

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

3/2024

Forschungskooperation
Deutschland-Israel

Alle weg?

RÜCKBLICK
Vier Jahre
SARS-CoV-2

KIEL
Fälschungs-
verdacht

VIROLOGIE
Zitations-
analyse



analytica

Besuchen Sie uns:
HALLE B2
STAND 407

Hettich



LEGACY MEETS FUTURE.

Hettich feiert 120 Jahre wegweisende Entwicklungen in der Medizintechnik! Unsere hochwertigen Zentrifugen und Inkubatoren beschleunigen die Forschung, Diagnostik und den weltweiten medizinischen Fortschritt – und das unter Einhaltung höchster Sicherheitsstandards. Mit unserer Vision für eine gesündere Welt gestalten wir die Zukunft des Gesundheitswesens durch innovative Ideen und fortschrittliche Entwicklungen.

www.hettichlab.com

120
1904-2024
YEARS

Liebe Leserinnen und Leser,

zu viele Menschen denken immer noch, die Natur sei eine Maschine. Wenn man auf der einen Seite etwas hereingibt, kommt auf der anderen Seite etwas heraus. Bestes Beispiel dafür sind die Bauern: Acker plus Saatgut plus Dünger gleich Ernte. Aber schon in erster Näherung könnte man merken, dass das nicht so einfach ist mit dieser Maschine. Kaum sprießen die jungen Pflänzchen, machen sich nämlich Insekten, Pilze, Viren und Pflanzen über die zukünftige Ernte her. „Da muss man doch was machen können“, denkt sich der Mechaniker und kommt mit dem Schraubenschlüssel und dem Ölkännchen. Gegen die Fressfeinde gibt es schließlich Pestizide. Aber kaum hat der Mechaniker die eine Schraube festgedreht und eine Schwungscheibe geölt, löst sich auf der anderen Seite der Maschine ein anderes Teil und nochmal ganz woanders blockiert ein Bauteil.

Die Pestizide vernichten aber nicht nur die Fressfeinde, sondern ganze Tier- und Pflanzenpopulationen in der Umgebung, ja, ganze Arten sterben aus. Das betrifft auch Bodenorganismen; Böden werden unfruchtbar. Der Dünger verseucht das Trinkwasser. Die Produktion von Lebensmitteln verursacht etwa 14 Prozent der deutschen CO₂-Produktion. Etwa 6 Prozent durch den Einsatz von Maschinen. Die Klimaveränderung führt zu häufigeren Dürren und extremen Wetterereignissen. Beides schädigt wiederum die Landwirtschaft.

Um beim Maschinenvergleich zu bleiben: Die Natur ist eine Maschine, die ständig neue Bauteile bekommt und andere abwirft. Alle Bauteile verändern sich während ihrer Einsatzzeit permanent. Wie viele Bauteile es gibt, weiß kein Mensch. Wenn man eine Schraube dreht, verändern sich unbemerkt viele Bauteile in meist unvorhersehbare Richtungen. Und zu allem Überfluss wandert die Maschine auch noch ständig in der Gegend herum. Ob das der Bauer vor Augen hat, wenn er zwei Meter über seiner Krume auf seinem 250.000 Euro teuren Monster-Traktor sitzt und sich freut, dass er so einen naturverbundenen Job hat?

Zeit für Bauernbashing? Nein!

Erstens gibt es den typischen Bauern gar nicht. Es gibt Groß- und Kleinbauern, Nebenberufslandwirte, Biobauern und so weiter. Viele von ihnen versuchen, auf ihrer meist kleinen Scholle möglichst wenige der großen Natur-Schrauben zu drehen und trotzdem einen Ertrag für sich und ihre Familie zu erwirtschaften. Aber es werden immer weniger.

Jeder hat einen Landwirt im Stammbaum. Gerade einmal fünf Generationen zurück war die übergroße Mehrheit unserer Vorfahren noch in der Landwirtschaft beschäftigt. Noch um 1900 waren es 80 Prozent der Bevölkerungs-



„ Berlin, Berlin, wir fahren nach Berlin “

Illustr.: Zrogan @ Adobe Stock

ung, jetzt sind es nur noch fünf. Was ist passiert?

In Deutschland begann es, vereinfacht gesagt, nach dem letzten Krieg. Die Landwirte konnten ihre Erträge durch den Einsatz von Kunstdünger und Maschinen immer weiter steigern, doch die sich öffnenden weltweiten Märkte sorgten für gleichzeitigen Preisdruck. Nur wer weiter in verbesserte Produktivität investierte – Maschinen und Chemie – konnte überleben. Und am besten konzentrierte man sich auf die Herstellung weniger Produkte. Wer dabei nicht mitpokerete, stieg aus. Das Bauernsterben begann. Die EWG – Vorgängerin der EU – begann, die Bauern zu „schützen“, durch Einfuhrzölle, Preis- und Abnahmegarantien und direkte oder indirekte Subventionen. Planwirtschaft. Deshalb schwamm Europa in den 1980ern in einem Milchsee und erklimmte dann einen Butterberg. Kontingente mussten her. Es wurden Quoten eingeführt. Wer zu viel Milch produzierte, musste Strafgebühren zahlen. Das Fernsehen zeigte Bauern, die ihre Milch in den Ausguss kippten.

Parallel zu der Industrialisierung der Landwirtschaft wuchs die Lebensmittelindustrie. Und die ist inzwischen der wohl mächtigste Player im Bauernspiel. Sie verteidigen seit Jahrzehnten erfolgreich ihre Pfründe gegenüber der Politik. Dazu gehören auch die niedrigen Erzeugerpreise, die immer wieder Landwirte in die Knie zwingen oder eben noch mehr EU-Subventionen nötig machen. Inzwischen erwirtschaften manche Landwirte mehr Geld durch Subventionen als durch ihre Produkte. Und wer jemals einen Antrag auf EU-Förderung gestellt hat, weiß, was die Antragsteller dafür durchmachen mussten. Dann schon lieber mit dem Vollernter gerade Linien über die Maiswüste ziehen.

„Die übrig gebliebenen Landwirte, überschüttet mit Subventionen, wirtschafteten noch intensiver. Im Wirtschaftsjahr 2022/23 ist ihr durchschnittliches Einkommen um satte 45 Prozent gestiegen; es liegt laut Bauernverband bei 115.400 Euro pro Betrieb, nahezu die Hälfte davon verdankt sich staatlichen Zu-

schüssen“, schreibt Bartholomäus Grill, Autor des Buches „Bauernsterben“ in der Zeit.

Die übrig gebliebenen Bauern sollen und müssen unternehmerisch handeln. Investieren, optimieren, planen, Kredite aufnehmen. Die bis dato Überlebenden haben das bereits getan und ahnen, dass das alles mit nur einer neuen EU-Verordnung zunichtegemacht werden kann. Und solche Verordnungen werden kommen – müssen kommen, wenn wir die Existenzgrundlagen des Menschen auf diesem Planeten erhalten wollen. Gleichzeitig sind die Landwirte Teil einer der notorischen Buhmann-Ketten. Für die Umweltschützer sind die Bauern die Bösen, für die Bauern sind die Grünen die Bösen. Die Grünen wiederum setzen das um, was alle anderen Parteien (bis auf die eine) auch machen würden, wenn sie das entsprechende Amt dazu hätten: Umweltschutz.

Die Biologie übrigens, ist – etwas randständig – auch an der Misere beteiligt. Es klingt uns noch aus den 1990ern in den Ohren: „Mit gentechnisch veränderten Pflanzen durchbrechen wir die Abhängigkeiten von Pestiziden. Die Pflanzen werden resistenter, haltbarer und schmackhafter.“ Round-up lässt sich sagen, dass nichts davon eingetreten ist. Mit CRISPR/Cas9 soll das jetzt aber besser werden. Doch die allermeiste Forschung werden inzwischen in China und den USA gemacht. Kürzlich hat sich die EU entschlossen, Pflanzen, die durch „neue genomische Techniken“ wie CRISPR/Cas erzeugt wurden, sogenannte NGT-Pflanzen der Kategorie 1, weitestgehend wie Sorten aus klassischer Zucht zu regulieren. Auflagen entfallen.

Bis jedoch die ersten Dürre-resistenten Pflanzen auf hiesigen Äckern sprießen, werden wohl noch einige Bauern mehr aufgegeben haben. Manche auch wegen der Trockenheit, die sie selbst mit verursacht haben. Die Traktorausflüge nach Berlin werden wohl erst im Winter wieder aufkommen. Bis dahin halten Teilprozesse der Natur, wie etwa Pflanzenwachstum und -reife, die Landwirte auf Trab.

Die Redaktion



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Trompeten-Wal“/
Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert:
Inkubiert /
Genomeditierte
Pflanzen

HINTERGRUND



- 12 Forschungsk Kooperation
Deutschland – Israel:
Viele Worte, aber wie
geht's weiter?
- 16 **Hat eine Universitätsprä-
sidentin ihre Forschungs-
daten manipuliert?**
- 20 Corona 2024: Was wissen
wir (noch nicht) über
SARS-CoV-2?

SERIEN



- 28 Wissenschaftsnarr (63):
Zeige mir Dein Labor-
buch, und ich weiß, ob
Du ein guter Wissen-
schaftler bist!
- 31 Erlebnisse einer TA (169):
Homeoffice
- 49 Wirkstoff des Monats (41):
Ein universelles
Gegengift?

JOURNAL-CLUB



- 32 Journal Club kompakt
- 33 Schöne Biologie:
Wertmüll
- 34 **Staatenbildende
Insekten in Würzburg:
Wundversorgung im
Reich der Ameisen**
- 38 Synthetische Stoffwech-
selwege in Marburg:
Klima-Mikroben
- 40 Organotide in Wien:
Pulsierende Mini-Herzen
- 42 Stichwort des Monats:
Epibiose



Ende 2023 häufen sich die Hinweise, bei Publikationen von Simone Fulda, Präsidentin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, sei nicht alles mit rechten Dingen zugegangen. Im Februar 2024 tritt sie von ihrem Amt zurück – ohne jegliche Untersuchung. Hintergründe und Einordnung Ab Seite 16.

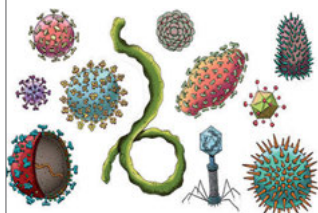


Afrikanische Matabele-Ameisen pflegen verletzte Artgenossen nicht nur gesund, sie stellen dazu notwendige Antibiotika auch selbst in ihren Nestern her. Was lässt sich von ihnen lernen? Ab Seite 34.

” Unser Titelthema: Deutsch-israelische Forschungs Kooperation – Wie geht's weiter?

Der Angriff der palästinensischen Terrororganisation Hamas auf Israel hatte auch Folgen für wissenschaftliche Kooperationen. Zum Beispiel für die Stipendiatinnen und Stipendiaten der Minerva-Stiftung in Deutschland und Israel.
Ab Seite 12

STATISTIK



- 44 Publikationsanalyse: Virusforschung

WIRTSCHAFT



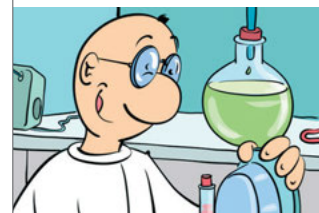
- 48 Nachrichten aus Biotech und Biopharma
- 50 Forschungszulage: Ein Förderinstrument für alle
- 54 Firmenporträt: NexMR, Zürich
- 56 Produktübersicht: Flüssigchromatographie-Systeme
- 61 Neue Produkte

METHODEN



- 62 Methoden-Special: DIY-Geräte
- 66 Neulich an der Bench: Rekombinasen mit Zinkfinger
- 68 Tipps und Tricks: Northern-Blot-Revival

SONSTIGES & SERVICE



- 33 Impressum
- 43 Preisrätsel: Die Multi-Katalytikerin
- 70 Kongresse
- 71 Fortbildungen
- 73 Stellenmarkt
- 75 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



Dank 3D-Drucker, frei zugänglicher Software, Mini-Computer und präzisen Bauanleitungen ist es für Forschende einfacher denn je, einen großen Teil ihres Laborequipments in Eigenregie zu fertigen. Auf ein paar Dinge sollte man dabei aber achten.
Ab Seite 62.

www.laborjournal.de



@Lab_Journal



laborjournal@mstdn.science



@laborjournal.bsky.social



www.facebook.de/laborjournal

FUTURE **R**ESILIENCE

More than a *MESSAGE.*

m **R** NA

Genaueres Arbeiten und schnelle Ergebnisse dürfen sich in der heutigen Zeit nicht ausschließen. Deshalb brauchen Sie einen Partner, auf dessen Geschwindigkeit Sie sich verlassen können. Wir gehen Ihr Tempo mit und liefern Ihnen Ihre Bestellung oft schon innerhalb von 24 Stunden.

Nachricht verstanden.

#FUTURERESILIENCE

Laborbedarf,
Life Science und
Chemikalien.

www.carlroth.com





Trompeten-Wal



Blauwal? Nee, viel kleiner: Ein Vertreter aus der Gattung der Trompetentierchen (Stentor), die wiederum zu den Wimperntierchen (Ciliophora oder Ciliata) gehören. Mit zwei Millimetern Länge und mehreren Zellkernen sind sie wie der Wal ebenfalls Giganten – allerdings innerhalb der Einzeller. (Foto: Motic Europe)

Forscher Ernst

von Rafael Florés



Entdecken Sie die epMotion® 96 Flex auf der analytica 2024 in München, Stand 32, Halle B2



Flex up Your Team

epMotion® 96 Flex: Ihr smartes 96-Kanal Liquid Handling System

Wir wissen, dass Sie die treibende Kraft hinter jeder Innovation sind. Freuen Sie sich auf das 96-Kanal Liquid Handling System epMotion® 96 Flex – Ihr neues Teammitglied im Labor.

Mit seinen smarten Funktionen ist es darauf ausgerichtet, Arbeitsabläufe in Ihrem Labor zu erleichtern und zu optimieren.

- > Effizientes und präzises Pipettieren von 96- und 384-Well Platten
- > Einfach auswechselbare Dosierköpfe
- > Ergonomische Bedienung, auch in Clean Benches
- > Touchscreen mit intuitiver Software
- > Hohe Präzision gemäß ISO 23783-2 Standards

www.eppendorf.link/flex-up-your-team

Erleben Sie die neue epMotion® 96 Flex und melden Sie jetzt schon Ihr Interesse an.



Inkubiert

Sie fungieren schon länger als Editor oder gar Chief Editor bei einem Journal? Dann werden Sie wohl zustimmen, dass zuletzt die Fälle zugenommen haben, in denen Gutachter ihre Berichte mit dem Hinweis zurückschicken, dass ihrer Meinung nach mit den Daten etwas nicht stimmen könne. Und dass diese dann meist vorschlagen, die Originaldaten und -unterlagen einzusehen.

Natürlich haben Sie diese dann bei den Autoren angefordert – und bekamen bisweilen ziemlich fadenscheinige Erklärungen zurück, warum die Originaldaten „zum größten Bedauern“ nicht mehr geliefert werden könnten. Was insbesondere dann der Fall war, wenn die Gutachter die Daten unter Manipulationsverdacht hatten.

Die jeweiligen „Erklärungen“ – wenn denn überhaupt welche kamen – machten die Angelegenheit meist nur noch schlimmer. Wie oft befanden sich früher die Daten beispielsweise auf einem USB-Stick oder einer CD, die partout nicht mehr auffindbar waren. Gut, das glaubt einem im heutigen Cloud- und Server-Zeitalter sowieso keiner mehr.

Dann waren da noch auffällig viele, die angeblich gerade erst mit dem ganzen Labor umgezogen waren – und die Unterlagen in dem Chaos bedauerlicherweise nicht mehr finden konnten. Beim Umzug ausgerechnet Originaldaten zu Manuskripten verbummeln, die gerade begutachtet werden – ja klar!

Oder einfach Drama pur. Feuer oder Überschwemmungen hätten große Teile des Labors zerstört – inklusive der Originalbilder natürlich. So ein Unglück aber auch!

Viel schlimmer als all diese drolligen Fantastereien aber ist, wenn die Seniorautoren blankes Unwissen heucheln und den Originaldatenverlust auf die Erstautoren schieben. Die hätten die Daten ja schließlich auch gemacht. Sorry, aber müsste es für die „Bosse“ nicht oberste Pflicht sein, gerade die Originaldaten zu prüfen? Nicht nur, weil man als Seniorautor eines Papers jeden noch so kleinen Datenpunkt beglaubigen und verantworten können sollte. Nein, auch aus reinem Selbstschutz. Schließlich war die Gefahr nie größer als heute, dass die eigenen Mitarbeiter unter Druck auslaufender Stellen ihre Ergebnisse kurz vor Vertragsschluss noch ein wenig „schönen“.

So gesehen also eine doppelt schwache Ausrede.

Ralf Neumann

Fokussiert

Genomeditierte Pflanzen

EU: Wie Sorten aus klassischer Zucht regulieren

Die EU hat eine neue Richtlinie für den Anbau von Pflanzen zur Nahrungs- und Futtermittelgewinnung auf den Weg gebracht. Neben den bisherigen genetisch veränderten Organismen (GVOs) sollen weitere Kategorien für Pflanzen geschaffen werden, die durch „neue genomische Techniken“ erzeugt werden – kurz: NGT. Gemeint sind Genome-Editing-Methoden wie CRISPR/Cas9. Für NGT-Pflanzen der Kategorie 1 würden dann die Auflagen entfallen, die bislang für GMOs einzuhalten sind – sie wären weitestgehend wie Sorten aus klassischer Zucht reguliert. In diesem Rahmen wären einzelne Basenänderungen mit einem Maximum von insgesamt zwanzig Mutationen zulässig.

Am 24. Januar empfahl nun der Ausschuss des Europäischen Parlaments, ENVI, den Entwurf zur Regulierung für NGT-1-Pflanzen zu übernehmen. Am 7. Februar sprach sich das EU-Parlament für die neue Richtlinie aus. Jetzt müssen die einzelnen Mitgliedsstaaten zustimmen. Über eine Neuregulierung mit der Kategorie NGT-1 sprachen wir mit Thomas Ott, Leiter der Arbeitsgruppe „Zellbiologie der Pflanzen“ an der Uni Freiburg:

Angenommen die neue Richtlinie wird umgesetzt. Was ändert sich?

Thomas Ott » Die Frage ist, welche Traits, also welche Eigenschaften, man mit einer Einzelmutation bei einer Nutzpflanze erzielen kann. Wir kennen eine ganze Liste genetischer Loci, die infrage käme, um hier sehr präzise anzusetzen. Solange diese Pflanzen dann aber als genetisch veränderte Organismen klassifiziert sind, haben wir selbst in der Grundlagenforschung die ganzen damit verbundenen Auflagen zu beachten, wenn wir diese Pflanzen im Feld testen wollen. Das würde mit der neuen Richtlinie sicherlich einfacher werden.

Für NGT-1 darf man Gene weder herausnehmen noch einsetzen. Was kann man durch den Austausch einzelner Basen verändern?

Ott » Gain of Function oder Loss of Function sind beides Optionen – es kommt auf die Mutation an. Da sind eine ganze Reihe von Eigenschaften bekannt. Zehn Prozent Ertragssteigerung im Feld halte ich für denkbar, wenn man einen guten Trait hat. Mit der neuen Richtlinie könnten wir im Feld überprüfen, ob die Mutationen halten, was sie im Labor oder im Gewächshaus versprechen. Alle werden sich nicht bewähren, das wissen wir auch aus der klassischen Züchtung.

Viele versprechen sich von NGT-verbesserten Pflanzen positive Schübe hinsichtlich der Herausforderungen rund um den Klimawandel und die Sicherheit der weltweiten Nahrungsversorgung. Wird eine NGT-Richtlinie die Welt besser machen?

Ott » Dass wir neue oder angepasste Sorten brauchen, wird sicher niemand bestreiten. Wir müssen uns aber darüber bewusst sein, dass es oft 10 bis 15 Jahre dauert, bis eine neue Sorte auf dem Acker etabliert ist. Da ich aus wissenschaftlicher Perspektive hier dennoch Techniken sehe, mit denen wir dieses Ziel in einigen Fällen schneller erreichen und viel präziser eingreifen können, sollten wir jetzt damit beginnen, sie zu nutzen.



Foto: Michal Rössler / Uni Freiburg

Thomas Ott begrüßt die neue Richtlinie

Ein Kritikpunkt ist die Patentierbarkeit der Sorten.

Ott » Patente sind sicherlich ein schwieriges Thema. Denn zum einen muss sich die jahrelange Entwicklung von Sorten für die Firmen am Ende rechnen, zum anderen muss es das Ziel sein, wirtschaftliche Abhängigkeiten so klein wie möglich zu halten. Im aktuellen Fall hat sich das EU-Parlament ja erst einmal abwehrend gegenüber Patenten bei NGT-1-Pflanzen positioniert. Hier muss man nun sicherlich mit Bedacht und Umsicht einen akzeptablen Weg finden.

Unterm Strich gibt es also einen Bedarf für NGT-1?

Ott » Sicher. Persönlich hätte ich beispielsweise wenig Bedenken, ertragreichere NGT-1-Pflanzen künftig auch im ökologischen Landbau einzusetzen. Denn wenn wir Sorten verbessern, können wir die verfügbaren Flächen noch effizienter nutzen. Deshalb braucht Europa eine vielfältige Weiterentwicklung des Saatgutes, und NGT-1 kann eine Möglichkeit dafür sein.

Das Gespräch führte Mario Rembold

INNOVATION IN MINIATURE

LERNEN SIE UNSERE NEUEN MIKROPUMPEN KENNEN

INNOVATIVE LÖSUNGEN FÜR FLÜSSIGKEITSDOSIERUNG

Die Lee Company bietet innovative Lösungen auch für präzise Flüssigkeitsdosierung in verschiedenen Branchen. Von medizinischer Diagnostik bis zur wissenschaftlichen Forschung – mit der revolutionären Disc Pump Technologie und den schnellschaltenden Ventilen setzen wir neue Maßstäbe. Lee Komponenten ermöglichen kompaktere und leichtere Geräte, revolutionieren die Labor- und Medizintechnik, sparen Raum und maximieren Leistung und Präzision. Machen Sie Ihre Anwendungen kompakter, effizienter und präziser!

Interesse? Kontaktieren Sie uns!

+49 6196 77369-0 | info@lee.de | www.lee.de





Illustr.: Adobe Firefly

FORSCHUNGSKOOPERATION DEUTSCHLAND – ISRAEL (1)

Viele Worte, aber wie geht's weiter?

Der fürchterliche Angriff der palästinensischen Terrororganisation Hamas auf Israel am 7. Oktober 2023 hatte tiefgreifende Folgen – auch für die dortige Wissenschaft. Die meisten ausländischen Wissenschaftler verließen das Land, so schnell sie konnten – darunter auch die Stipendiatinnen und Stipendiaten der Minerva-Stiftung GmbH.

Die Minerva-Stiftung ging aus der Minerva GmbH hervor, die 1964 auf Initiative der Max-Planck-Gesellschaft (MPG) gegründet wurde und aktuell vom deutschen Wissenschaftsministerium finanziert wird. 1973 rief die Stiftung ein Programm ins Leben, das deutschen und israelischen Forschenden ermöglicht, in allen Instituten des jeweiligen Partnerlandes zu arbeiten.

Das fünfzigjährige Jubiläum sollte mit einem Festakt in Israel begangen werden – doch der Hamas-Angriff machte dies unmöglich. Dennoch reiste Max-Planck-Präsident Patrick Cramer Ende November mit einer kleinen Delegation nach Jerusalem. Die Labore standen da längst leer: Die ausländischen Wissenschaftler waren abgereist, viele junge Israelis waren eingezogen worden – die Forschung stand still.

Doch Cramer kam, um persönlich seine Betroffenheit über die verheerenden Ereignisse und seine Enttäuschung über antisemitische Reaktionen zu erklären. Am 28. November sagte Cramer im Van-Leer-Institut in Jerusalem: „Wir sind heute nach Jerusalem gekommen, um Ihnen zu versichern, dass Sie in diesen dunklen Zeiten nicht allein sind.“ Und weiter: „Eines möchte ich ganz klar sagen: Kritik an der Regierungspolitik ist erlaubt. Sie ist Teil unseres demokratischen Gemeinwesens und oft sogar notwendig. Aber: Wir dulden keinen Antisemitismus – und werden das auch nie tun!“ [...] „Wir alle sind entsetzt über die Opfer des Terrors in Israel und die Opfer des Krieges in Gaza.“

Cramer war der einzige Präsident einer großen Wissenschaftsorganisation, der Israel noch im letzten Jahr besuchte. Im Februar machte

sich dann Helmholtz-Präsident Otmar Wiestler auf den Weg. Am Weizmann-Institut sagte er: „In dieser schweren Zeit wollen wir uns solidarisch mit unseren Partnern zeigen und die Stärken unserer Kooperationen unterstreichen, denn Wissenschaft muss und wird immer über Grenzen und Konflikte hinaus agieren.“

Das war schon nach dem Zweiten Weltkrieg so. Zu Zeiten völliger Eiszeit zwischen Israel und Deutschland trafen sich Ende der Fünfzigerjahre Forscher beider Länder nur auf Veranstaltungen in anderen Ländern, sozusagen auf neutralem Boden. Beispielsweise am CERN in Genf. Dessen damaliger Leiter, der Physiker Wolfgang Gentner, der als Widerstandskämpfer frei vom Verdacht einer Nähe zu den Nazis war, und der israelische Chemiker Gerhard Schmidt vom Weizmann-Institut überlegten, wie man eine Annäherung in die Wege leiten könnte.

Zwei deutsche Ausnahmen

Einer offiziellen Einladung folgend reisten schließlich 1959 der damalige MPG-Präsident Otto Hahn und sein Sohn Hanno, ein Kunsthistoriker, zusammen mit Gentner und dessen Frau sowie dem späteren Nobelpreisträger Feodor Lynen nach Israel. Diese Gespräche brachten den Durchbruch für die wissenschaftlichen Beziehungen beider Länder und bereiteten den Boden für die nachfolgende politische Annäherung.

Seither bestehen zwischen der MPG und dem 1949 offiziell gegründeten Weizmann-Institut in Rehovot, nahe Tel Aviv, sehr enge Kontakte. Einen detaillierten Bericht über diese

Geschehnisse veröffentlichte vor acht Jahren der Wissenschaftshistoriker Dieter Hoffmann – fünfzig Jahre nachdem Israel und die Bundesrepublik diplomatische Beziehungen aufgenommen hatten.

Die wissenschaftliche Partnerschaft der beiden Länder wird heute natürlich nicht nur von der Minerva-Stiftung und der Helmholtz-Gemeinschaft getragen, sondern auch von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie weiteren Wissenschaftsorganisationen und bilateralen Forschungs Kooperationen. Auch zum Europäischen Forschungsrat, dem ERC, bestehen enge Bindungen: Israel ist assoziierter – und mit Anträgen sehr erfolgreicher – Partner im „Horizon“-Förderprogramm.

Alle schickten schriftliche oder telefonisch Hilfsangebote oder publizierten Stellungnahmen, in denen sie den Angriff der Hamas verurteilten. Doch mit Ausnahme von Cramer und Wiestler ließen sich bis Ende Februar keine weiteren Führungspersonen dieser Organisationen in Israel blicken. Übrigens auch kein Leiter der großen Wissenschaftsorganisationen irgendeines anderen Landes, auch nicht der USA – wie der Präsident des Weizmann-Instituts Alon Chen in einem Gespräch mit *Laborjournal* sagte (das ganze Interview online auf laborjournal.de). Dies frustrierte ihn zutiefst. Ebenso wie die antisemitischen Ereignisse an einigen Universitäten, die sich an diesen „Horten der Wissenschaft“ zugetragen haben.

Doch geben wir auf den folgenden beiden Seiten das Wort an eine Forscherin und einen Forscher, die von den schlimmsten Ereignissen direkt betroffen sind ...

Karin Hollricher

FORSCHUNGSKOOPERATION DEUTSCHLAND – ISRAEL (2)

„Ich bin nicht ganz hoffnungslos“

Die Biochemikerin Lena Molitor ist Postdoktorandin und Minerva-Stipendiatin am israelischen Weizmann-Institut. Hier berichtet sie aus sehr persönlicher Sicht, wie sie den Hamas-Überfall vom 7. Oktober an ihrem Wohnort Tel Aviv erlebte und wie sie die Situation heute beurteilt.

Erinnern Sie sich bitte an den 7. Oktober.

Lena Molitor » Völlig überraschend ertönte am frühen Morgen ein Raketenalarm. Wir waren alle im Feiertagsmodus. Die Raketen-Warn-App hatte nichts angezeigt – das ist, seit ich hier bin, noch nie passiert. Auch die Bunker waren noch nicht aufgesperrt – sehr ungewöhnlich. Hinterher stellte ich fest, dass auch die israelischen Kollegen und Kolleginnen, die bei Raketenalarm normalerweise tiefenentspannt reagieren, total schockiert waren. Als wir dann im Bunker des Hauses waren, haben die Wände gewackelt. 300 Meter entfernt war eine Rakete eingeschlagen, der Iron Dome hatte sie nicht abfangen können. Das fand ich schon sehr beängstigend.

Blieben Sie im Haus?

Molitor » Noch am gleichen Tag wurden die Mieter des Hauses, alle junge Israelis, entweder von ihren Eltern oder Freunden abgeholt und aufs Land gebracht – oder sie mussten zur Armee. Meine Freundin und ich hatten das Gefühl, wir seien die Letzten in dem Haus. Wir konnten dann aber doch schon am 8. Oktober morgens nach Hause fliegen.

Hat die Minerva-Stiftung das organisiert?

Molitor » Das nicht. Aber die Minerva-Leute haben sofort reagiert und mit uns kommuniziert. Wir hatten sogar Kontakt, bevor wir losgeflogen sind. Von der Weizmann-Seite kam erst mal wenig, die waren alle im Schock und natürlich erstmal mit anderen Dingen beschäftigt. Später boten sie jedoch sowohl finanzielle wie auch emotionale Unterstützung durch den Weizmann-Support an.

»Die Stimmung ist heute zwar irgendwie normal, aber doch auch anders als vorher.«

Was passierte in den nächsten Wochen?

Molitor » Im Labor ist die nächsten zwei oder drei Wochen erst einmal gar nichts passiert. Mein Chef hat dann aber schon ziemlich schnell kommuniziert, wir sollten wieder arbeiten, damit wir in den Alltag zurückfinden und eine Art von Normalität einkehrt. Ich ging dann im Januar zurück. Die Stimmung

ist heute zwar irgendwie normal, aber doch auch anders als vorher.

Inwiefern anders?

Molitor » Irgendwie sind alle angespannt. Es sind einfach auch viele Israelis ermordet worden. Jeder kennt eine oder einen, in dessen Familie jemand gestorben ist. Von den Militärs, die jetzt in Gaza sterben, sind viele Reservisten, die aus ihrem Leben gerissen wurden. Aber man muss sich klarmachen, dass der Trigger für diese gewaltige Eskalation der fürchterliche Angriff der Hamas war. Und ich finde es schade, wie wenig klar das heute kommuniziert wird.

Foto: privat



Wieder in Israel: Lena Molitor

Wie ist denn die Stimmung im Land?

Molitor » Mein Gefühl ist, dass die Israelis überwiegend der Meinung sind, sie haben keine andere Wahl, als jetzt die Hamas zu zerstören. Und diejenigen, die so denken, gehören nicht alle zur superreligiösen Bevölkerungsgruppe. Juden haben kein Backup-Land, wo sie sich sicher fühlen können. Und ich denke, sie fühlen sich verloren, weil es kein anderes Land gibt, in dem Judentum die Hauptreligion ist. Die Israelis fühlen sich meiner Ansicht nach von der Welt alleine gelassen, auch weil medial die Gegenseite sehr laut und der Antisemitismus unterschwellig doch stark ist. Und deshalb hält man noch mehr fest an Israel – auch wenn man die politischen

Ansichten der jetzigen Regierung überhaupt nicht teilt oder auch nicht religiös ist. Ich habe beispielsweise gelernt: jeder setzt über seine Kippa erst mal ein Käppi auf, wenn er im Ausland mit dem Flugzeug ankommt. Egal wohin ich geflogen bin, habe ich das beobachten können.

Auch in Deutschland?

Molitor » Ja. Obwohl ja aus historischen Gründen die Beziehungen zwischen Deutschen und Israelis sehr speziell sind. Für Israelis gibt es die Kategorie „Ausland“ und die Kategorie „Deutschland“. Das merke ich jedes Mal, wenn ich hier erzähle, ich komme aus Deutschland. Meine Freundin ist Luxemburgerin – und die Reaktion der Israelis auf sie ist ganz anders, da wird nicht nachgefragt. Dass mit Max-Planck-Präsident Patrick Cramer schon im November ein hoher Vertreter einer deutschen Wissenschaftsorganisation in Israel war, hat man hier mit großer Freude registriert.

Sie sind seit Januar wieder in Tel Aviv. Wie geht es weiter?

Molitor » Mein Vertrag geht noch bis Mitte des Jahres. Ich denke, dass ziemlich viele Wissenschaftler und Doktoranden Israel im kommenden halben Jahr verlassen werden. Viele erzählen jedenfalls, sie denken an Kündigung oder Rückkehr, gerade wenn sie erst ein Jahr ihres PhD gemacht haben.

Das klingt ziemlich ernüchternd, auch für die Wissenschaft.

Molitor » Ich bin nicht ganz hoffnungslos. Ein Bekannter von mir war als Polizist bei dem Überfall auf das NOVA-Festival dabei. Er hat überlebt, war aber erstmal völlig hoffnungslos. Er war überzeugt, es wird keinen Frieden mehr geben. Kürzlich aber meinte er zu mir: Wenn sein Urgroßvater sähe, dass er hier stehe und mit einer Deutschen rede, wäre er sehr stolz und glücklich, dass es so weit gekommen ist. Selbst nach dem schlimmsten Genozid an Juden durch Deutsche konnten sie sich aussöhnen. Ich habe Israelis getroffen, die neben der israelischen auch die deutsche Staatsbürgerschaft haben. Das ist doch wunderbar. Vielleicht kann dies in ferner Zukunft auch mit den Palästinensern geschehen.

Gespräch: Karin Hollricher

FORSCHUNGSKOOPERATION DEUTSCHLAND – ISRAEL (3)

„Ich weiß nicht, was kommen wird“

Der Arzt Idan Ben-Horin aus Israel lebt seit sechs Jahren in Deutschland. Seit 2021 ist er Doktorand am Georg-Speyer-Haus in Frankfurt/Main und entwickelt Immuntherapien gegen Krebs. Finanziert wird er von der Minerva-Stiftung. Hier berichtet er, wie er persönlich den 7. Oktober erlebte und wie er seither mit der Situation umgeht.

Herr Ben-Horin, wie haben Sie die ersten Tage und Wochen nach dem Angriff auf Israel erlebt?

Idan Ben-Horin » Nach dem ersten Schock konnte ich etwa zwei Monate lang nicht richtig arbeiten. Ich habe ständig die Nachrichten angeschaut, mich sehr um Familie und Freunde gesorgt, war dauernd am Handy. Ich habe Freunde, deren Familienmitglieder entführt wurden. Andere mussten zur Armee. Ein weiterer ist zwanzig Jahre alt und somit im Wehrdienst – was bedeutet, dass er aus diesem jetzt erstmal nicht entlassen wird.

Sie mussten nicht zur Armee?

Ben-Horin » Ich bin Arzt und Reservist. Also bin ich auf Abruf, um in Israel zu helfen, wenn es nötig ist. Bisher war es nicht nötig. Ich konnte hier bleiben und arbeiten. Aber auch in Deutschland konnte ich aktiv werden. Jede Woche hänge ich Plakate mit Bildern der Geiseln mit Freunden in Großstädten auf. Das ist unser Versuch, auf die schreckliche Situation aufmerksam zu machen.

Sie haben in Israel in einem Krankenhaus gearbeitet?

Ben-Horin » Ja! Und technisch gesehen bin ich dort immer noch angestellt. Wir hatten Patienten im Krankenhaus, die aus Gaza stammten und von denen wir genau wussten, dass deren Verwandte zur Hamas gehörten. Wir haben sie trotzdem behandelt. Deshalb ist mir die Brutalität dieses Überfalls so unbegreiflich. Natürlich sind auch die Bilder aus Gaza schrecklich. Die ganze Situation ist einfach entsetzlich.

»Früher dachte ich, die akademische Welt sei tolerant, aufgeschlossen und rational.«

Wie haben die Kollegen in Frankfurt reagiert?

Ben-Horin » Ich habe hier viel Unterstützung erlebt. Mein Chef hat mir zum Beispiel sofort angeboten, dass ich nach Hause fliegen kann, wenn ich will. Auch meine Kollegen waren sehr unterstützend und boten mir an, sich um meine Zellen und Experimente

zu kümmern. Auch von meinen deutschen Freunden hier habe ich viel Unterstützung und Hilfsangebote bekommen. Das hat mir wirklich sehr viel bedeutet, dafür bin ich sehr dankbar.

Foto: privat



Als Arzt Reservist auf Abruf: Idan Ben-Horin

Welche Hilfe gab es seitens der Minerva-Stiftung?

Ben-Horin » Ihre Antwort war erstaunlich und sehr hilfreich. Unmittelbar nach dem 7. Oktober verschickte die Stiftung E-Mails und berief ein Zoom-Meeting ein, um mit uns zu sprechen und ihre Unterstützung anzubieten. Danach organisierte sie ein wöchentliches Zoom-Meeting mit einem israelischen Psychologen, der in Deutschland lebt. Gerade am Anfang war es extrem hilfreich, jemanden zum Reden zu haben, der uns hilft, unsere Gedanken und Emotionen zu verarbeiten und mit Menschen in der gleichen Situation zu diskutieren. All dies ist umso bemerkenswerter und wichtiger, da in anderen Ländern die Stimmung in den Wissenschaften

nicht so unterstützend für Israel war und ist. Meine Freunde, die in den Sozialwissenschaften arbeiten, berichten, dass ihre internationalen Projektpartner die Zusammenarbeit beenden wollen, weil sie Israel als Aggressor sehen. Das hat mich überrascht, denn früher dachte ich, die akademische Welt sei tolerant, aufgeschlossen und rational. Ich dachte, die Menschen in der akademischen Welt seien in der Lage, zwischen einer Person und dem Pass, den sie zufällig hat, zu unterscheiden. Das hat mich wirklich ernüchtert, muss ich sagen.

»Ich stimme mit der israelischen Regierung in vielen Dingen nicht überein.«

Haben Sie auch Erfahrungen mit Antisemitismus in Deutschland gemacht?

Ben-Horin » Unmittelbar nach Kriegsbeginn gab es auch in Deutschland eine Zunahme antisemitischer Vorfälle. Zum Beispiel wurden Häuser mit Davidsternen markiert. Glücklicherweise habe ich persönlich bisher nichts Antisemitisches erlebt, aber mir ist bewusster geworden, wer um mich herum ist. Wenn ich zum Beispiel auf der Straße auf Hebräisch telefoniere oder auch die Plakate der Geiseln aufhänge, achten wir immer darauf, dass wir vorsichtshalber in Gruppen von mindestens drei Personen gehen.

Wollen Sie angesichts dessen in Deutschland bleiben oder zurückgehen?

Ben-Horin » Ich weiß es noch nicht. Die Großmutter meines Partners ist eine Auschwitz-Überlebende und sie war nicht allzu glücklich darüber, dass wir beide in Deutschland leben und arbeiten. Meine Kultur ist israelisch, meine Familie und Freunde sind immer noch dort – und ich habe eine starke Verbindung zu ihr. Aber natürlich gibt es auch dort viele Herausforderungen. Ich stimme mit der israelischen Regierung in vielen Dingen nicht überein. Insofern weiß ich noch nicht, was kommen wird. Aber ich bin sicher, dass ich, so faszinierend ich die Wissenschaft auch finde, zurück in die Klinik möchte, weil ich den Kontakt zu den Patienten vermissem.

Gespräch: Karin Hollricher



SENSITIV. FLEXIBEL. ZUVERLÄSSIG.

CLARIOstar® Plus

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

- LVF-Monochromatoren™ 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® Assays
- Kontrollierbare CO₂ & O₂ Atmosphäre mit Gasrampen-Funktion
- Made in Germany

Besuchen Sie uns auf der **Analytica 2024** vom 9.-12. April 2024.
📍 Messe München, Halle A3, Stand 207



www.bmglabtech.com

©2024 All rights reserved. All logos and trademarks are the property of BMGLABTECH.


BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

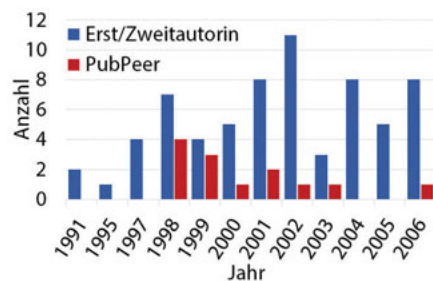
WISSENSCHAFTLICHES FEHLVERHALTEN

Alte Sünden & lange Schatten: Hat eine Universitätspräsidentin ihre Forschungsdaten manipuliert?

Ende 2023 häufen sich die Hinweise, bei den Publikationen von Simone Fulda sei nicht alles mit rechten Dingen zugegangen. Noch Anfang Februar 2024 bestreitet die Präsidentin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel alle Vorwürfe. Doch schon am 10. Februar 2024 tritt sie von ihrem Amt zurück – ohne jegliche Untersuchung. Ist das ein Zeichen von Integrität? Oder von Schuld? Sind die Vorwürfe berechtigt? Trägt sie die alleinige Verantwortung?

Der wissenschaftliche Nachwuchs kennt die Herausforderung: Es ist schwer, Publikationen als Erstautorin oder Erstautor zu verfassen und auf deren Erfolg eine eigene Nachwuchsgruppe aufzubauen. Sind es zu wenige Artikel oder sind die darin aufgeführten Forschungsdaten nicht spektakulär genug, nimmt die wissenschaftliche Karriere ein schnelles Ende. Doch Simone Fulda meisterte diesen Übergang um das Jahr 2003 herum.

Acht Jahre zuvor hatte die Humanmedizinerin an der Universität Köln promoviert. Nach Aufenthalt als Postdoktorandin am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und am Institut Gustave Roussy im französischen Villejuif habilitierte sie sich 2001 an der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm. Es folgten ein Heisenberg-Stipendium, mehrere Wissenschaftspreise und schließlich 2007 eine W3-Forschungsprofessur der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Fuldas wissenschaftliche Karriere in der Krebsforschung stand nichts mehr im Wege. Ab 2010 leitete die hoch dekorierte Wissenschaftlerin das Institut für Experimentelle Tumorforschung in der Pädiatrie der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Von 2012 bis 2018 war sie Mitglied des Wissenschaftsrats, der Bund und Länder in Fragen der Forschungs- und Wissenschaftspolitik berät. Seit 2018 ist sie Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften



Auf PubPeer angezweifelte Publikationen von Simone Fulda aus den Jahren 1991 bis 2006. Vorbehalte betreffen ausschließlich Artikel, zu denen sie als Erst- oder Zweitautorin beitrug.

Leopoldina. Im Juni 2020 wurde sie zur Präsidentin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gewählt.

Erfolgsgeschichte *par excellence*

Eine solche Bilderbuch-Karriere wäre unmöglich gewesen, wenn Fulda nicht um die Jahrtausendwende herum ihre Berufbarkeit auf eine Professorenstelle eindrücklich bewiesen hätte – mit Forschungserfolgen und entsprechenden Publikationen. Als sie 2003 erstmals als Letztautorin einer Publikation – also als Leiterin eines eigenen Forschungsprojekts – in Erscheinung trat, konnte sie bereits auf 42 Erstautorenschaften und 109 Publikationen zurückblicken. Bis heute trug sie zu 508 wissenschaftlichen Publikationen und Buchartikeln bei – 80-mal als Erstautorin, 261-mal mit ihrem Namen an der Seniorposition der Autorenliste.

Doch die Nutzer der US-amerikanischen Post-Publication-Peer-Review-Plattform PubPeer deckten über die letzten Jahre Ungeheimheiten in Fuldas Forschungsartikeln auf. Sie zweifeln an jenem Teil ihres Erfolgs, der ihre Wissenschaftskarriere erst ermöglichte: Mit Stichtag 26. Februar 2024 stehen 27 Artikel der Forscherin auf PubPeer zur Diskussion. An der Hälfte dieser Publikationen aus den Jahren 1998 bis 2006 war Fulda ausschließlich als Erst- oder Zweitautorin beteiligt, trug also maßgeblich zur experimentellen Durchführung, zur Analyse der Forschungsdaten und zur Erstellung von Text und Abbildungen bei. Für die Jahre um die Jahrtausendwende stellen die PubPeer-Nutzer Teile von bis zu drei Vierteln ihrer damaligen Artikel in Frage.

Auffällig ist, dass aus Fuldas Zeit als Postdoktorandin und spätere Heisenberg-Stipendiatin nur jene Publikationen betroffen sind, für die sie als Erstautorin und in wenigen Fällen als Zweitautorin inhaltlich verantwortlich war. Artikel, an denen sie nur als Koautorin mitwirkte, sind nicht betroffen – zumindest werden sie bisher nicht auf PubPeer in Frage gestellt.



Als Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin erforschte Simone Fulda die molekularen Grundlagen von Krebserkrankungen im Kindesalter. Von Juni 2020 bis Februar 2024 war sie Präsidentin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Foto: Jürgen Haacks/Uni Kiel

Weswegen stehen Fuldas Artikel auf dem Prüfstand? Weil einige der in ihnen enthaltenen Abbildungen Merkwürdigkeiten aufweisen: In Nukleinsäure-Gelen und Western Blots erscheinen identische Banden und identisches Hintergrundrauschen, obwohl die Experimente zu unterschiedlichen Forschungsreihen gehören; Zellsortieranalysen zeigen extrem ähnliche Verteilungen; Hirnschnitte und Koloniebildungstests aus unterschiedlichen Experimenten ähneln sich stark. Einige Beispiele sind auf Seite 18 gezeigt.

Fachzeitschriften verbieten selbstverständlich jede Art von Bildmanipulation. So heißt es beispielsweise in den Autorenrichtlinien des *Journal of Biological Chemistry*: „No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. [...] Any re-use of the same images in more than one panel or figure must be disclosed and justified. [...] Image manipulation to unfairly enhance or eliminate or otherwise obscure data, is misconduct and will be addressed

as such.“ Die Trennlinie zwischen korrektem Publikationsverhalten und wissenschaftlichem Betrug ist damit klar gezogen.

