE  
DEKADE  
GEGEN KREBS



Celerion ist eines der weltweit führenden Unternehmen der bioanalytischen Auftragsforschung und unterstützt seit mehr als 40 Jahren Pharma- und Biotechfirmen auf der ganzen Welt. Celerion bietet Dienstleistungen für die Zulassung von neuen Medikamenten – von frühen Entwicklungsarbeiten bis hin zu klinischen Studien mit dem Ziel, Patienten möglichst schnell zu helfen.

Aufgrund des stetigen Wachstums unseres Unternehmens und zur Verstärkung unseres bioanalytischen Labors in Fehraltorf/Zürich suchen wir per sofort oder nach Vereinbarung mehrere engagierte Persönlichkeiten (fest und temporär) als

## Laborant/in 80-100%

### Wir bieten Dir

- Eine verantwortungsvolle Arbeit in einem offenen und dynamischen Team
- On the job Weiterbildung und Entwicklung
- Vielseitige Mitarbeit in unterschiedlichen Projekten
- Moderne Infrastruktur
- Work-Life-Balance: flexible Arbeitszeiten (Mo bis Fr, keine Wochenenden, keine Schicht), mind. 5 Wochen Ferien
- Finanzielles: Lohngleichheit zwischen den Geschlechtern, sehr gute Sozialleistungen, Bezug von REKA-Checks

### Das bringst Du mit

- Bachelor Biologie / (Bio-)Chemie oder Ausbildung als Chemie- oder Biologielaborant/in, CTA, BTA oder MTA
- Erfahrung in der Aufbereitung biologischen Probenmaterials
- Sehr gute Kenntnisse in den Bereichen Biochemie und/oder Chromatographie / Massenspektrometrie
- Exakte Arbeitsweise bei praktischer Arbeit und Dokumentation
- Gute Englisch-Kenntnisse in Wort und Schrift
- Erfahrung im regulierten Umfeld (GxP / ISO) wäre super, ist aber nicht Voraussetzung

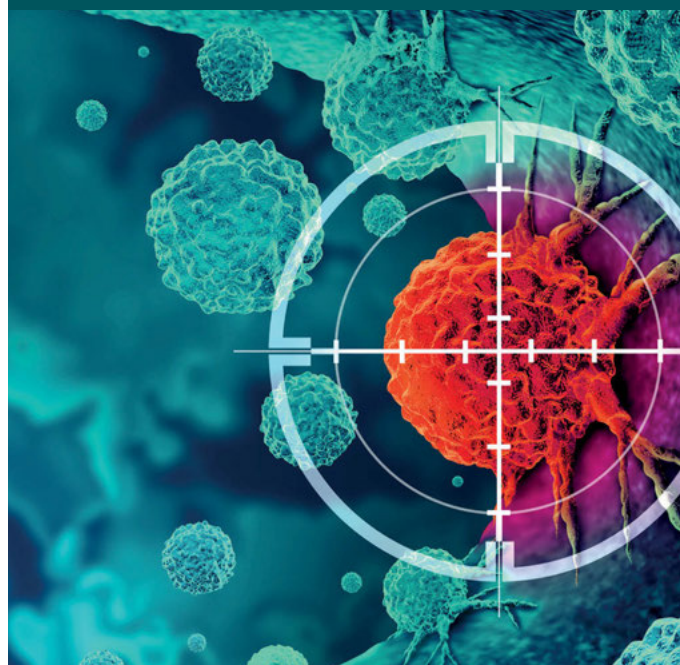
### Das erwartet Dich bei uns

- Messung pharmazeutischer Wirkstoffe in biologischen Proben mittels Immunoassay basierten oder LC-MS Methoden in einem GLP-zertifizierten Labor
- Durchführung von (bio)analytischen Methodvalidierungen sowie deren Anwendung in Rahmen von präklinischen und klinischen Studien inklusive Auswertung
- Planung, Durchführung und Dokumentation von (bio)analytischen Prüfungen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung
- Organisatorische Aufgaben rund um das Labor
- LC-MS Labor: Probenaufarbeitung inkl. Bedienung von LC-MS/MS Systemen und Durchführung von System-Tests

**Noch Fragen?** Deine Ansprechpartnerin Iris Rüttimann (HR Manager) steht Dir dafür gerne unter 043 355 7676 zur Verfügung.

**Wäre das was für Dich?** Dann freuen wir uns auf Deine vollständigen Bewerbungsunterlagen per Mail ([zrh.recruiting@celerion.com](mailto:zrh.recruiting@celerion.com)) oder direkt über unsere Homepage: <https://www.celerion.com/careers>

# Krebsforschung ist Deine Leidenschaft?



Dann bewirb Dich jetzt!