Nur ehrliche Irrtümer?

Sah Fulda am Anfang ihrer Karriere also die Notwendigkeit, ihrem Publikationserfolg nachzuhelfen? Einige der auf PubPeer diskutierten Abbildungen sind einfach zu offensichtlich fehlerhaft. Im besten Fall zeugen sie von wissenschaftlicher Schlampigkeit und werfen weder auf die Autoren noch auf den Peer-Review-Prozess ein gutes Licht. Manche Abbildungen lassen sich jedoch nicht mit Unachtsamkeit erklären. Sie wurden absichtlich bearbeitet und zusammengesetzt. Aber warum sollte jemand derart auffällige und leicht nachweisbare Bildmanipulationen riskieren? Es musste doch klar gewesen sein, dass sie früher oder später auffliegen würden. Waren die heutigen technischen Möglichkeiten des Post-Publication-Peer-Review Anfang des Jahrtausends einfach noch nicht absehbar?

Nicht alle PubPeer-Diskussionen betreffen indes derart alte Publikationen. Elf Artikel, an denen Simone Fulda zwischen 2007

und 2019 mitwirkte, weisen ebenfalls Unregelmäßigkeiten auf: Bei vier davon taucht ihr Name in mittleren Positionen der Autorenliste auf. Sieben der Artikel verantwortete sie als Letztautorin gemeinsam mit 24 weiteren Verfassern. Die Suche nach Verantwortlichen vereinfacht das nicht.

Im Vergleich zu früheren Publikationen enthalten die jüngeren Artikel nur sporadisch mögliche Bildmanipulationen. Oft sind nur einzelne Western-Blot-Banden oder kleine Bildausschnitte betroffen. Die PubPeer-Diskussionen der letzten drei Artikel aus den Jahren 2017 und 2019 spiegeln sogar eher den Wissenschaftsdiskurs unterschiedlicher Meinungen wider, können durch experimentelle Ungenauigkeiten erklärt werden oder wurden bereits berichtet. So erschien für die jüngste auf PubPeer angezeigte Publikation aus dem Jahr 2019 bereits ein Jahr später ein Erratum. Die Autoren korrigierten die betroffene Abbildung und entschuldigten sich für den unbeabsichtigten Fehler (*Cell Death Dis.* doi.org/mgx6).

Die entscheidende Frage lautet: Wer ist für die Unregelmäßigkeiten um die Jahrtausendwende verantwortlich? Gegenüber *Labor-*

journal äußerte sich Simone Fulda bis zum Redaktionsschluss Anfang März 2024 nicht. Öffentlich wies sie jeden Vorwurf der Datenmanipulation zurück. Laut ihr gebe es keine Tatsachengrundlage für die Unterstellungen. Dem Wissenschaftsministerium Schleswig-Holstein versicherte sie, „dass eine Prüfung der DFG sie von allen Vorwürfen des wissenschaftlichen oder ethischen Fehlverhaltens freizeichnen wird“. Sie ging jedoch weder auf die Details der Bildanomalien ein, noch machte sie Vorschläge, wie diese zu erklären seien.

Keine zweite Chance

Trotz Unschuldsvermutung zog Simone Fulda bereits am 10. Februar 2024 Konsequenzen. Laut Pressemitteilung der Universität Kiel trat sie „in Verantwortung für die Universität [...] schweren Herzens“ von ihrem Amt als Präsidentin zurück, da „leider bei Teilen der Universität offenkundig keine ausreichende Vertrauensbasis für eine erfolgreiche Zusammenarbeit mehr vorhanden ist“. Zuvor hatten mehrere Professoren der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel mitgeteilt, die Anschuldigungen gegen Fulda „im Detail zur Kenntnis



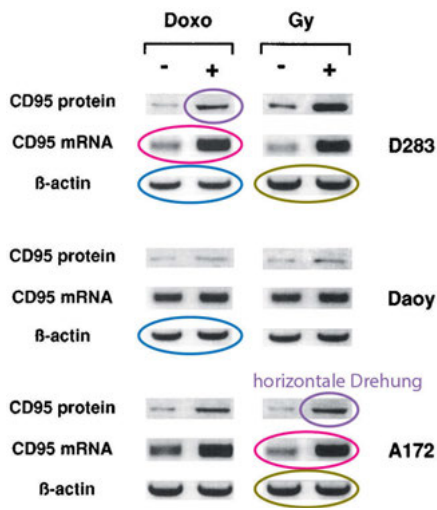
Unlock the potential of high-affinity purification with Strep-Tactin®XT



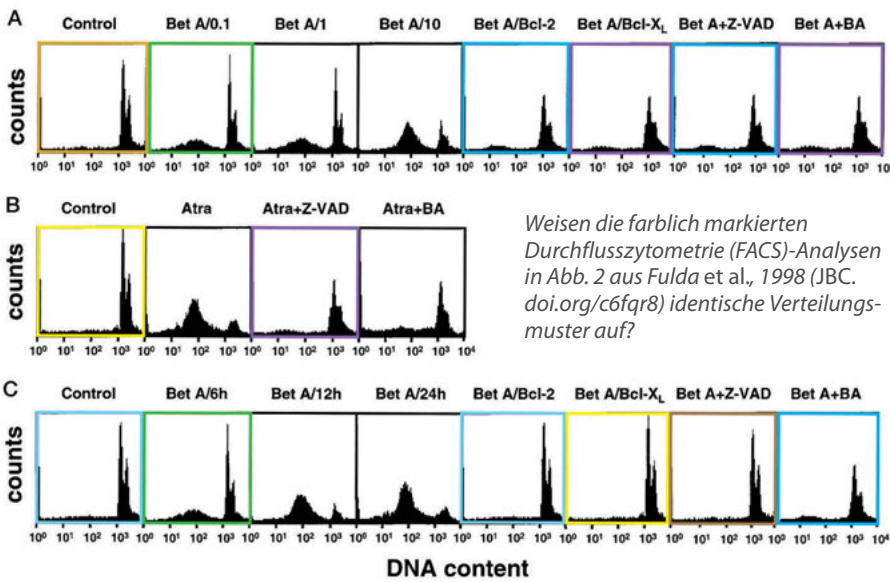
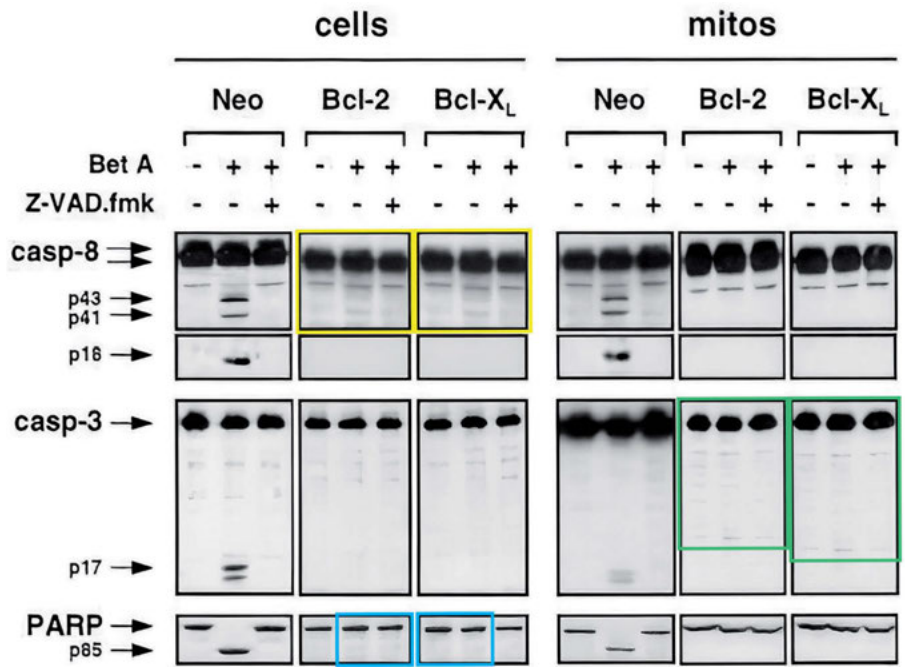
- > High yields even for low abundant and challenging proteins
- > Compatibility with various buffer conditions
- > Reuse up to 100 times without compromising performance

Discover more outstanding properties of Strep-Tactin®XT

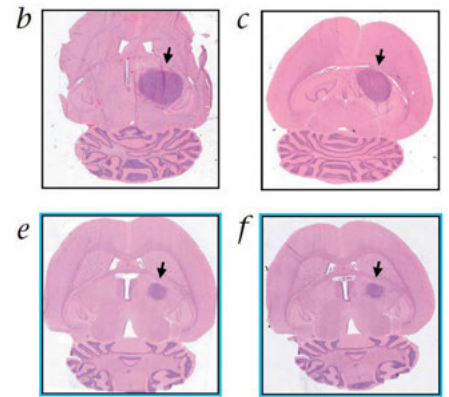
● ● ● [iba-lifesciences.com](https://www.iba-lifesciences.com)



Die farblich markierten Banden der Nukleinsäure-Gele und Western Blots sehen sich zum Verwechseln ähnlich: (oben) Abb. 4B aus Fulda et al., 1998 (Cell Death Differ. doi.org/dpb9s6), (rechts) Abb. 3A aus Fulda et al., 1998 (JBC. doi.org/c6fqr8).

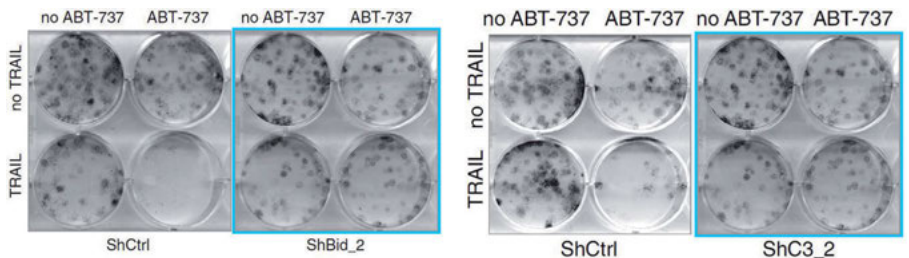


Weisen die farblich markierten Durchflusszytometrie (FACS)-Analysen in Abb. 2 aus Fulda et al., 1998 (JBC. doi.org/c6fqr8) identische Verteilungsmuster auf?



Laut den Autoren spiegeln die Maushirnschnitte in Abb. 3 aus Fulda et al., 2002 (Nat Med. doi.org/d8m3dn) die Aktivität Apoptose-induzierender TRAIL-Rezeptoren in An- oder Abwesenheit von Kontrollpeptiden wider. Die Ähnlichkeiten in 3e und 3f deuten auf Schnitte des identischen Maushirns hin.

Für Abb. 5e (links) und 6d (rechts) in Cristofanon & Fulda, 2012 (Cell Death Dis. doi.org/mgx2) schalteten die Autoren die Gene für den Todesagonisten Bid (ShBid_2) oder die Protease Caspase 3 (ShC3_2) in U87MG-Zellen mittels RNAi aus. Die farblich markierten Koloniebildungstests aus angeblich unterschiedlichen Experimenten sind identisch.



genommen“ und sie aufgefordert zu haben, ihrer „Verantwortung gegenüber der Universität“ gerecht zu werden.

Auch im Wissenschaftsministerium des Landes Schleswig-Holstein hat Fulda zu diesem Zeitpunkt offenbar Vertrauen eingebüßt.

Seit 2020 gehört es zu den Aufgaben der Universitätspräsidentin, Spitzenforschung an Schleswig-Holsteins wichtigster Hochschule zu etablieren. Doch trotz ihrer Bemühungen erhielt vor allem die Kieler Meeresforschung nicht die erhoffte internationale Anerken-

nung. Im Rahmen der Exzellenzstrategie von Bund und Ländern lehnten die Deutsche Forschungsgemeinschaft und der Wissenschaftsrat am 2. Februar 2024 alle drei Forschungsanträge der Universität Kiel ab: Keines der Projekte „Evolutionary Rescue“, „Networked

Matter“ und „Ocean Health“ konnte überzeugen. Ob die beiden bestehenden Kieler Exzellenzcluster „Roots“ und „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ über 2025 hinaus Bestand haben werden, ist offen. Beeinflusste all das die Schnelligkeit von Fuldas Rücktritt? Ist ihr Rücktritt Ausdruck von Integrität?

Was sagen die Ombudsstellen der beteiligten Wissenschaftseinrichtungen dazu? Die Vorsitzende der Ständigen Kommission zur Untersuchung wissenschaftlichen Fehlverhaltens an der Universität Kiel erklärte gegenüber *Laborjournal*: „Faktisch ist die Untersuchung unsererseits (noch) nicht eingeleitet, weil andere Kommissionen derzeit prüfen, ob sie sich des Falls annehmen, [...] da die Publikationen [...] an anderen Institutionen verfasst wurden.“ Mit einem Abschluss des Falles sei in den nächsten Wochen nicht zu rechnen.

Die Ombudsperson des Universitätsklinikums Ulm, an dem Fulda sich 2001 habilitierte, versicherte gegenüber *Laborjournal*, „von Beginn an mit dem Fall befasst, mit allen Beteiligten in Kontakt und in der Sichtung aller Unterlagen“ zu sein. Details würden aber erst nach Abschluss der prüfenden Untersuchungen veröffentlicht.

Darüber hinaus prüft derzeit ein Juristenteam der DFG-Geschäftsstelle etwaige DFG-Bezüge. Wann diese Vorprüfung abgeschlossen sein wird, lässt sich nach Angaben des DFG-Pressesprechers „zum jetzigen Zeitpunkt nicht absehen“. Laut der DFG-Datenbank GEPRIIS erhielt Simone Fulda von 2002 bis 2015 durchgehend Sachbeihilfen sowie von 2002 bis 2007 ein Heisenberg-Stipendium und trug ab 2004 beinahe durchgehend mit Teilprojekten zu mehreren Sonderforschungsbereichen (SFB) bei, unter anderem zum 17,5 Millionen Euro schweren Ulmer SFB 518 zu Erkrankungen des Pankreas. Diese Zeiträume überschneiden sich mit den Veröffentlichungsdaten der auf PubPeer diskutierten Publikationen.

Die Unschuldsvermutung gilt weiterhin. Sollte ein förmliches Verfahren seitens der DFG folgen und wissenschaftliches Fehlverhalten beschieden werden, drohen Fulda Maßnahmen, „die von einer schriftlichen Rüge bis hin zum mehrjährigen Ausschluss von der Antragsberechtigung bei der DFG oder

aus DFG-Gremien reichen können“, so der DFG-Pressesprecher gegenüber *Laborjournal*.

Alleinige Verantwortung?

Die Vorwürfe gegen die Krebsforscherin beziehen sich im Wesentlichen auf ihre Zeit an der Universität Ulm. Wenn sie damals als Autorin in Erscheinung trat, stand fast immer ein weiterer Wissenschaftler in der Autorenliste: Klaus-Michael Debatin, von 1997 bis März 2024 Ärztlicher Direktor der Ulmer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin sowie ehemaliger Dekan der Medizinischen Fakultät und Vizepräsident der Universität Ulm. Auch Debatin gilt als herausragender Hochschulmediziner in der pädiatrischen Hämatologie- und Onkologieforschung, der weit über die Grenzen Baden-Württembergs hinaus bekannt ist. So verlieh ihm die Universität Duisburg-Essen erst im September 2022 die Ehrendoktorwürde der Medizin für seine Verdienste in der Krebsforschung.



Noch bis März 2024 steht Klaus-Michael Debatin der Ulmer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin als Ärztlicher Direktor vor.

Foto: Uniklinik Ulm

Seit 1997 verfassten Fulda und Debatin laut Web of Science zusammen 193 Artikel. Auf den Seiten des Universitätsklinikums Ulm taucht der Name Fulda mehrfach unter den zehn wichtigsten Artikeln aus Debatins Forscherkarriere auf – unter anderem in einer von PubPeer-Nutzern diskutierten *Nature-Medicine*-Publikation aus dem Jahr 2002 (siehe

Maushirnschnitte auf Seite 18). Tatsächlich verantwortete Debatin als Seniorautor die Gesamtheit aller auf PubPeer besprochenen Erstautor-Publikationen von Fulda. Welche Mitverantwortung trägt er als Mentor der damaligen Postdoktorandin und Betreuer ihrer klinischen Ausbildung?

„Natürlich besteht bei einem Gruppenleiter oder Abteilungsleiter stets eine Mitverantwortung“, erklärt Debatin gegenüber *Laborjournal*. Auch wenn der Publikationsdruck damals für Simone Fulda hoch gewesen sei, habe er sie stets als integre Wissenschaftlerin erlebt. Die fachliche Zusammenarbeit sei immer unproblematisch verlaufen. Wichtig ist Debatin auch zu betonen, dass es auf PubPeer „keine Anschuldigungen gibt, die Schlüsselexperimente der damaligen Publikationen betreffen. Selbst wenn es Fehler gäbe, gibt es keinen Anlass, einen Artikel zurückzuziehen.“

Antworten auf die Anschuldigungen hat Debatin mit Originaldaten – soweit nach zum Teil einem Vierteljahrhundert noch vorhanden – bereits der DFG und dem Ombudsgremium der Universität Ulm übergeben. „Seit ich im Labor Verantwortung trage, habe ich die Qualitätssicherung so gehandhabt, dass alle Daten immer öffentlich vor allen diskutiert wurden, inklusive Originaldaten – zum einen, um Projekte besser evaluieren zu können, zum anderen um Fehler und Möglichkeiten von Manipulationen zu minimieren“, sagt Debatin. Intentionelle Fälschung schließe er daher komplett aus. Die Möglichkeit von Verwechslungen, auch bei Manuskriptenreichungen, könne er natürlich nicht ganz ausklammern.

In der öffentlichen Berichterstattung wird der Ulmer Klinikdirektor bislang nicht erwähnt. Sein erst 2024 angetretenes Amt als Ombudsmann für gute wissenschaftliche Praxis der Heidelberger Akademie der Wissenschaften stellte er bereits Mitte Februar 2024 zur Verfügung. Kommen auf den 71-Jährigen weitere Konsequenzen zu? Er antwortet: „Unsere gemeinsamen Publikationen sind in den letzten 25 Jahren hundertfach zitiert und reproduziert worden. Niemand hat Fehler gefunden. Wenn jetzt jemand nach all den Jahren Dinge hervorholt, dann kann ich das nicht mit einem genuine Interesse an wissenschaftlicher Wahrheit in Einklang bringen.“

Henrik Müller



Optische Filter

Für die Fluoreszenzmikroskopie



Besuchen Sie uns! Stand: A1.402

Passend zur Applikation · Komplette Sets

www.ahf.de



Illustration: Hintergrund.com

Corona 2024: Was wissen wir (noch nicht) über SARS-CoV-2?

Impfungen, Long-Covid, ME/CFS und verlorenes Vertrauen: Fünf Forschende teilen mit uns ihren Blick auf COVID-19 – vier Jahre nach Beginn der Pandemie.

Zum Erscheinungstag dieser *Laborjournal*-Ausgabe ist es ziemlich genau vier Jahre her, dass ein neuartiges Coronavirus Anlauf genommen hatte, um eine weltweite Pandemie einzuläuten. Nur wenige Tage zuvor war es auf den Namen „SARS-CoV-2“ getauft worden. Auch im deutschsprachigen Raum war der Erreger bereits angekommen, doch es sollte noch rund einen Monat dauern, bis die ersten Schulen, Kitas, Restaurants und Kinos geschlossen wurden. Die COVID-19-Vakzine von BioNTech und Moderna noch im selben Jahr brachten den Wendepunkt für ein Zurück zur Normalität. Risiken und Nebenwirkungen: Beleidigungen wie „Impfdrängler“ oder „Impfschmarotzer“ fanden ihren Weg bis in die Polit-Talkshows.

Ängste, Polarisierung, Paper

Inzwischen ist die Pandemie offiziell beendet; die Polarisierung gerade in den sozialen Online-Netzwerken aber bleibt: Die einen warnen vor den Impfungen, während andere die STIKO kritisieren, zu zurückhaltend mit ihren Empfehlungen zu sein. Alles nicht dramatisch, sagen die einen – schließlich kann man nicht ewig mit Maske und auf Abstand durchs Leben gehen. Andere warnen, COVID-19 sei nach wie vor keine Erkältung, sondern eine Multisystem-Erkrankung. Jede wiederholte Infektion schwäche den Organismus weiter und hinterlasse irreversible Schäden: nachhaltige Veränderungen im Immunsystem, Schädigungen der Blutgefäße und Nervenzellen – all das auch nach milden Verläufen.

Zu jeder Behauptung findet sich immer irgendein Paper als Beleg, oft Preprints, manchmal aber auch in hochrangigen Fachzeitschriften publiziert. Ein Beispiel von vielen ist ein Twitter/X-Fund, wonach jeder Infizierte auf die eine oder andere Art Long-Covid bekäme – mit Link zu einem Blogbeitrag. Dort wiederum führt ein Verweis zu einer Arbeit in *Nature Communications*. Deren Autoren um Margarita Dominguez-Villar vom Imperial College London hatten Monozyten von COVID-19-Patienten nach milden Verläufen unter die Lupe genommen und beschreiben eine Umprogrammierung, die zu einer gesteigerten Neigung zur Blutgerinnung führt (*Nat Commun.* doi.org/jrpk). Das alles könnte doch passen zum erhöhten Thrombose-Risiko nach einer COVID-19-Erkrankung.

Im Blogbeitrag sowie auf Twitter/X werden außerdem Vergleiche zu HIV und AIDS gezogen. Schaut man sich allerdings den Diskussionsteil der Originalpublikation an, so steht dort, dass unklar bleibe, in welchem Umfang diese Veränderungen COVID-19-spezifisch seien: „Da die Stimulation durch andere Viren und bakterielle Produkte zu ähnlichen Immun-Phänotypen führt [...], scheint es wahrscheinlich, dass diese Prozesse auch bei anderen moderaten viralen Atemwegsinfekten auftreten so wie es für saisonale Infektionen gezeigt wurde.“ Irgendwo im Spektrum von kompletter Verharmlosung bis zum lustvollen Schüren von Ängsten bleibt also selbst der naturwissenschaftlich informierte Medienkonsument etwas ratlos zwischen Tweets und

einer Flut an Publikationen zurück. Eine aktuelle Zahl kurz vor Redaktionsschluss: Mehr als 245.000 Originalartikel mit COVID-19-bezogenen Schlagworten im Titel sind in der Web of Science Core Collection gelistet – Preprints nicht mitgerechnet.

Außer Frage steht, dass jene Langzeitfolgen nach SARS-CoV-2-Infektionen vorkommen können, sogar nach milden Verläufen. Andererseits sorgte im September 2023 ein Artikel für Aufsehen, der auf methodische Schwächen vieler Long-Covid-Studien hinweist und die aktuellen Definitionen kritisiert (*BMJ Evid Based Med.* doi.org/mkbj). Fehldiagnosen und gesellschaftliche Angst könnten die Folge sein. Unumstritten ist auch diese Analyse von Tracy Høeg *et al.* aus San Francisco nicht, aber die Beispiele zeigen: Differenzierter wissenschaftlicher Diskurs braucht mehr als 250 Zeichen, und das Abstract eines Papers reicht nicht, um dessen Relevanz einordnen zu können.

Nachgefragt

Daher sind wir nochmal auf Forschende zugegangen, die während der Pandemie wissenschaftlich, beratend oder im Rahmen von Monitoring-Projekten mit SARS-CoV-2 befasst waren. Einige Namen werden Sie vielleicht noch aus unseren „Corona-Gesprächen“ kennen (siehe das Dossier „Unsere Corona-Gespräche“ auf *LJ* online). Wir wollten wissen, was der aktuelle Stand der Dinge ist. Was hätte man damals besser machen können, und wo sind Maßnahmen über das

Ziel hinausgeschossen? Wie hat sich der Blick auf das Virus verändert, welche Risiken bringt die Infektion auch jetzt noch mit sich? Und: Was ist derzeit noch unklar?

Pandemie war außergewöhnlich

Beginnen wir mit Volker Thiel, Gruppenleiter am Institut für Virologie und Immunologie an der veterinärmedizinischen Fakultät der Uni Bern: Schon in den 1990er-Jahren publizierte er zu humanen Coronaviren. Während der Pandemie war er in die wissenschaftliche COVID-19-Task-Force der Schweiz eingebunden, um den Bund zu beraten. Inzwischen sei die Pandemie politisch praktisch abgehakt, berichtet uns Thiel: „Ich würde sagen, man bleibt in Teilalarmbereitschaft und versucht, Informationskanäle offenzuhalten. Aber Schnelltests werden leider nicht mehr bezahlt, die Förderungen sind zurückgegangen.“

Die ersten Monate der Pandemie waren geprägt von großer Vorsicht, und es gibt Kritiker, die anmerken, dass man rückblickend auch mit milderer Maßnahmen ausgekommen wäre. Zum Beispiel hätte man gleich auf FFP2-Masken setzen und unter freiem Him-

mel weniger restriktive Einschränkungen erlassen können. In der Rückschau aber findet Thiel die Entscheidungen von damals nachvollziehbar: „Die Diskussion, die man heute führt, spiegelt nicht immer das wider, was man damals gefühlt hat. Es sind ja reihenweise Menschen gestorben, zum Beispiel in Italien – aber das scheint heute fast vergessen zu sein.“ COVID-19 sei gerade nicht vergleichbar gewesen mit anderen Pandemien. „Es kommt immer wieder mal zu ungewöhnlichen Influenzawellen, aber selbst da gibt es bei neuen Stämmen Teile der Bevölkerung, die schon ähnliche Varianten ‚gesehen‘ haben“, nennt Thiel einen Unterschied zum damals neuartigen Coronavirus. „Viele Leute vergessen, dass das Virus vor allem deshalb so gefährlich war, weil es in der Bevölkerung praktisch keine Immunität gab. Das haben wir in den letzten Jahrzehnten so nicht erlebt!“

Im Prinzip treffe das zwar auch auf SARS-CoV-1 in den Jahren 2002 und 2003 zu, allerdings sei SARS-CoV-2 darüber hinaus viel leichter von Mensch zu Mensch übertragbar gewesen, weil es sich auch in den oberen Atemwegen repliziert. Biomedizinisch habe man den Erreger von Beginn an relativ gut einge-



Auch schon 2002 zählte Volker Thiel zu den ersten Fachleuten, die das damalige SARS-CoV-1-Virus analysieren konnten.

Foto: V. Thiel

schätzt und mit den Kontaktbeschränkungen auch sinnvolle Maßnahmen ergriffen, um vulnerable Teile der Gesellschaft zu schützen.

Der Nutzen der Impfungen war im Umfeld einer immunologisch naiven Bevölkerung offensichtlich. Inzwischen halten viele Menschen



Julabo
THE TEMPERATURE CONTROL COMPANY

Energieeffizient Temperieren

Nachhaltige Kälteumwälzthermostate in allen Leistungsklassen

CORIO, DYNEO und MAGIO – JULABO bietet umweltfreundliche, energieeffiziente Kälteumwälzthermostate von 200 bis 2500 Watt an. Die kompakten Geräte arbeiten klimaschonend mit natürlichen Kältemitteln. Ab 800 Watt Kälteleistung setzen wir auf energieeffiziente Komponenten, die ein beeindruckendes Energieeinsparpotenzial von bis zu 70 Prozent möglich machen. Bei vielen Anwendungsszenarien führt das zu einer schnellen Amortisation der Anschaffungskosten.

Alle Modelle entdecken
www.julabo.com



den Piks aber für überflüssig. Thiel sieht das anders: „Wir sind ja immer noch als Beratungsgremium in der Schweiz tätig, und wenn ich von Klinikern höre, dass in diesem Jahr so gut wie kein Patient im Krankenhaus war, der sich frisch hat impfen lassen, sondern dass bei den hospitalisierten COVID-19-Patienten mindestens ein Jahr seit der letzten Impfung vergangen ist, zeigt sich aus meiner Sicht klar, dass die Impfung noch immer einen Mehrwert hat.“

Milde Verläufe ohne Daten

Für die Impfeempfehlungen zählt vor allem, wie viele schwere Verläufe verhindert werden können. Schwer ist eine COVID-19-Erkrankung per Definition erst, wenn eine Einweisung ins Krankenhaus notwendig ist. Wer bloß zwei Wochen zu Hause das Bett hütet, gilt als mild erkrankt. „Da stellt sich natürlich trotzdem die Frage, ob man das jedes Jahr braucht“, gibt Thiel zu bedenken. Genau diese „verlorenen Tage“ im Jahr, die zudem belastend sein können, fließen aber nicht oder nur zweitrangig in die Impfabwägungen ein. „Die Fälle der Leute, die nicht arbeitsfähig zu Hause sind, werden heutzutage ja gar nicht mehr erfasst“, bedauert Thiel. „Diese Daten bräuchte man aber, um solch eine Risikoabwägung sauber durchführen zu können.“

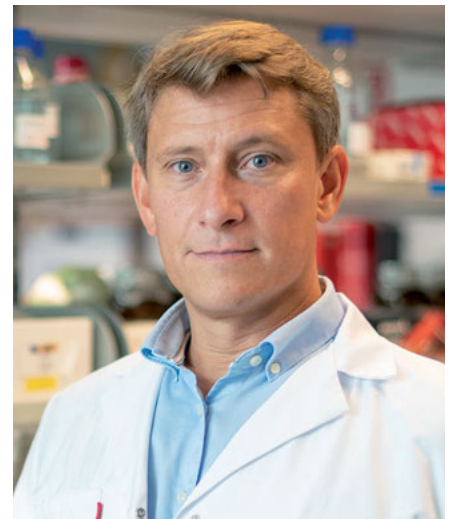
Erkenntnissen rund um Long-Covid fällt daher zurückhaltend aus: „Es wird einige Jahre dauern, bis man da durchblickt.“

Verlorenes Vertrauen

Besorgt zeigt sich Thiel über den Diskurs mit der Bevölkerung. Menschen hätten Schwierigkeiten, korrekte Informationen von Fake News zu unterscheiden. „Ich kann mir schwer vorstellen, dass wir bei einer weiteren Pandemie einen ähnlichen Zusammenhalt haben wie beim ersten Lockdown. Wir müssen aufarbeiten, wie es zu dieser gesellschaftlichen Polarisierung kommen konnte, und wie wir die Glaubwürdigkeit wiederherstellen können.“

Unglücklich äußert sich Thiel auch darüber, dass derzeit kaum Daten zu SARS-CoV-2-Infektionen erfasst werden. „Das ist momentan ja fast zum Erliegen gekommen. Aktuell sind wir im Blindflug, und ich befürchte, dass wir Schwierigkeiten hätten, eine neue gefährliche Variante früh zu entdecken.“

Apropos Varianten: An deren Überwachung war in Österreich Ulrich Elling beteiligt, Arbeitsgruppenleiter bei der österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW). Eigentlich forscht Ellings Gruppe an genregulatorischen und epigenetischen Mecha-



Der Genetiker Ulrich Elling überwachte die SARS-CoV-2-Varianten in Österreich. Foto: IMBA

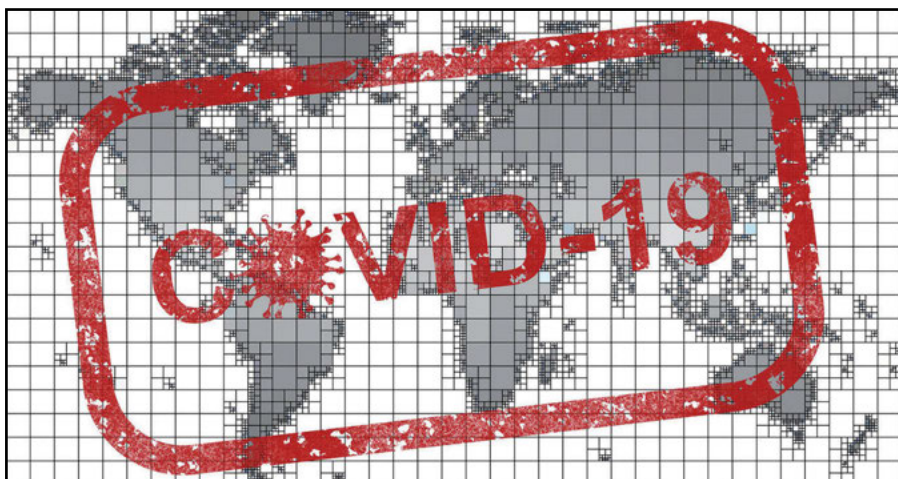
man das Projekt aber komplett an die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) übergeben, so Elling zum aktuellen Stand.

„Wir sehen, dass die Varianten-Überwachung insgesamt dramatisch reduziert wurde“, fasst Elling zusammen und nennt Daten der letzten Halbjahre aus der Sequenz-Datenbank GISAID: „In der ersten Hälfte des Jahres 2022 wurden ganze 4,7 Millionen Sequenzen zu SARS-CoV-2 in GISAID hochgeladen, im zweiten Halbjahr noch 2,3 Millionen. 2023 waren es in der ersten Jahreshälfte 890.000 Sequenzen und in der zweiten 475.000.“

Schlechtwetterkleidung

Neue Varianten werde man auch jetzt noch entdecken, ist sich Elling sicher, schränkt aber ein, dass lokale Vorhersagen nur noch schwer möglich sind. „Konkret hat man das Ende letzten Jahres bei JN.1 gesehen, also einer Pirola-Variante. Es war eben nicht mehr möglich, vorherzusagen, ob der Peak vor oder nach Weihnachten kommen würde.“ Ganz allgemein stellt sich da die Frage, ob solch eine Prognose überhaupt noch von Relevanz ist. Wenn ohnehin keine Maßnahmen mehr verordnet werden, gleicht das eher einer Wettervorhersage. „Sie können zwar das Wetter nicht ändern, aber Sie können Ihre Kleidung anpassen“, entgegnet Elling. „Seit dem Sommer hat sich angedeutet, dass es in der Vorweihnachtszeit zu einer sehr hohen Welle kommen würde. Laut der Abwasserdaten war diese Welle doppelt so hoch wie alles, was wir bisher gesehen haben.“

Auf solch eine Welle vorbereiten könne man sich zum Beispiel durch Maskenempfehlungen und gezielte Impfkampagnen. Elling denkt dabei an niederschwellige Angebote. Zwar wird man die Impfgegner damit nicht erreichen, doch ein Großteil der Bevölkerung



Kein Geheimnis: Nichts prägte die Welt über die letzten Jahre mehr.

Illustr.: P. Linforth/Pixabay

Doch welche Langzeitfolgen hat eine SARS-CoV-2-Infektion über die akute Phase hinaus? Thiel hat hierzu an Studien mitgewirkt und unter der Federführung französischer Kollegen zum Beispiel am Hamstermodell herausgearbeitet, dass Geruchsverlust und Neuroinvasion wohl voneinander unabhängige Phänomene sind (*Nat Commun.* doi.org/mkbbk). Natürlich lassen sich solche Ergebnisse aus der Grundlagenforschung nicht direkt auf die Epidemiologie in der menschlichen Bevölkerung übertragen. Thiels Resümee zu den

nismen. Zur Corona-Varianten-Überwachung sei er gekommen wie die Jungfrau zum Kinde, verriet er uns im Corona-Gespräch vor gut einem Jahr (*LJ* 12/2022 ab Seite 14). Die besondere Expertise seines Teams in der Genomik und der Transkriptomik und damit einhergehend der von den Österreichern entwickelte PCR-Test für große Probenmengen SARSeq (*Nat Commun.* doi.org/gp9h5k) führte schließlich zur Zusammenarbeit mit den österreichischen Gesundheitsbehörden bei der Varianten-Überwachung. Inzwischen habe

versäumt einfach, sich um einen Arzttermin zu kümmern – und plötzlich steckt man mit in der Erkältungssaison. „Ich weiß, dass die Durchimpfung dort viel besser ist, wo die Influenza-Impfung am Arbeitsplatz angeboten wird“, nennt Elling ein Beispiel und wünscht sich mehr Möglichkeiten im Alltag. „Ich habe bei meinem Studium in Amerika erlebt, dass im Supermarkt geimpft wurde.“

Ebenso gehört zur Vorbereitung das Vorhalten von Medikamenten, mahnt Elling. „Das ist in Österreich diesmal komplett schiefgegangen, denn das sehr gute Virostatikum Paxlovid war nicht im ausreichenden Maße vorrätig und vergriffen, als die Welle hier ihren Höhepunkt erreichte.“ Erschwerend komme hinzu, dass die Krankenhäuser nicht nur mehr Patienten, sondern auch große krankheitsbedingte Personalzufälle hätten. „Die Kliniken werden also von zwei Seiten in die Zange genommen.“

Ein generelles Umdenken wünscht sich Elling in Sachen Lüftung. „Wir alle finden sauberes Trinkwasser selbstverständlich, und niemand von uns trinkt aus einem fremden Glas, ohne eine Hemmung zu überwinden. Aber wenn wir gemeinsam am Tisch sitzen, atmen Sie die ganze Zeit meine Luft und ich Ihre.“

Wirkungsvolle Luftfilteranlagen vor allem in Großraumbüros könnten jedoch verhindern, dass ganze Teams parallel ausfallen.

Virusstammbaum

Auch wenn die Unterschiede zwischen den SARS-CoV-2-Linien derzeit klinisch kaum relevant sind, so beobachtet man seit Beginn der Pandemie ein Virus, das neu in die menschliche Population vorgedrungen ist. „Im Prinzip war das letzte Jahr komplett dominiert von den verschiedenen XBB-Varianten und deren Nachkommen, die allesamt Omikron zuzurechnen sind“, stellt Elling fest und ist sich sicher, dass sich Omikron in einer chronisch kranken, immungeschwächten Person entwickelt hat. Elling betont aber, dass eine Immunevasion im individuellen Patienten nicht zwingend auch mit einem Vorteil in der gesamten Bevölkerung einhergeht. Innerhalb dieser viel diverseren Immunität müsse sich eine Variante dann nämlich erneut als immunevasiv durchsetzen.

BA.2.86 oder Pirola sei zunächst gar nicht klar im Vorteil gewesen, weil die Menschen bereits mit ähnlichen Varianten infiziert waren. Dann aber kam eine zusätzliche Mutation hin-

zu, die ausschlaggebend war, um den neutralisierenden Antikörpern zu entkommen. „Diese eine Zusatzmutation hin zu JN.1 hat die Geschwindigkeit noch mal verdoppelt.“ Pirola hatte aber einen anderen evolutionären Startpunkt, weil es gewissermaßen in aller Ruhe in einem immunschwachen Umfeld zunächst die anderen Mutationen etablieren konnte.

Zwar kenne man nicht den Patienten Null, aber Elling nennt Indizien, warum es diese Person geben muss: „BA.1 und BA.2 tauchten im November 2021 fast zeitgleich auf und sind so nahe miteinander verwandt, dass ein Zufall ausgeschlossen ist. Das Spannende bei Pirola ist, dass es zwar zusätzliche Mutationen gegenüber BA.2 hat, aber auch vier Mutationen von BA.2 fehlen. Solch eine Reversion von vier Mutationen ist statistisch sehr unwahrscheinlich. Eine plausible Erklärung besagt daher, dass Pirola aus derselben Person hervorgegangen ist, aus der auch BA.1 und BA.2 stammen.“

Die Welle durchtauchen

Elling wünscht sich, dass gerade Menschen mit hohem Krankheitsrisiko besser auf sich achtgeben und bestätigen, dass die Maske im



INTEGRA

SCHNELLE AUFREINIGUNG

REINIGUNG MIT
MAGNETISCHEN
BEADS LEICHT
GEMACHT

MAG UND HEATMAG

Optimierte Aufreinigung mit magnetischen Beads auf INTEGRAs Benchtop-Pipettierplattformen

NEU



MAG



HEATMAG



VIAFLO 96 | VIAFLO 384



ASSIST PLUS

[integra-biosciences.com](https://www.integra-biosciences.com)

öffentlichen Raum nach wie vor sehr wirkungsvoll ist. „Ich bin sogar am besten geschützt, wenn die meisten anderen keine Maske tragen“, wirft er ein und erläutert dann seine auf den ersten Blick widersprüchliche Aussage: „Wenn die Welle vor der Tür steht und alle die Infektion vermeiden, dann schieben wir die Welle nur auf. Ist die Zustimmung zum Masketragen aber erodiert, kann ich als Einzelner die Infektionswelle gewissermaßen durchtauchen. Leider sehen wir aber, dass vulnerable Gruppen diese Strategie nicht für sich angenommen haben.“

Auch Impfauffrischungen vor der Welle können beim „Durchtauchen“ helfen, was aber wiederum eine gute Prognose voraussetzt, wann die Welle anrollt. „In meinen Augen sind wir jetzt in der Vorbereitung für die nächste COVID-19-Welle – und sollte der kommende Sommer wieder ruhig sein und Corona saisonal werden, wird diese Welle umso höher.“

Nachgefragt haben wir auch bei Carsten Watzl, Leiter des Forschungsbereichs Immunologie am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung der TU Dortmund (IfADo). Grundsätzlich blickt Watzl gelassen auf die aktuelle Lage und sieht den Wendepunkt bei den Impfungen. „Dadurch haben wir eine große Immunität in der Bevölkerung erreicht“, schaut er erleichtert zurück und stellt weiter fest: „Das Virus hat sich mittlerweile natürlich auch verändert – Omikron ist weniger gefährlich als noch die früheren Varianten.“ Trotzdem betrachtet er COVID-19 nicht als gewöhnlichen Schnupfen, sondern sieht in Sachen Symptomatik eher Parallelen zur Influenza. „Das bedeutet, es gibt nach wie vor Risikogruppen, die wir durch regelmäßige Impfungen schützen müssen.“

Impfung nicht falsch

Bei den Impfungen bedauert Watzl die Missverständnisse, die bei einem Großteil der Bevölkerung hängen geblieben sind. „Man hätte von Anfang an deutlicher betonen müssen, dass das Ziel der Impfung nicht das Verhindern der Infektion ist, sondern das Vermeiden einer schweren Erkrankung – und das schaffen wir eben sehr gut.“ Zu den STIKO-Empfehlungen stellt Watzl klar: „Der Grund, warum die STIKO bei den unter 60-Jährigen ohne Vorerkrankungen keine Auffrischung empfiehlt, liegt darin, dass der klare Nutzen nicht deutlich genug messbar ist. Wenn Sie sich aber trotzdem einmal im Jahr impfen lassen, wählen Sie umgekehrt sicher nicht das höhere Risiko.“

Watzl sieht aber auch kein Problem darin, auf die Impfung zu verzichten, sofern man nicht unter die Impfpflicht fällt. „Ich glaube nicht, dass man da eine Fehlentscheidung treffen kann, aber eine Impfung einmal im Jahr ist aus immunologischer Sicht unbe-

denklich.“ Dabei streitet er nicht ab, dass auch eine Impfung mit gewissen Risiken verbunden ist. „Im europäischen Vergleich kommen die meisten Meldungen zum Post-Vac-Syndrom aus Deutschland, daher glaube ich, dass wir das Problem hier ein bisschen überschätzen.“ So dürfe nicht jedes zeitliche Zusammenfallen vom Auftreten einer Krankheit mit einer Impfung als Kausalität verstanden werden. Die Zahl der an Multipler Sklerose neu Erkrankten hat laut Watzl zum Beispiel nicht zugenommen, seitdem die Corona-Impfungen eingesetzt werden. „Das macht einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Impfung und einer danach auftretenden MS-Erkrankung eher unwahrscheinlich.“ Seltene impfbezogene Nebenwirkungen wie Myokarditis seien hier wahrscheinlich von höherer Relevanz.

„Es ist aber richtig, dass ein Faktor für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung die Aktivierung des Immunsystems sein kann“, bestätigt Watzl. Demnach ist eine Impfung hier also ein Risikofaktor. „Andererseits ist die Immunreaktion durch eine Impfung aber deutlich regulierter und zielgerichteter als während einer Infektion.“

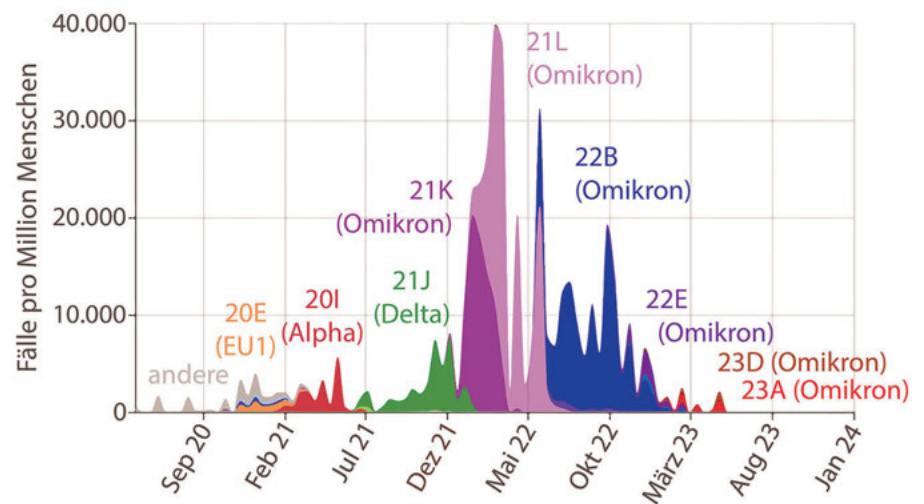
Biblische Verfehlungen

Viele Sorgen, die zu Beginn der Pandemie geäußert wurden, kann Watzl entkräften. Eine davon ist die fast biblisch anmutende immunologische Erbsünde: Der erste Kontakt mit einem Antigen sorgt für ein Immungedächtnis zu exakt diesem Epitop. Mutiert ein Erreger und infiziert den Betroffenen erneut, so werden vor allem jene Immunzellen auf den Plan gerufen, die die ursprüngliche Version erkannt hatten. Man bleibt auf diese erste Erfahrung gewissermaßen auf ewig festgelegt.