Der **Nachwuchspreis** der  
Nationalen Dekade gegen Krebs  
zeichnet besonders innovative  
und zukunftsweisende  
wissenschaftliche Arbeiten aus.

Einsendeschluss: **30. November 2023**

Mehr Infos unter: [www.dekade-gegen-krebs.de](http://www.dekade-gegen-krebs.de)



EINE INITIATIVE VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## Anzeigenschlusstermine Serviceteil

Ausgabe 12-2023 (erscheint am 12.12.2023)

Anzeigenschluss  
**28.11.2023**

Ausgabe 1/2-2024 (erscheint am 15.02.2024)

**02.02.2024**

Im Serviceteil gilt ein flexibler Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Wenn's knapp ist: Rufen Sie einfach an (+49 7612925885) oder schicken Sie uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



Support us from 01.01.2024 in full-time as a

## Researcher (m/f/d) for Mass spectrometry and medical Biochemistry

In accordance with § 2 WissZeitVG and § 72 HessHG, the position is to be filled on a fixed-term basis at the Institute of Biochemistry at the Faculty of Medicine, with the opportunity to establish an own independent research group in a current area of medical biochemistry. Expertise in protein biochemistry and mass spectrometry is required. The researcher will conduct own projects and develop new applications in protein mass spectrometry. In addition, she/he will provide technical mass spectrometry support for other researchers. The possibility to establish an independent research group is given, and active participation in teaching, as well as acquiring third-party funding, is expected. The opportunity for habilitation is provided upon fulfilling the necessary requirements. The salary is in accordance with the collective labour agreement of the State of Hessen (E 13 TV-H).

As long as the maximum permissible duration of a fixed-term contract is not exceeded, you will be employed for an initial period of 3 years, an extension for up to another 3 years and furthermore the conversion into a permanent position is possible, depending on the professional progress in the field of scientific services and scientifically successful further qualification.

**Your tasks at a glance:** opportunity for own academic and didactic qualification, activities in research and teaching according to § 72 HessHG, taking on teaching duties in German language according to the teaching obligation ordinance of the state of Hessen, establishment of an research group, publishing scientific data and writing own grant applications and participation in collaborative research projects.

**Your qualifications and competences:** completed Master's or equivalent university degree in natural sciences or medicine, completed PhD, documented scientific publications as first and/or last author, leadership and organizational skills, and experience in teaching of biochemistry or equal subject

Please do not hesitate to contact Mr. Prof. Lienhard Schmitz by e-mail (lienhard.schmitz@biochemie.med.uni-giessen.de) for any further information.

You want to break new ground with us?  
Apply via our online form (<https://www.uni-giessen.de/karriere/stellenangebote/application>) by November 23rd, 2023, indicating reference number 638/11. We look forward to receiving your application.

To learn more about your career at Justus Liebig University Giessen, visit [www.uni-giessen.de/karriere](http://www.uni-giessen.de/karriere)



We offer training in:

- Neurobiology
- Genome Regulation
- Multicellular Systems



## INTERNATIONAL PhD & MD-PhD PROGRAM in Basel, Switzerland

Applications are invited for internally funded PhD student fellowships at the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI).

We employ state-of-the art technologies to explore basic molecular mechanisms in health and disease.

**Application information:**

[www.fmi.ch/phd](http://www.fmi.ch/phd)

**Application deadline:**

November 15, 2023

**Next deadline:**

May 2024



Affiliated Institute of the University of Basel  
Affiliated with the Novartis Institutes for Biomedical Research

## Anzeigenpreise Serviceteil (Stellen, Kongresse, Kurse)

### » Print

Format (Breite x Höhe in mm)	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 3.260,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.299,-	€ 1.840,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.490,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 790,-	€ 1.150,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 499,-	€ 740,-
Millimeterpreis	s/w	farbig
90 mm breit	€ 7,75	€ 11,30
185 mm breit	€ 15,50	€ 22,60

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.

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

## Online-Stellenmarkt

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 499,-

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 730,-

(Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen pro Monat)

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

Noch Fragen? Tel. +49 761 2925885, E-Mail: [stellen@laborjournal.de](mailto:stellen@laborjournal.de)



## Autorinnen und Autoren gesucht!

Life Sciences, Biobusiness, Biotech, Pharma – Sie kennen sich aus in der kommerziellen Welt der Biowissenschaften?