Seit 2013 ist Carsten Watzl auch als Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft für Immunologie tätig. Foto: C. Watzl

Die Befürchtung damals: Eine Impfung gegen den SARS-CoV-2-Wildtyp könnte das Immunsystem unflexibel machen für spätere Varianten, die sich dann dauerhaft durchsetzen. „Es ist schon korrekt: Wenn ich mich mit einem angepassten Impfstoff auffrischen lasse, erzeuge ich keine neue Immunreaktion gegen diese Variante, sondern rege die Immunzellen an, die das alte Spike-Protein erkannt haben“, bestätigt Watzl. „Von denen werden aber jene ausgewählt, die besonders gut auch auf die neue Variante passen.“ Damit entstehe aber gerade eine breit gefächerte Spezifität. „Inzwischen gibt es Daten zu den an XBB.1.5 angepassten Vakzinen, und man konnte zeigen, dass die Leute, die sich damit haben impfen lassen, mittlerweile sogar Antikörper produzieren, die auch SARS-CoV-1 erkennen.“ Diese immunologische Breite schaffe man aber auch durch eine Infektion, ergänzt Watzl.



Von SARS-CoV-2 sind weltweit etwa 40 „Variants of Concern“ (VoC) und „Variants of Interest“ (VoI) bekannt. In Deutschland haben sich Menschen vor allem mit den Omikron-Varianten 21K, 21L und 22B infiziert. Mitte 2023 wurde das systematische Monitoring durch genetische Sequenzierung jedoch abgeschafft. Corona-Mutationen ließen sich ab dann nicht mehr nachvollziehen.

Illustr.: CoVariants.org

Kommen wir von der Sünde zur Schuld – gemeint ist die „Immunschuld“, also ein Hash-tag, unter dem ebenfalls wilde Meinungen im Netz kursieren. „Unser Immunsystem ist kein Muskel, der sich abbaut, wenn er längere Zeit nicht benutzt wird“, beruhigt Watzl. „Sie dürfen also gerne mal die eine oder andere Infektion auslassen.“ Man macht sich also nicht „schuldig“, wenn man sich vor einem Erreger schützt – und das Immunsystem degeneriert dadurch auch nicht.

Dann nennt Watzl das große Aber: „Die Immunität gegenüber bestimmten Viren frische ich mir alle paar Jahre auf. Hat meine Immunität abgenommen, bin ich irgendwann wieder anfällig für diese Infektion.“

Wer also über längere Zeit Infektionen meidet, wird auch für mehrere Erreger wieder anfälliger. „Wenn ich irgendwann aufhöre, Maske zu tragen, kann es eben passieren, dass ich mehrere Infektionen hintereinander bekomme – und das ist eben letztes und auch noch dieses Jahr bei vielen Menschen der Fall gewesen. Wer nun glaubt, sein Immunsystem liege komplett danieder und habe so sehr unter dem Maske-tragen gelitten, den kann ich beruhigen: Nein, das Immunsystem hat bloß die spezifische Immunität gegen einige Erreger verloren, aber das gehört zur ganz normalen Funktionsweise unseres Immunsystems.“

Besonders genau hingeschaut

Was sagt der Immunologe zu den Warnungen, dass selbst milde Verläufe mit den Omikron-Varianten bei Geimpften messbare Veränderungen im Immunsystem hinterlassen und Viren mitunter bis hinein in die Endothelien oder gar das zentrale Nervensystem nachweisbar sind? „Ich glaube, da haben wir bei Corona na-

türlich auch besonders genau hingeschaut“, ordnet Watzl diese Beobachtungen ein. „Auch andere Viren können ja bei einzelnen Menschen weitere Organe infizieren.“ Bei solchen Studien, die zeigen, wozu SARS-CoV-2 prinzipiell in der Lage ist, fällt tatsächlich auf, dass die Daten häufig aus Zellkulturexperimenten stammen oder aus Patienten, die schwer erkrankt in einer Klinik behandelt wurden.

Für die Pauschalbehauptung, dass jede weitere SARS-CoV-2-Infektion kumulativ Schäden verursache, sieht Watzl derzeit keine Belege. Im Gegenteil weist er darauf hin, dass man sich damit ja die eigene Immunität wieder auffrischt. „Deshalb wird ja auch die Wahrscheinlichkeit, dass etwas entgleist, immer geringer – aber sie ist natürlich nicht null“, betont Watzl. Zu den Arbeiten, die Veränderungen im Immunsystem finden, gibt

NEXT GENERATION Thermodynamics

Das ORIGINAL, neu gedacht!

Die neuen Unistate überzeugen mit noch mehr Präzision und Effizienz und bringen Ihre Temperierprojekte auf das nächste Level.



Inspired by temperature

Die neuen Unistate schlagen ein neues Kapitel in der hochgenauen Temperierung auf. Zu den wichtigsten Neuerungen gehört das reduzierte Füllvolumen für noch mehr Performance sowie dichtungsfreie, magnetgekuppelte Umwälzpumpen und erweiterte Sicherheitsstandards nach SIL (DIN EN 61508).

huber

www.huber-online.com

Watzl zu bedenken, dass hier longitudinale Vergleichsdaten zu anderen Infektionen fehlen. Man kann also nicht schlussfolgern, dass gerade SARS-CoV-2 nun besonders gefährlich sei. „Inwieweit so eine Veränderung dann etwas Schlimmes ist oder vielleicht im Gegenteil sogar adaptiv, das bleibt ja bei diesen Studien auch immer mal dahingestellt.“

Natürlich wirbt Watzl nicht dafür, leichtfertige Infektionen zu riskieren. Um SARS-CoV-2 aber komplett aus dem Leben herauszuhalten, sieht er nur zwei Optionen: „Entweder müssten Sie sich so oft impfen, dass ich das selbst als Immunologe nicht mehr gutheißen kann, oder Sie müssten sich weiterhin sozial so einschränken, dass ich auch das nicht als verhältnismäßig ansehe.“

Long-Covid ist nicht gleich Long-Covid, erklärt Carmen Scheibenbogen, die Leiterin der Immundefekt-Ambulanz an der Berliner Charité: Long-Covid bezeichnet postvirale Symptome, die länger als vier Wochen andauern. Das Kriterium für Post-Covid ist erfüllt, wenn ein Patient länger als zwölf Wochen nach der Infektion noch beeinträchtigt ist. Insbesondere unter das Label Long-Covid fallen recht typische Beschwerden, die man vor der Pandemie auch nach gewöhnlichen Erkältungen kannte – wie mehrwöchiger Reizhusten, Müdigkeit, Verstimmung und auch geringere körperliche Belastbarkeit. Die meisten dieser Beschwerden mögen lästig sein, verschwinden aber nach einigen Wochen wieder. Und sie sind auch nicht COVID-19-spezifisch.



Für ihre Verdienste um die Erforschung von ME/CFS und die Behandlung Betroffener wurde Carmen Scheibenbogen im September 2022 der Bundesverdienstorden verliehen.

Foto: S. Baar/Charité

Ein sehr konkretes Krankheitsbild aber ist die Myalgische Enzephalomyelitis, auch bekannt als Chronic Fatigue Syndrome und daher abgekürzt als ME/CFS. Tatsächlich steckt



Die verheerendste Langzeitfolge von COVID-19: Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Etwa die Hälfte der Long-Covid-Patienten erfüllt nach einem halben Jahr Erkrankungsdauer die Diagnosekriterien für ME/CFS.

Foto: Lea Aring/Dtsch. Gesellschaft für ME/CFS

dahinter weder eine Erschöpfung im alltäglichen Sinne noch eine Depression, gegen die soziale Kontakte und sportliche Betätigung heilungsfördernd sind. Im Gegenteil verstärken körperliche oder emotionale Anstrengungen die Erschöpfung, was auch mit Symptomen wie Fieber und Schmerzen einhergehen kann. Es gibt unterschiedliche Schweregrade bis hin zu Menschen, die das Bett nicht mehr verlassen können (siehe auch „Patienten und Forscher im Schattenreich“ in LJ 5/2022 ab Seite 14 sowie „Die Macht der Namen“ auf LJ online).

Vielfältige ME/CFS-Ursachen

In Deutschland gilt Carmen Scheibenbogen als federführende Expertin bei der Erforschung von ME/CFS. Als wesentlicher Krankheitsfaktor werden Autoantikörper diskutiert. Typisch ist eine vorangegangene Infektion, häufig mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Durch die Pandemie hat die seit Jahrzehnten bekannte, aber klinisch weitgehend ignorierte Erkrankung nun erstmals größere öffentliche Aufmerksamkeit bekommen, denn auch SARS-CoV-2 kann ME/CFS auslösen.

Fest steht, dass die Zahl der ME/CFS-Diagnosen während der Pandemie deutlich anstieg, wobei die Krankheit vor 2020 durch ihr Schattendasein wiederum unterdiagnostiziert war und daher ein aussagekräftiger Vergleich schwierig bleibt. Gegenüber anderen Viren sticht SARS-CoV-2 bezüglich ME/CFS nach aktueller Datenlage aber nicht hervor. „Es gibt eine Studie zu postinfektiösen Folgen, die zeigt, dass das Risiko nach COVID-19 nicht höher ist als nach anderen schwereren Atemwegsinfektionen“, verweist Scheibenbogen auf

eine aktuelle Veröffentlichung englischer Forscher (*EClinicalMedicine*. doi.org/mkbn) und schlussfolgert: „Dass wir jetzt deutlich mehr Long-Covid-Betroffene haben, liegt an den hohen Infektionszahlen. Das Risiko, nach einer EBV-Infektion an ME/CFS zu erkranken, ist mit fünf bis zehn Prozent höher als nach einer Infektion mit SARS-CoV-2.“

Zum Risiko wiederholter Infektionen stellt Scheibenbogen fest: „Wir sehen in unserer Ambulanz Patienten, die auch erst nach der zweiten oder dritten SARS-CoV-2-Infektion an ME/CFS erkranken. Wir haben aber keine eigenen Daten zum Risiko.“ Tatsächlich findet man Studien, denen zufolge die meisten Betroffenen erst nach erneuter Infektion an Long-Covid erkrankt waren. Ob man diese Beobachtung umgekehrt als höheres Risiko ab der zweiten Infektion interpretieren kann oder ob nicht vielmehr eine besondere Auswahl der Probanden zu diesem Effekt führt, dürfte vorerst ungeklärt bleiben. Hinzu kommt, dass in diesen Studien ME/CFS meistens im Long-Covid-Sammelbecken untergeht und man wohl häufig Äpfel mit Birnen vergleicht.

Andererseits infizieren sich Menschen zumindest derzeit in deutlich kürzeren Abständen mit SARS-CoV-2 als mit den meisten anderen Viren. Allein durch diese höhere Frequenz ergeben sich natürlich mehr Gelegenheiten für eine immunologische Entgleisung. Hier besteht also noch Forschungsbedarf.

ME/CFS-Hilfe nur nach Corona

Die Impfung als Risikofaktor für ME/CFS-ähnliche Symptome ist im Vergleich zur Infektion gering, bestätigt auch Scheibenbogen.

„Wir haben einzelne Patienten gesehen, die einen direkten zeitlichen Zusammenhang zwischen Impfung und ME/CFS-Erkrankung berichteten. Ich vermute, dass dieselben Risikofaktoren verantwortlich sind, ob man nach einer Infektion oder Impfung erkrankt.“ Scheibenbogen stellt die beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) eingegangenen rund 1.500 Meldungen nach Impfung einer Zahl von 2,5 Millionen Post-Covid-Fällen nach SARS-CoV-2-Infektion gegenüber und betont, dass eine Impfung das Long-Covid-Risiko sogar um etwa die Hälfte reduziert. „Das ist inzwischen durch viele Studien belegt.“

Dass ME/CFS durch COVID-19 nun mediale Aufmerksamkeit bekommt, hilft den Betroffenen aber nur bedingt. „Die meisten Long-Covid-Ambulanzen kümmern sich nicht um ME/CFS-Erkrankte nach anderen Infektionen, und daher haben diese Patienten in der Versorgung weiterhin kaum Anlaufstellen.“

RSV gefährlicher als SARS-CoV-2

Saskia Trump schließlich leitet die Gruppe Epigenetik an der Berliner Charité. Sie interessiert sich für das Immunsystem von Kindern und die Mechanismen, die bei respiratorischen Erkrankungen eine Rolle spielen, und erläutert uns, was aktuell über die Risiken für Kinder bekannt ist. So war Trump an einer Publikation zum kindlichen angeborenen Immunsystem beteiligt, das SARS-CoV-2 in den oberen Atemwegen in Schach hält (*Nat Biotechnol.* doi.org/gmhrms). Senior-Autorin Irina Lehmann hatte bereits 2021 in einem Corona-Gespräch mit uns über diese Publikation gesprochen (siehe *LJ* 10/2021 ab Seite 24).



Als stellvertretende Leiterin der Arbeitsgruppe Molekulare Epidemiologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin erforscht Saskia Trump epigenetische Mechanismen, die für die frühe Prägung der Krankheitsentstehung verantwortlich sind.

Foto: T. Rafalzyk

Das Immunsystem der Kinder kann mit vielen Viren besser umgehen, auch wenn der Erreger auf ein naives Immunsystem trifft. Zum Beispiel sitzen in den Epithelzellen der Nasenschleimhaut mehr Leukozyten als bei Erwachsenen. Und auch für SARS-CoV-2 zeigte sich, dass Kinder nur selten schwere Verläufe erleiden. Vor allem im Hinblick auf die milden Varianten besteht kein erhöhter Anlass zur Sorge um Kinder, bestätigt auch Trump. Im Vergleich sei etwa das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) deutlich gefährlicher: „RSV führt bei kleinen Kindern zu Krankenhausaufenthalten mit teilweise schweren Verläufen – so etwas beobachten wir bei Omikron fast nicht.“

Daher findet auch Trump die Impfpflicht der STIKO sinnvoll, die Kinder nur dann einschließt, wenn besondere individuelle Risiken bestehen. „Gesunde Kinder müssen nicht geimpft werden; es spricht aber auch nichts dagegen“, resümiert Trump. Sie betont aber, dass eine Impfung bei Kindern kaum geeignet sei, um anfällige Erwachsene zu schützen. „Die Impfung selbst wirkt sich kaum auf Infektiosität und Übertragbarkeit aus, sondern eher auf den individuellen Krankheitsverlauf“, stellt sie klar.

Ist man also beim Schutz der Kinder und mit den Schulschließungen damals über das Ziel hinausgeschossen? „Im Rückblick ist es leicht, Kritik zu üben, vor allem, wenn wir von den teils schwerwiegenden Folgen der Lockdowns auf einige Kinder wissen“, erklärt sie. „Aber wir müssen ja das Wissen zum damaligen Zeitpunkt berücksichtigen.“ Sie erinnert daran, dass Kinder tatsächlich hohe Viruslasten ähnlich denen Erwachsener mit sich tragen können, und dass auch solche Überlegungen mit in die Abwägungen einfließen mussten. Trump findet es daher nicht angebracht, im Nachhinein Entscheidungen zu kritisieren, für die es damals plausible Gründe gab.

Über die psychischen Auswirkungen der Pandemie haben wir außerdem mit Andreas Meyer-Lindenberg, dem Direktor des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim, gesprochen. Im Interview erklärt er, welchen Einfluss Pandemie-bedingte Änderungen des Sozialverhaltens auf die menschliche Psyche haben. Er sagt: „Wir haben die Effekte auf junge Menschen unterschätzt“. Das ganze Gespräch lesen Sie auf *LJ* online (laborjournal.de/editorials/2949.php). *Mario Rembold*

DGHM & VAAM 2024

7. Gemeinsame Konferenz für Mikrobiologie und Infektionen

2.–5. Juni | Würzburg

www.dghm-vaam.de

Frühbuchardeadline: 14. April 2024

© SimpLine, vector_v/Inna/Jefry Maviskho | stock.adobe



Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)



Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM)



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (63)

Zeige mir Dein Laborbuch, und ich weiß, ob Du ein guter Wissenschaftler bist!

Warum schreiben so viele ihre Laborbücher noch als Papierkladden? Elektronische Laborbücher können doch viel mehr. Aber klar, die Forschung selbst machen sie auch nicht automatisch besser.

„Ich habe gefunden, dass eine messbare Zeit vergeht, während sich der Reiz, welchen ein momentaner elektrischer Strom auf das Hüftgeflecht eines Frosches ausübt, bis zum Eintritt des Schenkelnerven in den Wadenmuskel fortpflanzt“. So beginnt ein „Vorläufiger Bericht“, den Hermann Helmholtz, Professor der Physiologie in Königsberg, 1850 im *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin* veröffentlichte. Ein fulminanter Auftakt für einen Artikel, der Wissenschaftsgeschichte schrieb, weil hier zum ersten Mal die Nervenleitgeschwindigkeit gemessen wurde.

»Noch heute lassen sich die Versuche anhand dieses Laborbuchs rekonstruieren.«

Aber auch andere Aspekte dieser Arbeit ragen heraus. Sie markiert den Beginn der modernen Neurophysiologie – und zeigt uns, wie gute Forschung geht:

» Sie stützt sich auf Vorarbeiten anderer. So hatte der Italiener Carlo Matteucci einige Jahre zuvor ähnliche Experimente gemacht, allerdings technisch weniger ausgereift.

» Der Weg zur Erkenntnis verläuft nicht linear, sondern „mäandert“. Henning Schmidtgen etwa beschreibt Helmholtz' Vorgehen „als eine oft überraschende Reihung von Vorwärts-, Rückwärts- und Seitwärtsbewegungen“ (Zitate und weiterführende Links wie immer unter <http://dirnagl.com/lj>).

» Sie ist methodisch innovativ, denn Helmholtz konstruierte seine eigenen Messgeräte und graphischen Schreibapparate.

» Messfehler und Störgrößen werden quantifiziert und minimiert. Beispielsweise berechnete Helmholtz die maximalen Fehler seiner Apparaturen und den Einfluss der Umgebungstemperatur.

» Der vollständige Bericht der Ergebnisse, der auf den vorläufigen folgte, ist mit 90 Seiten ausgesprochen detailreich, damit jedes Experiment von anderen Forschern verstanden und wiederholt werden können sollte.

» Die in der Arbeit berichteten Versuche hatte Helmholtz gemeinsam mit seiner Frau

Olga damals lückenlos im Laborbuch dokumentiert.

Noch heute, 174 Jahre nach ihrer Durchführung, lassen sich die Versuche anhand dieses Laborbuches rekonstruieren und nachvollziehen. Schon dies ist außergewöhnlich, und dürfte für die wenigsten heute verfassten Laborbücher gelten, die ja immerhin zehn Jahre in der Einrichtung vorzuhalten sind.

Ebenso erstaunlich scheint mir aber, dass Versuche heutzutage in fast allen universitären Einrichtungen immer noch in Papier-Laborbüchern dokumentiert werden. Und das in Zeiten, in denen – im Gegensatz zum 19. Jahrhundert – Daten nahezu ausschließlich digital anfallen.

»Die meisten Laborbücher würden von der US Food and Drug Administration nicht akzeptiert.«



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.

Helmholtz übertrug damals die wenigen, visuell vom Kymographen abgelesenen Messwerte direkt ins Buch. Heute spucken Sequencer, PCR- und FACS-Maschinen, Konfokalmikroskope und so weiter Megabytes von Primärdaten aus und führen damit bereits Analysen und Statistiken durch. Auf diese verweisen wir heute mit einer ins Laborbuch gekritzelten Link-Adresse, die auf ein digitales Speichermedium verweist – oft garniert mit einer Illustration ausgewählter, ausgedruckter und dann eingeklebter oder gar eingehafteter Befunde. Der vergleichende Blick in die Laborbücher von Helmholtz und seinen Zeitgenossen sowie diejenigen heutiger Biowissenschaftler ist durchaus verstörend. Der wesentlichste Unterschied zu modernen Laborbüchern dürfte dabei sein, dass die 150 Jahre alten Bücher ordentlicher geführt wurden, die Handschrift leserlicher war – und dass die Befunde auch heute noch für jeden unmittelbar nachvollziehbar sind.

Die anhaltende Popularität atavistischer Papierkladden jedoch ist umso erstaunlicher,

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

da jede TA, jeder Student, jede Wissenschaftlerin heute entweder über einen eigenen Rechner oder Notebook verfügt – oder zumindest in allen Laboren offener Zugang hierzu besteht. Zudem existiert eine Vielzahl von kommerziellen wie auch kostenlosen Open-Source-Lösungen für elektronische Laborbücher (ELN), die allesamt so viel mehr können als ein Papierbuch.

Insbesondere können etwa die digitalen Daten mit ins „Buch“ integriert werden – entweder als „harte“ Links auf institutionelle, gesicherte Speichermedien, oder, wenn nicht zu umfangreich, als direkt über eine Schnittstelle zum Messgerät eingeleasene Originaldaten.

Überdies können Arbeitsgruppen oder Wissenschaftler, die gemeinsam an einem Projekt arbeiten, über das ELN direkt kollaborieren und Daten und Befunde tauschen, auswerten und diskutieren. Arbeitsgruppenleiter können mit ihren Mitarbeitern gemeinsam die Versuchsergebnisse besprechen, ohne physisch vor dem Buch zu sitzen – gerade in Zeiten von Homeoffice und Überlastung durch Administration und Krankenversorgung ein nicht zu unterschätzender Vorteil.

Oft verwendete Vorlagen und Standards – wie etwa Protokoll-Bestandteile, Standard Operating Procedures (SOPs), Beschreibungen von Assays *et cetera* – werden als Templates vorgehalten und müssen nicht immer wieder abgeschrieben werden.

Außerdem sind ELNs ganz einfach durchsuchbar, Jahre zurückliegende Einträge findet man in wenigen Sekunden. Haben Sie hingegen schon mal in einem Papier-Laborbuch nach einem älteren Eintrag gesucht?

Manche ELNs enthalten auch Datenbanken für Labor-Inventar, Chemikalien *et cetera*.

Und natürlich haben Papier-Laborbücher die Tendenz, verloren zu gehen – spätestens wenn der Student oder die Betreuerin die Einrichtung verlässt. Oder wenn der Aktenschrank entsorgt

wird, in dem sie gelagert wurden. Nicht so das ELN, das zeitlich unbegrenzt und platzsparend archiviert und auch ohne große Kopieraktion beim Verlassen der Einrichtung „mitgenommen“ werden kann.

Die meisten ELNs erfüllen dazu noch die Anforderungen der US Food and Drug Administration (FDA) an elektronische

Aufzeichnungen und Unterschriften nach deren Richtlinie „21 CFR Title 11c“. So wie die meisten Papier-Laborbücher in unseren Instituten geführt werden, würden sie von der FDA nicht akzeptiert. Dies hat schon bei so manchen Forschenden, deren Ergebnisse bei einer Medikamentenzulassung eine Rolle spielen sollten, zum Desaster mit Ansage geführt: Die



The Paul Ehrlich Foundation annually awards this prize to a **young independent postdoctoral scientist** working in Germany for **outstanding research in the field of life sciences**. The Paul Ehrlich & Ludwig Darmstaedter Early Career Award is endowed with € 60,000 to be used for research-related purposes.

RECENT AWARD WINNERS AND THEIR RESEARCH TOPICS:

2024	Johannes Karges	<i>Remote-controlled and targeted activation of cytostatics</i>
2023	Leif Ludwig	<i>A pioneering method for blood stem cell diagnostics</i>
2022	Laura Hinze	<i>Pathways of resistance development in cancer cells</i>
2021	Elvira Mass	<i>The role of macrophages in embryonic development</i>
2020	Judith Reichmann	<i>Control of reduction division (meiosis)</i>

University professors and directors of research institutions in Germany are eligible to submit nominations. Self-applications will not be considered. Candidates should be under 40 years old at the time of the award ceremony (exceptions according to DFG rules) and not hold a tenured professorship or comparable position. Proposals are requested in English (in a single PDF) and **via e-mail no later than Friday, April 26, 2024**. The file should include a detailed justification, a list of publications highlighting the three most important papers, these three publications in full length, as well as the candidate's curriculum vitae.

Proposals are to be addressed to the Chairman of the Selection Committee:

Prof. Dr. Robert Tampé, Institute for Biochemistry, Biocenter, Goethe University Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M., paul-ehrlich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de

Shortlisted candidates will be invited to a selection symposium in Frankfurt/M. on **July 8, 2024**. The award winner is nominated by the Scientific Council of the Paul Ehrlich Foundation upon recommendation of the Selection Committee. **The award ceremony** will take place in the historic **Paulskirche, Frankfurt/M.**, a renowned symbol of Germany's democracy, on **March 14, 2025** – coinciding with Paul Ehrlich's birthday.

FOR MORE INFORMATION, PLEASE CONTACT:

Sabine Walser, Phone: +49 69 798-17250,
Email: paul-ehrlich-nachwuchspreis@uni-frankfurt.de

WWW.UNI-FRANKFURT.DE/PAUL-EHRLICH-EARLY-CAREER-AWARD

Versuche mussten wiederholt und FDA-konform dokumentiert werden.

Und zu guter Letzt sowie angesichts der Zunahme von Datenmanipulation bis hin zur Fälschung (siehe LJ 1-2/2023: 22-23) nicht ganz irrelevant: ELNs sind deutlich fälschungssicherer als ihre papierenen Verwandten.

Das ELN scheint folglich so etwas wie ein Schweizer Messer der Forschungsprozess-Dokumentation zu sein: Es kann nicht nur Dokumentation, sondern darüber hinaus auch rudimentäres Datenmanagement, Kollaboration, Prozessökonomisierung und Qualitätssicherung. Da drängt sich natürlich unmittelbar die Frage auf, warum die Verwendung eines ELN die Ausnahme und nicht die Regel ist.

Zunächst einmal ist da die Inertia der Forschenden selbst. Einmal sozialisiert mit Kladder, propagiert man die lieb gewordene Tradition. Außerdem verlangt das Ganze natürlich Einarbeitung – und im Rennen um das nächste Paper oder den nächsten Antrag ist Zeit ein knappes Gut. Zudem fallen Kosten an, wenn man ein kommerzielles ELN wählt.

Und was passiert, wenn der Anbieter die Grätsche macht oder von einer Datenkrake wie Elsevier übernommen wird? Sind die Daten dann sicher? Im Gegensatz zur Textverarbeitung (Beispiel „rtf“) oder bei der Speicherung von digitalen Bildern (Beispiel „tif“) gibt es bei ELNs keine allgemein akzeptierten Austauschformate zwischen verschiedenen Herstellern. Es droht damit bei Verwendung eines kommerziellen ELN ein „Vendor Lock-in“.

»Eventuell will der Personalrat mitentscheiden, ob das Ganze überhaupt statthaft ist.«

Weiterhin hat, wer es mit den Regularien in Deutschland ernst nimmt, möglicherweise noch ein paar überraschende Hürden zu überwinden, bevor es losgeht. Eventuell will der Personalrat mitentscheiden, ob das Ganze überhaupt statthaft ist – schließlich könnte das ELN ja womöglich zur Überwachung von Mitarbeitern missbraucht werden. Nicht zu vergessen die Satzungen für gute wissenschaftliche Praxis, die an allen universitären Einrichtungen existieren. Weil es zum Zeitpunkt, als diese erstellt wurden, noch gar keine ELNs gab, fordern viele Satzungen explizit die Dokumentation in einem Papier-Laborbuch.

Der Narr kennt die Vor- und Nachteile von Kladder und ELN deshalb so gut, weil er in seiner eigenen Abteilung ein ELN eingeführt hat und am Roll-out eines ELN in das Forschungsökosystem einer der größten universitären biomedizinischen Einrichtungen Europas, der

Charité Universitätsmedizin Berlin, beteiligt ist. Diesen Prozess hat er mit Kollegen und Kolleginnen wissenschaftlich begleitet – und dabei hat er viel gelernt.

Zunächst einmal wurde im Laufe des Prozesses klar, dass die potenziellen Nachteile des ELN zwar ernst zu nehmen, aber alle überwindbar sind – im Gegensatz zu den Nachteilen der Kladden. Ein kostenloses Open-Source-ELN, das auf institutionellen Servern läuft, ist unvergleichlich sicherer als die Kladder, die man vielleicht in der Cafeteria liegen lässt. Und zum Thema „Ausstieg“: ELNs erlauben den Export als HTML und im PDF-Format. Das ist nicht toll, entspricht aber in etwa der Funktionalität der Papierversion. Und klar, Einarbeitung ist nötig. Aber wer nicht in der Lage ist, ein ELN zu bedienen, wird auch sonst wenig Erfolg an den Geräten im Labor und bei der Auswertung seiner Versuche haben – gehört also vielleicht gar nicht in die Wissenschaft.

»Gut geführte Labore mit kompetentem Personal machen es intuitiv richtig.«

Was ich jedoch auch gelernt habe – und da liegt der Hase im Pfeffer: Wer schon nicht weiß, wie man ein Papier-Laborbuch ordentlich führt, oder das Pech hat, in einer Arbeitsgruppe zu forschen, in der die Supervision nicht richtig funktioniert, wird durch den Wechsel zum ELN nichts gewinnen. Im Gegenteil, es könnte sogar schlimmer werden – insbesondere wenn dann nur noch auf Zettelchen dokumentiert wird, die im Abstand von Tagen oder Wochen abfotografiert und ins ELN „übertragen“ werden. Oder wenn gar parallel analog und digital dokumentiert wird, sodass sich am Ende niemand mehr zurechtfindet.

Tatsächlich ist es nämlich ein wichtiger Indikator für die Forschungsqualität eines Wissenschaftlers beziehungsweise einer Arbeitsgruppe, wie die entsprechenden Laborbücher geführt werden – egal ob analog oder digital. Wie wird was dokumentiert? Ist die Dokumentation zuordenbar, lesbar, zeitnah, original, genau, vollständig, konsistent, beständig und verfügbar? Dies sind die Standards, um die Zuverlässigkeit und Glaubwürdigkeit von Daten zu gewährleisten.

Diese unter ALCOA+ zusammengefassten Prinzipien (für Atttributable, Legible, Contemporaneous, Original und Accurate) werden von Aufsichtsbehörden wie der FDA in den USA oder der European Medicines Agency (EMA) in Europa gefordert. Im akademischen Kontext sind sie jedoch leider wenig oder gar nicht

bekannt – und werden noch seltener erfüllt. Gut geführte Labore mit kompetentem Personal wissen vermutlich gar nicht, dass es so etwas wie ALCOA+ gibt, machen es aber intuitiv richtig. Olga und Hermann Helmholtz konnten die ALCOA+-Prinzipien noch gar nicht kennen – ihr Laborbuch erfüllte dennoch deren Kriterien.

»Ein technisches Werkzeug wird nicht notwendigerweise die Qualität von Forschung verbessern.«

Das Wie der Forschungsdokumentation reflektiert demnach also auch die Forschungsqualität – man kann sogar sagen, es wirkt als „Forschungskultur-Sensor“. Klar, der Austausch eines analogen gegen ein digitales Thermometer ändert nicht die Raumtemperatur; genauso wenig wird die bloße Einführung eines überlegenen technischen Werkzeuges nicht notwendigerweise die Qualität von Forschung verbessern. Allerdings werden Wissenschaftler oder Gruppen von Forschenden, die sehr gut – also ALCOA+ entsprechend – dokumentieren und deren Leitungs-, Team-, Diskussions- und Kollaborations-Kultur gut funktioniert, beim Wechsel zum ELN mit all dessen Vorteilen belohnt. In weniger optimalen Szenarien, wie sie im akademischen Forschungskontext leider häufiger vorkommen, müssen zunächst Leitung und Supervision, Methodenkompetenz, Infrastrukturen und die Arbeit im Team verbessert sowie die für gute Forschungsdokumentation notwendigen Ressourcen bereitgestellt werden. Erst dann macht der Wechsel in die Wunderwelt der ELNs Sinn.

Letzteres bleibt im gegenwärtigen System natürlich närrisches Wunschdenken. Unterausgestattete Universitäten, darbende Fakultäten, nicht auskömmliche Grundausrüstung der Forschenden und keine Möglichkeit, dies über Overheads der Fördergeber zu kompensieren, dazu der immense Druck zur schnellen Publikation auf dem Weg zu Promotion, Habilitation oder Professur sowie die Jagd nach noch mehr Drittmitteln – all dies ist kein guter Nährboden für professionelle Forschungsdokumentation, gar mit einem ELN.

Vielleicht liegt darin auch einer der vielen Gründe, warum Forscherpersönlichkeiten mit dem Impact eines Helmholtz heute so selten geworden sind.

Der Wissenschaftsnarr dankt Christiane Wetzel und Ina Frenzel für inspirierende Diskussionen. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirmagl.com/lj>.



Erlebnisse einer TA Homeoffice

„Homeoffice“ ist für mich inzwischen zu einem der prägnantesten Wörter überhaupt geworden. Früher fiel es mir eigentlich nur bei Außendienstmitarbeitern auf – bei denen hieß es ja schon immer: „Freitags bin ich im Homeoffice zu erreichen“. Vielleicht noch bei eingefleischten Office-Yuppies. Aber das ist ja schon eine ganz andere Spezies.

Aber was ist eigentlich mit „Homeoffice“ gemeint? Mein TA-Hirn verkauft mir das prinzipiell so: „Was ich am Arbeitsplatz mache, das kann ich auch zu Hause leisten!“ – ergo: Was ich im Labor werkele, kann ich auch zu Hause durchziehen? Hmm, ... – Lesen, Schreiben und Recherchieren geht auch zu Hause, klar. Aber der ganze andere Laborkram? Wie soll das bitte funktionieren? Haben sich jetzt alle wissenschaftlichen Mitarbeiter eine Labor-Zweigstelle in ihrer Einzimmerbude eingerichtet?

Eigentlich lief es bis vor Kurzem doch so: Wenn die Wissenschaftenden was in aller Stille zu Hause erarbeiten wollten – also ihre Doktorarbeit schreiben, sich auf einen Vortrag vorbereiten, Paper lesen oder Ähnliches – dann schlichen sie sich klammheimlich aus den heiligen Laborräumen. Am besten ließ man dann noch eine Jacke über dem Bürostuhl hängen, um den Eindruck zu erwecken, man sei ja noch im Institut.

Ganz tolle Zuhause-Helden

Doch das hat sich radikal geändert. Jetzt brüllt das Wissenschaftsvölkchen selbstbewusst und voller Inbrunst über den Institutsflur: „Wir sind jetzt mal im Homeoffice!“ Das nenne ich mal ein Statement. So zeigen die gestressten Wissenschaftlerhirne, dass sie ihre häusliche Ruhe brauchen, um sich konzentrieren zu können. Das Laborgetöse ist einfach zu laut und unsere schicken, topeingerichteten Büros reichen dann einfach nicht mehr aus. Also Rucksack auf und

ab ins „Homeoffice“. Und dann geht der Wahnsinn los ...

Einer unserer Wissenschaftsfreunde möchte bitte nicht angerufen werden, schließlich ist er im Homeoffice. Mailen – ja, das geht gerade noch.

Die nächste Homeoffice-Wissenschaftlerin findet es total praktisch, dass sie zwischen ihren sonstigen Terminen noch schnell am Schreibtisch sitzen kann.

Ganz toll sind auch die Zuhause-Helden, die uns tausendmal anrufen, dass sie ein Kühlpaket bekommen und wir uns bitte darum kümmern sollen. Sie seien ja schließlich im Homeoffice. Wobei okay: Kühlpakete, die dann einfach irgendwo rumstehen, sind am Ende noch nerviger.

Nicht zu vergessen aber sind die üblichen Homeoffice-Frage-Mails:

„Kannst du mal bitte nachschauen, von welcher Firma wir Reagenz X, Kit Y und Enzym Z haben – und ob noch genug von allem da ist?“

„Könntest du vielleicht einen Mediumwechsel bei meinen Zellen machen? Hab' ich total vergessen, bin so im Schreibwahn. Dann brauche ich für die fünf Minuten nicht extra reinkommen“.

Achtung, Achtung – die TA-Servicezentrale ist eröffnet!

Schön ist es auch, wenn am Freitag ein Homeoffice-Tag eingelegt wird und der Home-Forscher am Montag und Dienstag Urlaub eingereicht hat. Es soll mich der Blitz treffen, wenn ich daraus böse Schlüsse ziehe.

Na ja, zugegeben – ein bisschen Neid spricht da schon aus mir. Aber wie cool wäre es, wenn ich mir einfach einen Pipetten-Heimwerkergürtel um die Hüfte schnalle, ein Tiny-Faltlabor für den Hausgebrauch unter den Arm klemme – und dann ins Homeoffice verschwinde.

Vielleicht in dreißig Jahren. Zu spät zwar für mich – aber die neue, wilde TA-Generation wird dann sicherlich ihren Spaß haben. Toi, Toi, Toi!

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.

» **Maria Fernanda Avila Vazquez** optimierte unter Leitung von **Thole Züchner** an der **Hochschule Albstadt-Sigmaringen** die Spracherkennung von Google Translate für den **Laborjargon**. Ihr Sprachassistent „Rainbow“ ermöglicht es, Laborgeräte zu steuern, wissenschaftliche Berechnungen durchzuführen, Laborprotokolle vorzulesen, Notizen zu machen und mehr (Sci Rep. doi.org/mjnp). Als Open-Source-Projekt steht „Rainbow“ kostenlos bereit: github.com/LabAutoSig/Rainbow_V2.0. Auch kann es durch Integration von Drittanbieter-Software und eigener Skripte an individuelle Bedürfnisse und spezielles Vokabular angepasst werden.

» Das **Assistenzsystem Explainable Artificial Intelligence (XAI)** verbessert nicht nur die Diagnosegenauigkeit von Melanomen, die gerade im Frühstadium schwer von Muttermalen und anderen Hauttumoren zu unterscheiden sind – es **erklärt seine Entscheidungen** auch. Das reduziert das Misstrauen von Hautärzten in für sie nicht nachvollziehbare KI-Diagnosen. Da die europäische Datenschutzgrundverordnung verlangt, dass algorithmusbasierte Entscheidungen interpretierbar sein müssen, ist die Studie von **Titus Brinker** am **Deutschen Krebsforschungszentrum** ein erster Schritt, diese Interpretationslücke zu schließen (Nat Commun. doi.org/mjnv).

» Die Arbeitsgruppe um Erstautorin **Saranya Balachandran** und Letztautor **Malte Spielmann** am **Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein** entwickelte den Algorithmus **STIGMA** (single-cell tissue-specific gene prioritization using machine learning), der auf Basis von Einzelzell-RNA-Seq-Daten vorhersagt, ob Genvarianten mit **seltene angeborenen Erkrankungen** assoziiert sind. Die Vorteile: Aufwendige experimentelle Untersuchungen entfallen. Gewebespezifische Aussagen sind möglich. Mehrere bislang unbekannte Krankheitsgene für angeborene Herzfehler und Fehlbildungen der Hände hat **STIGMA** bereits identifiziert (Am J Hum Genet. doi.org/mjnp). Zellatlanten, die alle Zelltypen des Menschen kartieren, werden **STIGMA** weiter verbessern.

-HM-

Basel

Tod im Schlaf

Die Lehrmeinung besagt: Bakterien, die nicht wachsen, sind vor Bakteriophagen geschützt. Die Arbeitsgruppe um **Alexander Harms** vom **Biozentrum der Universität Basel** fragte sich, ob es nicht doch Phagen gibt, die sich auf Bakterien im Ruhezustand spezialisiert haben. 2018 begannen sie mit ihrer Suche. Kürzlich ist Harms' Doktorand **Enea Maffei** in verrottendem Pflanzenmaterial eines Friedhofs fündig geworden: Der Bakteriophage Paride lysiert auch ruhende Bakterien (Nat Commun. doi.org/gtd625). Wie das 290-Kilobasen-Virus seine Opfer aus dem Tiefschlaf weckt, infiziert und abtötet, ist noch unklar. Doch in der Petrischale löschte Paride mehr als 99 Prozent ru-

hender *Pseudomonas aeruginosa* aus – gramnegativer Bakterien, die beim Menschen tödliche Atemwegserkrankungen verursachen. In Kombination mit dem Reserveantibiotikum Meropenem vernichtete Paride die Bakterienkultur sogar vollständig, obwohl Meropenem allein keine nachweisbare Wirkung zeigte. Im Mausmodell hingegen wirkten weder der Phage noch das Antibiotikum – zumindest nicht einzeln. Zusammen reduzierten sie die bakterielle Infektion mit *P. aeruginosa* jedoch um mehrere Größenordnungen. Dem Thema Phagentherapie verleiht das in Zeiten von Antibiotikaresistenzen natürlich weiter Auftrieb.

-HM-

Frankfurt am Main

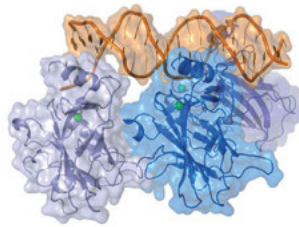
mRNA-Ersatz für mutiertes p53

Bei 96 Prozent aller Patientinnen mit Eierstockkrebs ist das Tumorsuppressor-Gen *p53* mutiert und seine Schutzfunktion aufgehoben. Entartete Zellen vermehren sich und werden weder repariert noch zur Apoptose getrieben. Die Arbeitsgruppe um **Klaus Strebhardt** von der Abteilung für **Molekulare Gynäkologie und Geburtshilfe am Universitäts-**

klinikum Frankfurt verpackte Wildtyp (WT)-*p53*-mRNA in Liposomen und transfizierte mit ihnen zunächst verschiedene Krebszelllinien, später Eierstock-Organoiden von Patientinnen. Das Ergebnis: Die WT-*p53*-mRNA reduzierte dosisabhängig die chromosomale Instabilität der Tumorzellen, hemmte ihre Proliferation und induzierte Apoptose. Auch in verschiedenen Mausmodellen für Eierstockkrebs löste die mRNA die Translation von funktionellem *p53* aus, verminderte das Tumorstadium und hemmte dosisabhängig die Metastasierung (Cancer Commun. doi.org/mjm4). Der Erfolg beruht nicht zuletzt auf den jüngsten Fortschritten mit chemisch modifizierter und damit langlebigerer mRNA als Corona-Impfstoff. Derzeit sucht Strebhardts Team Partner für klinische Studien.

-HM-

Illustr.: T. Spletzkoesser (PDB 1TUP)



Das am häufigsten mutierte Krebsprotein *p53*

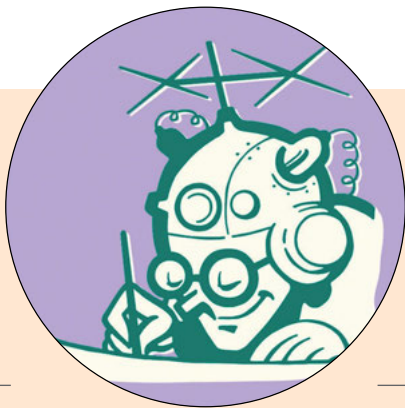
München/Dresden

Verwirrende Tierarten

Das biologische Artkonzept definiert Arten als Gruppen von Individuen, die untereinander fruchtbare Nachkommen erzeugen. Eisbären und Grizzlybären beispielsweise wären demnach keine verschiedenen Spezies, da fruchtbare Hybriden existieren. Ein Forschungsteam der **Zoologischen Staatssammlung München** um **Frank Glaw** und der **Senckenberg Naturhistorischen Sammlungen Dresden** um **Uwe Fritz** untersuchte für zwei Ringelnatter-Arten, in welcher Zone des bayerischen Alpenraums Hybride vorkommen, und zwar anhand ihrer mitochondrialen DNA-Haplotypen, 13 polymorpher Mikrosatelliten-Loci in ihrer Zellkern-DNA und ihres phänotypischen Schup-

penmusters. Das Erstaunliche: Obwohl sich die beiden Arten fruchtbar kreuzen, ist ihre Hybridzone nur vier Kilometer schmal. Warum bleibt eine großflächige Vermischung beider Arten aus? Vermutlich verursacht eine verringerte Lebensfähigkeit der Nachkommen eine starke Negativselektion der Hybriden, die durch Umweltgradienten stabilisiert wird. Fruchtbare Fortpflanzung reicht also nicht aus, um zwei Arten als gleich zu definieren. Artgrenzen können nur anhand einer Kombination von genetischen und morphologischen Unterschieden und ihrer Verbreitungsgebiete mit engen Hybridzonen gezogen werden (*Salamandra*. 60:17–28).

-HM-



Schöne Biologie Wertmüll

„Abfall“. Oder „Müll“. Immer wieder haben Forschende Dinge, die sie während ihrer experimentellen Prozeduren vermeintlich nebenbei erhielten, allzu schnell als solchen deklariert – und entsorgten ihn gleichsam aus Röhrchen und Kopf. Gar nicht selten lagen sie damit falsch.

Paradebeispiel ist, wie der Name schon sagt, die Junk-DNA. Nur weil deren Sequenzen keine Proteine codieren, tat man sie jahrzehntelang abfällig als Genom-Müll ab. Heute weiß man, dass in diesen nicht-codierenden Abschnitten dennoch vielfältige wichtige Funktionen bei Genregulation und Genomorganisation schlummern. Was sich nicht zuletzt dadurch ausdrückt, dass etwa drei Viertel aller bekannten genetischen Abweichungen, die uns krank machen können, in eben solchen „Junk“-Abschnitten liegen.

Oder wie war das mit den kleinen regulatorischen RNAs? Lange hatten die Spezialisten in ihren RNA-Gelen immer wieder „komische Signale“ nahe der Lauffront gesehen. Und immer wieder war deren Diagnose: Unspezifische Abbau-Produkte. Experimenteller Abfall also, der durch die Prozedur entsteht und demnach keinerlei biologische Funktion hat. Schließlich ist RNA ja auch deutlich instabiler als DNA, und RNasen lauern praktisch überall. Folglich dachten sie nicht weiter darüber nach ... Wer weiß, wie viele von ihnen sich letztlich mit der Hand kräftig vor die Stirn klatschten, als Ende der Neunzigerjahre klar wurde, dass so gut wie alle Zellen ganz gezielt solche kleinen RNAs produzieren – als Regulatormoleküle, um damit die Expression ihrer Gene feinzusteuern?

Ähnlich dürfte es seit einiger Zeit denjenigen Kolleginnen und Kollegen gehen, die lange Zeit extrazelluläre Vesikel als unbedeutenden Zellabfall abqualifiziert haben. Auch diese galten lange Zeit als „Schreddermüll“, den man zwangsläufig als Kollateralschaden bei der nicht immer schonenden Präparation von Zellen aus Geweben erhält. In vielen Fällen war das wohl auch so, allerdings dämmerte seit den Achtzigerjahren Teilen der Community, dass Zellen die

kleinen Membrankügelchen auch gezielt zu bestimmten Zwecken in den extrazellulären Raum abschnüren – und nannte sie Exosomen. Bekannt sind inzwischen deren Rollen beim gezielten Transport von Biomolekülen zwischen Zellen sowie bei der Immunabwehr oder der Hautpigmentierung. Doch dies ist womöglich erst der Anfang der Geschichte, denn so richtig Fahrt aufgenommen hat die Exosom-Forschung erst vor knapp zwanzig Jahren (*BMC Biol.*, doi.org/gh2cck).

Bleiben wir bei den extrazellulären Vesikeln. Denn selbst wenn sie nicht derart systematisch als Exosomen von Zelloberflächen abgeschnürt werden, müssen sie nicht gleich reiner Abfall ohne jeglichen biologischen Einfluss sein. Im Gegenteil, wie beispielsweise eine Gruppe um Susanne Erdmann vom Bremer Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie gerade in *ISME Communications* (Vol. 3: 112) beschreibt: Nach deren Daten fungieren extrazelluläre Vesikel offenbar als Hauptvehikel für den horizontalen Gentransfer zwischen Meeresorganismen.

Mittels Datensätzen aus Mikrobiom-Untersuchungen von Nordsee-Proben fanden Erstautor Dominik Lücking *et al.*, dass ein Großteil bakterieller DNA eben nicht „klassisch“ nach Infektion über Viren oder Virus-ähnliche Partikel von einem Organismus in andere transferiert wurde, sondern vielmehr über ins Meerwasser abgeschnürte extrazelluläre Vesikel (EV). Ihr generelles Fazit daher: „Wir haben neuartige und weit verbreitete EV-Produzenten identifiziert sowie quantitative Belege dafür gefunden, dass der EV-vermittelte Gentransfer eine bedeutende Rolle beim horizontalen Gentransfer (HGT) in den Weltmeeren spielt.“

Womit erneut ein Beispiel dafür geliefert wäre, dass man in der experimentellen Bioforschung die Begriffe „Abfall“ oder „Müll“ nicht zu schnell und nur mit Vorsicht verwenden sollte. Genauso wie es sich durchaus lohnen kann, bereits deklarierten und entsorgten Abfall nochmals zu durchwühlen. Er könnte sich als „Wertmüll“ entpuppen.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 31. Jahrgang | Heft 3/2024

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 Dirnagl, 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

Wundversorgung im Reich der Ameisen

WÜRZBURG: Afrikanische Matabele-Ameisen pflegen verletzte Artgenossen nicht nur gesund, sondern stellen dazu notwendige Antibiotika auch selbst in ihren Nestern her. Was lässt sich von ihnen lernen?

Foto: AG Frank

Matabele-Ameisen (*Megaponera analis*) ernähren sich einseitig. Ausschließlich Termiten stehen auf dem Speiseplan der südlich der Sahara in Völkern mit rund 1.000 Tieren lebenden Stechameisen. Gehen die Insekten auf Nahrungssuche, schwärmen zunächst einzelne Späher-Ameisen aus und erkunden die Umgebung. Finden sie einen der hügelartigen Termitenbauten, rekrutieren sie den Großteil ihrer Nestmitbewohner zu einem Raubzug: Kolonnen von bis zu 600 Ameisenkriegerern marschieren dann zum Termitenstaat, um ihn zu überwältigen und getötete Termiten zurück ins Nest zu schleppen.

Leicht machen es die Beutetiere ihren Angreifern natürlich nicht. Zwar sind Letztere mit einer Länge von 1,8 Zentimetern körperlich überlegen. Dafür verteidigen die kleinen, aber starken Termitensoldaten ihr Nest auf Leben und Tod. Üblicherweise erleidet ein Prozent der Ameisen bei einem Raubzug starke Verletzungen. Ein Fünftel dieser Verletzungen betrifft Gliedmaßen. Denn in ihnen beißen sich die Termitensoldaten mit ihren sklerotisierten Köpfen und Beißwerkzeugen bevorzugt fest (*Ann Rev Entomol.* doi.org/bp2dk3), wodurch die Ameisen häufig schon direkt im Kampfgeschehen Beine verlieren.

Verletzte Ameisen sondern dann einen Pheromoncocktail aus Dimethylid- und -trisulfid aus ihren Mandibeldrüsen ab und signalisieren ihren Kameraden damit ihre Notlage (*Science.* doi.org/gfwhbt). Ist der Raubzug abgeschlossen, winkeln verletzte Tiere ihre gesunden Beine an und lassen sich von Sanitäter-Ameisen zurück ins eigene Nest transportieren. Sind sie hingegen zu schwer verletzt, wehren sie sich gegen die Versorgung und ersparen ihrem Volk einen unnötigen Pflegeaufwand.

Der Vorteil des Rücktransports: Dank einer wirksamen medizinischen Versorgung im Nest sinkt die Mortalität verwundeter *M. analis* um 90 Prozent (*Nat Commun.* doi.org/mhp2). Selbst bei schweren Verletzungen wie etwa dem Verlust von ein bis zwei Gliedmaßen können die Hexapoden lernen, genauso schnell wie ihre unversehrten Artgenossen zu laufen, und bleiben so produktive Mitglieder der Kolonie. Tatsächlich weisen ein Fünftel der für Raubzüge rekrutierten Ameisen ein oder zwei fehlende Beine auf (*Science.* doi.org/gfwhbt). Was sind das für außerordentliche Insekten, die eine derart funktionierende Krankenversorgung organisieren?

Auf der Krankenstation

Dieser Frage geht Erik Frank seit fast zehn Jahren an der Universität Würzburg nach. Während eines Aufenthaltes in der Comoé National Park Research Station der Elfenbeinküste

beobachtete er als Doktorand zufällig das Wundversorgungsverhalten der Matabele-Ameisen und war sofort fasziniert. Als Postdoktorand kehrte er von 2018 bis 2021 zurück und stand dem mit einer Fläche von 11.500 Quadratkilometern größten Biosphärenreservat Westafrikas als Geschäftsführender Direktor vor. Seit 2022 leitet er am Lehrstuhl für Tierökologie und Tropenbiologie der Universität Würzburg eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe und ist ganz auf staatenbildende Insekten spezialisiert: „Unser Ziel ist es, die Evolution von sozialer Wundbehandlung im Tierreich besser zu verstehen“, fasst er seine Forschung zusammen.

Erst brachten Erik Frank (rechts im Bild) und seine Kollegen Matabele-Kolonien in künstlichen Nestern im Labor der Feldstation unter. Dann setzten sie Termiten in einer Fütterungsarena aus, um das Raubzugverhalten der Ameisen auszulösen.

Foto: AG Frank



Dazu gruben Erik Frank und seine Arbeitsgruppe elf Ameisenkolonien – also jeweils etwa 1.000 Individuen – aus und brachten sie in künstlichen Nestern im Labor der Feldstation unter. Die Bodenoberfläche bedeckten sie mit Erde aus der Umgebung der Originalnester und fütterten die Kolonien mit Termiten der Art *Macrotermes bellicosus*, die sie in einer Fütterungsarena verteilten. Auch ließen sie die Laborfenster offen, um eine natürliche Luftfeuchtigkeit, Temperatur und Tag-Nacht-Zyklus zu gewährleisten.

Die eigentlichen Experimente konnten beginnen: Um Kampfverwundungen von *M. analis* experimentell nachzustellen, verletzte Franks Team gesunde Ameisen gezielt durch einen sterilen Schnitt im Femur eines Hinterbeins. Dann infizierten sie die Wunden mit Bodenmaterial aus der Umgebung des Ameisennests oder behandelten sie mit steriler Kochsalzlösung. Tiere einer weiteren Kontrollgruppe separierten sie von ihrem Sozialgefüge und schlossen sie so von dessen medizinischer Versorgung aus.

Anschließend filmten die Tierökologen, was im Nest der Ameisenkolonie über die nächsten 24 Stunden passierte: Sanitäter-Ameisen wurden zu ärztlichem Fachpersonal. Erst säuberten sie die Wunden ihrer Artgenossen durch Lecken. Dann sammelten sie mit ihren Vorderbeinen Sekret aus ihrer Metapleuraldrüse, vermischten es mit ihrem Speichel und brachten das Gemisch prophylaktisch auf alle Wunden auf. Erik Frank erklärt begeistert: „Die Metapleuraldrüse ist eine Sonderbildung der Formicidae. Sie enthält Dutzende antimikrobielle Substanzen, mit denen die Stechameisen Infektionen aktiv bekämpfen.“ Tatsächlich fanden die Würzburger 41 Proteine im Sekret der Metapleuraldrüse: 15 Polypeptide unter ihnen ähneln Toxinen. Für acht weitere Proteine fanden die Forscher orthologe Proteine, die entweder für ihre antimikrobielle Aktivität bekannt sind wie zum Beispiel Lysozym oder zur Melanisierung bei der Wundheilung von Insekten beitragen. Eine Gaschromatographie-Analyse ergab 112 weitere organische Substanzen – teilweise erneut mit bekannten antimikrobiellen Eigenschaften. Eine derartig umfassende Nutzung von Antibiotika zur Behandlung offener Wunden war bisher für soziale Insekten unbekannt.

Infektionsdiagnostik

Und damit nicht genug: Die Ameisen gaben sich nicht mit einer prophylaktischen Anwendung des antimikrobiellen Sekrets ihrer Metapleuraldrüsen zufrieden. Auf späteren Visiten verteilten die Pflegekräfte ihr Sekret nicht mehr auf alle Wunden, sondern nur noch auf diejenigen, die sich entzündet hatten. Matabele-Ameisen können infizierte Artgenossen also von nicht-infizierten Nestmitgliedern unterscheiden. Wie? Die Biologen fanden heraus, dass die Hexapoden kutikuläre Kohlenwasserstoffe (CHC) zur Kommunikation untereinander nutzen. Bereits zwei Stunden nach einer Infektion unterschied sich das CHC-Profil eines infizierten Patienten von dem Profil eines nicht-infizierten Patienten, und zwar hauptsächlich in der relativen Häufigkeit bestimmter Alkadiene. Da derartige Veränderungen in CHC-Profilen im Allgemeinen durch unterschiedlich exprimierte Gene in den Fettkörpern von Insekten reguliert werden, analysierten die Würzburger deren Transkriptom. „Insgesamt veränderte eine Infektion die Expression von Hunderten von Genen“, erklärt Erik Frank. Unter ihnen konnten die Biologen bisher 24 Immunogene und zwanzig Gene des CHC-synthetisierenden Lipidmetabolismus identifizieren.

Doch vor welchen Mikroorganismen müssen sich Matabele-Ameisen überhaupt derart intensiv schützen? Zwei Stunden nach künstlicher Verletzung ihrer Hinterbeine wiesen Ameisen, die Bodenmaterial ausgesetzt waren, bereits eine zehnmals höhere



FERNSTUDIUM MIT SPRINGER CAMPUS

Biologie | Chemie | Biotechnologie

Fernstudium Biologie

Für labortechnische Fachkräfte in biomolekularen Berufen

Start mehrmals 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 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

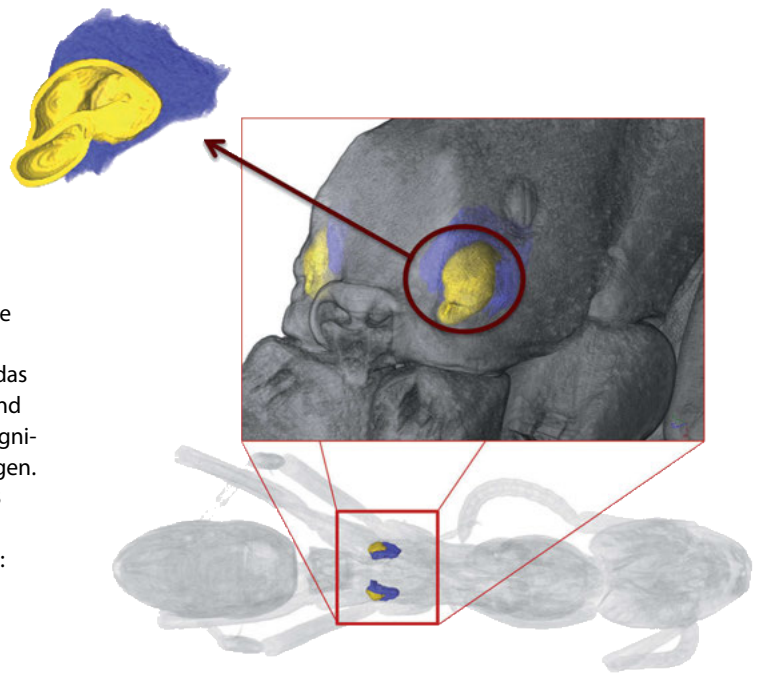
bakterielle Belastung in ihrem Thorax auf als verletzte Individuen, die mit steriler Kochsalzlösung behandelt worden waren. Nach elf Stunden waren infizierte Ameisen sogar mit 100-mal mehr Bakterien belastet als ihre sterilen Artgenossen. Indem die Würzburger Tropenbiologen Bodenmedium auf Agarplatten kultivierten, konnten sie drei potenzielle Krankheitserreger isolieren: das endosymbiotische Bakterium *Burkholderia* sp. und seinen Pilzwirt *Rhizopus microsporus* sowie das Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*. Während *Burkholderia* sp. und *R. microsporus* die Überlebensrate verwundeter Ameisen nicht signifikant verringerten, erwies sich *P. aeruginosa* als das letale Pathogen. Binnen 36 Stunden erhöhte es die Mortalität von *M. analis* auf 93 Prozent.

Somit stand nur noch die Antwort auf eine einzige Frage aus: Hemmt das Sekret der Metapleuraldrüse von Matabele-Ameisen das Wachstum von *P. aeruginosa*? Franks Arbeitsgruppe ließ die grünblauen Eiterbakterien in LB-Medium wachsen und quantifizierte ihre Wachstumskurven – in An- und Abwesenheit des Überstands homogener Metapleuraldrüsen. Und tatsächlich: Waren Drüsensekrete vorhanden, wuchs *P. aeruginosa* um 25 Prozent schlechter.

Antibiotika 2.0

Auch von anderen sozial lebenden Insekten sind antimikrobiell und fungizid wirksame Substanzen bekannt. Beispielsweise sterilisieren Wegameisen ihre Nester, indem sie pilzinfilzierte Brut mit antimikrobiellen Sekreten vergiften (*Elife*. doi.org/gcscsk). Ebenso schützen sich Bienen- und Wespenstaaten durch gezieltes kollektives Vorgehen vor Parasiten, indem sie antimikrobielle Peptide wie Royalisin an ihre Brut verfüttern und Brutzellen mit antimikrobiellen Sekreten imprägnieren (*Curr Biol*. doi.org/btgpkw).

Doch bei *M. analis* geht der Einsatz von Antibiotika weit darüber hinaus. Matabele-Ameisen wenden ihr Sekret sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch an und stellen so sicher, dass stets ausreichend Individuen zur Nahrungsakquise zur Verfügung stehen und ihre Population fortbesteht. „Ihre Antibiotika stammen somit aus einem Kontext, der unserem eigenen sehr ähnlich ist“, erklärt



Die Metapleuraldrüse sitzt an den Seiten des dritten Thoraxsegments direkt vor dem Petiolus, also dem Stielchenglied als der beweglichen Verbindung zwischen Brustabschnitt und Hinterleib einer Ameise.

Computertomographie (CT)-Scan: AG Frank

Erik Frank. „Unsere Antibiotika stammen meist aus Pilzen oder anderen Mikroorganismen, die diese zum Beispiel zur Kommunikation produzieren, aber nicht zum Abtöten von Pathogenen. Ameisen dagegen heilen mit ihnen verletzte Artgenossen – genau wie wir es tun.“ Könnten Bestandteile des Sekrets der Matabele-Ameisen vielleicht der Infektionsprophylaxe im Menschen dienen?

Mittlerweile hat Erik Frank sein Augenmerk auch auf weitere Ameisenarten wie etwa *Eciton* spp. in Costa Rica gerichtet. Diese Wanderameisen behandeln ihre Verletzten sogar direkt am Ort der Verwundung. Zusammen mit seinem Doktoranden Juan José Lagos Oviedo interessiert ihn insbesondere die Frage, ob die Tiere zur Akutversorgung andere Substanzen produzieren als *M. analis*.

Nadine Scherenschlich

Eine Sanitäter-Ameise (links) untersucht eine verletzte *Megaponera analis* (Mitte), in deren Bein sich eine Termiten (rechts) verbissen hat. Foto: AG Frank



Haben Sie schon gesehen? Wir haben neue **Dossiers**

www.laborjournal.de/rubric/dossier/dossier.php

LABORJOURNAL LABORJOURNAL Blog

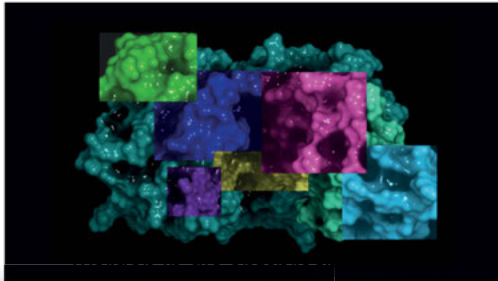
Start Wissen Methoden & mehr Stellen Meinung Termine Spaß Archiv Service Mediadaten

Specials
Hintergrund
Dossiers
Rankings
Stichwort des Monats
Wirkstoff des Monats
Journalclub
Karriere
Biobiz
Online Artikel

Dossiers

Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch

Dossier - Proteomik



Die Analyse des Proteoms war schon immer etwas für besonders hartgesottene Forscherinnen und Forscher. Würden Transkriptions- und Translationsmaschinerie die etwa 20.000 Gene des Menschen in ebenso viele Proteine übersetzen, wäre die Sache ziemlich überschaubar und man könnte viele Proteine mit Gelelektrophorese, Western Blot, Flüssichromatographie und anderen traditionellen Techniken identifizieren. So einfach macht es die Natur den Forschenden aber nicht. Mit verschiedenen Kniffen schafft sie es, aus den 20.000 Genen eine weitaus größere Zahl an Proteinen herauszukitzeln...

Dossier - Protein- und Enzymdesign



Auf dem Weg zum maßgeschneiderten Protein: Ein Ausgangspunkt für das Proteindesign ist die gerichtete Evolution: Proteine, die eine schwache Aktivität für eine gewünschte Funktion zeigen, werden in vielen kleinen sich wiederholenden Trippelschritten aus Mutagenese und Selektionsdruck optimiert. Überschaubar wird der Aufwand erst mit neuen Techniken der künstlichen Intelligenz, etwa dem auf neuronalen Netzen basierenden Deep Learning. Hier ein Überblick:



Aufbruchstimmung in der Proteinarchitektur

An künstlichen Proteinen mit neuen Eigenschaften versucht sich die Biowissenschaft schon seit vier Jahrzehnten. Mit gerichteter Evolution und rationalen Techniken ist...



Computer-assistierte Proteindesign

Eine Proteinsequenz zu entw... eine funktionale 3D-Konform... als inverses Proteinfaltungs-... und. Diese Lernprozesse...



Fluoreszenzaktivierung

bestimmt man die Gesamtproteinmenge... muntlets mit einer Ponceau-S-Färbung... die Fluoreszenz des Farbstoffs lässt sich...



Biochromatographie

Die Chromatographie ist eine Standardmethode in den Biowissenschaften. Tüftler entwickeln sie jedoch beständig weiter oder passen...



Transkriptom-Analyse




Genom- und RNA-Editing

Basen Editoren sind die neueste Evolution des CRISPR-Cas basierten Genom- und RNA-Editings. Im Gegensatz zu klassischen CRISPR-Systemen ... mehr




Tierversuche

Dossier - Wissenschaftsprekariat




Unter dem Hashtag #IchBinHanna* erreichte die Unzufriedenheit des befristet beschäftigten Forschungsnachwuchses ihren Höhepunkt. Dennoch scheitern weiterhin alle Reformversuche des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes (WissZeitVG). Und immer noch ist keine Besserung in Sicht. Rückblick und Analyse hier in unserem Dossier.




Was Entscheidungsträger:innen von Promovierenden ...

... und Promovierten lernen können. Eine Anregung, denjenigen zuzuhören, die die Reform des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes (WissZeitVG) wirklich haben für den Erfolg...




Gestresst, überarbeitet, verunsichert

Ein Postdoc hat's schwer. Das ergab eine Umfrage unter Forschern an Max-Planck-Instituten. Auch das BMBF hat keine besseren Ideen...




Reformvorschlag gescheitert

Eine Reform des Wissenschaftszeitvertragsgesetzes sollte die Befristungsmöglichkeiten nach der Promotion auf drei Jahre begrenzen. ... mehr



Grüne Gentechnik



Replikationskrise

Störrische Klima-Mikroben

MARBURG: Mikroorganismen wandeln fast die Hälfte aller Treibhausgase um und fixieren mehr als ein Drittel des Kohlendioxids der Atmosphäre. Beim Thema Klimaschutz scheinen sie jedoch vergessen zu werden. Nicht aber von einer Marburger Forschungsgruppe: Mit ihrem THETA-Zyklus entwickelten sie einen synthetischen Kohlenstoffkreislauf, der nicht nur im Reagenzglas funktioniert, sondern aus *E.-coli*-Bakterien fleißige CO₂-Fixierer macht.

„Warum hat die Natur das eine oder andere nicht erfunden? Ist sie nach drei Milliarden Jahren überhaupt noch fähig, komplett neue Sprünge zu machen?“ Mit diesen Fragen beschäftigt sich Tobias Erb, Direktor des Max-Planck-Instituts für terrestrische Mikrobiologie in Marburg. Gemeinsam mit seiner Arbeitsgruppe entwickelt er seit Jahren alternative Stoffwechselwege. Sein gegenwärtiges Ziel: Der Atmosphäre effektiv CO₂ entziehen. Was im Reagenzglas mit der Konstruktion synthetischer Stoffwechselwege begann, hat sein Team nun auf die zelluläre Ebene erweitert (*Nat Catal.* doi.org/gtbscc).

Zur Entwicklung ihres synthetischen Kohlenstoffkreislaufs schaute Luo zunächst, wie Kohlendioxid in der Natur fixiert wird, welche Enzyme dort am effizientesten arbeiten und welche Endprodukte erzeugt werden können. Als schnellste Enzyme identifizierte sie Phosphoenolpyruvat-Carboxylase (Ppc) und Crotonyl-CoA-Carboxylase/Reduktase (Ccr), die unter Sättigungsbedingungen mehr als 35 Mikromol Kohlendioxid pro Minute und Milligramm Protein umsetzen. Damit übertreffen sie das bei der oxygenen Photosynthese in Pflanzen und Bakterien für die CO₂-Fixierung üblicherweise verantwortliche Enzym

Ethylmalonyl-CoA/Acetyl-CoA (THETA)-Zyklus, dessen drei Teilmodule 17 Enzyme aus neun unterschiedlichen Organismen enthalten und zwei Moleküle CO₂ in ein Molekül Acetyl-CoA umwandeln: Im ersten Modul überträgt Ppc als Schlüsselenzym Kohlendioxid auf Pyruvat. Dabei entsteht Succinat, das von einer zweiten Enzymkaskade zu Crotonyl-CoA reduziert wird. Der Kreislauf schließt sich mit dem dritten Modul, bei dem Ccr ein weiteres Kohlendioxid-Molekül auf Crotonyl-CoA überträgt, woraus schlussendlich Acetyl-CoA entsteht und Pyruvat regeneriert wird.

Um zu überprüfen, ob ihr synthetischer Kohlenstoffkreislauf tatsächlich funktioniert, baute die Arbeitsgruppe ihn *in vitro* mit gereinigten Enzymen und Substraten nach. Dafür schauten sich die Marburger alle Reaktionen im Reagenzglas an und optimierten solange die Verhältnisse aller 34 Komponenten, bis der Zyklus effizient CO₂ fixierte. Als besonders hilfreich für diese Optimierung erwies sich ein von Erbs Arbeitsgruppe 2022 veröffentlichter maschineller Lernalgorithmus: „Machine-learning guided Experimental Trials for Improvement of Systems“, kurz METIS (*Nat Commun.* doi.org/ggqms5). METIS ist ein sequenzieller Arbeitsablauf, der Reaktionsparameter iterativ auf Basis experimenteller Daten zu Enzymreaktionen optimiert. Das ermöglichte es den Marburgern, „viele verschiedene Varianten des Zyklus außerhalb der Zelle zu testen“, erläutert Erb, „und sehr schnell den Lösungsraum zu explorieren“. Mithilfe von METIS passten die Mikrobiologen alle Enzym-, Substrat- und Pufferkonzentrationen an und konnten die Ausbeute an Acetyl-CoA in nur wenigen Durchläufen um einen Faktor über 100 steigern.



Den THETA-Zyklus anhand gereinigter Enzyme *in vitro* aufzubauen, war nur der erste Schritt.

Foto: V. Geisel/MPI Marburg

Dafür programmierten die Marburger Mikrobiologen *Escherichia coli*-Bakterien mithilfe einer gezielten Expression von Enzymen so um, dass die Einzeller CO₂ über einen neuen Stoffwechselweg – zumindest teilweise – umwandeln. „Als Biologe will ich verstehen, wie Dinge funktionieren, und untersuchen, wie die Natur das macht. Und als Chemiker ist es mein Interesse, etwas Neues zu bauen; ich glaube, die beiden Herzen schlagen in meiner Brust“, erklärt Erb. Auch seine Postdoktorandin Shanshan Luo begeistert sich für das Potenzial, das hinter der Konstruktion von neuen Stoffwechselwegen steckt. Mit ihrer Erfahrung im Metabolic Engineering beflügelte sie Erbs Vision, einen künstlichen Stoffwechselweg zu entwickeln und dann in lebende Zellen einzupflanzen.

RuBisCO um ein Zehnfaches. Die Hauptenzyme des neuen Stoffwechselwegs waren also gefunden. Als Endprodukt wählte Erbs Arbeitsgruppe Acetyl-CoA aus, das zentrale Zwischenprodukt im Zellstoffwechsel von Kohlenhydraten, Lipiden und Aminosäuren.

Besser als die Natur

Doch damit ging die Denkarbeit, bei der Erbs Chemikerherz aufblühte, erst richtig los: Um atmosphärisches CO₂ in komplexe Kohlenstoffverbindungen umzuwandeln, galt es, alle benötigten Reaktionsschritte mit entsprechenden Enzymen zu bewerkstelligen. Über Monate entwickelten die Mikrobiologen ihren ersten Stoffwechsel-Prototyp, den reductive Tricarboxylic acid branch/4-Hydroxybutyryl-CoA/

Vom Reagenzglas in die Zelle

Der aktuelle THETA-Zyklus 3.9.9 produziert 1,15 Millimol Acetyl-CoA aus 200 Mikromol Pyruvat. „Ich glaube, einen solchen Einsatz von Lernalgorithmen zur Unterstützung von Experimenten werden wir in Zukunft immer häufiger sehen“, sagt Erb, auch wenn künstliche Intelligenz logisches Denken und menschliches Design in seiner Forschung nicht ersetzt. Vielmehr helfe sie, Fehler auszubessern und die Enzymkonzentrationen von Reaktionswegen zu optimieren.

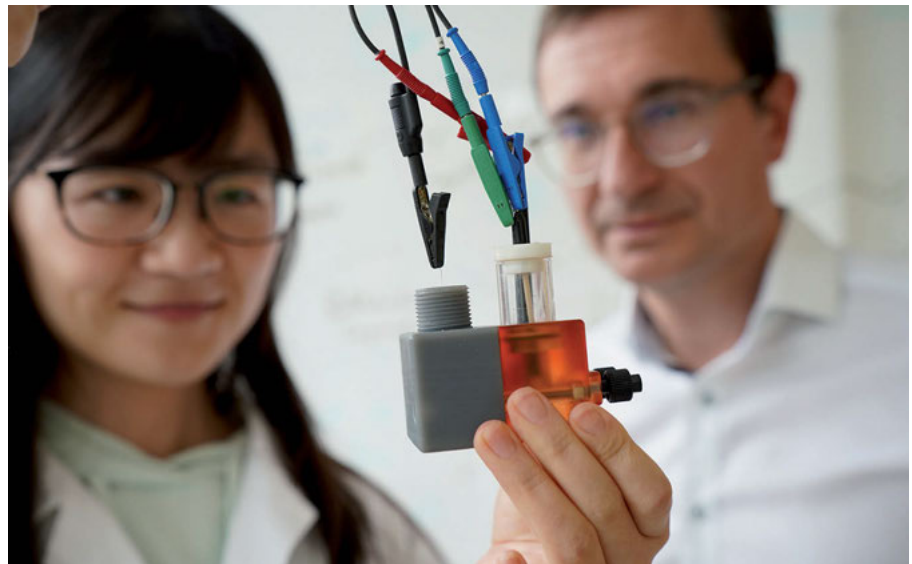
Im Gegensatz zu früher designten Stoffwechselwegen entwarf Erbs Arbeitsgruppe

den THETA-Zyklus aber nicht nur für einen *In-vitro*-Machbarkeitsnachweis, sondern mit dem Ziel, ihn in lebende Zellen einzubauen. Als Nächstes exprimierten die Mikrobiologen um Postdoktorandin Luo deshalb jedes der drei Stoffwechselmodule einzeln in speziellen *E.-coli*-Stämmen, deren Metabolismus auf die heterologe Enzymexpression angewiesen war.

Um zum Beispiel die Effizienz des ersten Teilmoduls zu überprüfen, das aus CO₂ und Pyruvat Succinat synthetisiert, verwendeten sie einen Succinat-auxotrophen Stamm. Auf den ersten Blick klingt das nach Standardexperimenten aus der Grundlagenkiste eines Mikrobiologielabors. Doch das „ledigliche“ Expressieren von Plasmiden in *E. coli* erwies sich als nicht so einfach. „Zellen sind manchmal störrisch“, kommentiert Erb die Bemühungen, *E. coli* zum CO₂-Fixierer zu machen.

„Die eigentliche Schwierigkeit bestand darin, die Zellen auszutricksen: Wir mussten unsere *E.-coli*-Stämme dazu bringen, dass sie alle Module stabil laufen ließen und keine Umgehungs-lösungen fanden.“ Denn *E.-coli*-Bakterien sind zwar dankbare Experimentiertierchen, unterliegen aber dennoch einem natürlichen Selektionsdruck. Müssen sie zusätzliche Enzyme exprimieren, wachsen sie nicht nur langsamer, sondern weichen auch gern auf andere Stoffwechselwege aus. Also entwickelte das Team eine Vielfalt an Selektionsstämmen, testete Enzyme aus unterschiedlichen Mikroorganismen, entwarf und verwarf Expressionsplasmide, kontrollierte jeden Stoffwechselschritt und verifizierte immer wieder die tatsächliche Umsetzung von Substraten und die Fixierung von CO₂.

Warum *E. coli* letztendlich alle Module erfolgreich umsetzte, ist Erbs Arbeitsgruppe bislang unklar. „In der biologischen Welt sind die Teile nur so perfekt, wie sie sein müssen“, zieht Erb Resümee. „Sie machen Fehler, um evolvieren zu können. Man kann kein perfektes lebendes System bauen, denn es muss Fehler machen, um zu lernen, und das ist ein



Neben dem THETA-Zyklus kooperieren Tobias Erb und seine Postdoktorandin Shanshan Luo auch in einem weiteren Projekt erfolgreich: In einer elektrochemischen Reaktionskammer erzeugen sie ATP mithilfe von Strom (Joule. doi.org/mj4t).

Foto: V. Geisel/MPI Marburg

wichtiges Konstruktionsprinzip“, erklärt er. Sich und sein Team sieht Erb als Zellingenieure, die zwar jedes Element so gut wie möglich konstruieren, ihren Zellen aber gleichzeitig auch den Raum geben, um zu evolvieren und sich damit an der Umsetzung neuer Kreislaufmodule indirekt zu beteiligen. Bisher hat das so gut geklappt, dass drei verschiedene *E.-coli*-Stämme jeweils ein Modul umsetzen. Jetzt müssen die Marburger Mikrobiologen „nur noch“ alle drei Module in einem einzigen Stamm vereinen. Erb ist sich sicher, dass das nur eine Frage der Zeit ist.

Doppelter Jackpot?

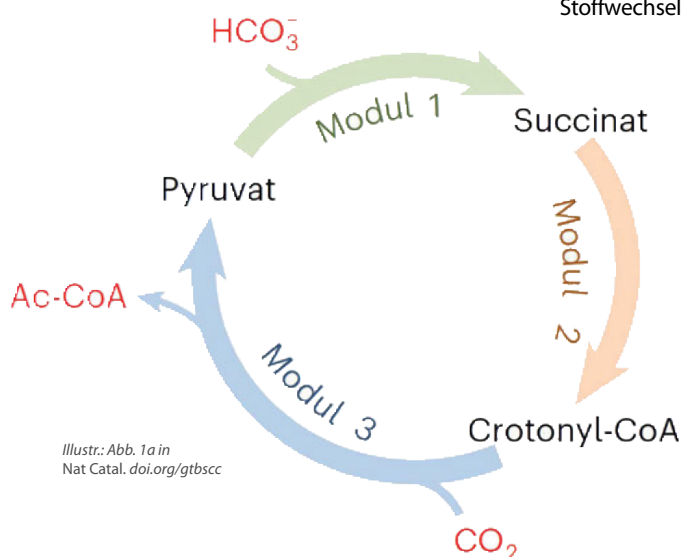
Was ist das Potenzial eines *E.-coli*-Stammes, der Kohlendioxid verstoffwechselt und in neue Bausteine umwandelt? „Zum einen wollen wir wissen, wie plastisch moderne Zellen sind, und ob sie eine komplett neue ‚metabolische Software‘ akzeptieren. Das ist eine ungeklärte Frage“, sagt Erb. Zum anderen will die Arbeitsgruppe neben dem für viele Stoffwechselwege zentralen Acetyl-CoA auch

Moleküle wie etwa Malonyl-CoA produzieren, also den Ausgangsstoff für Polyketide, Fettsäuren und daraus gewonnene Brennstoffe. Denn natürlich spielt für Erb auch die industrielle Anwendbarkeit eine Rolle. Ein doppelter Jackpot wäre für ihn ein Stoffwechselweg, der atmosphärisches CO₂ fixiert und gleichzeitig Ausgangsmoleküle etwa für Antibiotika produziert. Doch der Weg dorthin ist ungewiss.

Bisher ist es Erbs Team mit dem THETA-Zyklus zum ersten Mal gelungen, einen komplexen synthetischen CO₂-fixierenden Stoffwechselweg in *E. coli* einzubringen. Offensichtlich können menschliche Zellingenieure von der Natur entwickelte Stoffwechselwege zur CO₂-Fixierung also durchaus verbessern. „Wenn *E. coli* das lernen kann, können es komplexere Organismen eventuell auch“, ergänzt Erb. Schon jetzt arbeitet sein Team mit Cyanobakterien, die zwar weniger leicht als *E. coli* zu manipulieren sind, dafür aber von Natur aus schon Kohlendioxid umsetzen.

Mit seinen Bestrebungen, Mikroorganismen zum Klimaschutz einzusetzen, ist Erb unterdessen nicht allein. Im Rahmen der interdisziplinären Initiative „Microbes for Climate (M4C)“ des Marburger Exzellenzclusters beleuchtet ein großes Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern die Rolle von Mikroorganismen beim Klimawandel und erarbeitet eine mikrobenzentrierte Sichtweise auf die evolutionäre Vergangenheit, die Gegenwart und die mögliche Zukunft des Kohlenstoffkreislaufs. Erbs Arbeitsgruppe trägt mit ihren synthetischen Kreisläufen ihren Teil dazu bei. „Ich weiß nicht, ob unser THETA-Zyklus in *E. coli* die endgültige Lösung ist“, kommentiert er. „Es kann sein, dass das endgültige Design völlig anders aussieht. Aber ich glaube, wir lernen schrittweise.“

Sophie L. Winter



Die drei Module des THETA-Zyklus nutzen 17 Enzyme. Insgesamt verbrauchen sie 1 CO₂, 1 HCO₃⁻, 4 ATP, 3 NADPH, 2 NADH und 1 CoA, um 1 Acetyl-CoA und 1 FADH₂ aufzubauen. Die Gibbsche Energie der Gesamtreaktion schätzt Erbs Arbeitsgruppe auf -261 kJ/mol.

Illustr.: Abb. 1a in Nat Catal. doi.org/gtbscc

Pulsierende Mini-Herzen

WIEN: Herzorganoide, sogenannte Kardioide, ermöglichen es, Herzfehler *in vitro* zu erforschen und Wirkstoffkandidaten zu prüfen. Wie sehr ähneln die Mini-Organen bereits echten menschlichen Herzen?

Das erste Organ, das während der Embryonalentwicklung des Menschen seine Funktion aufnimmt, ist das Herz. Bereits 22 bis 23 Tage nach der Befruchtung beginnt es zu schlagen. Am Tag 60 sind seine wichtigsten Funktionsstrukturen ausgebildet und müssen von da an nur noch wachsen und reifen.

Eine derart kurze Kardiogenese deutet auf einen einfachen Vorgang hin. Die Realität ist jedoch eine andere: Die Entstehung eines kontrahierenden Herzens ist hochkomplex und erfordert ein perfektes Timing. Fehler enden oft fatal und der Embryo stirbt. Schließlich sind das Herz und der Blutkreislauf essenziell für die Entwicklung des gesamten Organismus. Im Vergleich dazu verlaufen Anomalien bei anderen Organentwicklungen seltener tödlich.

Daten aus Tierstudien zufolge kommt es häufig zu letalen Herzdefekten. Im Menschen bleiben sie meist unbemerkt, da sie in einem frühen Stadium der Embryogenese auftreten. Sind Fehler hingegen weniger schwerwiegend, entwickelt sich der Embryo weiter und kommt mit einem Herzfehler als der häufigsten Art kongenitaler Missbildungen zur Welt. Welche Abweichungen in der Kardiogenese haben welche Konsequenzen? Diese Frage möchte Sasha Mendjan mit seiner Forschungsgruppe am Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der Österreichischen

Akademie der Wissenschaften in Wien beantworten. Dazu untersucht er, welche Schritte und Signale notwendig sind, damit ein gesundes Herz entsteht, und was diesen Prozess beeinträchtigt.

Tiermodelle sind hierfür nicht immer geeignet. Zwar sind die Entwicklung und der Aufbau des Herzens anderer Säugetiere dem menschlichen Herzen ähnlich. Dennoch unterscheiden sie sich zum Beispiel in ihrer Genexpression derart maßgeblich, dass die Auswirkungen vieler humaner Gendefekte auf die Organogenese im Tiermodell nicht untersucht werden können. Auch ist die Physiologie oft unterschiedlich: So pulsiert beispielsweise das Herz einer Maus mit 600 Schlägen pro Minute mehr als siebenmal so schnell wie das menschliche Herz. Forschungsergebnisse macht das nur begrenzt übertragbar.

Aus 2D mach 3D

Eine Alternative stellen *In-vitro*-Modelle mit Kardiomyozyten (CM) dar, die aus humanen Stammzellen generiert werden. Hier gibt es sowohl 2D- als auch 3D-Varianten: CM-Monolayer, CM-Mikrogewebe, das aus 2D-Zellkulturen aufgebaut wird, und synthetisches Herzgewebe, bei dem CMs auf ein Gerüstmaterial wie etwa Hydrogel aufgebracht

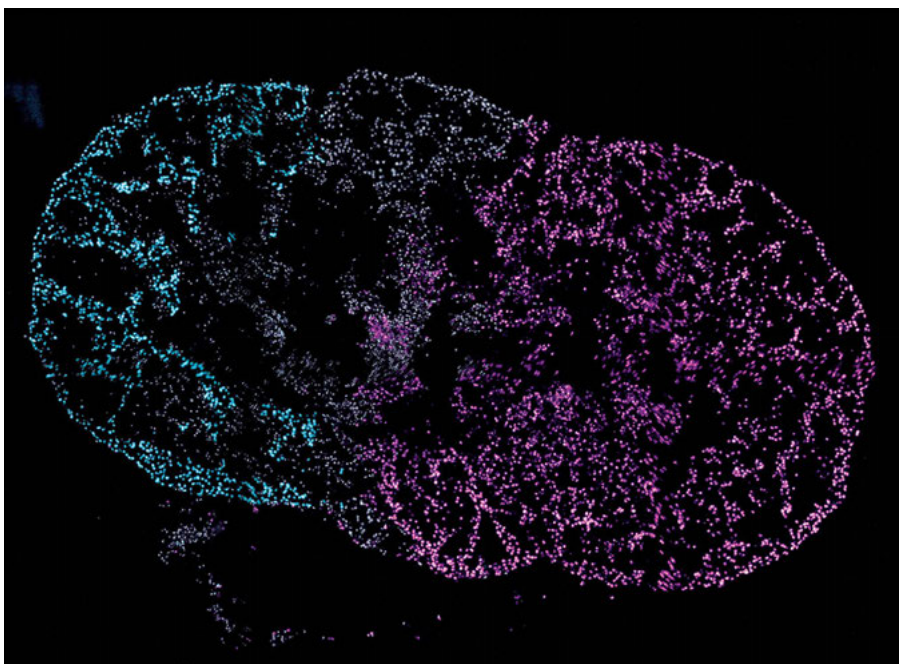
werden. Diese Modelle sind relativ einfach, reproduzierbar und in größerem Maßstab herstellbar. Mit ihnen können sowohl Arrhythmien simuliert als auch die Kardiotoxizität von Substanzen und die Kommunikation zwischen Herzzellen untersucht werden. Gleichzeitig ist es jedoch ein Nachteil, dass sie meist nur ausdifferenzierte CMs enthalten. Wie sich Gendefekte oder Arzneimittel auf die Kardiogenese auswirken, lässt sich mit ihnen nur schwerlich untersuchen.

Sich selbst organisierende Herzorganoide sollen das ändern: Mendjan und seine Arbeitsgruppe erzeugten vor drei Jahren aus Kardiomyozyten erstmals sogenannte Kardioide, die spontan eine kammerartige Struktur ausbilden ([Cell. doi.org/gmpqj5](https://doi.org/gmpqj5)). Dafür stellten sie die embryonale Herzentwicklung *in vitro* nach und differenzierten humane pluripotente Stammzellen (hPSC) über mehrere Zwischenschritte zu CMs aus. Die Herausforderung dabei: Je nach Zellstatus müssen bestimmte Signalfelder aktiviert oder gehemmt sowie spezifische Wachstumsfaktoren innerhalb eines zeitkritischen Ablaufs stimuliert werden. So bestanden die Kardioide 2021 noch aus einem einzigen CM-Typ, den die Wiener Biotechnologen aus hPSCs erzeugten. Indem sie die Wnt-, Activin- und BMP-Signalkaskaden aktivierten, induzierten sie zuerst Mesodermzellen, aus denen prinzipiell mehrere Organe hervorgehen können. Über eine anschließende Hemmung von Wnt erhielten sie kardiale Mesodermzellen, die sie durch weitere Signale zu Kardiomyozyten der sogenannten ersten und zweiten Herzfelder differenzierten.

Während der normalen Embryonalentwicklung bringt das erste Herzfeld den linken Ventrikel (LV) und einen Teil der beiden Vorhöfe hervor. Aus dem anterioren zweiten Herzfeld entstehen die rechte Herzkammer (RV) sowie der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt als Vorstufe der Lungenschlagader. Das posteriore zweite Herzfeld entwickelt sich ebenfalls zu Teilen der Herzvorhöfe.

Drei Zelltypen – ein Herzschlag

Bei der humanen Kardiogenese entsteht dabei zuerst die linke Herzkammer, anschließend der Vorhof, dann der rechte Ventrikel. „Diese Differenzierung passiert Schritt für Schritt“, erklärt Mendjan, „und genau so haben wir sie nachgebildet“. Um die natürliche Kardiogenese zu rekapitulieren, konzentrierte sich die Forschungsgruppe anfangs darauf,



Im Querschnitt eines Mehrkammer-Kardioids mit Vorhoforganoid (cyan), linkem Kammerorganoid (grau) und rechtem Kammerorganoid (magenta) sind mehrere Hohlräume klar sichtbar.

Foto: T. Illmer/IMBA



Der Leitgedanke von Sasha Mendjan (obere Reihe, 2. v. l.) und seiner Arbeitsgruppe am Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) lautet: Nur wer die Entwicklung und Erkrankung des Herzens im Labor nachbilden kann, versteht sie auch.

Foto: J. Hloch

Kardioide aus Kardiomyozyten der linken Herzkammer herzustellen. Doch schon das stellte einen Meilenstein dar, da die LV-Kardioide der Wiener Zellbiologen eigenständig zu kontrahieren begannen. „Dieser Automatismus, dass die Zellen die Charakteristika eines Schrittmachers haben und sich selbst stimulieren können, geht ihnen später verloren, und die Kontraktion wird dann von Schrittmacherzellen kontrolliert“, erläutert Mendjan.

Im nächsten Schritt gelang es seiner Arbeitsgruppe, Kardioide aus RV- oder Atrium-Zellen zu generieren. Auch die Kardioide aus Vorhofzellen begannen, eigenständig zu kontrahieren. Den RV-Kardioiden fehlte hingegen diese Fähigkeit. Welcher Mechanismus diesem Unterschied zugrunde liegt, ist noch nicht im Detail erforscht. Bekannt ist nur, dass HCN4-Ionenkanäle daran beteiligt sind, indem sie einen depolarisierenden Kationeneinstrom bewirken und so die rhythmische Aktivität des Herzens beeinflussen.

Kürzlich erreichten die Österreicher den nächsten Meilenstein: Sie erzeugten Kardioide, die aus drei unterschiedlichen Kompartimenten bestehen: LV, RV und Vorhof (*Cell*. doi.org/g56zpv). Dafür züchteten sie drei unterschiedliche Kardioide getrennt voneinander und gaben sie dann einfach zusammen. „Tatsächlich kommunizierten die Zellen unterschiedlicher Kardioide miteinander und bildeten einen gemeinsamen Hohlraum“, berichtet Mendjan noch immer voller Begeisterung. Wahrscheinlich sind dafür verschiedene Transmembranproteine wie Cadherine, Integrine, Gap Junctions und Connexine verantwortlich, über die miteinander kompatible Zellen interagieren. Doch damit nicht genug: Die Kardiomyozyten

der Einzelkardioide verbinden sich nicht nur zu einer Einheit, sie kontrahieren auch synchron.