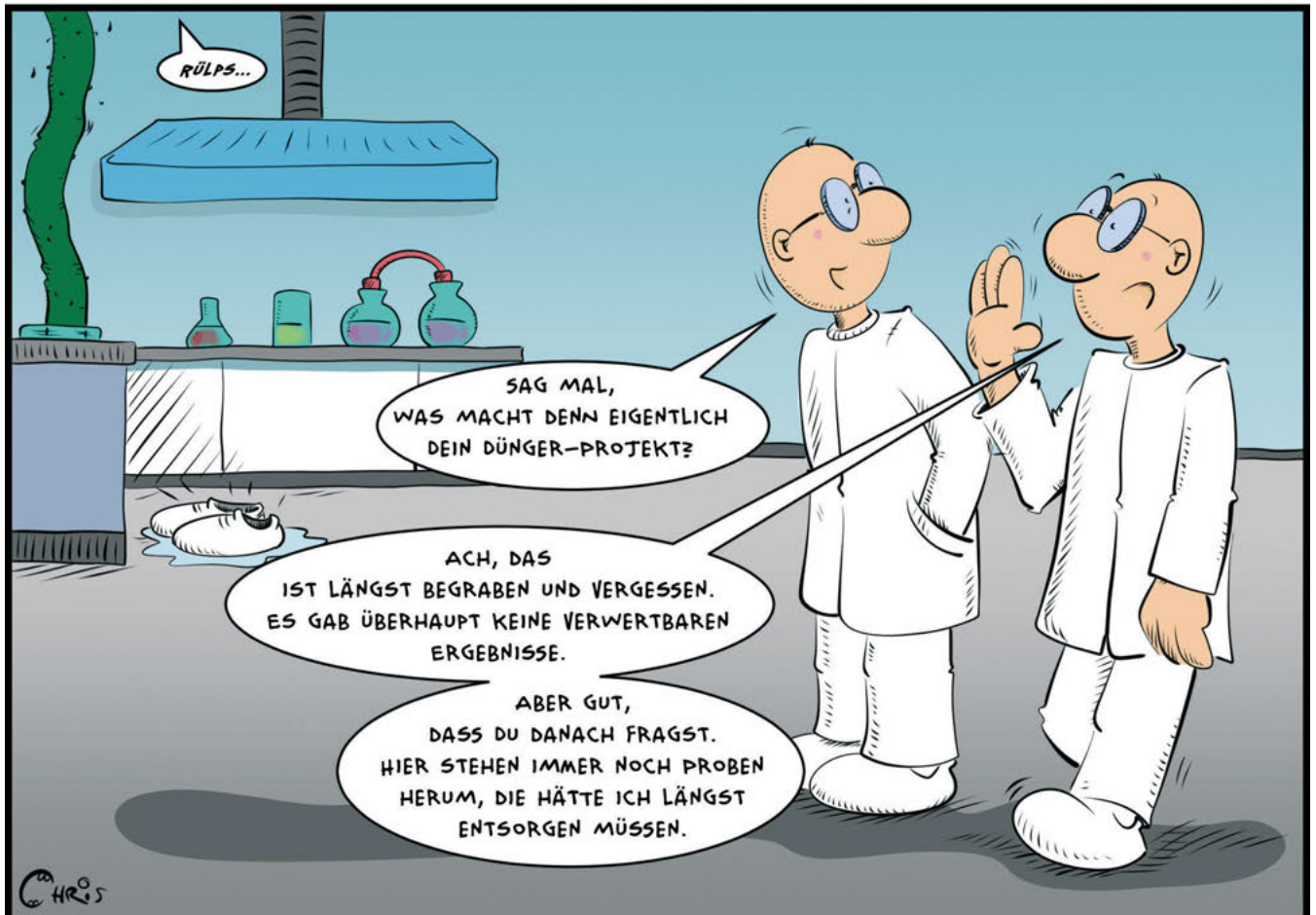
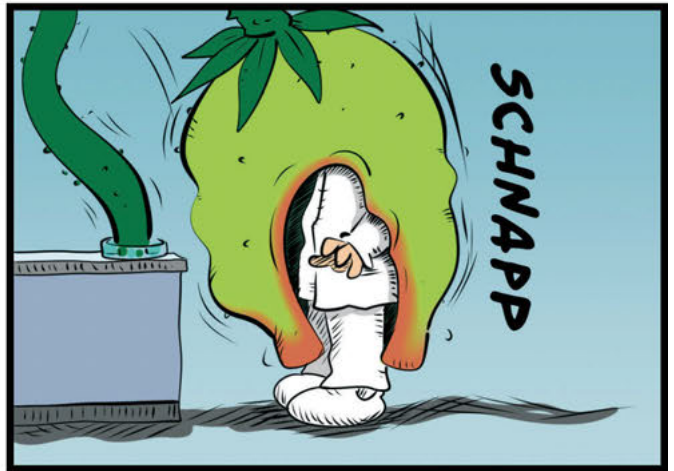
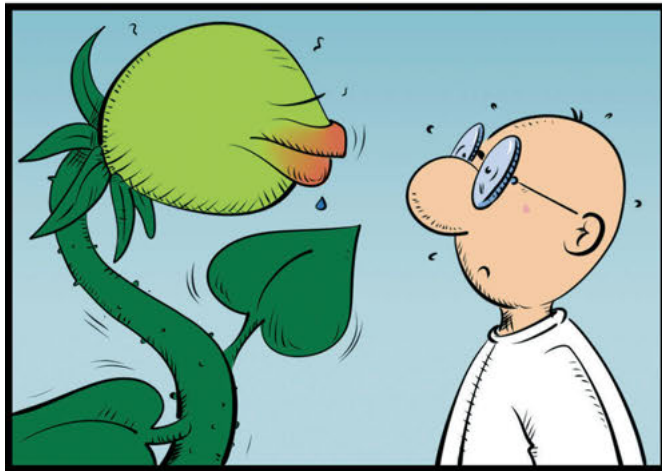
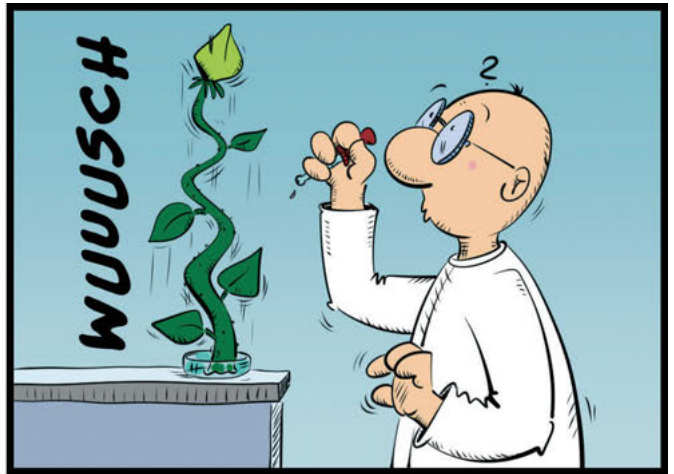
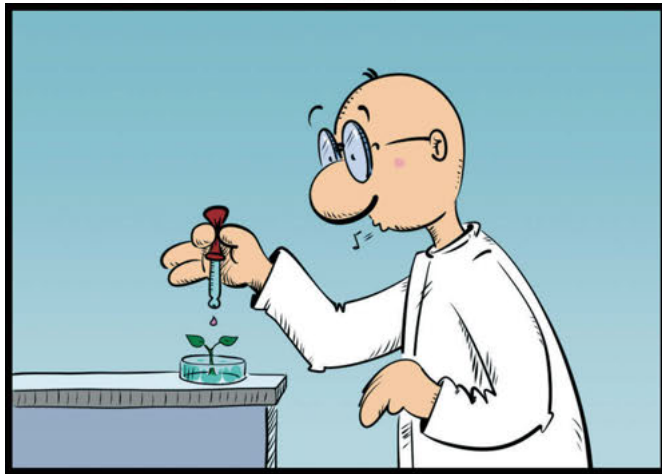
Sie sind neugierig?

Sie wollen gerne darüber schreiben?

Und Sie haben Interesse an freier Mitarbeit?

Bei **LABORJOURNAL** können Sie reinschnuppern in die Welt des Journalismus!

[hm@laborjournal.de](mailto:hm@laborjournal.de) [www.laborjournal.de](http://www.laborjournal.de)



# Eine weise Entscheidung

## Klonieren Sie mit NEB!

Egal ob Sie Ihr erstes DNA-Klonierungsexperiment durchführen oder hochkomplexe Multi-Fragment-DNA-Assemblies konstruieren, NEB hat die Lösung für Sie! Von modernen, automationsfähigen Assembly-Methoden wie NEBuilder HiFi DNA Assembly und NEBridge Golden Gate Assembly oder Lösungen für die gerichtete Mutagenese bis hin zu den beliebten NEB Restriktionsenzymen, Ligasen und kompetente Zellen – vertrauen Sie den Reagenzien, denen auch Ihre Kollegen weltweit vertrauen und in tausenden von Publikationen zitieren.

**Seien Sie weise und  
zuversichtlich –  
Klonieren Sie mit NEB!**



Weitere Informationen unter  
**[www.CloneWithNEB.com](http://www.CloneWithNEB.com)**