Reale Vorteile

Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Miniherzen sind natürlich vielfältig. Mit einem dem echten menschlichen Organ derart nahen *In-vitro*-Modell können nicht nur die Physiologie des humanen Herzens studiert, sondern auch die Auswirkungen von Gendefekten und Herzfehlern sowie der Einfluss von Medikamenten auf die Kardiogenese untersucht werden. Herzkrankheiten sind die häufigste Todesursache weltweit, und der Bedarf an neuen Wirkstoffen ist entsprechend hoch. Eine Frage von Pharmaunternehmen lautet deshalb zum Beispiel: Löst ein Wirkstoffkandidat Herzrhythmusstörungen aus? Bisher prüfen Arzneimittelhersteller nur, ob eine neue Substanz die Funktion des hERG-Kanals beeinflusst, also eines spannungsaktivierten Kaliumkanals, der Kardiomyozyten während eines Aktionspotenzials repolarisiert. Dafür verwenden sie meist Kardiomyozyten von Kaninchen und Hunden, die dem menschlichen Herzen physiologisch am meisten ähneln. Da die Myozyten trotzdem nicht identisch sind, lösten Wirkstoffkandidaten in der Vergangenheit wiederholt Arrhythmien aus – was erst bei der klinischen Prüfung im Menschen erkannt wurde.

Kardioide bieten hier natürlich eine Option, die Anzahl an Tierversuchen zu verringern und wirksame Medikamente schneller zu identifizieren. So stellt das von Sasha Mendjan mitgegründete Wiener Start-up HeartBeat.bio Kardioide bereits in größerem Maßstab her und bietet sie Pharmafirmen für

Arzneimitteltests an. Abgesehen von den ethischen Vorteilen punktet HeartBeat.bio dabei vor allem mit Automatisierung: Die Herstellung der Kardioide dauert nur sieben Tage; die weitere Reifung nimmt bis zu einem Monat in Anspruch. Ihr hERG-Test stellt direkt fest, ob eine Substanz Arrhythmien auslösen kann. Die toxikologischen Untersuchungen werden Tage bis Wochen nachbeobachtet. Aufgrund der Größenordnung der Testungen ist außerdem eine statistische Auswertung möglich. Noch nutzt HeartBeat.bio nur LV-Kardioide. Zukünftig wollen sie natürlich auch die komplexeren, dreikammerigen Herzorganoide anbieten.

Ohne Herz kein Wachstum

Mendjans Fokus liegt indes weiterhin auf der eigentlichen Kardiogenese: „Wir sind immer an der nächsten Entwicklungsstufe interessiert“, sagt er und untersucht momentan, wie sich die Herzkammern bilden, indem die Kardiomyozyten deren formgebendes Gerüst als extrazelluläre Matrix selbst produzieren. Außerdem möchte er Kardioide zukünftig mit anderen Organoiden kombinieren: „Das Modellsystem Organoid ist bis jetzt dadurch limitiert, dass es kein Herz gibt, das für die Zirkulation sorgt“, sagt er. Das betrifft auch die Kardioide selbst, da sie ohne eine ausreichende Nährstoffversorgung nur bis zu einer bestimmten Größe wachsen können. Zurzeit gibt es keine Modelle mit Vaskularisation, weshalb es eines der nächsten Ziele ist, Herzkranzgefäße in Kultur zu erzeugen und die Kardioide mit ihnen zu ergänzen. Noch realistischer wären natürlich auch Kardioide, die Schrittmacherzellen enthalten... *Stefanie Haas*



Stichwort des Monats

Epibiose

Wörtlich übersetzt bedeutet Epibiose „auf Leben“. Jedoch wird der Begriff nicht ausschließlich auf belebte Substrate angewandt. Häufig trifft man in diesem Zusammenhang auch auf das Wort Biofouling, also den unerwünschten Bewuchs von Unterwasserstrukturen wie Schiffsrümpfen durch Mikroben, Algen, Muscheln und Kleinkrebse. Unbelebtes Substrat stellt jedoch nur eine limitierte Ressource dar, sodass auch Lebewesen als Substrat herhalten müssen.

In aquatischen Lebensräumen sind derartige Epibiosen häufig - zum Beispiel zwischen Miesmuscheln und Seepocken. Die Muscheln verspinnen untereinander ihre Byssusfäden – Haftfäden aus dem Sekret ihrer Fußdrüsen –, deren dreidimensionales Geflecht dient dann anderen Lebewesen wie eben den Seepocken als Lebensraum. Als sessile Lebewesen sind diese Rankenfußkrebse auf ein stabiles Substrat angewiesen. Im Wattenmeer, dessen Sandkörner sich ständig umlagern, bieten die Schalen der Miesmuschelbänke daher den perfekten Zufluchtsort. Aus Mangel an Alternativen ist die Epibiose für die Epibionten – also die auf der Körperoberfläche der Miesmuscheln lebenden Krebse – obligat, während die Muscheln als Basibionten auch problemlos alleine leben können.

Schwieriger ist es in terrestrischen Ökosystemen. Hier müssen Epibionten Wasser und Nährstoffe aus der Luft aufnehmen, weshalb sich terrestrische Epibiosen vor allem auf Gegenden mit hoher Luftfeuchtigkeit wie den Tropen konzentrieren. Doch auch in unseren heimischen Wäldern existieren sie, etwa in Form der Algen und Flechten auf Baumstämmen. Unter den Gefäßpflanzen sind vor allem Bromelien und Orchideen dafür bekannt, als Epiphyten die Baumkronen zu erobern und dadurch ihren Zugang zum Licht zu verbessern.

Vor- oder Nachteil?

Die meisten Epibiosen sind wenig spezifisch. Viele Epibionten bevorzugen sogar unbelebtes Substrat, wenn ihnen dieses zur Verfügung steht (MEPS. doi.org/d9ht9g). Auch

können sich die meisten Epibionten auf verschiedenen Basibionten ansiedeln, während ein Basibiont oft unterschiedliche Epibionten trägt.

Manche Epibiosen dienen lediglich zu Transportzwecken und können jederzeit aufgelöst werden. So heften sich Schiffshalter, eine Familie der Stachelmakrelenverwandten, für eine Mitfahrgelegenheit mittels ihrer dorsalen Saugplatten an Großfische, Meeressäuger und Schiffsrümpfe. Ein positiver Nebeneffekt beim Hitchhiking auf Raubfischen ist es, dass bei deren Mahlzeiten wohl auch Futterreste für den Mitreisenden anfallen.



Seepocken als Epibionten einer Echten Krabbe.
Foto: P. van der Sluijs

Die Vorteile für die Epibionten liegen also auf der Hand. Doch was haben Basibionten davon? Tatsächlich lässt sich das nicht verallgemeinern. Basibionten können profitieren, etwa weil der Bewuchs sie besser tarnt oder vor Verdunstung oder Strahlung schützt. Allerdings kann starker Bewuchs auch das Gewicht des Basibionten erhöhen oder seine Strömungseigenschaften negativ beeinflussen. Pflanzen müssen eventuell mit ihren Epiphyten um Licht konkurrieren, und Ausscheidungen des Epibionten können Körperstrukturen des Basibionten angreifen.

Oft nutzt der Epibiont den Basibionten aus, ohne ihm Schaden zu zufügen. Epibiosen können sich aber auch zu Symbiosen oder Parasitismus weiterentwickeln. Insbesondere ein konstanter, gegenseitiger Nutzen führt durch Koevolution früher oder später zu einer engen, obligaten Vergesellschaftung der Beteiligten.

Komplett hilflos sind Basibionten indes nicht. Sie können durchaus steuernd in ihre Besiedlung eingreifen. So spielen ihre Rauigkeit, ihre Benetzbarkeit, ihre Größe und auch ihre Langlebigkeit für die Besiedlung eine Rolle. Zudem betreiben marine Tiere und Algen auch ein aktives Anti-Biofouling. Zu ihren Abwehrmechanismen gehören unter anderem „chemische Kampfstoffe“, die die Forschung inzwischen als mögliche Antibiotika im Blick hat. Demgegenüber gibt es aber auch Basibionten, die Epibionten durch chemische Moleküle anlocken, wenn auch unspezifisch und fakultativ. Ganz zufällig sind Epibiosen also nicht.

Selten oder nicht?

Eine wahre Fundgrube verschachtelter Epibiosen sind Phytotelma, also Kleinstgewässer in einer Vertiefung einer lebenden Landpflanze wie etwa die Blattrosetten von epiphytischen Bromelien. Die in ihnen lebenden Frösche werden von kleinen Muschelkrebsen genutzt, um von einer Bromelie zur nächsten zu gelangen. Die Krebse tragen wiederum Wimperntierchen mit sich herum.

Und selbst unter den Kleinsten finden sich Aufsitzer: 2002 beschrieb eine Regensburger Arbeitsgruppe eine hoch spezialisierte Epibiose zwischen den beiden hitzeliebenden Archaeen *Ignicoccus hospitalis* und *Nanoarchaeum equitans* (Nature. doi.org/drfdqs). *N. equitans*, der „reitende Urzwerger“, ist mit seinen 400 Nanometern Durchmesser und einem Genom von nur 0,5 Megabasen selbst für einen Prokaryoten klein. Ob zwischen ihm und *Ignicoccus* eine kommensale, symbiotische oder parasitische Beziehung besteht, ist noch immer ungeklärt – auch weil er sich nicht ohne seinen Basibionten kultivieren lässt (JBacteriol. doi.org/bscjzq).

Nimmt man Mikroorganismen hinzu, stellt sich ohnehin die Frage, wie weit der Begriff Epibiose gefasst werden sollte. Immerhin trägt jedes vielzellige Lebewesen ein Mikrobiom mit sich herum. Nach der obigen Definition wäre somit auch unser Hautmikrobiom eine Epibiose und wir wären Basibionten. Larissa Tetsch



Kennen Sie sie?

Die Multi-Katalytikerin

Die Umstände ihrer Zeit machten es unserer Gesuchten unmöglich, einfach nur Pionierin ihrer Forschungsdisziplin zu sein.

*Junker Herbst ist alt geworden!
Alter fällt ihm schwer;
Denn Gebrechen aller Orten
Quälen ihn gar sehr:*

*Zähne sind ihm ausgefallen,
Gicht zwickt an der Zeh!
Und der Magen in der Mitte
Tut erbärmlich weh.*

Ja, gedichtet hat sie auch, unsere Gesuchte. 1902 wurden diese ihre Zeilen veröffentlicht. Allerdings füllte sie zeit ihres Lebens mit Natur-Poesie noch die wenigsten Seiten. Ungleich mehr schrieb sie über physiologische Chemie, über Wissenschaftsethik und Humanismus sowie über Antimilitarismus und Frauenrechte. Am Ende waren es Abertausende von Seiten.

Sicherlich hatte das Umfeld, in das sie 1878 in einer Stadt am Nordwestrand der Alpen hineingeboren wurde, einen prägenden Anteil an dieser Vielfalt. Ihr Vater lehrte an der dortigen Universität Geschichte und lud seine Hörerinnen und Hörer gerne zu ausgedehnten Diskussionen in sein Haus ein. Darunter waren etwa Rosa Luxemburg sowie Lenin und Trotzki.

Trotz dieser Einflüsse entschied sich die Professorentochter für die Naturwissenschaften. Im Alter von knapp 25 Jahren doktorierte sie mit „summa cum laude“ in den Fächern Chemie, Physik und Botanik. Schon damals hatte sie beschlossen, unter anderem aus tiefer Abneigung gegen alles Häusliche, niemals eine Partnerschaft, geschweige denn eine Ehe einzugehen. Schließlich müsse man dann dauernd für andere kochen und putzen. Tee und Kaffee soll sie ihr Leben lang auf dem Bunsenbrenner gekocht haben.

Ihr großes Interesse an den Vorgängen des Lebens hatte sie schon früh die entscheidende

Bedeutung der physiologischen Chemie – der heutigen Biochemie – erkennen lassen. Nach einem entsprechenden Studienaufenthalt in Berlin erhielt sie bereits 1907 die Lehrbefugnis an der Universität ihrer Heimatstadt. Damit war sie die erste Privatdozentin für Chemie an einer deutschsprachigen Hochschule. Ihre Antrittsvorlesung hielt sie über ihr künftiges Forschungsgebiet: die Katalyse.

1911 gründete sie „ihr“ Laboratorium für physikalisch-chemische Biologie, das sie vierzig Jahre lang leitete. In dieser Zeit veröffentlichte sie Arbeiten über Peroxidase und Katalase sowie viele Testmethoden für Naturstoffe – darunter insbesondere Farbreaktionen an Sterinen, die die Grundlagen für die Entwicklung von Nachweismethoden für Steroide und Vitamin D legten. Noch mehr Eindruck jedoch machte sie mit dem Verfassen umfangreicher wissenschaftlicher Monographien, die am Ende zusammengekommen mehr als fünftausend Seiten umfassten. Hauptthemen dieser Werke waren natürlich die chemische und biologische Katalyse, aber auch Alkaloide oder Verdauungssäfte.



Doch damit noch lange nicht genug. Bereits 1917 publizierte die Multi-Schreiberin, dass bleihaltiges Benzin für den Menschen schädlich sei – und machte Vorschläge für dessen bleifreie Herstellung.

Im selben Jahr trat sie in mehreren gesellschaftspolitischen Texten für die Gleichstellung der Frau ein – unter anderem mit den heute noch verwendeten Slogans „Gleicher Lohn für gleiche Arbeit!“ und „Gleiche Pflichten, gleiche Rechte“. Feministische Forderungen, die sich für sie selbst nur sehr zögerlich erfüllten: Erst 1933 wurde sie im Alter von 55 Jahren zur Extraordinaria berufen. Dies ging damals nicht einmal von ihrer Universität aus, sondern geschah letztlich aufgrund der eindringlichen Forderungen zahlreicher internationaler Kollegen, die sie schon lange als eine „Pionierin der Biochemie“ ausgemacht hatten.

Von jeher eng verbunden mit ihrem Engagement für Frauenrechte – sie rief etwa auch einen Verein für das Frauenstimmrecht in ihrem Heimatland ins Leben – waren die Aktivitäten

unserer Gesuchten gegen den Krieg. Schon zu Beginn ihrer akademischen Laufbahn war sie zur Mitgründerin der Women's International League for Peace and Freedom geworden. Seitdem wandte sie sich weltweit in Vorträgen, Aufsätzen und Aktionen gegen die Verwendung chemischer und biologischer Waffen – und später auch gegen den Atomkrieg. Insbesondere nachdem in Fritz Habers Berliner Chemie-Labor Senfgas für den verheerenden Einsatz im Ersten Weltkrieg entwickelt worden war, wurde sie zur unermüdlichen Warnerin, dass die Wissenschaft sich nicht für Kriegszwecke einspannen lassen sollte. Von Politikern weltweit verlangte sie, Gaswaffen zu verbieten; einmal durfte sie dies sogar vor der UNO-Vollversammlung vortragen.

In Würde zu altern, war der aufrechten Biochemikerin jedoch leider nicht vergönnt. Ab Mitte Achtzig nahm ihre Verwirrung rapide zu, selbst ihre Familie bezeichnete sie als „verrückte Tante“. Und zunehmend holten sie ihre alten Dämonen ein. „Im Alter sieht sie überall kranke Baumblätter, die vom Bleibenzin vergiftet wurden“, schrieb etwa eine Zeitung über sie. „Wenn sie ein Flugzeug sieht, fürchtet sie sich vor einem Giftgasangriff.“ Sie starb schließlich im Alter von knapp 90 Jahren in einer Nervenheilstätte, die alle nur „das Irrenhaus“ nannten.

Wie heißt sie?

Ralf Neumann

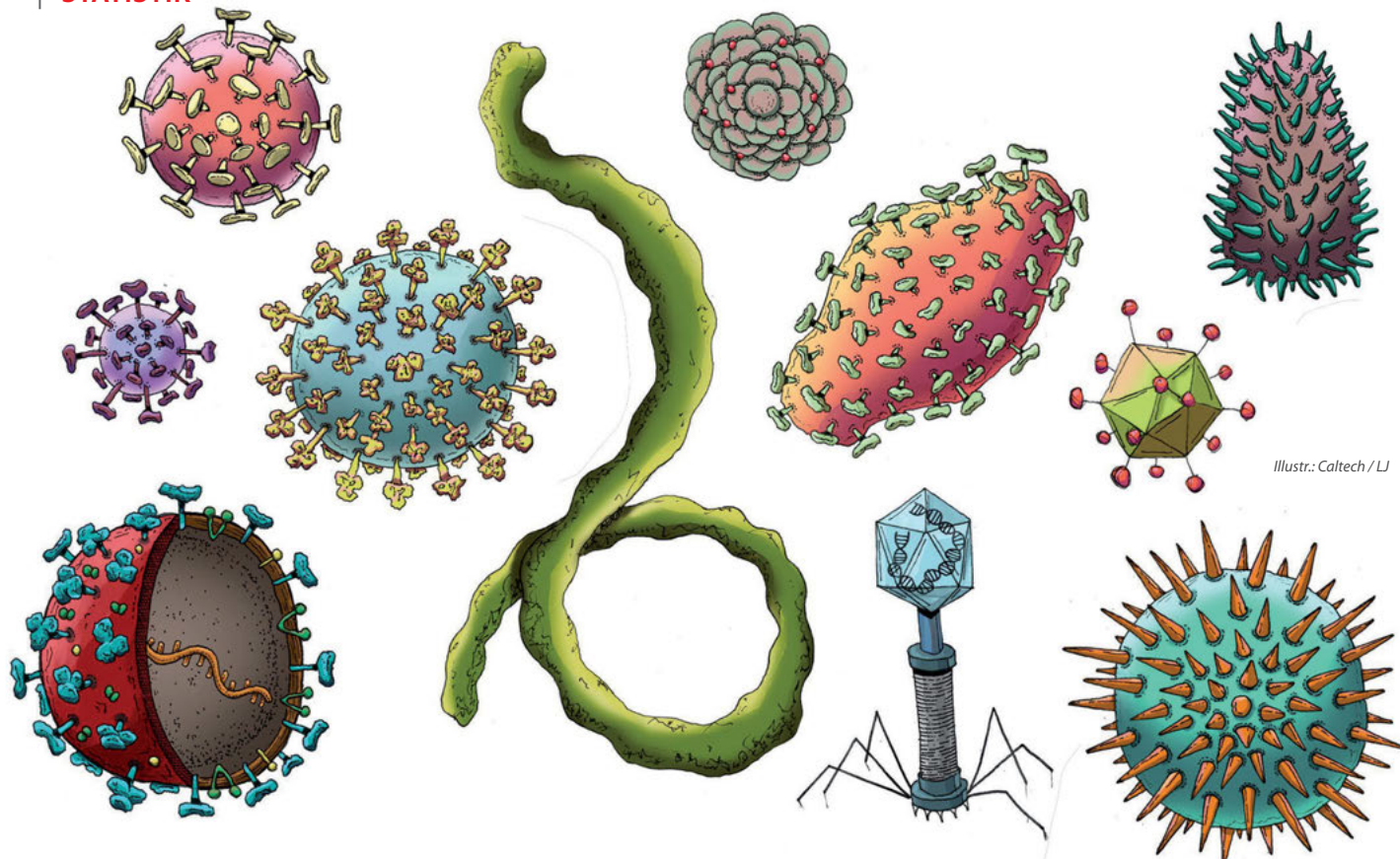
Na, wer ist's?

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

In LJ 12/2023 suchten wir **Cécile Vogt**. Gewonnen haben **Martina Plesse** (Münster) und **Frank Schrader** (Hannover).

Auflösung aus LJ 1-2/2024:

„Der Vorbildwissenschaftler“ ist **Benno Müller-Hill**, der den ersten Transkriptionsfaktor mit aufspürte und später Teile des schuldhaften Treibens deutscher Wissenschaftler in der Nazi-Zeit dokumentierte.



Publikationsanalyse 2013 – 2022: Virusforschung

Corona mischt die Namen durch

Die meistzitierten Paper zur Virusforschung sind dominiert von SARS-CoV-2. Unter den meistzitierten „Köpfen“ gibt es aber auch Hepatitisforscher und HIV-Experten.

Während man die Grenzen zwischen den Ländern dicht machte, brachen vor vier Jahren die Grenzen zwischen den wissenschaftlichen Disziplinen schlagartig in sich zusammen: Jeder Erkenntnisgewinn zum damals neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 war willkommen und konnte Leben retten. So etwa die scheinbar banale Erkenntnis, dass schwer erkrankte Patienten häufig profitieren, wenn man ihre Immunreaktion mit Dexamethason abbremsst. Klinisch gefragt waren die Intensivmedizinerinnen und Anästhesisten, in der Grundlagenforschung brachten sich Immunologinnen, Epidemiologen, Mathematikerinnen mit Modelliererfahrung und sogar Physiker etwa beim Erforschen von Aerosol-Strömungen ein.

Wenig überraschend drückt die Corona-Pandemie daher auch unserer aktuellen Publikationsanalyse zur Virusforschung ihren Stempel auf.

Mehr als 245.000 Originalartikel mit COVID-19-relevanten Schlagworten in der Überschrift sind zum *Laborjournal*-Redaktionschluss weltweit erschienen. Für unsere Tabelle mit den meistzitierten Publikationen interessieren uns indes nur jene Arbeiten, bei denen mindestens ein Autor eine Adresse im deutschsprachigen *Laborjournal*-Verbreitungs-

gebiet angibt – und im Fokus sollen virologische Fragen stehen. Ausgeklammert haben wir daher klinische Studien zu antiviralen Therapien ebenso wie Untersuchungen zur Wirksamkeit der verschiedenen Corona-Vakzine. Natürlich bauen all diese Arbeiten auf Erkenntnissen rund um ein Virus auf, aber diese stammen ja aus anderen Forschungsprojekten und sind Voraussetzung dafür, dass klinische Studien überhaupt stattfinden.

Wer hingegen an den meistzitierten Veröffentlichungen mit SARS-CoV-2-Bezug im Allgemeinen interessiert ist, der sei auf unseren Publikationsvergleich verwiesen, den wir „außer der Reihe“ zur gesamten Corona-Forschung ermittelt haben. Hier haben wir die Kriterien auch sinnvoll angepasst („Plötzlich Corona-Forscher“, laborjournal.de/editorials/2777.php).

SARS-CoV-2 als Eintrittskarte zu den meistzitierten „Köpfen“

Bleiben wir zunächst bei den meistzitierten Artikeln der Virusforschung: Auch wenn wir die Auswahl auf virologische Erkenntnisse eingrenzten und keine Corona-spezifischen Suchbegriffe zum Einsatz kamen, so drehen sich dennoch alle zehn Top-Veröffentlichun-

gen um SARS-CoV-2. Das ist allein deshalb ungewöhnlich, weil nur die letzten drei Jahre unseres zehnjährigen Analysezeitraums in die Pandemie fallen. Bei unseren Vergleichen anderer Disziplinen verteilt sich die Zahl der für die jeweilige Community interessanten Paper eher gleichmäßig über den Analysezeitraum; folglich sind es dann meist die älteren Arbeiten, die mehr Zeit hatten, Zitierungen anzusammeln. Bei unserer letzten Publikationsanalyse zur Virologie in *LJ* 5/2017 hatten wir den Zeitraum von 2011 bis 2015 unter die Lupe genommen, und sechs der zehn meistzitierten Artikel hatten bereits 2011 das Licht der Welt erblickt. Diesmal aber stammen alle Artikel aus dem Jahre 2020 und damit aus dem letzten Drittel des Analysezeitraums.

Nicht jeder Mitwirkende jener Paper wird sich selbst allerdings als Virusforscher sehen. Das betrifft insbesondere die Artikel auf den Plätzen 4, 6, 8 und 10. Dort nämlich geht es um die Auswirkungen auf die Epithelien oder einzelne Organe, um Autopsiebefunde sowie um immunologische Auffälligkeiten infolge der Infektion. Dennoch werten wir diese Publikationen als virologisch, weil sie eben dabei helfen, die direkten Effekte von SARS-CoV-2 auf den Organismus zu protokollieren und somit

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

auch die krankmachenden Mechanismen zu entschlüsseln. Gerade zu Beginn der Pandemie fehlten diese Kenntnisse und waren notwendig, um das Virus zu verstehen.

Auf annähernd 12.000 Zitierungen kommt der Artikel auf Platz 1 der Tabelle: Er beschreibt, wie SARS-CoV-2 über die Bindung zwischen viralem Spike-Protein und dem Rezeptor ACE2 des Wirts in die Zelle gelangt. Dazu braucht es notwendigerweise, so zeigen es die beteiligten Forscher, die Serinprotease TMPRSS2. Sogar im weltweiten Vergleich der Corona-Forschung behauptet sich diese Publikation als am vierthäufigsten zitierter Originalartikel (siehe oben erwähnten Corona-Publikationsvergleich). Alle 13 Autoren gaben eine Adresse im deutschsprachigen Raum an, neun von ihnen waren oder sind an einem virologischen Institut tätig oder zeigten auch durch ihre anderen Veröffentlichungen ein zentrales Interesse an der Virusforschung. Allein die Beteiligung an diesem Paper ist damit zugleich ein Ticket in die obere Hälfte der Tabelle mit den meistzitierten „Köpfen“.

Dort wiederum liegt Christian Drosten mit 48.780 Zitierungen souverän auf dem ersten Platz – mit mehr als 20.000 Zitierungen Vorsprung auf den Zweitplatzierten. Doch bleiben wir zunächst bei Drosten und seinem Team vom Institut für Virologie der Berliner Charité: Drosten ebenso wie seine Kollegen Simon Schröder (12.) und Marcel Müller (3.) haben mitgeschrieben am Artikel auf der Pole-Position. Das am zweithäufigsten zitierte Paper der Tabelle präsentiert einen Corona-Nachweis via PCR und entstand sogar unter Drostens Federführung. Es erschien im Januar 2020, als der Name „SARS-CoV-2“ noch gar nicht vergeben war. Hieran beteiligten sich auch fünf weitere Mitarbeiter Drostens: Neben Erstautor Victor Corman (4.) sind das Tobias Blecker (25.), Sebastian Brünink (21.), Julia Schneider (18.) und die nicht unter den Top 30 der „Köpfe“ gelistete Marie Luisa Schmidt. Insgesamt ist Drosten an fünf der zehn meistzitierten Artikel beteiligt.

Drosten macht Berlin und Bonn zu Hotspots

Fast zwangsläufig mausert sich Berlin somit zur dominierenden Stadt der „Köpfe“-Tabelle: Achtmal taucht die Hauptstadt auf, und siebenmal im Zusammenhang mit dem Drosten-Team. Drosten selbst wiederum war im Analysezeitraum zunächst am Institut für Virologie der Uniklinik Bonn tätig. Von dort folgte ihm ein Großteil seines Mitarbeiterstammes nach Berlin. Aus diesem Grund können wir Bonn mindestens sechsmal mit aktuellen „Köpfen“ in Zusammenhang bringen. Derzeit aber ist unter den dreißig meistzitierten Virus-

forschern nur Jürgen Rockstroh (23.) in Bonn tätig. Er forscht an HIV – und zwar nicht am virologischen Institut, sondern in der Infektiologie und Immunologie der Uniklinik. Tatsächlich durchlief er auch unseren Publikationsvergleich zur Immunologie, hatte dabei letztlich aber zu wenige Zitierungen für die Top 30. Wegen seiner 44 Arbeiten in virologischen Fachzeitschriften und weil sein zentrales Forschungsinteresse einem Virus gilt, gehört er aber ebenso in die Riege der Virusforscher.

Da wir nun schon die regionale Verteilung angesprochen haben, seien noch Hannover mit fünf und Göttingen mit vier Erwähnungen genannt. Jenseits der Bundesrepublik steht lediglich ein Name in der Liste: Wien mit dem im vergangenen Jahr verstorbenen Leberforscher Peter Ferenci (29.) von der Medizinischen Universität. Ferenci steht repräsentativ für die Herausforderung, vor die uns die Gastroenterologen und Leberforscher stellen, die eigentlich ein eigenes Ranking haben. Andererseits liegt genau in dieser Community auch die Expertise für Hepatitis C und andere virale Lebererkrankungen. Bei Ferenci drehen sich mehr als 70 Prozent seiner Veröffentlichungen um Hepatitis und antivirale Therapien. Sieben weitere vorrangig auf Hepatitis spezialisierte Forscher haben es in die Top 30 geschafft, deren Höchstplatzierter belegt mit rund 27.500 Zitierungen Platz 2 der „Köpfe“: Stefan Zeuzem von der Uniklinik in Frankfurt am Main.

Hepatitis und krebsrelevante Viren

Wir haben uns dennoch bemüht, die Grenze zu den Gastroenterologen nicht allzu durchlässig zu gestalten. Wer sich anhand seiner Instituts-Webseite und dem Gesamteindruck der Publikationshistorie wohl eher allgemein als Leberforscher sieht, sollte möglichst außen vor bleiben.

Ein weiterer Ausreißer ist jedoch Michael Pawlita (26.) vom DKFZ in Heidelberg. Denn eigentlich haben wir nominelle Krebsforscher nicht eingeschlossen. Zwar gibt es Viren, die Tumore auslösen, doch die meisten Onkologen interessieren sich für die Veränderungen der Zellen und die Wucherungen im Patienten – und betrachten die auslösenden Erreger eher nebenbei. Da kann es in der einen Arbeit um ein Virus, in einer anderen aber um *Helicobacter* gehen. Pawlita hingegen richtete

in mindestens 139 seiner 241 Artikel den Blick auf Viren und insbesondere auf die humanen Papillomviren.

Obwohl sich die Virologie insgesamt als klar umrissenes Forschungsfeld zeigt, kommt man also nicht um einige Einzelfallentscheidungen herum. Grundsätzlich aber treten virologisch ausgerichtete Wissenschaftler tatsächlich schlichtweg dadurch in Erscheinung, dass sie regelmäßig in virologischen Journalen publizieren. Aber auch hier wird die Abwägung durch die Pandemie kniffliger: Corona mischt die „Köpfe“-Liste nämlich dadurch ordentlich auf, dass einige wenige Veröffentlichungen ausreichen, um mit jahrelang etablierten Virologen und Virologinnen zumindest in Sachen Zitierungen auf Augenhöhe zu sein. Wer als Arzt in einer Klinik arbeitet und eine Handvoll Paper verfasst hat, sollte aber nicht gleich als Virusforscher gesehen werden. Hier war uns entweder eine Adresse mit virologischem Bezug wichtig oder es galt, dass auch die anderen Arbeiten als roter Faden durch die Welt der Viren führen sollten.

Frauenanteil leicht gestiegen

Die Autorenlisten jener hochzitierten SARS-CoV-2-Artikel sind wir daher von Hand durchgegangen. Darüber hinaus haben wir jeden Namen auch unabhängig von der Institutsadresse und von virusrelevanten Schlagworten genauer angeschaut, wenn er mindestens 20-mal im Analysezeitraum auf Autorenlisten in Zeitschriften auftauchte, die das *Web of Science* der Virologie zuordnet.

Übrigens tragen diesmal fünf der „Köpfe“ weibliche Vornamen, allen voran Nadine Krüger (8.) vom Deutschen Primatenforschungszentrum (DPZ) Göttingen. Ein Frauenanteil von gut 15 Prozent ist natürlich noch weit entfernt von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis. Zwar gab es auch schon 2017 in unserer Publikationsanalyse zur Virusforschung fünf Frauen – allerdings waren es damals noch 50 „Köpfe“, die wir für die Tabelle zusammengetragen hatten. Immerhin hat sich also der relative Frauenanteil einen Tackern nach oben bewegt.

Last but not least sei noch ein Paper des aktuellen Rankings erwähnt, das nichts mit Corona am Hut hat: Der am dritthäufigsten zitierte Review-Beitrag widmet sich den Afropocken.

Mario Rembold

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

Virusforschung

Die meistzitierten Originalartikel

Zitate

- Hoffmann, M;**...; **Pöhlmann, S** [alle 12 Autoren mit Adresse in D]
SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.
CELL 181(2): 271-80 (16 APR 2020) **11.763**
- Corman, VM;**...; **Drosten, C**
Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.
EUROSURVEILLANCE 25(3): 23-30 (23 JAN 2020) **5.432**
- Gorbalenya, AE;**...; **Drosten, C;**...; **Ziebuhr, J**
The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.
NAT MICROBIOL 5(4): 536-44 (APR 2020) **4.941**
- Ackermann, M;**...; [+13 Ko-Autoren, darunter 8 aus D und CH]
Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.
NEW ENGL J MED 383(2): 120-8 (9 JUL 2020) **3.501**
- Zhang, LL;**...; [+ 8 Ko-Autoren mit 7 aus D, darunter **Becker, S** und **Drosten, C**]
Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors.
SCIENCE 368(6489): 409-12 (24 APR 2020) **2.001**
- Zhang, JJ;**...; **Akdis, CA;** Gao, YD
Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China.
ALLERGY 75(7): 1730-41 (JUL 2020) **1.969**
- Wölfel, R;**...; [+ 17 Ko-Autoren, alle aus D, darunter **Schneider, J;** **Brünink, S;** **Bleicker, T**]
Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.
NATURE 581(7809): 465-69 (28 MAY 2020) **1.966**
- Wichmann, D;**...; [+62 Ko-Autoren, alle aus D]
Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19.
ANN INTERN MED 173(4): 268-77 (18 AUG 2020) **1.649**
- Sungnak, W;**...; **Litvinukova, M;**...; **Maatz, H;**...; Barnes, JL
SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes.
NAT MED 26(5): 681-87 (MAY 2020) **1.585**
- Ziegler, CGK;**... [+65 Ko-Autoren, darunter 5 aus D]
SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues.
CELL 181(5): 1016-35 (28 MAY 2020) **1.484**



Christian Drosten, Berlin (li., 1.),
Stefan Zeuzem, Frankfurt a. M. (re., 2.)



Stefan Pöhlmann, Göttingen (li., 5.),
Andreas Nitsche, Berlin (re., 7.)



Thomas Berg, Leipzig (li., 14.),
Martin Beer, Insel Riems (re., 15.)

Die meistzitierten Reviews et al.

Zitate

- Kampf, G;** **Todt, D;** **Pfaender, S;** **Steinmann, E**
Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.
J HOSP INFECT 104(3): 246-51 (MAR 2020) **1.965**
- V'kovski, P;** **Kratzel, A;** **Steiner, S;** **Stalder, H;** **Thiel, V**
Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2.
NAT REV MICROBIOL 19(3): 155-70 (MAR 2021) **1.506**
- Bunge, EM;** **Hoet, B;** **Chen, L;** **Lienert, F;** **Weidenthaler, H;** **Baer, LR;** **Steffen, R**
The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review.
PLOS NEGLECT TROP D 16(2): e0010141 (FEB 2022) **752**



Karin Klingel, Tübingen (li., 22.),
Ralf Bartschlagler, Heidelberg (re., 24.)

Publikationsanalyse 2013 – 2022

Von Mario Rembold



Marcel A. Müller, Berlin (li., 3.),



Victor M. Corman, Berlin (re., 4.)



Hannah Kleine-Weber, Göttingen (li., 9),

Heiner Wedemeyer, Hannover (re., 10.)



Florian Klein, Köln (li., 16.),

Stephan Becker, Marburg (re., 19.)



Ulrike Protzer, München (li., 28.),

John Ziebuhr, Gießen (re., 30.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Christian Drosten , Virol. Charité Berlin (zuvor Virol. Univ. Bonn)	48.790	289
2. Stefan Zeuzem , Med. Klinik 1 Univ.-klin. Frankfurt a. M.	27.483	423
3. Marcel A. Müller , Virol. Charité Berlin	24.936	100
4. Victor M. Corman , Virol. Charité Berlin	21.207	184
5. Stefan Pöhlmann , Infekt.-biol. Dt. Primatenforsch.-zentr. (DPZ) Göttingen	19.876	124
6. Markus Hoffmann , Infekt.-biol. Dt. Primatenforsch.-zentr. (DPZ) Göttingen	17.288	86
7. Andreas Nitsche , Fachbereich Hochpathogene Viren RKI Berlin	16.132	143
8. Nadine Krüger , Dt. Primatenforsch.-zentr. (DPZ) Göttingen (zuvor Virol. Hannover)	13.973	30
9. Hannah Kleine-Weber , Dt. Primatenforsch.-zentr. (DPZ) Göttingen	13.690	13
10. Heiner Wedemeyer , Gastroenterol., Hepatol., Endokrinol., MH Hannover (thw. Essen)	13.548	355
11. Georg Herrler , Virol. TiHo Hannover	12.793	50
12. Simon Schröder , Virol. Charité Berlin	12.327	10
13. Albert D. M. E. Osterhaus , Neuauftr. Infekt. & Zoonosen (RIZ) TiHo Hannover	12.020	260
14. Thomas Berg , Hepatol. Univ.-klin. Leipzig	11.171	245
15. Martin Beer , Virusdiagn. Friedrich-Loeffler-Inst. (FLI) Insel Riems	11.082	431
16. Florian Klein , Virol. Univ.-klin. Köln	9.067	105
17. Stephan Günther , Virol. Bernhard-Nocht-Inst. f. Tropenmed. Hamburg	9.014	141
18. Julia Schneider , Virol. Charité Berlin	8.954	21
19. Stephan Becker , Virol. Univ. Marburg	8.914	116
20. Christoph Sarrazin , Leberzentr. St. Josefs-Hosp. Wiesbaden & Univ.-klin. Frankfurt/M.	8.622	162
21. Sebastian Brünink , Virol. Charité Berlin (zuvor Univ. Bonn)	8.578	14
22. Karin Klingel , Mol. Pathol. Univ.-klin. Tübingen	8.522	199
23. Jürgen K. Rockstroh , Infektiol. & Immunol. Univ.-klin. Bonn	8.245	219
24. Ralf Bartenschlager , Mol. Virol. Univ.-klin. Heidelberg	8.185	182
25. Tobias Bleicker , Virol. Charité Berlin (zuvor Virol. Univ. Bonn)	8.075	12
26. Michael Pawlita , Epidemiol. DKFZ Heidelberg	7.690	241
27. Markus Cornberg , CIIM MH Hannover & Helmholtz-Zentr. Braunschweig	7.549	189
28. Ulrike Protzer , Virol. TU München	6.854	162
29. Peter Ferenci , Gastroenterol. & Hepatol. Med. Univ. Wien († 2023)	6.760	116
30. John Ziebuhr , Med. Virol. Univ. Gießen	6.740	48

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2013 bis 2022 mit mindestens einer Autorin oder 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 23. Januar 2024.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2013 und 2022 bevorzugt in Fachblättern zur Virusforschung – 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

Vivoryon Therapeutics, Halle (Saale) / Amsterdam

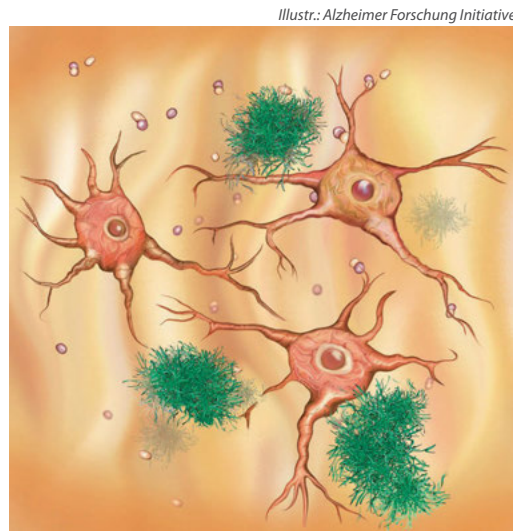
Alzheimer-Studie mit Endpunkt-Problemen

Dass klinische Studien nicht immer rundlaufen, ist leider keine Seltenheit. Ein frisches Beispiel liefert Vivoryon Therapeutics mit seiner europäischen Phase-2b-Studie VIVIAD zur Wirksamkeit des Produktkandidaten Varoglutamstat (PQ912) bei der frühen Alzheimer-Krankheit.

Die niedermolekulare Verbindung Varoglutamstat zielt im Gegensatz zu anderen Wirkstoffen nicht darauf ab, bestehende Alzheimer-Plaques zu beseitigen, sondern setzt an einer frühen Stufe der Beta-Amyloid-Kaskade an. Konkret bremst Varoglutamstat die Aktivität der Glutaminyl-Peptid-Cyclo-Transferase (QPCT) aus und unterbindet dadurch die Bildung von Pyroglutamat-modifizierten Beta-Amyloid-Molekülen (N3pE-Abeta), die mit nicht-modifizierten Beta-Amyloid-Varianten Oligomere und Fibrillen bilden.

Mit präklinischen Daten konnte Vivoryon zeigen, dass durch Gabe des Wirkstoffs die Bildung Alzheimer-typischer Ablagerungen in den Nervenzellen minimiert wird – sodass die Zellkörper und Synapsen nicht weiter geschädigt werden. Ebenso wurden mit Varoglutamstat keine potenziellen

Nebenwirkungen wie etwa Hirnschwellungen und Mikroblutungen beobachtet.



Illustr.: Alzheimer Forschung Initiative

Amyloide Plaques zwischen Gehirn-Neuronen

Der Boden war also bereitet für eine klinische Wirksamkeitsstudie mit Patienten in einem frühen Alzheimer-Stadium. Doch Anfang März kam die Ernüchterung. Vivoryon gab

bekannt, dass ihre VIVIAD-Studie den primären Endpunkt nicht erreicht hatte. Im Vergleich mit Placebo sorgte Varoglutamstat in einer ganzen Batterie verschiedener Tests für keinerlei statistisch signifikanten Unterschied in der Alzheimer-typischen Veränderung kognitiver Fähigkeiten. Überdies wurden auch weitere sekundäre Endpunkte im Rahmen der Kognitionsuntersuchungen nicht erreicht. „Wir sind zutiefst enttäuscht“, kommentierte Vivoryons CEO Frank Weber letztlich die Ergebnisse.

Doch aufgeben will man noch nicht. Das 1997 ursprünglich als ProBioTec GmbH gegründete Unternehmen, das 2020 in Amsterdam als Vivoryon Therapeutics AG an die Börse ging, führe laut Weber nun eine eingehende Analyse der Ergebnisse durch, einschließlich der Analyse zusätzlicher vorab festgelegter explorativer Endpunkte wie etwa ApoE4-Status und Tau-Spiegel. Und danach wird man womöglich nochmals einen klinischen Test wagen – falls der aktuelle Kurseinbruch der Vivoryon-Aktie um mehr als 90 Prozent keine nachhaltig negative Entwicklung lostritt.

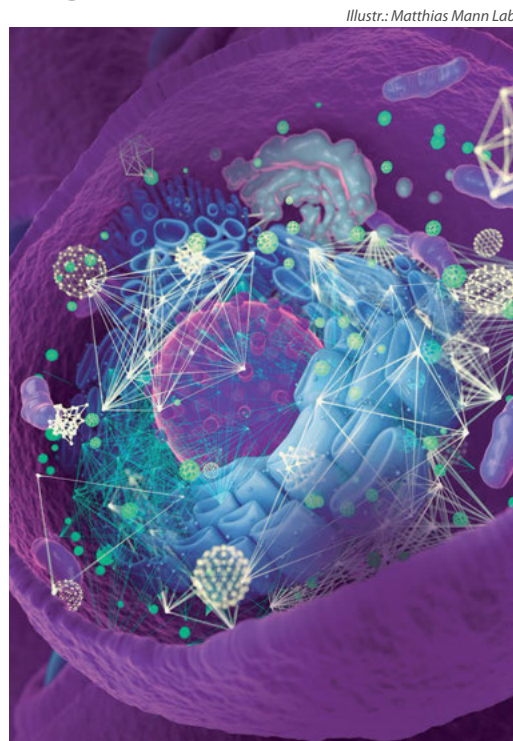
-RN-

QIAGEN, Venlo (NL)

Biomedizinische Beziehungen

Ende Februar verkündete QIAGEN die Markteinführung seiner Künstliche-Intelligenz-gestützten biomedizinischen Wissensdatenbank Biomedical KB-AI. Laut Pressemitteilung stützt sich Biomedical KB-AI auf generative künstliche Intelligenz (KI), richtet sich damit insbesondere an Datenspezialisten und Bioinformatiker, die für die datenbasierte Arzneimittelforschung umfangreiche Wissensgraphen benötigen – und soll auf diesem Wege die Arzneimittelforschung in Pharma und Biotech beschleunigen.

Basis für QIAGENS Biomedical KB-AI waren (und sind weiterhin) die enormen Datensätze aus der biomedizinischen Literatur und anderen wissenschaftlichen Quellen. Aus diesem Fundus identifiziert und extrahiert die Datenbank Kausalzusammenhänge zwischen Genen, Krankheiten, Medikamenten und anderen biologischen Einheiten. Als bisheriges Ergebnis verkündet QIAGEN die Identifikation von 640 Millionen biomedizinischen Beziehungen, darunter von mehr als 6,4 Millionen Kausalzusammenhängen



Illustr.: Matthias Mann Lab

Unendliche Weiten molekularer biomedizinischer Interaktionen.

mit Genen, knapp 2 Millionen Kausalzusammenhängen mit Krankheiten und 1,2 Millionen Kausalzusammenhängen mit Medikamenten.

Biomedical KB-AI ergänzt QIAGENS etablierte und manuell kuratierte Datenbank Biomedical KB-HD und erweitert die Zahl potenzieller biomedizinischer Beziehungen nochmals um das 25-fache. Beide Datenbanken zusammen sollen nun im großen Stil dabei helfen, Krankheitsmechanismen nachzuvollziehen, neue Arzneimittel-Ziele oder Biomarker zu identifizieren sowie Strategien für neue Anwendungen vorhandener Medikamente zu entwickeln.

Laut Jonathan Sheldon, Senior Vice President von QIAGENS Bioinformatik-Sparte „QIAGEN Digital Insights“, würden damit die Stärken von KI und menschlichem Kuratieren synergistisch verbunden, um den Forscherinnen und Forschern von QIAGENS Biopharma-Kunden den Zugang zu umfassenden und hochwertigen molekularen Wissensquellen zur Verfügung zu stellen.

-RN-

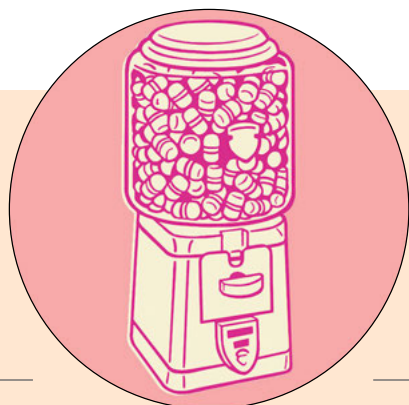
Start-up-Neugründungen

Leicht ausgebremst

Trotz schwächelnder Wirtschaft und vieler weiterer Unsicherheiten erblickten 2023 in Deutschland fast 2.500 Start-ups das Licht der Welt. So hält es jedenfalls der neueste Report der Reihe „Next Generation – Startup-Neugründungen in Deutschland“ fest, mit dem der Startup-Verband und startupdetector jährlich die Gründungsdynamik in Deutschland ermitteln.

Insgesamt wurde damit die laufende Dynamik leicht gebremst: Gegenüber dem Vorjahr wurden knapp fünf Prozent weniger neue

Start-ups gegründet. Die einzige Sparte mit einem Dynamikschub war die Software-Branche, in der 21 Prozent mehr Neugründungen als 2022 erfolgten. Alle anderen Branchen verzeichneten weniger „Start-up-Geburten“ als im Vorjahr. In der „Medizin“ ließ die Dynamik etwa mit 269 Neugründungen um 14 Prozent nach, in der „Lebensmittel-Branche“ um 18 Prozent – und auch die „Umwelttechnologie“ verzeichnete 10 Prozent weniger neue Start-ups gegenüber 2022. -RN-



Wirkstoff des Monats

Ein universelles Gegengift?

Jedes Jahr werden bis zu 2,7 Millionen Menschen von giftigen Schlangen angegriffen. Zwischen 80.000 und 140.000 sterben daran, bei vielen Überlebenden bleiben chronische Schäden zurück. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt Schlangenbisse zu den tödlichsten vernachlässigten tropischen Krankheiten. Armut, schlechte medizinische Versorgung in entlegenen Regionen, zu geringe Produktion von Gegengiften sind einige der Gründe, warum so viele Menschen auch heute noch an Schlangenbissen sterben. Ein weiterer ist die enorme Vielfalt an toxischen Molekülen, die in den komplexen Giftmischungen der gut 100 für den Menschen gefährliche Arten enthalten sind.

Der schützende Anteil eines Antiserums besteht aus Antikörpern, welche man bislang aus immunisierten Schafen und Pferden gewinnt. Um ein möglichst universell wirkendes Antiserum herzustellen, kann man natürlich verschiedene Seren mischen. Die moderne Forschung nutzt indes Hefe- und Phagen-Display-Bibliotheken mit synthetischen humanisierten Antikörper-Teilen, um ein Molekül zu isolieren, das möglichst viele Antigene abdeckt. Aus einer solchen Bibliothek selektierte eine Forschergruppe vom Scripps Research Institute in La Jolla (USA) kürzlich mehrere Fab-Antikörper, die langkettige Drei-Finger-Toxine (3FTx) verschiedener Schlangenarten neutralisieren können (Sci. Transl. Med., 16: eadk1867).

3FTx-Moleküle sind Toxine, die Acetylcholin-Rezeptoren auf Muskel- und Nervenzellen besetzen. Giftschlangen wie Kobras und Mambas synthetisieren verschiedene 3FTx-Versionen. Der beste von den Scripps-Forschern gefundene Antikörper, der mehrere 3FTx-Varianten neutralisieren kann, ist ein Molekül namens 95Mat5. Dieser Antikörper bewies seine Wirksamkeit im Versuch mit Mäusen: er schützte die Tiere vor den Giften der in Südostasien beheimateten Monokelkobra (Naja kaouthia) und Königskobra (Ophiophagus hannah) wie auch vor demjenigen der aus Afrika stammenden Schwarzen Mamba (Dendroaspis polylepis). Offensichtlich bindet er an konservierte Epitope auf eigentlich unterschiedlichen 3FTx-Molekülen. Und da er ein humanisierter Antikörper ist, besteht auch nicht die Gefahr einer allergischen Reaktion, die bei der Gabe von tierischen Antikörpern auftreten kann.

Auch die Arbeitsgruppe von Andreas Laustsen-Kiel von der Technischen Universität von Dänemark sucht mit Phage-Display-Methoden nach universellen Gegengiften. Sie fand in ihrer Bibliothek den Antikörper B08, der die Wirkung des Enzyms Phospholipase A2S von drei Viper-Gattungen neutralisieren und die Muskelzellen von Mäusen schützen kann (Toxicol., 234: 107307).

Allerdings sagt ein solcher Test noch nichts darüber aus, ob sich der Antikörper auch als Gegengift eignet. Dies musste Christoffer Sørensen, ein Mitglied des Laustsen-Teams, feststellen. Er hatte einen weiteren Antikörper namens B12 gegen das Myotoxin der in Süd- und Mittelamerika beheimateten Terciopelo-Lanzenerotter (Bothrops asper) entwickelt. Für die Versuche mischte Sørensen den Antikörper mit dem Gift und behandelte damit in vitro Muskelzellen von Mäusen sowie lebende Mäuse. Die Immunglobuline taten ihr gutes Werk. Dann testeten die Forscher den B12-Antikörper in einem Rescue Assay. Dabei wird die Maus erst vergiftet und anschließend mit dem Gegengift behandelt. Dies entspricht dem zeitlichen Ablauf eines echten Schlangenbisses. Dieses Experiment endete mit einer sehr unliebsamen Überraschung: der Antikörper verstärkte nämlich die Wirkung des Gifts, statt davor zu schützen (Nat Commun, 15(1): 173). Diese Reaktion nennt man Antibody-Dependent Enhancement of Toxicity (ADET). Erklären können sich die Forscher dieses ernüchternde Ergebnis bisher nicht.

Der Rescue Assay mit 95Mat5 war übrigens erfolgreich: Dieser Antikörper bewahrte die 20 Minuten zuvor vergifteten Mäuse zu 100 Prozent vor neurotoxischen Symptomen.

Nun enthalten allerdings die Gifte vieler Schlangenarten unterschiedliche Toxine und toxische Enzyme. Selbst innerhalb einer Spezies können die Substanzen der Giftcocktails erheblich variieren. Die Gabe nur eines einzelnen Antikörpers nach einem Schlangenbiss ist also nicht unbedingt lebensrettend. Vermutlich muss ein wirksames Gegengift mindestens vier oder fünf Antikörper gegen verschiedene Komponenten der Giftcocktails enthalten. Es ist also noch ein weiter Weg zum universellen Gegengift aus monoklonalen humanisierten Antikörpern.

Karin Hollricher

FORSCHUNGSZULAGE

Ein Förderinstrument für alle

Im Prinzip kann jedes Unternehmen in Deutschland die Forschungszulage in Anspruch nehmen, um bei Forschung und Entwicklung finanziell entlastet zu werden. Sollte das Wachstumschancengesetz doch noch kommen, dürfen sich insbesondere kleinere Firmen freuen.

Kurz vor Redaktionsschluss diskutieren Bund und Länder über das Wachstumschancengesetz. Ebenjenes hatte die Regierung unlängst auf den Weg gebracht, um Unternehmen in Deutschland vor allem steuerlich zu entlasten – doch der Bundesrat wollte das Vorhaben nicht ohne weitere Bedingungen durchwinken und rief den Vermittlungsausschuss an. Für forschende Firmen spannend: Das Wachstumschancengesetz würde auch großzügigere Regelungen zur sogenannten Forschungszulage beinhalten. Wenn Sie dieses Heft in den Händen halten, ist vielleicht schon eine Einigung erzielt, denn zwischenzeitlich fiel laut *Tagesschau* der 22. März als Stichtag für den „Showdown“. Andererseits, vielleicht dauert es doch länger. Diese Unsicherheit dürfte vielen Unternehmen die Planung künftiger Investitionen nicht gerade erleichtern.

Wir aber schauen an dieser Stelle nicht auf das gesamte Paket rund um das geplante Wachstumschancengesetz, sondern widmen uns speziell der erwähnten Forschungszulage. Diese Art der indirekten Forschungsförderung können Unternehmen in Deutschland seit 2020 in Anspruch nehmen, um sich bei Projekten, die

Forschung und Entwicklung beinhalten, finanziell unter die Arme greifen zu lassen. Eine solche Förderung sei längst überfällig gewesen, sagen Interessenverbände und Wirtschaftsforscher mit Blick auf die internationale Konkurrenz, auch hier in der EU-weiten Nachbarschaft. Denn dort können Firmen ihre Ausgaben für Forschung und Entwicklung schon seit Jahren teilweise vom Staat erstattet bekommen. Eine fehlende Regelung in Deutschland war somit auch ein Standortnachteil.

Erst die Steuererklärung

„Die Forschungszulage begleitet mich schon seit über zwanzig Jahren – bereits im Jahre 2001 hatten wir die ersten Vorschläge zu solch einer Maßnahme vorgelegt“, schaut Christian Rammer zurück, Projektleiter für Innovationsökonomik und Unternehmensdynamik am ZEW – Leibniz-Zentrum für Europäische Wirtschaftsforschung in Mannheim. Er berichtet von Besuchen im Bundestag und Anhörungen im Finanzausschuss. „Wir haben Modellrechnungen für die Bundesregierung durchgeführt und die Kosten

und Wirkungen abgeschätzt, je nach Ausgestaltungsvariante, die gerade zur Diskussion stand – und das waren in den letzten 23 Jahren sehr viele.“ Im Dezember 2019 war es dann endlich so weit: Die große Koalition aus CDU/CSU und SPD beschloss das Gesetz zur steuerlichen Förderung von Forschung und Entwicklung – kurz: Forschungszulagengesetz oder FZuG.

Ab dem Folgejahr konnten Unternehmen Ausgaben für Forschung und Entwicklung im Rahmen der Forschungszulage geltend machen. Bis zu zwei Millionen Euro an Personalkosten waren als Bemessungsgrundlage vorgesehen, von denen 25 Prozent wieder gutgeschrieben werden sollten. Dann kam SARS-CoV-2, und die Bundesregierung verdoppelte diese Grenze sogar rückwirkend, um den Belastungen durch die Pandemie Rechnung zu tragen. Diese erhöhte Bemessungsgrundlage von vier Millionen Euro und somit einer Gutschrift von maximal einer Million Euro gilt aktuell bis 2026.

Im Gegensatz zu klassischen und direkt auszahlbaren Forschungsförderungen bekommen Antragsteller die Forschungszulage aber

Foto: magele-picture @ AdobeStock



erst nachträglich als Gutschrift auf die Steuerschuld. Man spricht daher auch von einer indirekten steuerlichen Förderung. Die Forschungszulage landet aber auch bei den Unternehmen, die im einschlägigen Jahr überhaupt keine Steuern zahlen mussten. „Wenn ich keine Steuerschuld habe, wird das Geld ausbezahlt“, so Rammer. Auch junge Start-ups, die noch gar keine Gewinne generieren und damit auch noch keine Steuern zahlen, können also profitieren. Im Ergebnis ist es für das Unternehmen so, als hätte es den Betrag als Förderung bekommen, nur mit dem Unterschied, dass das Geld nicht sofort fließt, sondern erst rückwirkend nach der Steuererklärung beim Empfänger ankommt.

„Ein Antrag auf Erteilung eines Antragsformulars“

Klingt umständlich – und der Blick auf das Antragsverfahren könnte noch mehr Verwirrung stiften. Daher beginnen wir mit einem zwar fiktiven, aber hoffentlich anschaulichen Beispiel. Angenommen, Sie wären Unternehmerin: Ihre Firma startet im Jahr 2023 ein Forschungsprojekt, um verschiedene therapeutisch wirksame Liganden gegen einen krankheitsrelevanten Rezeptor zu finden. Im Projekt sind Bioinformatiker involviert, die Molekülstrukturen am Computer voraussagen; außerdem gibt es ein Zellkultur-Labor, um die Moleküle anschließend zu screenen. Die schlechte Nachricht: In der derzeit gültigen Form des Gesetzes müssen Sie Geräte, Chemikalien und Pipettenspitzen selber zahlen. Was Sie aber aufrechnen können, sind die Personalkosten, die Ihnen durch dieses konkrete Projekt entstanden sind. Sagen wir, Sie hatten im Jahr 2023 insgesamt 800.000 Euro an Personalausgaben. Davon können Sie nun 25 Prozent, also 200.000 Euro, als Forschungszulage zurückbekommen.

Eigens für dieses Prozedere wurde die Bescheinigungsstelle Forschungszulage (BSFZ) eingerichtet. Dort beantragen Sie nun die Förderung. Sie beschreiben Ihr Projekt und begründen, inwiefern Sie darin Forschung und Entwicklung betreiben. Bestätigt die BSFZ die Förderfähigkeit, dürfen Sie sich freuen, denn damit haben Sie einen verbrieften Anspruch auf die Forschungszulage. Ganz nach Reinhard Mey berechtigt Sie diese Bescheinigung aber zunächst einmal lediglich dazu, ein weiteres Antragsformular auszufüllen – nämlich beim für Sie zuständigen Finanzamt. Immerhin geht all das ohne Faxgerät: Die BSFZ stellt ein Online-Formular zur Verfügung, und beim Finanzamt kommen Sie über das Elster-Portal ans Ziel.

„Wir hätten uns das einfacher gewünscht“, räumt Rammer ein, ermutigt aber dazu, sich

von den Formularen nicht abschrecken zu lassen. „Ich glaube, wenn man sich einmal bemüht, sich mit dem Antragsverfahren vertraut zu machen, dann wird das in den zukünftigen Jahren zum Selbstläufer.“ Andere Förderprogramme seien unter Umständen nämlich mit viel höherem bürokratischem Aufwand verbunden. Gut zu wissen: Im Gegensatz zu Forschungsförderungen, bei denen nur die überzeugendsten Bewerber den Zuschlag bekommen, muss die Forschungszulage immer gewährt werden, wenn ein Projekt die Kriterien erfüllt. Und Sie können diese Unterstützung dann auch für das Folgejahr erneut in Anspruch nehmen, sofern Ihr Projekt weitergeht oder andere Forschungsprojekte anlaufen. „Die Forschungszulage hat den Vorteil, dass es den Unternehmen ganz alleine überlassen bleibt, wie sie ihre Forschungsprojekte aufsetzen“, fasst Rammer zusammen. Bei anderen Forschungsförderprogrammen sei hingegen oft schon ein fester Rahmen vorgegeben, zum Beispiel im Hinblick auf die Laufzeit.

Neu und risikobehaftet

Gewöhnlich geht mit einer Forschungsförderung auch die Verpflichtung einher, Ergebnisse zu veröffentlichen. Bei der Forschungszulage hingegen gibt es keinerlei Berichtspflichten. Ein Unternehmen kann die Förderung also auch dann in Anspruch nehmen, wenn die Ergebnisse betriebsintern bleiben und nicht nach außen kommuniziert werden sollen.

Was genau aber ist Forschung und Entwicklung? Die *Laborjournal*-Leserschaft denkt sicher in erster Linie an das Aufschlüsseln molekularbiologischer Prinzipien oder die Entwicklung von Medikamenten und Diagnostikverfahren. Das Forschungszulagengesetz gilt aber nicht nur für Life-Sciences-Firmen, sondern für alle Unternehmen; und es deckt auch die Entwicklung neuer Technologien ab. So berichtet der Stifterverband, dass bis 2022 mehr als 22 Prozent der Anträge aus Unternehmen der Informations- und Kommunikationstechnologie kamen („Drei Jahre Forschungszulage: Ein erstes Fazit zur Resonanz“, Juni 2023). Ist damit also jede neue Software, die ein Unternehmensmitarbeiter programmiert, per Forschungszulagengesetz förderfähig?

Die Frage zur Förderfähigkeit sei nicht immer leicht zu beantworten, räumt Rammer ein. „Konzeptionell dient das Frascati-Manual der OECD als Grundlage – ein Handbuch mit rund 400 Seiten, das auch viele branchenspezifische Besonderheiten diskutiert.“ Als wesentlich für Forschung und Entwicklung wertet die BSFZ bei der Antragsprüfung, dass ein Risiko des Scheiterns grundsätzlich besteht. „Außerdem muss die Neuartigkeit gegeben sein“,

ergänzt Rammer. „Mittlerweile hat die Bescheinigungsstelle das konkretisiert und sagt: ‚neuartig für das Unternehmen‘. Allerdings ist es wichtig, dass die Entwicklung über den Stand der Technik hinausgeht.“ Und zuletzt ist noch die Projektform maßgeblich für die Förderfähigkeit. „Die Entwicklung oder Forschung hat also planmäßig und mit einer Zielsetzung zu erfolgen.“

Nach oben zitierter Publikation des Stifterverbands fielen bis vor zwei Jahren 70 Prozent der BSFZ-Bescheide positiv aus. Mittlerweile schätzt Rammer die Zahlen deutlich optimistischer ein. „Wir sehen zumindest in der Industrie, dass 80 bis 90 Prozent der Anträge vollständig oder zumindest teilweise bewilligt werden.“ Von der Forschungszulage profitieren auch Unternehmen, die Forschung in Auftrag geben. Nach aktuell gültiger Regelung können 60 Prozent der Ausgaben für ein Auftragsforschungsprojekt geltend gemacht werden. Auch hiervon wird dann ein Viertel erstattet, sodass dem Unternehmen netto 15 Prozent dieser Ausgaben wieder gutgeschrieben werden.

Booster durchs Wachstumschancengesetz

Nervig kann es im Einzelfall sein, wenn trotz der Bewilligung durch die BSFZ später beim zweiten Antrag im Rahmen der Steuererklärung weitere Unterlagen eingefordert werden. „Es gibt häufig Nachfragen vom Finanzamt“, bestätigt uns Rammer und spricht von jedem zweiten Unternehmen, das davon betroffen sei. „Das ist eigenartig und sollte eigentlich nicht vorkommen.“ Dass ein Antrag in dieser zweiten Stufe, die eigentlich nur eine Formalität sein sollte, schlussendlich doch komplett abgelehnt wird, kommt laut Rammer aber praktisch nicht vor. Trotzdem bedeutet es, dass das Unternehmen zunächst bürokratische Schikanen am Hals hat. Hier wünscht sich Rammer, dass der gesamte Antragsprozess schlanker und einfacher wird und beide Stellen das Verfahren miteinander verzahnen. „Die Unternehmen empfinden es als zusätzliche Bürokratie, dass sie viele Dinge doppelt angeben müssen: Zuerst bei der Bescheinigungsstelle, und später trägt man dasselbe wieder ins Elster-Formular ein. Aber es sind halt zwei verschiedene Behörden, die nicht verknüpft sind.“

Mit dem Wachstumschancengesetz käme es auch bei der Forschungszulage zu weiteren Verbesserungen für die Unternehmen. Dazu gehört eine Erhöhung der Bemessungsgrundlage von derzeit 4 Millionen auf 12 Millionen Euro pro Projekt. Rammer verweist an dieser Stelle auf den neuesten Entwurf, der nur noch 10 Millionen Euro pro Jahr vorsieht. Während

für große Unternehmen die Förderquote von 25 Prozent bestehen bleibt, steigt sie für kleine und mittlere Unternehmen (KMU) auf 35 Prozent an. Die Einordnung als KMU richtet sich nach der Definition in Anhang I der Allgemeinen Gruppenfreistellungsverordnung (AGVO): In die Kategorie fallen demnach Unternehmen, „die weniger als 250 Personen beschäftigen und die entweder einen Jahresumsatz von höchstens 50 Millionen Euro erzielen oder deren Jahresbilanzsumme sich auf höchstens 43 Millionen Euro beläuft“. Sind bislang nur die Personalkosten anrechenbar, so sollen künftig unter anderem auch Abschreibungen auf Laborgeräte oder Hard- und Software Berücksichtigung finden. Für Auftragsforschung würden nicht mehr 60, sondern 70 Prozent als Bemessungsgrundlage angesetzt.

Rammer hierzu: „Darin sehe ich sinnvolle Schritte, um die Kraft des Instruments zu erhöhen.“ Die 35 Prozent für KMU seien eine vernünftige Schwelle, die man aber auch nicht weiter überschreiten sollte. „Denn ansonsten kommt man auch in Mitnahmeeffekte und in geringere Effektivität.“ Die Förderung soll den Unternehmen nämlich nicht jedes eigene Risiko abnehmen und am Ende dazu führen, dass unnötige Projekte auf Kosten der Allgemeinheit begonnen werden. Sehr wohl aber will man über das Instrument die Sorge der Unternehmen vor Wissensabfluss lindern, wodurch letztlich die Konkurrenz ohne eigene Investition von den Entwicklungen profitiert. „Diesen Wissensabfluss kann man schätzen, und da kommen wir über alle Unternehmen hinweg ungefähr auf ein Viertel ihrer Kosten“, erläutert Rammer. Da umgekehrt die Bemessungsgrundlage für die Forschungszulage auch nach Umsetzung des Wachstumschancengesetzes nicht alle Kosten berücksichtigt, entsprächen die 35 Prozent umgerechnet auf die Gesamtinvestitionen etwa jenem Viertel und seien daher angemessen, um diese Risiken zu kompensieren.

Beratungsdefizit

„Attraktiv ist das Instrument für viele kleine Unternehmen, die kontinuierlich forschen und einen Teil der Kosten letztlich refinanziert bekommen“, resümiert Rammer, nennt aber auch Nachteile: „Wegen der rückwirkenden Erstattung über die Steuererklärung im vergangenen Wirtschaftsjahr ist es für

Start-ups, die sofort frisches Geld brauchen, weniger attraktiv“. Außerdem lohnt es sich, nach spezifischen Förderungen Ausschau zu halten. „Wenn ich Themen verfolge, die politisch aktuell auf der Agenda stehen, fahre ich tatsächlich besser, wenn ich mir eine Förderung aus einem Technologie- oder Fachprogramm hole“, stellt Rammer fest, „da ist der Förderersatz oft höher und ich kann häufig auch insgesamt mehr an zusätzlichen Mitteln im eigenen Unternehmen mobilisieren“.

Foto: ZEW



Christian Rammer: „80 Prozent der Anträge werden bewilligt.“

Rammer bedauert, dass es äußerst schwer sei, sich über Förderwege umfassend zu informieren. „Vor zwei Jahren gab es eine Broschüre der Bundesregierung zur Förderung von Forschung und Entwicklung, aber darin kam die Forschungszulage nicht vor“, nennt er ein Beispiel.

Obwohl mit zusätzlichen Kosten verbunden, könne für viele Unternehmen daher ein professioneller Förderungsberater sinnvoll sein.

Auch Heike Balzer findet, dass Informationen zur Forschungszulage leichter zugänglich sein sollten. „Klassische Förderträger haben immer einen Ansprechpartner, den Sie kontaktieren können und der Ihnen mit Rat und Tat zur Seite steht – genau so etwas fehlt für die Forschungszulage.“ Balzer ist Senior Vice President Finance bei der TME Pharma N.V. in Berlin, die Krebstherapeutika entwickelt. Außerdem leitet Balzer (gemeinsam mit Dirk Honold) den Arbeitskreis Finanzen und Steuern beim Branchenverband BIO Deutschland. Aus ihrer Sicht wäre die Hürde deutlich niedriger, einen Antrag zu stellen, wenn ein zentraler Ansprechpartner für Rückfragen im Antragsverfahren erreichbar wäre. „Die Bescheinigungsstelle prüft die Forschungsvorhaben auf ihren innovativen Charakter, hat aber eben leider keine Beratungsfunktion.“

Eine Doppelförderung im selben Projekt ist nicht zulässig. Genau hier aber bringt die rückwirkende Beantragung der Forschungszulage Vorteile mit sich, falls man alternativ einen lukrativeren Förderweg im Auge hat, dessen Bewilligung aber unsicher ist: „Sie können ja die Entscheidung des Fördergebers abwarten – und wenn Sie erfolgreich waren, haben Sie die bessere Förderquote und hoffentlich auch ein gutes Fördervolumen. Falls es nicht funktioniert, können Sie die Forschungszulage in Anspruch nehmen.“ Die Forschungszulage

nämlich, erläutert Balzer, kann man bis zu vier Jahre rückwirkend beantragen.

Rückwirkendes Geld

„Wir als TME Pharma sind noch in der Vorbereitung für einen Antrag und würden gern das Wachstumschancengesetz abwarten, um die Projekte auch entsprechend definieren zu können“, erklärt sie. Weil die Projekte zur klinischen Forschung eher bei einer zweistelligen Millionenhöhe landen, wäre insbesondere die höhere Bemessungsgrenze reizvoll. Zugleich sieht sie wegen der mangelnden Beratungsmöglichkeiten aber auch Risiken in der Nachweisierung gegenüber den Finanzämtern im Fall der Betriebsprüfung zur Forschungszulage. „Es gibt noch wenig Präzedenz zur Frage, wie Sie dokumentieren müssen“, nennt Balzer ein Beispiel. Käme das zuständige Finanzamt nun zur Einschätzung, dass man in den letzten vier Jahren einen wichtigen Punkt vernachlässigt habe, könnte das zu finanziellen Risiken führen. „Wie die Nachweispflichten auszugestaltet sind, liegt ja doch eher in der Hand des Sachbearbeiters“, befürchtet sie.

Die Änderungen im Wachstumschancengesetz begrüßt Balzer, auch wenn sie sich speziell bei der Auftragsforschung mehr gewünscht hätte als die 70 Prozent Bemessungsgrundlage. „Wenn wir eine Auftragsforschung vergeben, da in unserer Industrie viele Aufgaben aufgrund regulatorischer Anforderungen und begrenztem internem Know-how nicht im Unternehmen durchgeführt werden können, dann wäre es schon richtig, die vollen Ausgaben als Bemessungsgrundlage heranzuziehen.“ Wie auch immer die konkrete Ausgestaltung am Ende ausfällt – um planen und kalkulieren zu können, wünscht sich Balzer vor allem eines: „Ich wäre erstmal dankbar, wenn es überhaupt zu einer Entscheidung käme!“

Unternehmen in Schwierigkeiten

BIO Deutschland gewährte uns Einblick in die Ergebnisse einer Umfrage, der Branchenverband unter seinen Mitgliedern durchgeführt hatte, mit Rückmeldungen, die bis in den Januar 2023 hineinreichen. Zwar hatten 43 Prozent der befragten Unternehmen noch keine Erfahrung mit der Forschungszulage, 44 Prozent hingegen berichten von positiven und nur 13 Prozent von negativen Erfahrungen. Der Prozess im Elster-Formular wird von den einen als umständlich beschrieben, während andere das digitale Antragsverfahren tatsächlich als insgesamt unkompliziert loben.

Kompliziert war es laut der Rückmeldungen für sogenannte verbundene Unternehmen – also Firmen, die in verschiedene

Tochterfirmen mit unterschiedlichen Schwerpunkten aufgesplittet sind. Hier scheint der bürokratische Aufwand besonders herausfordernd. Komplette von der Förderung ausgenommen sind sogenannte Unternehmen in Schwierigkeiten. Auf den ersten Blick eine sinnvolle Einschränkung, weil man eine Firma, die gerade auf dem Weg in die Insolvenz ist, nicht auch noch mit Geld vom Steuerzahler versorgen will.

Matthias Bach, Leiter des Marketings bei BIO Deutschland, verweist an dieser Stelle aber auf eine Besonderheit forschender Biotech-Unternehmen und auf die dort üblichen und auch bewährten Geschäftsmodelle: „Man forscht risikobehaftet und findet Investoren, die dieses Risiko eingehen“, so Bach. „Solch ein Venture-Capital-Investor unterstützt vielleicht zehn Firmen, wohl wissend, dass nur ein oder zwei davon mit großen Exits herausgehen.“ Die Geldgeber versorgen die forschende Firma also mit Kapital, das irgendwann aufgebraucht ist. „Es ist ganz normal, dass diese Firma bis dahin keinen einzigen Cent an Umsatz gemacht hat. Üblich ist, dass man sich dann beispielsweise über ein Nachrang- oder Wandeldarlehen bis zur nächsten Investorenrunde hangelt.“

Ebenjene Darlehen zählen aber nicht als Eigenkapital und können der Firma, so definiert es das europäische Beihilferecht, den Status eines Unternehmens in Schwierigkeiten einbringen. „Diese Unternehmen können die Forschungszulage nicht in Anspruch nehmen“, so

Bach. Und das, obwohl dieser „Stempel“ kein Dauerzustand ist, sondern meist nur kurze Übergangsphasen innerhalb eines Finanzierungszyklus umfasst. „Wir wünschen uns eine Regelung, diese speziellen Unternehmen in Schwierigkeiten zu berücksichtigen, ohne dass wir wollen, dass Insolvenzkandidaten die Forschungszulage in Anspruch nehmen.“ Der deutsche Gesetzgeber könne zwar nicht die europäische Definition für Unternehmen in Schwierigkeiten ändern, aber das Forschungszulagen-gesetz entsprechend umformulieren.

Besonders gut für die Kleinen

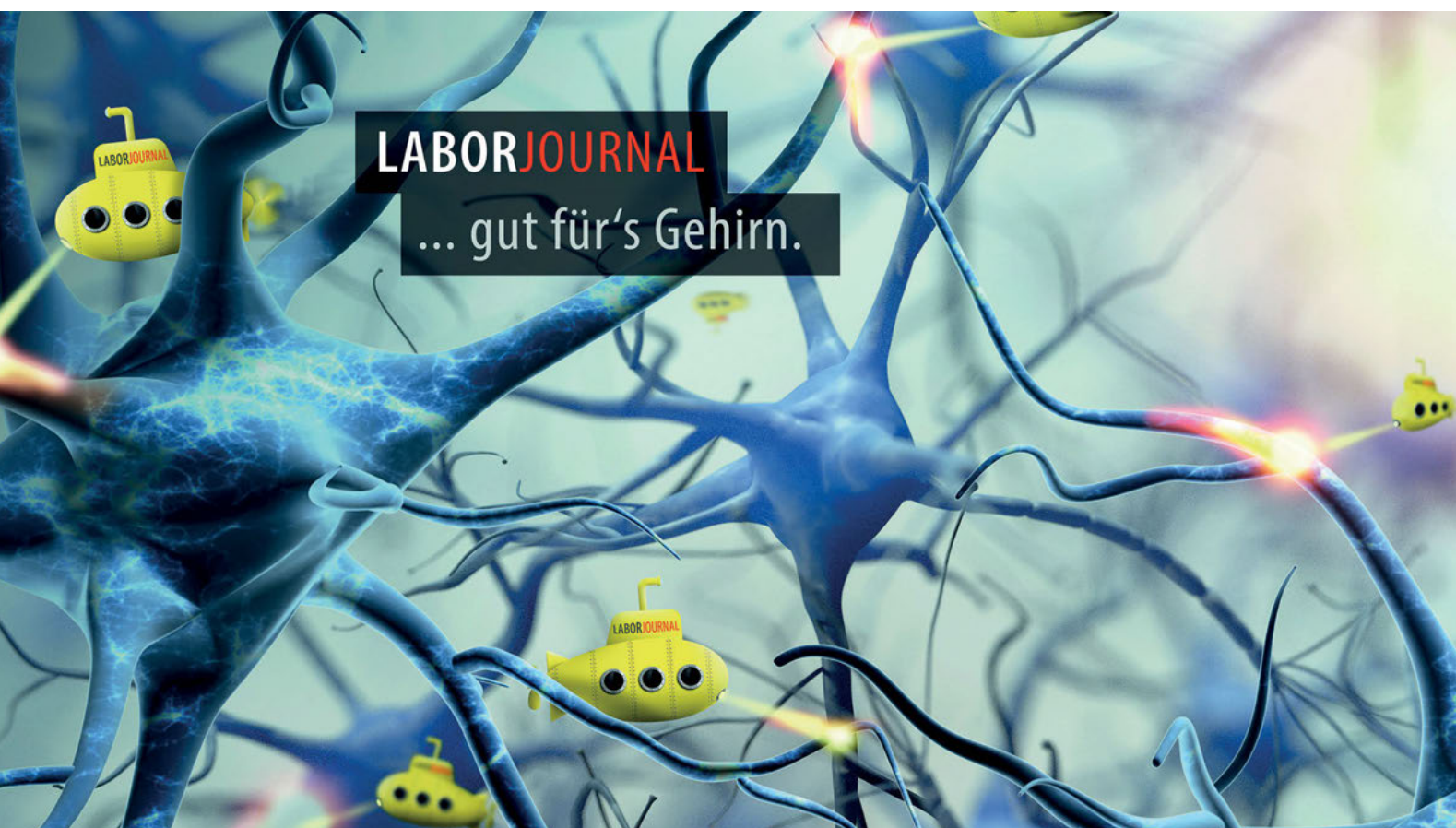
Auch Gero Stenke, Leiter und Geschäftsführer der Wissenschaftsstatistik im Stifterverband, zieht eine positive Zwischenbilanz zur Forschungszulage. „Wir brauchten durchaus den Druck aus Wissenschaft und Wirtschaft, um das Instrument auf den Weg zu bringen“, schaut er kritisch zurück, aber: „Es ist tatsächlich gelungen, eine vergleichsweise unbürokratische Förderung einzuführen, die man im normalen Steuersystem so nicht gewähren kann.“ Dabei hebt auch er die Unterschiede zu anderen Förderprogrammen hervor: „Die Forschungszulage steht allen Technologiebereichen offen, sobald Forschung und Entwicklung im Spiel ist, sie ist unabhängig von der Unternehmensgröße und ermöglicht den Firmen mehr Planungssicherheit.“

Ursprünglich sei die Forschungszulage vor allem als Unterstützung für kleine und mittlere

Unternehmen gedacht gewesen. Das begrüßt Stenke und freut sich, dass bald auch Sachkosten integriert werden sollen. Künftig würde er die Möglichkeit einer Auszahlung im Vorfeld begrüßen, zumindest für Unternehmen, die einen besonderen Bedarf anmelden. „Ich halte es aber nicht für zwingend erforderlich, die Bemessungsgrundlage derart stark anzuheben“, gibt er im Hinblick auf die Förderung kleiner Unternehmen zu bedenken. „Da ist der höhere Fördersatz dann der bessere Stellhebel.“ Das leuchtet ein, denn ein Unternehmen, das ohnehin nie mehrere Millionen Euro in ein Forschungsprojekt steckt, hat viel mehr davon, wenn von diesem geringeren Betrag dafür ein höherer Anteil erstattet wird.

Im Idealfall aber würden mit dem Wachstumschancengesetz beide Aspekte berücksichtigt: eine höhere maximale Bemessungsgrundlage und speziell für kleine und mittlere Unternehmen eine Erstattung von 35 Prozent. Und, so betonen es alle, mit denen wir sprachen: Die wesentlichen Anpassungen rund um die Forschungszulage sind gar nicht strittig. Trotzdem hängen diese Neuerungen davon ab, dass das Wachstumschancengesetz Zustimmung findet in Bundestag und Bundesrat. Denkbar wäre, dass die höheren Vergünstigungen noch rückwirkend für das laufende Jahr gültig werden, denn ursprünglich sollte das Wachstumschancengesetz zum Januar 2024 in Kraft treten.

Mario Rembold



LABOR JOURNAL
... gut für's Gehirn.

FIRMENPORTRÄT: NEXMR, ZÜRICH

Radikales Turbo-Screening

Drei Forscher der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich gründeten während der Pandemie die Firma NexMR, um die Wirkstoffsuche per NMR voranzutreiben – mit Geräten, die auf den Labortisch passen.

Mit „Drug Screening per NMR“ wirbt ein junges Schweizer Unternehmen auf seiner Website. NMR, das steht für „Nuclear Magnetic Resonance“ und meint die Kernspinresonanzspektroskopie. Das Start-up heißt NexMR und verspricht eine effiziente und kostengünstige Methode, um neue potenzielle Wirkstoffe zu identifizieren. Es geht um die Suche nach Liganden, die an ausgewählte Proteine passen.

Kernspinresonanz ist ein seit Jahrzehnten etablierter Weg, berührungsfrei und nicht-invasiv Substanzen und Strukturen zu analysieren. Weil das Verfahren nichts kaputt macht, schickt die Ärztin Ihres Vertrauens Sie daher in vielen Fällen erstmal ins MRT, anstatt gleich eine Biopsie zu nehmen. Ebenso kann man über das Verhalten der Atomkerne in einem starken Magnetfeld per NMR chemischen Verbindungen auf die Spur kommen. Auch das ist für sich genommen nichts Neues. Originell hingegen ist die Idee eines Forscherteams der ETH Zürich, wie man NMR in Kombination mit einem chemischen Kniff nutzen kann, um die Interaktion mit Proteinen zu messen und damit mögliche neue Wirkstoffe aufzuspüren. Das nämlich lässt sich ohne allzu großen technischen Aufwand auf einem Labortisch realisieren.

Verräterische Atomkerne

Begonnen hat alles am Institut für Molekulare Physikalische Wissenschaften der ETH. Dessen Leiter Roland Riek sieht sich vor allem als Grundlagenforscher und interessiert sich für die Strukturbiologie von Proteinen. Amyloide bei Parkinson- und Alzheimer-Krankheit sind Moleküle, die er mittels NMR analysiert. „Wir haben aber auch immer Methoden entwickelt und angewandt“, ergänzt er.

An dieser Stelle müssen wir nun doch ein wenig ausholen und einen Ausflug in die Physik wagen. Keine Sorge, wir werden hier kein Seminar zur Quantenmechanik abhalten, entsprechend fallen die Erläuterungen aber auch stark vereinfacht aus (Sheldon Cooper möge

uns vergeben oder einen Leserbrief schreiben). Los geht's:

Zur NMR platziert man die Probe in einem Magnetfeld. Die Atomkerne richten sich in diesem Magnetfeld entsprechend ihres Kernspins aus. Für die eigentliche Messung stört man die Ausrichtung nun durch einen Radiowel-

und das ist die eigentliche Stärke.“ Allerdings, wer schon mal als Patient in einem Kernspintomografen lag, wird bemerkt haben: Die Geräte sind sehr groß und offenbar teuer – ein Grund, weshalb die Krankenkassen die Idee mit dem MRT dann doch nicht immer so prickelnd finden. Ganz ähnlich sieht es aus

für die NMR in der chemischen Analytik. Denn die Sensitivität der Methode ist sehr gering, sodass man eigentlich entsprechend leistungsfähige Technik braucht. „Der Trend geht immer mehr in Richtung größerer Magnete hin zu Geräten mit einem Anschaffungspreis von 20 Millionen Euro“, stellt Matthias Bütikofer fest, Doktorand in Rieks Labor. Die Magnete dieser Hochleistungsmaschinen müssen außerdem gekühlt werden.

Niemand will sich einen millionenschweren Koloss ins Institut stellen, wenn es dafür keinen guten Grund gibt. Wirkstoff-Screening via NMR scheint demnach nur für wenige Gruppen finanziell umsetzbar. Allerdings gebe es auch kleine NMR-Apparate für den Tisch, Benchtop-Geräte für 50.000 bis 100.000 Euro, die ohne Kühlung auskommen, so

Bütikofer. Diese Apparate sind aber weniger empfindlich. Doch wenn der Prophet nicht zum Berg kommt, muss der Berg halt zum Propheten. Es gibt nämlich Mittel und Wege, ein stärkeres Kernspinresonanzsignal in der Probe zu erzwingen – zum Beispiel über Radikalbildung. Auch das ist keine neue Erfindung, sondern ein Prinzip, das seit den 1960er-Jahren als „Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization“ bekannt ist – kurz: CIDNP. Induziert man Radikale durch Licht, spricht man von Photo-CIDNP.

Mit Licht zur Paarbildung

Vor rund fünf Jahren war es vor allem Félix Torres, der die alte Photo-CIDNP-Idee innerhalb der Riek-Gruppe wieder aufgriff und später auch die Ausgründung einer Firma maßgeblich vorantreiben sollte, wie Bütikofer berichtet. Speziell für die Fragen der Züricher Gruppe war wichtig, wie man mit



Herzstück von NexMRs Wirkstoff-Screening: Matthias Bütikofer am Benchtop-NMR-Gerät

Fotos (2): ETH

lenpuls. Die Atomkerne kippen zur Seite und richten sich anschließend wieder auf. Dieses Zurückschwingen induziert einen Stromfluss in der Spule, den das Gerät aufzeichnet. Daraus lassen sich dann charakteristische Signaturen ablesen. Interessant sind in unserem Fall speziell die Wasserstoffkerne innerhalb eines Moleküls. Ihre Resonanz und das Muster beim Zurückschwingen hängen davon ab, welche anderen Atome in räumlicher Nähe liegen. Sitzt das Atom an einem stark elektronegativen Sauerstoff oder neben einem Kohlenstoff? Entsprechend dieser Schwingungen lässt sich ein Spektrum in einem Histogramm auftragen, bei dem jeder Balken für ein Wasserstoffatom steht. Und die Art des Spektrums gibt Aufschluss über das Molekül.

„Somit hat man eine Methode, sich ein Molekül anzuschauen, ohne dass man es modifizieren muss“, erläutert Riek. „Der Sensor selber steckt authentisch im Molekül drinnen,

kostengünstiger Technik mittels NMR herausbekommen kann, ob eine Substanz als Ligand an ein Protein bindet oder nicht.

Mit Photo-CIDNP erzeugt man durch Licht ein Radikalpaar aus zwei verschiedenen Molekülen, von denen das eine der Liganden-Kandidat ist, während das andere als Photosensitizer oder „Dye“ bezeichnet wird. Bei einem Radikal bleibt ein einzelnes ungepaartes Elektron übrig, das ziemlich schnell wieder einen Partner finden möchte. Das Pauli-Prinzip verbietet aber ein Partner-Elektron mit identischem Spin. Photosensitizer und Ligand finden zusammen und bilden gemeinsam wieder ein Molekül ohne freie Elektronen. Unter den Bedingungen im Magnetfeld – wegen der Restriktionen durch das Pauli-Prinzip und weil der Spin eine Erhaltungsgröße ist – hat diese Rekombination der Moleküle auch Auswirkungen auf die Kernspins der Wasserstoffatome. Die liegen nun nicht mehr kaum messbar im Boltzmann-Gleichgewicht vor, sondern sind hyperpolarisiert. In diesem Zustand bekommt man auch in schwächeren Magnetfeldern ein starkes Kernspinresonanzsignal.

Torres, Bütikofer und Riek erklären ihr Screening-Prinzip zusammen mit weiteren Co-Autoren in einer Publikation vom letzten Sommer und erläutern, wie man dank Hyperpolarisation feststellt, ob der Ligand an das Protein bindet oder nicht (*J. Am. Chem. Soc.*, 145(22): 12066-80). Mit der Doktorandin Gabriela Stadler als Erstautorin beschreibt das Team in einer weiteren Veröffentlichung den Einsatz auf Tischgeräten (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 62(40): e202308692). Normalerweise liefern Ligand und Photosensitizer vergleichbar große Spektren dank ihrer Hyperpolarisation. Bleibt der Ligand aber abgeschirmt, weil er sehr gut an ein Protein bindet, so geht dessen Signal deutlich oder fast vollständig zurück. „Wenn das Molekül besser bindet, erwarten wir eine größere Reduktion“, erläutert Bütikofer. Es könne aber auch sein, dass der Ligand nur teilweise im Protein verschwindet, andere Wasserstoffe aber noch heraus schauen. „Hier wird man dann keine so große Signalreduktion erwarten“, ergänzt er.

Alte Methode, neue Bibliothek

Dank der Hyperpolarisation verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis laut Bütikofer um ein bis drei Größenordnungen. Indem speziell bei der Drug-Screening-Methode nur das freie, nicht gebundene Molekül polarisiert wird und man über die unterdrückte Polarisation im Liganden auf die Bindung an das Target schließen kann, bekommt man unterm Strich einen Zeitvorteil um das bis zu Tausendfache. Eine herkömmliche NMR-Messung kann sonst nämlich bis zu einer Stunde

dauern. „Aber jetzt messen wir innerhalb weniger Sekunden“, freut sich Riek.

Wozu muss man nun eine Firma gründen, wenn man doch eigentlich auf ein Prinzip aus den 1960ern zurückgreift? „Nicht alle Moleküle haben diesen Photo-CIDNP-Effekt“, erklärt Bütikofer hierzu. Tatsächlich, so steht es in den genannten Publikationen, kannte man bis zum Jahr 2019 nur um die 30 Moleküle, für die Photo-CIDNP gezeigt war. Will man nach Wirkstoff-Kandidaten suchen, so braucht man aber eine große Auswahl an Molekülen, die man paarweise als Photosensitizer und Ligand einsetzen kann. Ebenjene Bibliotheken baut NexMR derzeit auf und stellt sie Forschenden zur Verfügung, die damit auf Wirkstoffsuche gehen wollen. „Wir haben aktuell

mich aus der Firma eigentlich heraus“, verspricht er. Bütikofer, ebenfalls von Beginn an dabei, bastelt noch an seiner Doktorarbeit, stellt aber fest: „Ein Großteil meiner Forschung bezieht sich auf die Photo-CIDNP-NMR und damit auf die Core-Technologie von NexMR.“ Auch Torres, CEO und die von Beginn an treibende Kraft hinter NexMR, bleibt der ETH verbunden, so Bütikofer: „Er betreut hier noch immer Leute im Labor und arbeitet auch mit mir eng zusammen.“

Bewerbungen willkommen

Förderungen gab es vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF), darüber hinaus kamen finanzielle Zuschüsse dank zweier Venture-



Sekundenschnelle NMR-Messungen: Roland Riek, Félix Torres, Matthias Bütikofer (v.l.n.r.)

eine Library von etwa 500 bis 600 Molekülen und kommen bis Ende des Jahres auf 10.000“, gibt Bütikofer einen Zwischenstand an. „Die können Sie aber wie Legosteine zusammensetzen und bekommen dadurch erst einen richtigen Wirkstoff.“

Außerdem unterstützt NexMR die Kunden dabei, ihre Benchtop-Geräte für Photo-CIDNP aufzurüsten, und arbeitet dafür mit den NMR-Geräteherstellern zusammen. Vielleicht aber wäre es ohne die Corona-Pandemie gar nicht zu einer Firmengründung gekommen, blickt Riek zurück: „Damals wollten auch wir gern einen Beitrag zum Drug-Screening leisten, weil wir von den Standardansätzen in der pharmazeutischen Forschung ein bisschen enttäuscht waren. Als wir dann die Stärken unserer Idee gesehen haben, hat sich die Frage aber gar nicht mehr gestellt, ob wir das weiterverfolgen wollen: Wir waren uns sicher, dass die Methode einfach funktionieren muss!“

Riek als ETH-Professor ist einer der drei NexMR-Gründungsmitglieder. „Aber ich halte

Kick-Preise. Außerdem freuen sich die Firmengründer über eine Nominierung für den Spark Award vor zwei Jahren. „Das betrifft innovative Patente von der ETH“, so Bütikofer. „Wir waren unter den fünf Finalisten“, fügt Riek hinzu.

Es gibt weitere Ideen, wie man die Methode verbessern kann, zum Beispiel, um auch schon während der Messung mehr zu erfahren über die Art und Weise, wie der Wirkstoff-Kandidat an das Protein andockt. Derzeit sei man aber vor allem durch das Personal limitiert – wer fit ist in Sachen NMR, Photochemie oder pharmazeutisches Kleinmolekülwissen mitbringt, könne sich also gern bewerben, betonen Riek und Bütikofer. Ganz ohne NMR-Wissen hingegen kommt der Anwender aus. Bütikofer freut sich, die NMR-basierte Wirkstoffsuche auch für kleinere Gruppen erschwinglich zu machen. „Mit Geräten so groß wie ein Drucker, und alles bei Raumtemperatur ohne Helium oder Stickstoff.“

Mario Rembold



PRODUKTÜBERSICHT: FLÜSSIGCHROMATOGRAPHIE-SYSTEME

Schrumpfkur für HPLC-Systeme

Die Flüssigchromatographie produziert große Mengen flüssigen Sondermülls. Mit Kapillarsäulen und miniaturisierten, transportablen Instrumenten lässt sich der Verbrauch zumindest etwas eindämmen.



Noch sind tragbare HPLC-Instrumente nicht so handlich wie Mr. Spocks Tricorder, und sie haben auch nicht so viele Funktionen. Aber immerhin sind die Geräte schon so leicht, dass Forschende sie für Feldstudien in den Rucksack packen können.

Illustration: Playground.com

Als der russisch-italienische Botaniker Mikhail Semyonovich Tsvet im Jahr 1900 in seinem Labor in Sankt Petersburg auf die Idee kam, eine Glassäule mit Calciumcarbonat-Pulver vollzupfropfen und mit Petroleum zu füllen, um damit Pflanzenpigmente zu isolieren, ahnte er sicher noch nicht, was für ein riesiges Geschenk er den Biowissenschaften mit seiner neuen Methode machen würde. Auch knapp 125 Jahre nach Tsvets Geistesblitz ist die Flüssigchromatographie (LC) noch immer eine der elegantesten und meistgenutzten Trennmethode für Biomoleküle. Und ganz nebenbei bewies Tsvet mit der Flüssigchromatographie, dass Forschende Methoden auch dann erfolgreich anwenden können, wenn sie die zugrunde liegenden physikalischen Zusammenhänge noch gar nicht oder nur rudimentär verstehen. Mittlerweile kennen sie die theoretischen Hintergründe der Flüssigchromato-

graphie zwar ziemlich genau und einige versuchen sogar, die Trennprozesse mit künstlicher Intelligenz vorherzusagen. Die wenigsten Biowissenschaftlerinnen und -wissenschaftler werden sich jedoch mit den vertrackten Gleichungen zum Massentransport und zu kinetischen Effekten in Chromatographie-Säulen abmühen, wenn sie eine geeignete Säule für ihr Trennproblem suchen. Viel eher orientieren sie sich dazu an den recht einfachen Grundprinzipien der Flüssigchromatographie, die im Grunde nichts anderes ist als ein ausgeklügeltes Spiel mit molekularen oder ionischen Wechselwirkungen.

Löst man ein Substanzgemisch in einem als mobile Phase dienenden Lösungsmittel auf und injiziert die Mischung auf eine Chromatographie-Säule, wandern die gelösten Analyten durch die stationäre Phase der Säule. Die Zeit, die sie für den Marsch durch die Säule

benötigen, hängt davon ab, wie stark sie mit der Oberfläche der stationären Phase interagieren und von dieser zurückgehalten werden. Wechselwirken die Analyten sehr innig mit dem Säulenmaterial, verweilen sie etwas länger in der Säule. Binden sie nur schwach an die Oberfläche, rauschen sie im Extremfall genauso schnell durch die Säule hindurch wie die mobile Phase. Durch die Geschwindigkeitsdifferenz trennen sich die Analyten und gelangen zu unterschiedlichen Retentionszeiten (R_t) zu einer Detektionseinheit, die die Messsignale in ein Chromatogramm übersetzt. In dem Chromatogramm sind die Signalspitzen beziehungsweise Peaks, die sich von der Grundlinie abheben und die Konzentration des gemessenen Analyten darstellen, zeitabhängig aufgetragen. Hat man Glück, erhält man schlanke, deutlich auseinanderliegende Peaks, die eine saubere Trennung der

Analyten anzeigen. Sind die Peaks hingegen breit und gehen ineinander über, bleibt der Experimentatorin oder dem Experimentator nichts anderes übrig, als an den Parametern zu drehen, die die Wechselwirkung zwischen Analyten und Säulenmaterial am stärksten beeinflussen. Das sind im Wesentlichen die Polaritäten von stationärer und mobiler Phase, der pH-Wert sowie die Temperatur.

Auf diesem zugegebenermaßen stark vereinfacht dargestellten Prinzip basieren im Grunde alle Flüssigchromatographie-Verfahren, angefangen bei Tsvets ursprünglicher Schwerkraft-Flüssigchromatographie über die häufig für die Proteinreinigung eingesetzte FPLC (Fast Protein Liquid Chromatography) bis zu den vielen Spielarten von HPLC (High Performance Liquid Chromatography) sowie UHPLC (Ultra High Performance Liquid Chromatography).

Meist bestücken Forschende Flüssigchromatographie-Systeme mit Säulen, die hydrophobe oder ionische Wechselwirkungen zwischen Analyten und Säulenmaterial ausnutzen. Zu Ersteren zählen zum Beispiel Säulen für Umkehrphasen- (Reversed Phase, RP) sowie Hydrophober-Interaktions-Chromatographie (HIC), zu Letzteren Anionen- oder Kationenaustausch-Säulen.

Umpolung mit Brückenionen

Vor zwei Jahren gesellte sich zur klassischen Ionenaustausch (IE)-Chromatographie die sogenannte Bridge Ion Separation Technology oder kurz BIST hinzu. Wie übliche Ionenaustausch-Säulen enthalten auch BIST-Säulen meist ein modifiziertes Silica-Harz mit positiv oder negativ geladener Oberfläche. Ohne weitere Zusätze würde die geladene Oberfläche Analyten mit gleicher Ladung abstoßen und solche mit entgegengesetzter Ladung anziehen. Bei der BIST-Chromatographie enthält die mobile Phase jedoch zweiwertige Ionen – etwa SO_4^{2-} , wenn die stationäre Phase positiv geladen ist, oder Ca^{2+} bei negativer Ladung –, mit denen sich die Nettoladung der stationären Phase mit einem einfachen Trick „umpolen“ lässt. Dazu muss man lediglich die Konzentration der Wassermoleküle in der mobilen Phase so weit herunterfahren, bis sie die zweiwertigen Ionen nicht mehr solvatisieren können. Die zweiwertigen Ionen binden hierdurch an die entgegengesetzt geladenen Ionen der stationären Phase, wodurch sich deren Nettoladung umkehrt. Hat der Analyt die gleiche Ladung wie die Oberfläche der stationären Phase, verlängert sich seine Retentionszeit mit abnehmendem Wassergehalt der mobilen Phase. Sind die Ladungen entgegengesetzt, verkürzt sie sich mit sinkendem Wasseranteil. Für das Spiel mit den Wechselwirkun-

gen sind bei der BIST keine ausgefallenen Lösungsmittel, hohe Pufferkonzentrationen oder besonders lange Säulen nötig. Nach den Angaben der Erfinder funktioniert die Methode auch mit kurzen Säulen und einfachen mobilen Phasen, etwa der klassischen Mischung aus Acetonitril (MeCN) und Wasser. Interessant ist die BIST-Chromatographie insbesondere für die Trennung von Molekülen, deren Ladungen über die gesamte Oberfläche verteilt sind wie etwa bei negativ geladenen Oligonukleotiden. Als Brückenion fungiert hier das zweifach geladene Tetramethylethyldiamin (TMEDA). Bei einer entsprechenden Wasserkonzentration, die via Acetonitril-Gradient eingestellt wird, bindet TMEDA an die negativ geladene Oberfläche der verwendeten Kationenaustausch-Säule, die hierdurch ihre Nettoladung umkehrt.

Aber auch die BIST-Chromatographie ändert nichts daran, dass die gängigen Flüssigchromatographie-Geräte nicht nur schwer und teuer sind, sondern auch Unmengen an flüssigem Sondermüll produzieren. Mit den noch immer weit verbreiteten Standardsäulen mit 4,6 Millimeter Innendurchmesser (ID) und üblichen Flussraten der mobilen Phase von 1,5 Milliliter pro Minute verbraucht ein einziges HPLC-Instrument etwa einen Liter Lösungsmittel pro Tag – ein Großteil davon Acetonitril, das Lieblingslösungsmittel in der HPLC. Im Laufe eines Jahres kommt da ordentlich was zusammen. Knapp zwanzig Prozent des gesamten jährlichen weltweiten Acetonitril-Verbrauchs von etwa 180.000 Tonnen geht auf das Konto von Analytiklaboren, in denen HPLC-Instrumente praktisch rund um die Uhr laufen. Viele Forschende versuchen zwar, Acetonitril durch „grünere“ Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol zu ersetzen. Das funktioniert aber nicht immer und im Zweifelsfall dürften viele dann doch auf die altbewährten HPLC-Protokolle mit Acetonitril zurückgreifen.

Kaum noch nennenswerte Lösungsmittelmengen verbrauchen hingegen Kapillarsäulen mit winzigen Innendurchmessern von unter 500 Mikrometern, die für die sogenannte nano-LC mit HPLC- oder UHPLC-Instrumenten eingesetzt werden. Die superschlanken Säulen kommen aber auch Konstrukteurinnen und Konstrukteuren gelegen, die schon seit gut vierzig Jahren versuchen, Flüssigchromatographie-Geräte so weit abzuspecken, dass Forschende sie problemlos unter den Arm nehmen und direkt zum Analyseort am Krankenbett oder in Wald und Flur transportieren können. Insgeheim träumen sie von Instrumenten, die genauso handlich und multifunktional sind wie der legendäre Tricorder von Mr. Spock, mit dem der Vulkanier vom Raumschiff Enterprise auf fremden Planeten nach Anzeichen für Leben suchte.

Bisher haben es aber nur einige wenige der zahlreichen Prototypen tatsächlich bis zur Marktreife geschafft oder stehen kurz davor. Offensichtlich ist es alles andere als einfach, die wesentlichen Komponenten eines Flüssigchromatographie-Instruments so weit zu miniaturisieren, dass das Ganze in eine kleine Box oder ein Köfferchen passt, das im Idealfall nur einige Kilogramm auf die Waage bringt. Die Trennsäule ist da noch das kleinste Problem. Nur wenige Zentimeter lange Kapillarsäulen mit Innendurchmessern von 150 oder 300 Mikrometern, die es mittlerweile von der Stange zu kaufen gibt, wiegen nicht viel und benötigen nur wenig Platz. Deutlich schwieriger ist es, auf engstem Raum ein Pumpensystem einzubauen, das die für die HPLC nötigen Drücke von einigen hundert Bar erreicht und dabei auch dicht bleibt.

Detektor en miniature

Die größte Herausforderung ist aber offensichtlich die Detektion der Analyten. Dazu kann man grundsätzlich ein kleines Massenspektrometer oder einen Absorptionsdetektor wie bei klassischen HPLC-Geräten verwenden. Die meisten Entwicklerinnen und Entwickler machen sich das Leben aber nicht unnötig mit einem Massenspektrometer schwer und konzentrieren sich auf die Detektion der Analyten mit ultraviolettem (UV) oder sichtbarem (VIS) Licht – die Konstruktion eines kompakten UV/VIS-Absorptionsdetektors ist schon kompliziert genug. Die Lichtquelle muss möglichst klein sein, wenig Strom verbrauchen, die passende Wellenlänge emittieren und nicht zu viel Wärme produzieren. Da bieten sich LEDs an. Die Frage ist aber, wie das Licht zur Detektionseinheit gelangt – mit einer klassischen Optik oder eher mit Lichtleitern? Und ist es geschickter, den Absorptionsdetektor bereits in der Kapillarsäule, also on column, zu platzieren oder erst nach der Säule?

Zu den Ersten, die praktikable Lösungen auf diese Fragen fanden, gehört das Team des Chromatographie- und Massenspektrometrie-Experten Milton L. Lee an der Brigham Young University in Utah. Nachdem Lee jahrelang an einem portablen HPLC-Gerät herumgedoktert hatte, stellte das von ihm gegründete Start-up Axcend vor wenigen Jahren das erste kommerzielle tragbare HPLC-Gerät vor. Mit einem Gewicht von acht Kilogramm ist das etwa 20 Zentimeter breite, 35 Zentimeter lange und 20 Zentimeter hohe Instrument zwar schon erheblich kleiner und leichter als die stationären HPLC-Boliden in den Laboren. Von einem echten Analyse-Gerät im Westentaschenformat à la Spocks Tricorder ist es aber noch ein gutes Stück entfernt.

Harald Zähringer

Flüssigchromatographie-Systeme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. DRUCK / EMPFOHLENE PARTIKELGRÖSSE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO	
Advion Interchim Scientific Montluçon (Frankreich) www.interchim.com Kontakt: interchim@advion-interchim.com comTel.: +33 4 70 03 88 55	puriFlash XS520+	20 bar (280 psi) / 15–60 µm	Inkl. zwei Racks nach Wahl UV-Vis-DAD-Detektor 15"-Touchscreen, freie TLC-to-Flash Smartphone-App (Android & iOS)	20.950,-	
	puriFlash 5.050	50 bar (700 psi) / 10–60 µm	Inkl. 3 Racks nach Wahl UV-Vis-DAD-Detektor, evaporativer Lichtstreuendetektor (ELSD), 6-Wege-Injektionsventil, erweiterbar 15"-Touchscreen, freie TLC-to-Flash Smartphone-App (Android & iOS)	41.850,-	
	puriFlash 5.250P	250 bar (3.500 psi) / 5–60 µm	Inkl. 3 Racks nach Wahl UV-Vis-DAD-Detektor, evaporativer Lichtstreuendetektor (ELSD), 10-Wege-Injektionsventil, 15"-Touchscreen 2 separate Säulenaufnahmen und Injektionsschleifen, erweiterbar	59.935,-	
	360° Platform – From Raw to Rare	20/250 bar (280/3.500 psi) / 5–60 µm	Inkl. UV-Vis-DAD-Detektor, Lichtstreuendetektor (ELSD) Quadrupol-Massenspektrometrie (QMS) mit Dünnschicht-Chromatographie-Massenspektrometrie (TLC/MS), Elektrospray-Ionisierung (ESI) und Atmosphärendruck-Ionisierung (APCI)	199.230,-	
	Avant HPLC-MS	689 bar (10.000 psi) / 3–5 µm	Optionales TLC/MS-Feature Inkl. UV-Vis-DAD, QMS (ESI/APCI), Autosampler und Säulenheizung Optionale Fraktionsanalyse ohne Probenpräparation (APCI)	99.335,-	
	Avant UPLC-MS	1.300 bar (18.850 psi) / 1,7–3 µm	Optionales TLC/MS-Feature Inkl. UV-Vis-DAD, QMS (ESI/APCI), gekühltem Autosampler und Säulenheizung Optionale Fraktionsanalyse ohne Probenpräparation (APCI)	112.525,-	
Agilent Technologies Deutschland Waldbronn www.agilent.com Kontakt: biosupport@agilent.com Tel. +49 7243 6020	1260 Infinity II LC System / Prime LC System / Amino Acid Analysis System / Bio-Inert LC System / Prime Bio LC System	600 bar 800 bar 600 bar 600 bar 800 bar	Analytische HPLC Analytische HPLC Flüssigchromatographie von Biomolekülen Flüssigchromatographie von Biomolekülen Flüssigchromatographie von Biomolekülen	Auf Anfrage	
	1290 Infinity II LC System / Bio Online LC System / 2D-LC System / Bio LC System / GPC/SEC System	1.300 bar 1.300 bar 1.300 bar 1.300 bar 1.300 bar	Flüssigchromatographie von Biomolekülen Flüssigchromatographie von Biomolekülen Analytische HPLC Flüssigchromatographie von Biomolekülen Gelpermeations-/Größenausschlusschromatographie	Auf Anfrage	
	1260 Infinity II Bio-SEC System / GPC/SEC System	600 bar 800 bar	Gelpermeations-/Größenausschlusschromatographie Gelpermeations-/Größenausschlusschromatographie	Auf Anfrage	
	1260 Infinity II Analytical-Scale LC Purification System / Bio-Inert Analytical-Scale LC Purification System / Preparative LC System / Prime Analytical-Scale LC Purification System / Prime Bio Analytical-Scale LC Purification System	600 bar 600 bar 420 bar 800 bar 800 bar	Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie	Auf Anfrage	
	1290 Infinity II Analytical-Scale LC Purification System / Autoscale Preparative LC System / Bio Analytical-Scale LC Purification System / Preparative LC System / Bio Online LC System	1.300 bar 600 bar 1.300 bar 600 bar 1.300 bar	Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie Präparative Flüssigchromatographie Online-Flüssigchromatographie	Auf Anfrage	
	1260 Infinity II Prime Online LC System / SFC System / SFC/UHPLC Hybrid System	800 bar 600 bar 600 bis 800 bar	Online-Flüssigchromatographie Superkritische Flüssigchromatographie Superkritische Flüssigchromatographie	Auf Anfrage	
	1290 Infinity II 2D-LC System	1.300 bar	Zweidimensionale Flüssigchromatographie	Auf Anfrage	
	Axcend Provo (USA) www.axcendcorp.com Kontakt: info@axcendcorp.com Tel.: +1 801 405-9545	Axcend Focus LC	689 bar / 1,7–3 µm	Tragbares HPLC-System, Gewicht: 8 Kilogramm Flussraten 0,4–10 µl/min Für gängige 5 oder 10 cm lange Kapillarsäulen mit 0,15–0,30 mm Innendurchmesser	Auf Anfrage

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. DRUCK / EMPFOHLENE PARTIKELGRÖSSE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Axel Semrau Sprockhövel www.axelsemrau.de Kontakt: info@axelsemrau.de Tel.: +49 2339 12090 <i>Hersteller: Teledyne ISCO</i>	ACCQPrep HP 150	400 bar (6.000 psi)	Integrierter Autosampller Focus Gradient Generator Flussraten: 1–150 ml/min	Auf Anfrage
	ACCQPrep SFC	400 bar (6.000 psi)	Focus Gradient Generator, Flussraten: 50–200 ml/min Integrierte Säulenheizung Stack-Injektion	Auf Anfrage
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: info.sales.lsg@bio-rad.com Tel. +49 89 31884 177	NGC Quest Plus	252 bar (3.650 psi, 25,2 MPa) Empfohlene Partikelgrößen abhängig von Säulenmaterial und Flussraten	Hochaufgelöste Trennung von Biomolekülen mit präzisen Gradienten Innovative Bedienung Freie Konfigurierung und Option zur Erweiterung Pumpen für analytisches (Flussrate: 0,001–10 ml/min) oder präparatives (Flussrate: 0,01–100 ml/min) Arbeiten	Auf Anfrage
	NGC Scout Plus	252 bar (3.650 psi, 25,2 MPa) s.o.	Gradientenoptimierung Pufferzubereitung durch NGC-System Freie Konfigurierung und Option zur Erweiterung Pumpen für analytisches (Flussrate: 0,001–10 ml/min) oder präparatives (Flussrate: 0,01–100 ml/min) Arbeiten	Auf Anfrage
	NGC Discover (Pro)	252 bar (3.650 psi, 25,2 MPa) s.o.	Mehr Proben, weitere Puffer, raffinierte Methoden Freie Konfigurierung jederzeit Pumpen für analytisches (Flussrate: 0,001–10 ml/min) oder präparatives (Flussrate: 0,01–100 ml/min) Arbeiten	Auf Anfrage
Bruker Bremen www.bruker.com Kontakt: ms.sales.bdal@bruker.com Tel. +49 421 2205 0	nanoElute 2	1.000 bar	Nano-LC-Chromatographie, Flussraten 50–2.000 nl/min Flexibles User-Interface Vielseitiges System für Proteomik und Einzelzellanalyse	Auf Anfrage
	Elute LC series	1.300 bar	In verschiedenen Konfigurationen erhältlich Binäres Pumpsystem	Auf Anfrage
Büchi Labortechnik Essen www.buchi.com/de Kontakt: Frank Hartmann deutschland@buchi.com Tel. + 49 00800 414 0 414 0	Pure Chromatographie-Systeme	50 bar Flash-Modus 300 bar präparative HPLC	Eingehauster Fraktionensammler Für Flash- oder präparative HPLC Einfach zu bedienende Kontrolleinheit	Auf Anfrage
Cytiva Freiburg www.cytiva.com Kontakt: Tel.: +49 761 51569316	Äkta avant 25	200 bar	Flussraten: 0,01–50 ml/min Integrierter Methoden-Editor Modulares, erweiterbares System	Auf Anfrage
	Äkta Avant 150	50 bar	Flussraten: 0,01–150 ml/min Integrierter Methoden-Editor Modulares erweiterbares System	Auf Anfrage
	Äkta Go Protein	--	Kompaktes System für Proteinreinigung Intuitive Methodenentwicklung Niedriges Gewicht und kleine Stellfläche	Auf Anfrage



Prep LC und Prep SFC

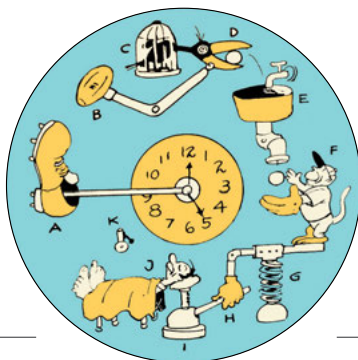
Einfach mehr leisten

Teledyne ISCO-Lösungen für präparative Chromatographie

Flüssigchromatographie-Systeme

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	MAX. DRUCK / EMPFOHLENE PARTIKELGRÖSSE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Knauer Wissenschaftliche Geräte Berlin www.knauer.net Kontakt: sales@knauer.net Tel. +49 49 30 8097270	Azura HPLC System	Bis zu 1.240 bar / Zwischen 5 und sub 2 µm	Flexibles System, modular aufgebaut Verschiedene Detektionsmöglichkeiten Biokompatibel	Auf Anfrage
	Azura SEC System	Bis zu 862 bar / Zwischen 5 und 10 µm	Systemlösungen für Gelpermeations-/Größenausschlusschromatographie (GPC/SEC) Analyse, Trennung, Fraktionierung von Biopolymeren	Auf Anfrage
	Azura FPLC System	Bis zu 400 bar / Zwischen 10 und 200 µm	Reinigung von Proteinen Automatische Probeninjektion und Fraktionssammlung Gesteuert mit der intuitiven Software PurityChrom	Auf Anfrage
PerkinElmer Rodgau www.perkinelmer.com Kontakt: Tel. +49 0800 000 2552	LC 300 HPLC und UHPLC Systeme	6.000 psi (analytisches HPLC-System), 10.000 psi (HPLC-System), 18.000 psi (UHPLC-System)	Robuste und präzise Autosampler Fünf verschiedene Detektoren verfügbar Integrierte Lösungsmittel-Entgasung	Auf Anfrage
	AB Sciex Germany Darmstadt www.sciex.com Kontakt: sciexnow@sciex.com Tel. +49 0 0800 2255 2279	ExionLC AE system	1.048 bar	Flussraten bis 10.000 ml/min Einfache Methodenübertragung von anderen Systemen Schlanke, platzsparendes Design
	MS Microflow LC	--	Kompatibel mit allen Mikrosäulen Mikrofluidische Flusskontrolle	Auf Anfrage
Shimadzu Duisburg www.shimadzu.de Kontakt: info@shimadzu.de Tel. +49 203 76 870	i-Series LC-2060C 3D	700 bar / 2–5 µm	Probenkapazität bis 216 Proben für 1,5-ml-Vials Kompaktes (U)HPLC-System mit Niederdruckgradientenbildung mit optionaler Probenkühlung Erweiterbar mit gängigen HPLC-Detektoren	Auf Anfrage
	Nexera LC-40 (U)HPLC	440 bar, 700 bar, 1.050 bar, 1.300 bar / 1,5–5 µm	Modulares System für Hochdruck- oder Niederdruckgradienten mit vielen Detektoroptionen Automatisierungsfunktionen für Probenvorbereitung und Systemstarts Erweiterte Rinse-Optionen	Auf Anfrage
	Nexera XS inert	1.050 bar / 1,5–2 µm	Bio-inertes, modulares UHPLC-System Automatisierungsfunktionen für Probenvorbereitung und Systemstarts Online-pH-Monitoring	Auf Anfrage
	Shimadzu-IC (HIC-ESP)	200 bar	Elektrolytischer Anionen-Suppressor mit Selbstregeneration Verschleppungsarme Injektion ab 0,1 µl Gutes Signal-Rausch-Verhältnis	Auf Anfrage
	Nexera UC (SFC)	400 bar / 3–5 µm	Trennung chiraler Verbindungen Schnellere Analysenzeiten und komplementäre Selektivität im Vergleich zur HPLC Modulare (U)HPLC zur superkritischen Flüssigchromatographie (SFC) umrüstbar	Auf Anfrage
	Nexera Prep	Bis zu 490 bar	Optionales Peak-Recycling Autosampler und Fraktionssammler in einem Modul vereint Individuelle Detektionsoptionen: UV, PDA (DAD), MS, Brechungsindex, Lichtstretendetektor	Auf Anfrage
	Nexera UC Prep (Prep-SFC)	400 bar / 3–5 µm	Fraktionierungskopf mit geringster Verschleppung und maximaler Probenausbeute Intuitive Softwareoberfläche mit Fraktionierungssimulation Platzsparende, integrierte CO ₂ -Pumpenkühlung	Auf Anfrage
Thermo Fisher Scientific Langensfeld www.thermofisher.com Kontakt: info.labequipment.de@thermofisher.com Tel. 0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000	Vanquish Flex UHPLC-Systeme	1.000 bar	Flussraten: 0–8 ml/min Visuelle Überwachung des Systemstatus mit User Interface und Touchscreen Vollständig biokompatibel	Auf Anfrage
	Vanquish Horizon UHPLC-System	1.500 bar	Flussraten: 0–5 ml/min Binäre Pumpe Vollständig biokompatibel	Auf Anfrage
	Vanquish LC-Systeme	700, 1.000 oder 1.500 bar	Flussraten 0–5, 0–8 oder 0–10 ml/min, abhängig von den ausgewählten Pumpen Für analytische Aufreinigungen	Auf Anfrage
	Vanquish Neo UHPLC-System	1.500 bar	Flussraten: 1 nl/min–100 µl/min, in 1-ml-Schritten Reproduzierbare Nano-, Kapillar- und Mikrofluss-LC-MS	Auf Anfrage
Waters Eschborn www.waters.com Kontakt: deutschland@waters.com Tel. +49 6196 400 600	Acquity Premier System	1.034 bar (15.000 psi)	Verbesserte Trennung und Detektion von metallempfindlichen Analyten Direkte Probeninjektion Flussraten: 0,001–2.000 ml/min	Auf Anfrage
	Arc Premier System	655 bar (9.500 psi)	Quaternärer Solvent Manager (QSM) und Binärer Solvent Manager (BSM-R) Flussrate bis 5 ml/min	Auf Anfrage
	Acquity Arc System	655 bar (9.500 psi)	Quaternäres LC-System Für HPLC und UHPLC Flussrate bis 5 ml/min	Auf Anfrage
	Acquity UPLC H-Class Plus System	1.034 bar (15.000 psi)	Quaternärer und binärer Solvent Manager Direktinjektion Einfacher Methodentransfer	Auf Anfrage
YMC ChromaCon Zürich www.chromacon.com Kontakt: sales@chromacon.com Tel. +41 44 445 20 10	Contichrom CUBE 30	100 bar	Vielseitiges System mit Twin-Column-Technologie Innere Säulendurchmesser: 0,5–2,7 cm Flussraten: 0,1–36 ml/min	Auf Anfrage
	Contichrom CUBE 100	100 bar	Vielseitiges System mit Twin-Column-Technologie Innere Säulendurchmesser: 0,8–5 cm Flussraten: 0,5–100 ml/min	Auf Anfrage



Neue Produkte

MIKROBIOLOGIE

Kolonienzähler

Name und Hersteller:
BC 1000 von Keyence

Technik: Mithilfe der verschiedenen Beleuchtungsvariationen kann für jede Probe die optimale Beleuchtung eingestellt werden. Glanz- und Reflexionseffekte, die die Zählung stören könnten, werden hierdurch vermieden. Neben dem Glanz werden auch die Farbe und die Form der Kolonien erfasst, um eine genaue Zählung sowie Klassifizierung zu gewährleisten.



Vorteile: Mit dem automatischen Kolonienzähler kann eine zuverlässige und automatische Kolonienzählung mit nur einem Klick gestartet und mit einem weiteren Klick dokumentiert werden. Dank voreingestellter, optimaler Prüfeinstellungen für bestimmte Nährmedien und andere Faktoren sind die Ergebnisse unabhängig von den Fähigkeiten der Bediener.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6102 3689 0
www.keyence.de

NANOSKOPIE

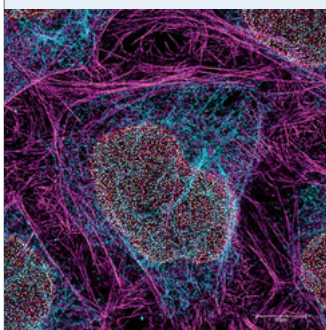
Live Cell Imaging

Name und Hersteller:
TauSTED Xtend von Leica Microsystems

Technik: Das System kombiniert Informationen zur räumlichen Verteilung und Lebensdauer der Fluoreszenz und nimmt Details von lebenden oder intakten Proben in Super-Resolution auf. Der Zugang zu der zusätzlichen Informationsebene Lebensdauer ermöglicht das Arbeiten mit extrem niedrigem Lichteintrag.

Vorteile: Die Erweiterung arbeitet „on-the-fly“ und ermöglicht Forschenden, schnelle biologische Prozesse mit einer Auflösung von wenigen Nanometern direkt zu überwachen.

Mehr Informationen:
Tel. +49 6441 29 4444
www.leica-microsystems.com



MISCHEN

Vortexer

Name und Hersteller:
Vortex Mixer von Starlab

Technik: Der Vortexer erreicht Drehzahlen von 300 bis 3.500 U/min im Touch-Modus. Dank der großen Oberfläche können unterschiedlich geformte Röhren und Behälter verwirbelt werden. Die vertiefte Mitte bietet die Vorteile traditioneller, becherförmiger Aufsätze. Für mehr Flexibilität sind optionale Adapter erhältlich, die ein kontinuierliches Mischen von Röhren oder einer Mikroplatte mit 300 U/min bis 1.500 U/min ermöglichen.



Vorteile: Die intuitive Handschuh-kompatible Touchscreen-Benutzeroberfläche erlaubt eine einfache Einstellung von Geschwindigkeit und Zeit. Voreingestellte Optionen können mit einem Tastendruck ausgewählt werden.

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

VIRENPRODUKTION

ddPCR-Kit

Name und Hersteller:
VeriCheck ddPCR Replication Competent Virus Testing Kits von Bio-Rad

Technik: Mit den Kits können Forschende Replikations-kompetente Viren (RCV) detektieren, die nach der Transfektion von Zielzellen mit Lentiviren- oder Adenoassoziierten (AAV)-Viren-Vektoren durch Rekombination entstehen können. RCVs sind insbesondere bei der Wirkstoffproduktion unerwünscht.

Vorteile: Die Kits weisen RCV von Lentiviren beziehungsweise AAV mit hoher Spezifität und Sensitivität nach. Die Ergebnisse liegen bereits nach acht Stunden vor.

Mehr Informationen:
Tel. + 49 89 3188 4393
www.bio-rad.com





Open-Source-Geräte, wo man hinschaut – und das Labor selbst kommt in Zukunft vermutlich auch noch aus dem 3D-Drucker.

Foto: Tobias Wenzel

Methoden-Special: Do-it-yourself-Laborgeräte

Mehr als nur eine günstige Alternative

Die Idee, Apparaturen für Experimente selbst herzustellen, ist so alt wie die Wissenschaft. 3D-Drucker, frei zugängliche Software, Mini-Computer und präzise Bauanleitungen haben ihr aber neues Leben eingehaucht. Noch nie war es für Forschende so einfach, einen großen Teil ihres Laborequipments in Eigenregie zu fertigen.

MacGyver ist in einem Keller voller Gerümpel eingesperrt und braucht dringend ein Mikroskop. „Schauen wir mal, was herumliegt: Ein altes Smartphone? Perfekt! Was haben wir denn da – einen CD-Player? Großartig!“ Okay, das mit dem Smartphone ist unrealistisch für einen Serienhelden aus den Achtzigerjahren, und auch CD-Player verstaubten in dieser Zeit sicher nicht in Kartons für den Sperrmüll, sondern standen wohlbehütet im damals modernen Hi-Fi-Wohnzimmer.

Springen wir also lieber ins Jahr 2024 zu Benedict Diederich. Auch er weiß, wie man aus Alltagsgegenständen Mikroskope baut. „Ein CD-Player ist schon mal ein guter Start“, bestätigt der Optiktüftler, der am Leibniz-Institut für Photonische Technologien (IPHT) in Jena bei Rainer Heintzmann promoviert hat und jetzt die Open Instrumentation Group am IPHT leitet. „Wir sollten auf einer Konferenz einmal das billigste Mikroskop aus Gegen-

ständen bauen, die gerade verfügbar waren“, schildert er eines seiner vielen ganz persönlichen „MacGyver“-Erlebnisse. „Da kann man sehr kreativ werden mit Folien, die herumliegen, und CD-Player sind ja ebenfalls günstig zu bekommen.“ Gleiches gilt inzwischen für Blu-Ray-Player. Diederich hat es bei diesen insbesondere auf die Linse des Lasers abgesehen. „Weil diese Linsen eine kurze Brennweite haben und man sie direkt vor dem Handy anbringen kann“, begründet er. Dann sei man im Grunde genommen schon fertig. Netto komme man auf eine Auflösung von ein bis zwei Mikrometern.

Ab zehn Euro

Ein einfaches selbst gebasteltes Mikroskop kostet etwa zehn Euro, erklärt Diederich. Dem stehen Instrumente kommerzieller Anbieter gegenüber, die mehrere hunderttausend Euro

kosten und zum Beispiel für modernste fluoreszenzbasierte Einzelmolekül-Lokalisierungs (SMLM)-Techniken ausgelegt sind. Natürlich kommt man an die Qualität dieser Mikroskope mit ein paar Fundstücken aus dem Keller nicht heran. Mit etwas Kreativität können Forschende dennoch kostengünstige Geräte selbst konstruieren und herstellen, die auch für anspruchsvolle Projekte geeignet sind. Für Diederich ist das kein Entweder-oder, sondern eher ein ideologiefreier pragmatischer Weg, mit dem sich eigene Ideen verwirklichen lassen. „Im besten Fall findet man einen Kompromiss zwischen kommerziellen Sachen, die gut funktionieren, und Dingen, die man selber bauen kann. Am Ende will man ja ein Ergebnis auf dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft haben.“

Die Grundidee der Do-it-yourself-Szene ist, den Zugang zu Technologien und Fertigungsverfahren zu demokratisieren. Dazu teilt man

das Wissen mit anderen, programmiert quell-offene freie Software, die gemeinsam weiterentwickelt wird, und stellt sich Entwürfe, etwa für den 3D-Druck, gegenseitig zur Verfügung. Auf dieser Grundlage können Forschende nicht nur teure kommerzielle Instrumente an individuelle Wünsche anpassen, sondern auch ihre eigenen Entwürfe von Grund auf neu am Reißbrett, oder in der Sprache der Szene, „from scratch“ entwickeln und umsetzen.

Diederichs Gruppe konstruiert unter anderem Mikroskope, die auf einem modularen System identischer würfelförmiger Elemente basieren (Open-Source-Gerät b7 in der Abb. auf Seite 62). In einem der Würfel könnte zum Beispiel eine Linse installiert sein, in einem anderen ein Laser zum Anregen von Fluorophoren oder ein Spiegel, um die Lichtstrahlen umzulenken. Die Würfel steckt man neben- und übereinander zusammen, um eine Optikstrecke inklusive Kamera zu erhalten, sie können aber auch zu mehreren Ebenen arrangiert werden. Das System von Diederich und Co. nennt sich UC2 und wurde bereits in einem Artikel auf der *LJ*-Website vorgestellt („Vielseitiges ‚Fachwerk‘-Mikroskop“, *LJ* online, 24.06.2023).

Während die Do-it-yourself (DIY)-Community meist auf den 3D-Druck setzt, stellt Diederich die Würfel im Spritzguss-Verfahren her. Dazu nutzt sein Team vorgefertigte Formen, in die der Kunststoff gegossen wird, um anschließend darin auszuhärten. „Damit erreichen wir eine viel höhere Reproduzierbarkeit und können mehr Würfel in viel kürzerer Zeit fertigen“, erläutert er und ergänzt: „So kann man Aufbauten ganz schnell im wahrsten Sinne des Wortes zusammenwürfeln.“

Im Gegensatz zum 3D-Druck, der sehr gut geeignet ist, um komplexere Formen herzustellen und Baupläne digital zu teilen, erhält man mit dem Spritzdruck stabilere Strukturen. Das macht sich insbesondere bei den Komponenten eines Mikroskops bezahlt, die das Optiksystème stützen sollen und deshalb robuster sein müssen. „Der 3D-Druck erzeugt mehrere Lagen übereinander“, erläutert Diederich und führt weiter aus: „Solche Grenzschichten, die auch mal auseinanderbrechen können, gibt es beim Spritzdruck nicht.“ Der eigentliche Kunststoff sei der gleiche: „ABS [Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer], wie bei Legosteinen. Für den Spritzdruck steckt außerdem noch ein bisschen Glas drin, damit das Material härter wird.“

Eine Bauanleitung für ein Totalreflexionsfluoreszenz-Mikroskop zur SMLM stellt das Team von Jonas Ries am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg gegenwärtig auf *bioRxiv* zur Diskussion (doi.org/k6jg, siehe dazu auch den „Neulich-an-der-Bench“-Artikel in *Laborjournal* 12/2023 auf den Seiten 50 bis 51). Das Ge-

rät scheint nicht nur mit kommerziellen Mikroskopen auf Augenhöhe zu sein. Das Team hat auch besonderen Wert auf ein stabiles Mikroskop-Stativ gelegt, das bei handelsüblichen Modellen oft eine Schwachstelle ist. Allerdings dauert die Schrauberei an dem Mikroskop drei bis sechs Monate, und die 70.000 bis 150.000 Euro für die Einzelkomponenten kann auch nicht jede Arbeitsgruppe einfach so aus dem Ärmel schütteln – wobei man damit immer noch deutlich günstiger wegkommt als mit einem vergleichbaren Mikroskop von der Stange.

Nanoskopie-Würfel

Lässt sich mit dem UC2-Baukasten für weniger Geld ein forschungstaugliches und für die SMLM geeignetes Mikroskop „zusammenwürfeln“? „Ich denke, mit 3.000 bis 5.000 Euro bekommt man damit ein Mikroskop hin, das eine gute Qualität liefert“, schätzt Diederich. Er nennt ein brandneues *eLife*-Preprint als Bei-

spromisse bei der Optik machen will, landet auch hier schnell bei einem fünfstelligen Eurobetrag. „Das Objektiv dürfte um die 15.000 Euro kosten“, schätzt Diederich. „Man kann also auch in einem ansonsten günstigen System hochwertige teure Komponenten verbauen, das beißt sich nicht.“

Diederich weist bei der optischen Auflösung auf das sogenannte Pareto-Optimum hin, das Forschende bei der Abwägung zwischen Kosten und Nutzen für die eigenen Fragestellungen berücksichtigen sollten. „Oft lassen sich achtzig Prozent des bestmöglichen Ergebnisses schon mit zwanzigprozentigem Einsatz finanzieller Mittel erreichen. Man erhält also ein hochwertiges Mikroskop bereits zu einem deutlich günstigeren Preis und kann es zum Beispiel für den Einstieg in die Forschung oder für Bildungszwecke einsetzen.“

Der Optikspezialist vergleicht das UC2-Prinzip mit einem Skelett, das sich flexibel auskleiden lässt. „Überall, wo Präzision gebraucht wird, kann man Komponenten da-



René Lachmann und Benedict Diederich konstruierten am Leibniz-Institut für Photonische Technologien (IPHT) das würfelförmige Baukasten-Mikroskop UC2.

Foto: IPHT

spiel, in dem Forschende der Freien Universität (FU) Berlin die Konstruktion eines UC2-Mikroskops beschreiben, das unter anderem auch für die SMLM geeignet ist (doi.org/mj7v). „Das hat Helge Ewers Gruppe an der FU zusammen mit uns gemacht“, erläutert Diederich. Die Autoren betonen in ihrem Manuskript, dass ein hochwertiges Objektiv für eine brauchbare Qualität des Mikroskops essenziell ist. Sie integrierten daher ein nicht gerade billiges kommerzielles Hochleistungsobjektiv in das UC2-Mikroskop.

Das Objektiv ist mit Abstand die teuerste Komponente des Instruments. Wer keine Kom-

zukaufen“, erklärt er. Als Beispiel nennt Diederich präzise Mikrometerschrauben, die nötig sind, um die Probe hin und her zu bewegen. Weniger kritische Bauteile kann man hingegen auch mit dem 3D-Drucker herstellen.

Ewers Team war es zum Beispiel wichtig, dass es das Instrument für die Lebendmikroskopie über längere Zeit in einem Inkubator aufstellen kann. Das UC2-Mikroskop musste deshalb möglichst klein sein und sollte sich automatisieren lassen. Auch auf eine einfach zu bedienende grafische Nutzeroberfläche legte seine Mannschaft besonderen Wert. Die Grup-

pe zeigt in ihrem Manuskript unter anderem Aufnahmen des UC2-Mikroskops mit einer geschätzten Auflösung von unter 100 Nanometern, die die Forschenden mit der Stochastischen Optischen Rekonstruktions-Mikroskopie (STORM) erzielten.

„Derzeit versuchen wir, UC2 verstärkt für die Hochdurchsatz-Mikroskopie zu etablieren“, sagt Diederich. Die Idee dahinter: Das Mikroskop rastert die einzelnen Nöpfchen einer 24-Well-Platte entweder nacheinander ab, oder ein System aus 24 Kameras nimmt parallel in den Wells Bilder auf. „Wir möchten einen automatisierten Workflow für das Labor integrieren. Dazu zählt auch ein Pipettier-Roboter, der die Proben vorbereitet, sowie ein Roboterarm, der die Proben von A nach B bewegt. Im besten Fall können wir so automatisierte Workflows schaffen, die an mehreren Orten zu den gleichen Ergebnissen führen.“

Das von Diederich und seinem Mitstreiter René Lachmann gegründete Start-up openUC2 vertreibt inzwischen die UC2-Würfel (*openuc2.com*). Die Entwicklungen sollen dennoch weiterhin „Open Source“ bleiben und nicht an Patente und klassische Lizenzbedingungen geknüpft sein. Als alternative Lizenz-

derich. Das kann zum Beispiel die Aufgabe sein, eine bestimmte Art von Zellen in der Probe zu finden.

Diederichs Entwicklungen gehen also weit über ein improvisiertes, aus Dachbodenfundstücken zusammengeschustertes Mikroskop hinaus. Ein Blick auf sehr einfache Lösungen kann sich aber dennoch lohnen. Zum einen mag spielerischer Ehrgeiz Grund genug sein, die eine oder andere Idee nachzubauen, ohne viel Geld auszugeben. Mikroskope, die nicht viel kosten, können aber auch einen großen praktischen Nutzen haben – etwa in der Malaria-Diagnostik, für die kein Superresolution-Mikroskop nötig ist. „Da kann man mit relativ einfachen optischen Mitteln viel erreichen, ohne dass es teuer wird“, weiß Diederich. Gleichzeitig mahnt er aber, dass die Qualität dennoch stimmen muss – schließlich könne die Entscheidung, ein Medikament zu verabreichen oder nicht, über Leben und Tod entscheiden. Diederich hat Projekte zur Malaria-Diagnostik mit dem Mikroskop in Nigeria begleitet und räumt nebenbei mit einem europäischen Vorurteil auf: „Ich habe gelernt, dass der Gesundheitsstandard in Nigeria der gleiche ist wie hier in Deutschland.“

teien zum 3D-Drucken frei im Internet (<https://matchboxscope.github.io/>). Ganz aktuell entstand unter Diederichs Mitwirkung das ESPressoscope, das auf einer kostengünstigen ESP32-Kamera mit Wi-Fi-Anbindung basiert (*bioRxiv doi.org/mj5c*). „Das war eigentlich ein Spaßprojekt mit Manu Prakashs Gruppe in Stanford. Wir haben uns gefragt: Was ist das billigste digitale Mikroskop, das man bauen kann?“ Auch hier sollte man mit rund zehn Euro hinkommen, meint der Forscher. „Wir haben damit auch schon Workshops veranstaltet, in denen wir zeigen, wie man schnell ein eigenes Mikroskop bauen kann.“

Falls Sie, liebe Leserinnen und Leser, jetzt Lust bekommen haben, Ihr eigenes Mikroskop zu basteln, schicken Sie uns gern ein Foto davon. Diederich jedenfalls zeigt sich dank seiner Erfahrungen zuversichtlich: „Das haben auch schon Schülerinnen und Schüler geschafft“, lacht er.

Aus der Not geboren

Do-it-yourself im Labor ist aber nicht nur für Bastelfreaks interessant – die Fortschritte im 3D-Druck erleichtern es auch nicht so baselaffinen Forscherinnen und Forschern, kreativ zu werden. Peter Satzer ging es am Austrian Centre of Industrial Biotechnology sowie der Universität für Bodenkultur (BOKU) in Wien aber gar nicht um ausgefallene Erfindungen, als er vor wenigen Jahren einen 3D-Drucker in seinem Labor installierte. Er wollte zusammen mit Lena Achleitner einfach nur alltägliche Schüttelkolben damit herstellen (*Nature Biotechnol.* 69: 55-61).

„Das entstand aus reiner Notwendigkeit“, erinnert sich Satzer an den Beginn der Corona-Pandemie und die damit verbundenen Lieferengpässe. „Da gab es für Plastikprodukte Lieferzeiten von neun Monaten. Deswegen haben wir überhaupt erst angefangen, Schüttelkolben selber zu drucken.“ Das Team des Bioverfahrenstechnikers benötigte diese, um für die geplante Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen Zellen zu kultivieren. Die Druck-Dateien für die Schüttelkolben sollen bald als Open-Source-Quelle verfügbar sein, damit auch andere Forschende sie nutzen können. Achleitner und Satzer verwenden Polymilchsäure (PLA) für den 3D-Druck, laut Satzer liegt der Stückpreis eines fertig gedruckten Kolbens bei etwa 60 Cent. „Ein vorsterilisierter, einzeln verpackter Schüttelkolben vom Hersteller kostet dagegen zehn Euro“, betont er.

Die Gefäße aus eigener Herstellung müssen steril sein, wenn man sie für die Zellkultur verwenden will, PLA ist aber nur bedingt für den Autoklaven geeignet. „Kleine Schüttelkolben halten das aus. Größere Gegenstände fallen jedoch in sich zusammen“, erläutert der Verfahrenstechniker. „Das ist ein Material-



Eine Handvoll Bauteile aus dem 3D-Drucker, zwei oder drei Elektronikkomponenten, eine LED-Lampe und ein paar Schrauben, fertig ist das ESPressoscope.

Aus Video: Vittorio Saggiomo

modelle nennt Diederich die CERN Open Hardware Licence, die MIT-Lizenz oder CC-BY aus den Creative Commons. Wer nicht selbst herumschrauben möchte, kann auf diesem Weg fertige Module für das eigene Labor bestellen.

Außerdem entwickelt Diederich zusammen mit Kollegen aus Schweden gerade die Mikroskop-Steuersoftware ImSwitch, die mit ChatGPT gekoppelt wird (*JOSS* 6(64): 3394). „Man hat dann einen Prompt, um Fragen zu stellen, die das Mikroskop lösen soll“, so Die-

Außerdem engagiert sich Diederich im Aufbau von Schülerforschungszentren und setzt hier ebenfalls auf die UC2-Würfelmikroskope. „Die Heraeus-Stiftung hat uns damals die Formen für den Spritzguss finanziert, als wir das Projekt in Thüringen auf den Weg gebracht haben“, freut er sich über die Unterstützung. Er motiviert auch dazu, den Bau eines eigenen Mikroskops auszuprobieren. Für das sogenannte Matchboxscope findet man zum Beispiel Anleitungen sowie Da-



Not macht erfinderisch – Lena Achleitner und Peter Satzer schmissen in der Corona-Zeit am Austrian Centre of Industrial Biotechnology in Wien den 3D-Drucker an, um ihre eigenen Zellkulturflaschen herzustellen.

Foto: BOKU

problem. PLA wird ab etwa 50 Grad Celsius weich, wir autoklavieren jedoch bei 120 Grad Celsius.“ Zwar liefert der Hersteller kein steriles PLA, aber, so Satzer: „Es geht ja beim Drucken durch eine 200 Grad Celsius heiße Düse!“ Also muss nur der Drucker ordentlich sterilisiert und dann in einer Sterilwerkbank untergebracht werden.

Inzwischen seien 3D-Drucker für rund 200 Euro erhältlich, sagt der Forscher und erläutert den Workflow: „Ein Schüttelkolben, wie wir ihn drucken, braucht ungefähr 45 Minuten. Ich kann auf jeden Fall zwei Drucker in einer Sterilwerkbank unterbringen und über Nacht dann zehn Schüttelkolben drucken lassen.“ In einer Woche kommen auf diese Weise 50 Schüttelkolben zusammen. „Bisher hatten wir nie das Problem, dass wir mit den Schüttelkolben nicht ausgekommen wären“, skizziert Satzer den eigenen Bedarf.

Das alles sei keine Raketentechnik, stellt er klar. Anders sieht es natürlich aus, wenn man bei null beginnt und mit einer Software zunächst eine gewünschte Form designt, die später den Weg in die echte dreidimensionale Welt finden soll. Hier muss man sich verständlicherweise erst in die technischen Abläufe einarbeiten. Für Satzer war das kein Problem, denn er hatte schon einen 3D-Drucker zu Hause. „Für mich war das eine Spielerei. Aber dadurch hatte ich bereits ein Skillset und kannte mich mit Modellierungs-Programmen aus.“ In-

zwischen stellt der Verfahrenstechniker auch Bioreaktoren selbst her – diese Gefäße sind etwas größer und brauchen dementsprechend mehr Zeit zum Drucken.

Ein paar Tipps hat Satzer für alle, die Labormaterial für den 3D-Druck designen wollen, und nennt einige Einschränkungen. „Man braucht immer eine gewisse Mindestwandstärke, und sehr kleine Teile sind eine Herausforderung. Es kann auch eine Zeit lang dauern, bis die Teile wirklich wasserdicht sind.“ Zudem merkt er an, dass sich keine durchsichtigen Elemente drucken lassen. Bei einigen Verbrauchsmaterialien sollte man kalkulieren, ob sich der 3D-Druck wirklich lohnt. „Pipettenspitzen würde ich nicht drucken, die kommen aus der Fabrik in hoher Stückzahl und sind normalerweise auch von besserer Qualität“, betont er.

Anfällig für Biofilme

Außerdem weist der Gruppenleiter darauf hin, dass das schichtweise Drucken zu rauen Flächen führt. Auf diesen können sich Biofilme bilden, während Zellen nicht ohne Weiteres an PLA haften bleiben. „Weil PLA ebenso wie die Zellen leicht negativ geladen ist, stoßen sie sich ab. Das ist gut, wenn man Suspensionszellen haben will.“ Andernfalls muss man das Material noch beschichten. Satzer erklärt, dass er immer versucht, Objekte als Ganzes

im 3D-Drucker zu erstellen, um sie nicht erst später zusammensetzen zu müssen. Überhängende Strukturen sind nicht realisierbar, wohl aber Kanälchen oder Hohlräume.

Zudem hat PLA in seinen Augen verschiedene Vorteile – nicht nur, weil es leicht zu drucken ist. „Man bekommt es in Food Grade“, erklärt er. Folglich dürfen damit auch Produkte hergestellt werden, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen. „Ich weiß also, dass nichts Toxisches drinnen ist“, schlussfolgert der Forscher im Hinblick auf die Arbeit mit lebenden Zellen. Außerdem ist PLA kompostierbar – zwar nicht im eigenen Garten oder der Biotonne, aber in geeigneten Kompostieranlagen. „PLA wird aus nachwachsenden Rohstoffen hergestellt und stammt nicht aus der Petrochemie“, so Satzer. „Auch im Sinne einer Kreislaufwirtschaft sehe ich PLA deshalb als eine gute Wahl.“

Do-it-yourself-Projekte im Labor können sich also finanziell lohnen und Zeit einsparen. Dazu trägt neben dem 3D-Drucker auch eine Programmier-Community bei, die Tools bereitstellt, mit denen sich zum Beispiel Bilder auswerten und Mikroskope steuern lassen. Dank der Open-Source-Szene kann man kreativ werden und eigene Ideen ausprobieren, ohne das Rad komplett neu erfinden zu müssen. Und natürlich sollte man so fair sein und die eigenen Kreationen mit anderen teilen.

Mario Rembold



NEULICH AN DER BENCH (228): ZINKFINGER-REKOMBINASEN

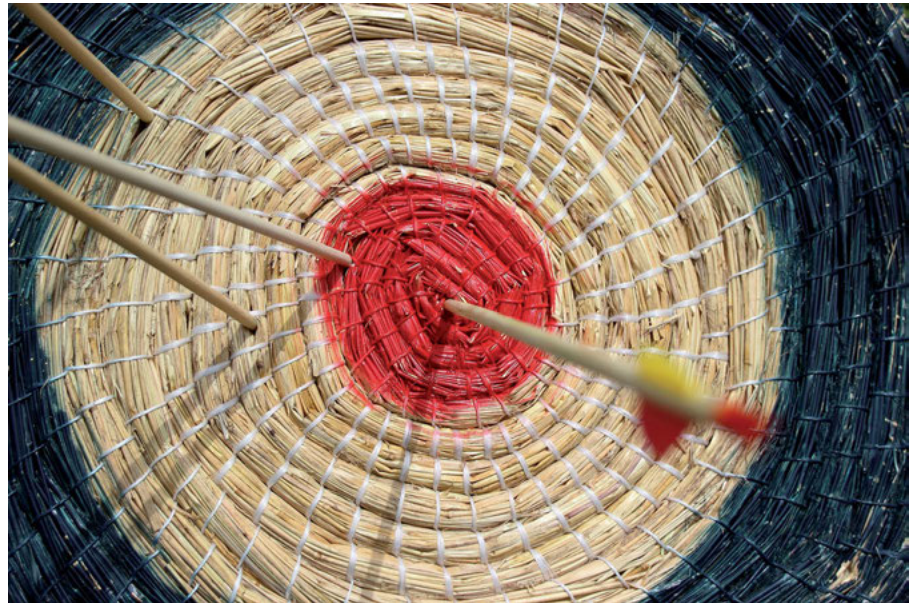
Rekombinase mit Zielprogrammierung

Rekombinasen mit integriertem Zinkfinger dürfen nicht zu stark auf ihre eigene Zielsequenz fixiert sein – die Zielerkennung übernimmt der Zinkfinger.

Wenn überkreuzte Chromosomenarme auseinandergezogen werden, passiert es hin und wieder, dass einer der Arme bricht. Zwar ist das zelleigene Reparaturteam schnell zur Stelle. Geht bei der Reparatur aber etwas schief und ein Teil des Chromosoms wird in der falschen Orientierung wieder eingebaut, entsteht eine Inversion. Nicht immer machen die hierdurch entstandenen Chromosomenmutationen, zu denen auch Duplikationen oder Translokationen gehören, Probleme. In einigen Fällen können sie aber zu schwerwiegenden Erkrankungen führen. Zuverlässig korrigieren lassen sich Chromosomenmutationen bisher nicht. Ein neuer Ansatz aus Dresden könnte dies jedoch ändern und CRISPR-Cas, dem bisherigen Goldstandard für das Genome Editing, ernsthaft Konkurrenz machen.

„Die größten Fortschritte beim Genome Editing wurden in den letzten Jahren in der Entwicklung von CRISPR-Nukleasen gemacht“, sagt Frank Buchholz. Der Professor für medizinische Systembiologie an der Technischen Universität Dresden beschäftigt sich schon einen Großteil seiner Karriere mit dem Genome Engineering. Die Nukleasen erzeugen Doppelstrangbrüche in der DNA, durch die mithilfe des DNA-Reparatursystems der Zelle einzelne Basen oder größere Teilstücke des Genoms ersetzt oder entfernt werden können. „Das funktioniert in experimentellen Settings oder in Pflanzen, in denen man Klone auswählen kann, auch ganz gut“, sagt der Molekularbiologe. „Für therapeutische Anwendungen ist diese Technik jedoch nicht optimal. Zahlreiche Studien belegen, dass Nukleasen oft sogenannte Off-Target-Effekte erzeugen.“

Dabei handelt es sich um genetische Modifikationen, die abseits der gewünschten Zielstelle auftreten – etwa größere Deletionen oder die sogenannte Chromothripsis. Bei dieser entstehen zahllose geclusterte Doppelstrangbrüche, die die Bildung von Tumoren auslösen können (*Nat. Biotechnol.* 368 (36): 765-71, *Nat. Genet.* 536 (53): 895-05). „Für therapeutische Anwendungen gilt natürlich der Grundsatz, nur die sichersten Werkzeuge zu nutzen. Da sehen wir die Rekombinasen im klaren Vorteil“, meint Buchholz.



Bei der Gentherapie kann man sich keine Fehlschüsse leisten. Rekombinasen, die von Zinkfingerdomänen ins Ziel geleitet werden, könnten eine bessere Trefferquote aufweisen als CRISPR-Cas.

Foto: Pixabay

Rekombinasen, die meist aus Bakterien, Viren oder Pilzen stammen, katalysieren die Rekombination von DNA-Abschnitten, die zwischen zwei spezifischen Zielsequenzen liegen. In der Regel sind die sogenannten Target Sites 30 bis 40 Basenpaare lang. Die Enzyme schneiden die entsprechenden DNA-Abschnitte aus, invertieren sie oder setzen sie an einer anderen Stelle wieder ein, ohne dazu die Hilfe der zellulären Reparaturmaschinerie zu benötigen. Sie arbeiten dabei sehr spezifisch und produzieren kaum Off-Target-Effekte.

Schwer zu designen

Rekombinasen könnten also ein prima Tool für das Genome Editing sein, wäre da nicht ein Problem: „Die Spezifität der Rekombinasen hängt von den Zielsequenzen ab. Die Enzyme sind aber so komplex, dass wir neue DNA-Bindedomänen nicht einfach so vorher sagen und designen können. Wir nutzen dafür die gerichtete Evolution, die jedoch sehr arbeitsaufwendig ist“, erklärt Buchholz. Die Dresdner Rekombinase-Spezialisten kamen

daher auf die Idee, die Rekombinasen mit der DNA-Bindedomäne eines Zinkfingerproteins zu fusionieren. Ihre neue Methode zur Herstellung von Rekombinasen mit „Zielprogrammierung“ veröffentlichte die Gruppe kürzlich in *Nature Biotechnology* (doi.org/mj5x).

„Wir wollten ganz grundlegend wissen, ob wir die Aktivität der Rekombinasen steigern, ihre Spezifität anpassen und sie zu einem neuen Ziel führen können“, erklärt Liliya Mukhametzyanova, Erstautorin der Studie und ehemalige Doktorandin bei Buchholz. Das ultimative Ziel war eine Rekombinase, die ein beliebiges Ziel zuverlässig ansteuert und ihre Arbeit an diesem mit größter Sorgfalt verrichtet.

Als Ausgangspunkt wählten die Dresdner die aus einer Cre-Rekombinase evolvierte Tyrosin-Rekombinase Brec1, die eine 34 Basenpaare lange loxBTR-Zielsequenz erkennt. Kein unbekanntes Enzym für Buchholz' Gruppe. Bereits 2016 gelang es den Forschenden mit Brec1 das HI-Provirus aus infizierten humanen Zellen gezielt herauszuschneiden – und die Zellen so dauerhaft zu heilen (*Nat. Biotechnol.* 344 (34): 401-09). An Brec1 hängten

die Molekularbiologinnen und Molekularbiologen die Zinkfingerdomäne des EGR1-Transkriptionsfaktors Zif268. „Die Wahl fiel auf diese beiden Proteine, weil sie recht klein sind. So konnten wir sie später leichter zu ihrem Zielort bringen“, erläutert Mukhametzyanova.

Die DNA-Bindedomäne von Zif268 verbanden die Dresdner über einen Linker zunächst entweder mit dem N- oder C-Terminus von Brec1. Um die optimale Kombination von Linker-Länge und Abstand zwischen den Bindemotiven auf der Ziel-DNA zu finden, erstellten die Forschenden je eine Bibliothek des Fusionsproteins und der Ziel-DNA. Lagen in diesen die Zielsequenzen von Brec1 sowie Zif268 fünf Basenpaare auseinander, erhöhte sich die Rekombinase-Aktivität des Fusionsproteins drastisch gegenüber dem Wildtyp. „Wir vermuten“, so Mukhametzyanova, „dass Brec1-Zif268 aktiver ist, weil es neben den 34 Basenpaaren des loxBTR-Motivs zusätzlich auch die neun Basenpaare des Zif268-Motivs bindet. Vielleicht findet das Enzym die Zielsequenz dadurch schneller, oder es bleibt länger an der DNA und kann seinen Job effizienter ausüben.“ Eine wichtige Erkenntnis, die aber noch kein Beweis für eine „umgeleitete“ Rekombinase war – auch das loxBTR-Motiv allein reichte für das Fusionsprotein als Erkennungssequenz.

Buchholz' Gruppe testete daher, ob sie die Zif268-Domäne auch in andere Tyrosin-Rekombinasen integrieren konnte. Dafür griff sie auf die sogenannte Pentapeptid-Scanning-Mutagenese zurück. „Bei dieser Methode wird die Sequenz eines fünf Aminosäuren langen Peptids sukzessive in jede Position der Rekombinase-Sequenz integriert. Damit können wir Stellen identifizieren, die kleine Insertionen tolerieren“, fasst Buchholz die Technik zusammen. Die Forschenden wählten mit dem Verfahren eine nahe am C-Terminus gelegene Position zwischen den Aminosäuren 278 und 279. „Diese Stelle befindet sich auf der Oberfläche des Enzyms. Anhand von Kristallstrukturen konnten wir abschätzen, dass diese Position wahrscheinlich nahe genug am DNA-Bindemotiv liegt, um eine Interaktion zu ermöglichen“, ergänzt der Molekularbiologe.

War alles umsonst?

Nachdem die Dresdner die Zinkfingerdomäne von Zif268 an der identifizierten Stelle in Brec1 eingefügt hatten, waren sie von dem Ergebnis zunächst enttäuscht – die Insertion hinterließ eine Brec1-Zif268-Rekombinase, die mit der Zielsequenz loxBTR nichts anfangen konnte und keine Aktivität zeigte. „Wir hatten zunächst die Befürchtung, dass unser Ansatz gar nicht funktioniert“, erinnert sich Mukhametzyanova. Zu ihrer Überraschung stellten die Forschenden jedoch fest, dass das Enzym

seine Aktivität wieder erlangte, wenn wenige Basenpaare vor loxBTR ein Zinkfinger-Motiv in der richtigen Orientierung vorhanden war. „Wir gehen davon aus, dass die eingefügte Zinkfingerdomäne die Rekombinase an der Bildung von Tetrameren hindert, solange sie nicht an ihre Ziel-DNA gebunden hat. Die Tetramere sind jedoch nötig, damit das Enzym arbeiten kann“, erklärt Mukhametzyanova. Dies legen auch Strukturvorhersagen mit dem Programm AlphaFold nahe. Eine eindeutige Aussage könne man aber nur mit einer Kristallstruktur des Fusionsproteins treffen. Die Forschenden integrierten Zif268 an der gleichen Stelle auch in andere Cre-Typ-Rekombinasen – mit demselben Ergebnis. Auch aus der Nicht-Cre Rekombinase Vika entstand ein konditionell aktivierbares Enzym, wenn das Team die Zinkfingerdomäne an einer äquivalenten Stelle einbaute.

Flexible Rekombinase mit ...

Die von der Gruppe kreierten Rekombinasen benötigten also zwei Bindemotive, um zu ihrem Zielort zu finden. Es gab aber noch ein Problem: Die Spezifität der Rekombinasen für ihre Zielmotive war zu hoch. Ein potenzielles Rekombinations-Target müsste von der exakten lox-Sequenz flankiert werden, die das jeweilige Enzym erkennt. Das war natürlich nicht im Sinne des universellen Ansatzes, der den Dresdnern vorschwebte. Zum Glück erinnerten sie sich jedoch an Versuche mit einer vermeintlich fehlgeschlagenen Rekombinase, die in einer Schublade des Freezers schlummerte. „Vor einiger Zeit hatten wir die Rekombinase RecFlex entwickelt, die unspezifisch an ihre Zielsequenz bindet. Dieser scheinbare Nachteil ist für unseren Ansatz jetzt ein großer Vorteil“, sagt Buchholz.

RecFlex erkannte in Tests fünf unterschiedliche lox-ähnliche Motive, die sich pro Halbsseite um je sechs bis neun Basenpaare unterschieden. Aufgrund der niedrigen Sequenzhomologie von nur 31 bis 54 Prozent könnte RecFlex tausende unterschiedliche Abschnitte im Genom rekombinieren – darunter auch den MECP2-Locus, ein klinisch relevantes Target. Wird das auf dem X-Chromosom liegende MECP2-Gen dupliziert, entwickelt sich das sogenannte MECP2-Duplikations-Syndrom, das neben organischen Fehlentwicklungen auch zu einer schweren mentalen Retardierung führt.

„Die Idee ist, diverse unspezifische Rekombinasen zu erstellen, die zusammen so gut wie alle Regionen des Genoms abdecken können“, führt Mukhametzyanova aus. In Verbindung mit passenden Zinkfinger- oder anderen DNA-Bindedomänen ließen sich so eine Vielzahl medizinisch relevanter Gensequenzen adressieren.

... programmiertem Zinkfinger

Um die Rekombinasen gezielt dorthin zu dirigieren, muss auch die Zinkfingerdomäne an das jeweilige Zielgen angepasst werden. „Bis vor etwa zehn Jahren gab es große Fortschritte, solche Domänen zu designen und vorherzusagen. Als aber die TALENs (Transcription Activator-like Effector Nucleases) aufkamen, schwand das Interesse an den Zinkfingern“, erinnert sich Buchholz. Die bestehenden Tools wurden nicht mehr weiterverfolgt und blieben unvollständig.

Die Forschenden konstruierten daher zunächst Zinkfingerdomänen gegen eine anvisierte Zielregion, die sie mit der von Cre abgeleiteten Rekombinase D7 fusionierten. „Die designten Domänen waren in der Regel weniger aktiv als das natürlich vorkommende Zif268. Also wählten wir für die Optimierung eine Methode, die wir sehr gut beherrschen: die gerichtete Evolution“, berichtet der Rekombinase-Spezialist. Neben einigen häufig beobachteten Mutationen fiel der Mannschaft von Buchholz vor allem eine Glycin-zu-Arginin-Substitution in der rechten Linker-Sequenz zwischen der Rekombinase und der Zinkfingerdomäne auf. Als sie diese Mutation in Brec1-Zif268 einführten, erhöhte sich dessen Rekombinations-Effizienz um das Zweieinhalbfache.

Damit hatten die Dresdner Rekombinase-Spezialisten eine neue Strategie gefunden, mit der sich Designer-Rekombinasen für nahezu beliebige Abschnitte des Genoms herstellen lassen. Da die veränderten Enzyme relativ klein sind, kann man sie vermutlich auch für Rekombinationen im Menschen einsetzen. Einer möglichen ethischen Debatte, die hierdurch ausgelöst werden könnte, sieht Buchholz gelassen entgegen. „Es gibt ja bereits zugelassene gentherapeutische Verfahren für Sichelzellanämie und Beta-Thalassämie, die auf CRISPR-Cas basieren. Es passiert also schon.“

Sobald offene Fragen, etwa zur allgemeinen Sicherheit und Applikation der Rekombinasen geklärt seien, könne das Verfahren die Medizin revolutionieren, meint Buchholz. „Es gibt viele seltene genetische Erkrankungen, die zusammengenommen jedoch viele Menschen betreffen. Dafür wären unsere Designer-Rekombinasen gut geeignet. Aber auch andere häufigere Erkrankungen, wie Krebs oder Bluthochdruck, haben genetische Komponenten, die so behandelt werden könnten.“

Sollten sich die Vorteile der Zinkfinger-Rekombinasen tatsächlich auch in klinischen Versuchen bestätigen, könnten sie für die Medizin ungeahnte Möglichkeiten eröffnen.

Tobias Ludwig



Ich kenne da einen Trick...

Das Northern-Blot-Revival

Ja, der von vielen bereits tot geglaubte Northern Blot lebt noch. Und mit ein paar kleinen Kniffen und Modifikationen lässt sich noch einiges aus dem bald fünfzig Jahre alten Verwandten von Southern- und Western-Blot herausholen.

Wer macht heute noch Northern Blots? Neben all den schicken RT-qPCR- oder RNA-Seq-Techniken wirkt die 1977 von Alwine, Kemp und Stark entwickelte Kombination aus denaturierender Gelelektrophorese, Membrantransfer und anschließender Hybridisierung mit spezifischen DNA-Sonden wie aus der Zeit gefallen (*PNAS* 74 (12): 5350-54). Was nicht zuletzt daran liegt, dass viele den Northern Blot nur mit radioaktiven Sonden kennen – und wer will schon radioaktiv arbeiten, wenn es nicht unbedingt sein muss?

Aber bei genauerem Hinsehen hat der gute alte Northern Blot durchaus noch etwas zu bieten. Im Gegensatz zu den konkurrierenden Methoden ist es mit dem Northern Blot zum Beispiel möglich, die Größe der fraglichen RNAs zu bestimmen und hierdurch größere Deletionen, Duplikationen, alternative Splice-Varianten oder degradierte RNA zu erkennen. Auch das Expressionslevel ist mittels Northern Blot abschätzbar. Und verglichen mit der manchmal ziemlich zickigen qPCR, deren extrem hohe Sensitivität Fluch und Segen zugleich ist, funktioniert der Northern Blot robust und zuverlässig – er ist sozusagen das Modell T der Molekularbiologie, das sich immer noch gegen moderne, aber anfällige Formel-1-Boliden behaupten kann. Diese Analogie funktioniert auch in anderer Hinsicht. Denn so wie man an Fords Modell T ohne besondere Werkzeuge herumschrauben konnte, um ihn wieder in Gang zu bringen, so lässt sich auch der Northern Blot mit einfachen Mitteln optimieren. Dazu reicht meist die Ausrüstung, die schon im Labor herumsteht, auch wenn sie eigentlich für andere Methoden gedacht ist. Nach diesem Motto haben einige Arbeitsgruppen den Northern Blot etwas aufgepeppt – wobei sie sich mit ihren jeweiligen Modifikationen auf ganz unterschiedliche Aspekte des Northern Blots fokussierten.

Nianhui Zhangs Gruppe am College of Life Sciences der Universität Sichuan, China, störte zum Beispiel die Radioaktivität nicht. Ihr ging es darum, das Detektionslimit für mRNAs mit niedriger Kopienzahl zu verbessern (*BMC Genomics* 23: 66). Außerdem wollten die Chi-



Das Hantieren mit dem schlabberigen Gel ist beim Northern Blot noch das kleinste Problem. Viel unangenehmer ist das Labeln der DNA-Sonden mit radioaktiven Nukleotiden im Heißlabor.

Foto: National Cancer Institute

nesen die arbeitsintensive Methode vereinfachen und besser kontrollieren.

Bei der üblichen Färbung des kompletten Gels mit Ethidiumbromid führt das im Gel vorhandene Formaldehyd zu einem hohen Fluoreszenz-Hintergrund. Direkt nach dem Start der Elektrophorese sind die RNA-Banden nicht zu erkennen. Die Forschenden färbten die RNA-Proben daher bereits vor dem Auftragen auf das Gel mit Ethidiumbromid und konnten so jederzeit sehen, ob die RNA gut separiert und nicht degradiert war.

Nicht zu stark waschen

Auf die üblichen Reinigungsschritte beim Labelling der Sonden, die nicht eingebaute radioaktive Nukleotide entfernen sollen, verzichtete das Team – und modifizierte zudem die Waschschrte nach der Hybridisierung. Üblicherweise sind diese zweistufig: Zuerst wird bei niedriger Stringenz die Hybridisierungslösung mit den überschüssigen Sonden entfernt; im zweiten Schritt wäscht man bei stringenteren Bedingungen die nur teilweise hybridisierten Sonden ab. Diese Waschroutine wirkt sich jedoch negativ auf die Sensitivität aus.

Zhang und Co. wuschen die Membran deshalb nur mit mittlerer Stringenz. Selbst

bei niedriger Expression der mRNAs und mit heterologen DNA-Sonden erzielten sie damit gute Ergebnisse. Einen kleinen Wermutstropfen gab es jedoch: Der Hintergrund war etwas stärker. Die Waschschrte kontrollierten die Forschenden mit dem Geigerzähler. Sank die Radioaktivität auf 20 bis 50 Counts pro Sekunde signalisierte das eine ausreichende Wasch-Effizienz. Nach der Detektion entfernte das Team die Sonden per Stripping und verwendete die Membran mitsamt der darauf befindlichen RNA erneut. Das funktionierte bis zu achtmal.

Mit dem Protokoll der chinesischen Gruppe spart man Zeit und Arbeit. Darüber hinaus lassen sich die einzelnen Schritte besser kontrollieren. Aber, ganz ehrlich. Umweltfreundlicher wird der Northern Blot dadurch nicht, und das Problem der radioaktiven Markierung löst das Protokoll genauso wenig. Genau die ist aber ein Pferdefuß der Methode – nicht nur aus Gründen der Arbeitssicherheit.

Das üblicherweise für den Northern Blot genutzte radioaktive Isotop ^{32}P hat eine Halbwertszeit von lediglich 14 Tagen. Sonden auf Vorrat synthetisieren und im Tiefkühler aufheben, scheidet also aus. Was also tun, wenn der Isotopen-Hersteller nicht so schnell liefern kann wie gewohnt? Oder die radioakti-

ven Nukleotide schlicht zu teuer werden? Hier setzt Aaron Goldstrohms Gruppe an der Universität von Minnesota, Minneapolis, USA, an (*bioRxiv* doi.org/mkct). Statt die gewohnten Sonden radioaktiv zu markieren, versahen die Forschenden diese während der *In-vitro*-Transkription mit einer Biotin-Markierung. Dazu verwendeten sie eine Mischung von dNTPs, in der Biotin-16-UTP und UTP im Mengenverhältnis 1:2 vorhanden waren. Da Biotin nicht im UV-Spektrum absorbiert, konnte das Team die Konzentration der RNA-Sonden ganz einfach photometrisch bestimmen. Zudem ließen sich die markierten Proben problemlos bei -80 Grad Celsius lagern.

Für den ersten Versuch verwendete Goldstrohms Mannschaft Reporterplasmide und transfizierte mit diesen humane sowie *Drosophila*-Zellen. Der Transfektion folgte die übliche Northern-Blot-Prozedur, angefangen mit der RNA-Isolation bis zum UV-Crosslinking auf der Membran. Bei der Hybridisierung kamen die neuen biotinylierten Sonden ins Spiel. Für deren Detektion setzten die Forschenden das sowieso im Labor vorhandene Western-Blot-Equipment ein: an Streptavidin gekoppelte Meerrettich-Peroxidase, ein Enhanced-Chemolumineszenz-Kit sowie ein Western-Blot-Imaging-System. Die Software des Imagers erlaubte sogar eine Quantifizierung der Signale.

Kurz warten genügt

Eine Sekunde Expositionszeit reichte, um zu wissen: Es funktioniert, egal ob mit fünfzig oder fünfhundert Nanogramm Sonde pro Milliliter. Autoradiographie-Filme müssen im Gegensatz dazu oft mehrere Tage im Freezer inkubieren, bis ein Signal sichtbar ist. Die neue Nachweismethode beschleunigt den Versuchsablauf, ohne dabei die Vorteile des Northern Blots aufzugeben – Goldstrohms und Co. wiesen auch einen klaren linearen Zusammenhang zwischen der Menge des transfizierten Reporterplasmids und der Signalintensität nach.

Das von den Autoren als Chemi Northern bezeichnete Verfahren ist hochsensitiv. Bereits 250 Nanogramm Gesamt-RNA aus den transfizierten Zellen genügen. Trugen die Forschenden die Ziel-RNA in definierten Konzentrationen auf, detektierten die Sonden diese ab einer Menge von 0,05 Nanogramm. Das entspricht 240 Attomol (10^{-18} Mol). Die Sensitivität ließ sich durch einen größeren Anteil biotinylierter dUTPs bei der Sonden-Synthese sogar noch erhöhen.

Wie aber sieht es mit endogenen mRNAs aus, die deutlich schwächer exprimiert werden als Plasmid-codierte Reportergene? Als Beispiele wählte das US-Team β -Actin sowie

die lange nicht-codierende RNA 7SL und detektierte diese mit den am 5'-Ende biotinylierten DNA-Sonden. Zufrieden stellten die Forschenden fest, dass schon 500 Nanogramm Gesamt-RNA ein gutes Signal lieferten, obwohl jede DNA-Sonde nur ein einziges Biotin-Molekül trug. Ein linearer Zusammenhang zwischen der aufgetragenen RNA-Menge und der Signalintensität war ebenfalls vorhanden.

Neben dem Vorteil, keine radioaktiven Nukleotide mehr zu benötigen, nennt das Team weitere Vorzüge der Methode. Sowohl das dazu nötige Equipment als auch die Reagenzien sind in den meisten molekularbiologischen Laboren vorhanden und günstig. Die Kosten pro Blot belaufen sich auf nicht einmal 100 Euro. Außerdem beschleunigt das einfach durchzuführende Verfahren aufgrund der schnellen Detektion die Experimente – ein kompletter Durchlauf dauert nur zwei Tage. Dass sich die Sonden auf Vorrat synthetisieren und bei -80 Grad Celsius lagern lassen, vereinfacht zudem das Handling. Darüber hinaus liefert die Methode reproduzierbare Ergebnisse und lässt aufgrund der Linearität sogar eine Quantifizierung der Expression zu.

Biotin-gelabelte Sonden verwendete auch Feng Lis Gruppe an der Huazhong Agricultural University in Wuhan, China, für die Untersuchung von Pflanzenviren (*Viruses* 14: 2664). Die Forschenden ärgerten sich darüber, dass Northern Blots von viralen siRNAs mit niedrigem Molekulargewicht und Northern Blots von viraler genomischer RNA mit hohem Molekulargewicht unterschiedliches Equipment erforderten. Während sie die kleinen siRNAs mittels vertikaler Polyacrylamid-Gelelektrophorese auftrennten, benötigten sie für die genomischen RNAs Agarosegele.

Aber, so stellten die Chinesen fest, auch Agarosegele können vertikal laufen, wenn man sie analog zu den Polyacrylamid-Gelen zwischen zwei Glasplatten gießt. Ein paar Anpassungen bei den Laufparametern sowie der Blotting-Prozedur und schon konnte das Team alle beim siRNA-Northern eingesetzten Geräte auch für hochmolekulare virale Genom-RNA verwenden.

Zusätzlich setzte Lis Team beim Sonden-Design an. Statt die üblichen Labeling-Methoden zu verwenden, entwarfen die Forschenden Oligonukleotid-Sonden mit einer Einzelstrang-Sequenz aus Guanin und Thymin (GT) sowie einer Haarnadel-Struktur am 3'-Ende. Die Haarnadel-Struktur dient als Primer für die T4-DNA-Polymerase; ein Adenosin oder Cytosin trennt die GT-Sequenz vom Rest der Sonde. Für die Synthese verwendete die Gruppe nur dATP und Biotin-gelabeltes dCTP. Die T4-Polymerase stoppt hierdurch am Adenin beziehungsweise Cytosin vor der eigentlichen Sondensequenz und nur der neusyn-

thetisierte doppelsträngige GT-Abschnitt nach der Haarnadelstruktur ist mit Biotin markiert. Beide Modifikationen funktionierten wie gewünscht. Die Forschenden wiesen mit ihnen diverse Pflanzenviren-RNAs mit hohen Molekulargewichten nach.

Infraroter Northern Blot

Mingyi Xies Mannschaft an der Universität von Gainesville, Florida, USA, wollte weder radioaktiv arbeiten noch die Expression der fraglichen RNAs via Biotin-Streptavidin und Peroxidase detektieren (*RNA* 24: 1871-77). Stattdessen wählte sie für den sogenannten irNorthern fluoreszierende Farbstoffe mit Emissionswellenlängen zwischen 650 und 900 Nanometern. Die Farbstoffe binden mittels kupferfreier Klick-Chemie kovalent an Azide, die in die Nukleotide eingefügt sind. Die Signale detektierten die Forschenden mit einem Fluoreszenz-Imaging-System für Western Blots.

Die Möglichkeiten der Methode zeigte das Team sowohl anhand von DNA- als auch RNA-Sonden. Mit dem Infrarot-Farbstoff IRDye 800 CW DBCO gelabelte DNA-Sonden erreichten eine Sensitivität, die nur geringfügig unter der von ^{32}P -gelabelten Nukleotiden lag. Bei einem Detektionslimit von 0,02 bis 0,05 Femtomol (10^{-15} Mol) der kleinen RNAs benötigten sie sogar noch etwas weniger Ziel-RNA als Goldstrohms Team mit der Detektion via Biotin-Label. Allerdings ist beim irNorthern eine Verstärkung durch multiple Labels nicht möglich, weil benachbarte Farbstoffmoleküle ihre Aktivität gegenseitig quenchen. Die Sonden überstanden auch eine längere Lagerung bei -80 Grad Celsius problemlos.

Die Infrarot-Farbstoffe katapultierte den Northern Blot in eine neue Dimension, schreiben die Forschenden in ihrem Paper. Sie koppelten verschiedene Sonden an Farbstoffe mit unterschiedlichen Emissionswellenlängen. Diese verwendeten sie simultan auf demselben Blot und machten so aus dem einfachen Northern Blot einen Multiplex-Northern-Blot.

Die neuen Northern-Variationen machen neugierig auf die Zukunft: Könnte der Northern Blot vielleicht rechtzeitig zu seinem fünfzigsten Geburtstag im Jahr 2027 ein Revival erleben? Warten wir's ab.

Angela Magin

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

Für jeden abgedruckten Trick

gibt's ein Laborjournal-T-Shirt.

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)

Kongresse, Tagungen, Symposia

2024

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

7.4.–10.4. Konstanz
5th International Conference on Developmental Neurotoxicity Testing (DNT) |
 Info: www.uni-konstanz.de/dnt5

7.4.–11.4. Kloster Schöntal/Heilbronn
Future 3D Additive Manufacturing – The 3DMM20 Conference 2024 on 3D Cellular Systems: Synthetic Environments, Mechanobiology and Organoids |
 Info: <https://future3dam.org>

8.4.–9.4. Jena
Frühjahrstagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (ehemals Bad Honnef Symposium) |
 Info: www.peg-symposien.org/fruehjahrstagung-der-peg.html



Termine 2024

3.4. 2024, 20:30 Uhr: Hamburg
 (Uebel & Gefährlich)

5.4. 2024, 19:00 Uhr: Göttingen
 (Sheddachhalle im Sartorius Quartier)

10.4.2024, 20:00 Uhr: Berlin
 (Zeiss-Großplanetarium)

11.4.2024, 19:30 Uhr: Wilhelmshaven
 (Kulturzentrum Pumpwerk)

16.4.2024, 20:30 Uhr: Köln
 (Gebäude 9)

23.4.2024, 20:00 Uhr: Osnabrück
 (Lagerhalle e.V.)

7.5.2024, 20:00 Uhr: Bremen
 (Kulturzentrum Schlachthof)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

9.4.–12.4. München
analytica – Messe für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und 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

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

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

16.4.–17.4. Berlin
Deutsche Biotechnologietage 2024 |
 Info: www.biotechnologietage.de

17.4. Heidelberg
Contact 2024 – 23rd Life Science Job Fair | Info: www.biocontact.info

17.4.–18.4. Leipzig
POCT Meeting – Point-of-Care Diagnostics: Innovation from Assays, Microfluidics to Production |
 Info: www.izi.fraunhofer.de/en/events

18.4. Halle (Saale)
Leopoldina Life Science Symposium 2024 |
 Info: www.leopoldina.org/lss-2024

22.4. Online
Bayer's Expert Mondays 2024: Cell and Gene Market Access Planning Differences in EMEA and US |
 Info: <https://go.inpart.io/bayers-expert-mondays-2024>

22.4.–23.4. Basel (CH)
Swiss Biotech Day 2024 |
 Info: <https://swissbiotechday.ch>

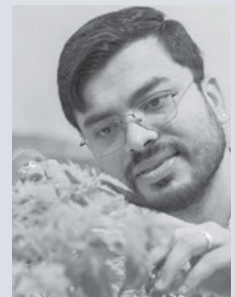
23.4.–26.4. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Organismal Physiology |
 Info: www.embl.org/events

24.4.–26.4. Ebersdorfergrund
13th Transport Colloquium | Info: www.uni-giessen.de/TransportCol

POTSDAM

Mittwoch, 10. April 2024, 14:00 Uhr
 Seminar, Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Potsdam Science Park, Am Mühlenberg 1, Zentralgebäude, Seminarraum

**Sayantan Panda (IPB Halle):
 A Pair of microRNAs Controls the Unique Pigmentation Shift in Developing Eggplant**



Pflanzenfarbstoffe beziehungsweise Pigmente sollen Früchte vor Pathogenen schützen und gleichzeitig zur Weiterverbreitung der Samen beitragen. In den meisten Saftfrüchten reichert sich in der frühen Entwicklungsphase Chlorophyll an, das während der Fruchtreifung durch verschiedene Pigmente ersetzt wird – in Heidelbeeren, Weintrauben oder Erdbeeren etwa durch rote Anthocyane, die am Ende des Flavonoid-Synthesewegs entstehen. Eine rare Ausnahme hiervon ist die Frucht der Aubergine (*Solanum melongena*). In dieser ist der Anthocyan-Farbstoff schon zu Beginn der Fruchtentwicklung vorhanden und wird erst während der Reifung gegen ein gelbes Pigment ausgetauscht. Offensichtlich steuern microRNAs diesen ungewöhnlichen Pigmentwechsel. Genaueres dazu erläutert Sayantan Panda am 10. April in Potsdam.

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

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

6.5.–8.5. Regensburg
Himmelfahrtstagung on Bioprocess Engineering 2024: Novel Strategies and Technologies for Sustainable Bioprocesses and Bioproducts | Info: <https://dechema.de/en/BioPro24.html>

8.5.–10.5. Berlin
4. Gemeinsamer Kongress der AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) und der DGBP (Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie) | Info: www.dgpb.de

13.5. Online
Bayer's Expert Mondays 2024: Cell and Gene Regulatory Jungle in the EU and US | Info: <https://go.inpart.io/bayers-expert-mondays-2024>

13.5.–14.5. Frankfurt/M.
Hirnforschung und große Sprachmodelle – ein Quantensprung? Symposium der Leopoldina und des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen

13.5.–14.5. Halle (Saale)
9th Leibniz Plant Biochemistry Symposium – Plant Metabolites and Signaling | Info: www.ipb-halle.de/en/research/symposia-and-colloquia

14.5.–17.5. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Phase Separation |
 Info: www.embl.org/events

15.5.–17.5. Hamburg
YOUMARES 14 – Conference for Young Marine Researchers |
 Info: <https://youmares.org>

15.5.–17.5. Mainz
21st CIMT Annual Meeting – Europe's Cancer Immunotherapy Meeting | Info: www.meeting.cimt.eu

18.5. Weltweit
7th International "Fascination of Plants Day" – European Plant Science Organisation (EPSO) |
 Info: <https://plantday18may.org>

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

21.5.–23.5. Heidelberg/Online
EMBL Conference: BioMalPar XX – Biology and Pathology of the Malaria Parasite |
Info: www.embl.org/events

21.5.–23.5. Bad Herrenalb
23. Transporter- and Barrier-Days 2024 | Info: <https://sites.google.com/site/transportertage>

22.5. Berlin
Europäische Forschungszusammenarbeit in einem sich wandelnden geopolitischen Umfeld: Wie offen können wir sein? Öffentliches ALLEA-Symposium | Info: www.leopoldina.org/veranstaltungen/veranstaltung/event/3142

22.5. Marburg
Microbes 4 Climate: From Greenhouse Gases to Products – 11th Annual Symposium of the Center of Synthetic Microbiology |
Info: www.uni-marburg.de/synmikro

22.5.–24.5. Münster
CRC 1348 Meeting: Molecular Mechanisms of Membrane Organization |
Info: <https://crc1348.ycode.site>

Workshops

2024

15.4.–19.4. Dresden
International Workshop: Information Processing, Noise, and Adaptation in Living Systems | Info: www.pks.mpg.de/signal24

19.4. München
Werner-Reichardt-Symposium (MPI für Biologische Kybernetik) | Info: www.kyb.tuebingen.mpg.de/724452/werner-reichardt-symposium

22.4.–26.4. Dresden
International Workshop: Interdisciplinary Challenges in Non-equilibrium Physics – From Soft to Active, Biological and Complex Matter |
Info: www.pks.mpg.de/intcha24

3.5.–6.5. Düsseldorf
EMBO Workshop: Intercepting Childhood Blood Cancer – From Single Cells To Malignant Clones | Info: <https://coming-soon.embo.org/w24-68>

23.5. Wien (AT)
4th APPN Meeting (Austrian Plant Phenotyping Network) |
Info: <https://appn.at/events/4thappn>

23.5.–24.5. Berlin
12th Brain Tumor Meeting |
Info: www.brainumor-berlin.de

26.5. Online
5th World Congress On Infectious Diseases and Antibiotics - 2024 |
Info: www.infectiousdiseasescongress.com

26.5.–30.5. Berlin
17th International Congress on Toxoplasmosis |
Info: <https://toxocongress2024.org>

1.6.–4.6. Berlin
The European Human Genetics Conference 2024 |
Info: www.eshg.org/conferences/future-eshg-meetings

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

8.5. Online
Basics of the Nagoya Protocol: From Policy to Practice |
Info: https://dechema-dfi.de/en/Nagoya_Protocol.html

13.5.–17.5. Dresden
International Workshop: Chemotaxis – From Basic Physics to Biology |
Info: www.pks.mpg.de/chemt24

24.5.–26.5. Berlin
Mechanisms of Ion Transport: Basic and Applied – DGF Section III Cellular Biophysics Workshop |
Info: www.dgfb.org/de/dgfb-tagungen/cellular-biophysics-workshop-2024.html

6.6.–5.6. Dresden
Workshop on Computational Models in Biology and Medicine |
Info: www.biometrische-gesellschaft.de/termine

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

2.5. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Proteine |
Info: www.lab-academy.de/termine.html

BIOTECHNOLOGIE

1.4.–30.6. Online
Springer-Zertifikatskurs: Pharmazeutische Biotechnologie (3 Monate/10-15h/Woche) |
Info: www.springernature.com/de/springer-campus/zertifikatskurse

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

9.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Basiswissen Ionenchromatographie |
Info: www.klinkner.de/Schulung

10.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Aufbauwissen Ionenchromatographie |
Info: www.klinkner.de/Schulung

10.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Gaschromatographie |
Info: www.klinkner.de/Schulung

22.4. München/Online
LifeScience-Akademie: HPLC-Basiskurs |
Info: www.lifescience-akademie.de

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

6.5. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Flüssigkeitschromatographie – Basiswissen HPLC |
Info: www.klinkner.de/Schulung

IMMUNOLOGIE

24.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Antikörper |
Info: www.lab-academy.de/termine.html

IN SILICO

28.3. Online
EMBL-EBI Webinar: Explore Human Pangenome Reference Consortium (HPRC) data in Ensembl |
Info: www.embl.org/events

17.4. Online
EMBL-EBI Webinar: Statistical Thinking for Microbial Ecology |
Info: www.embl.org/events

1.5. Online
EMBL-EBI Webinar: Harmony in Diversity – Exploring the Rich Microbiomes of South American Wildlife |
Info: www.embl.org/events

KARRIERE

3.4. Online
DHV-Online-Seminar: Berufungen nach Österreich – (Bleibe-)Verhandlungen in Deutschland |
Info: www.dhvseminare.de

5.4. Online
DHV-Online-Seminar: Wissenschaftlerinnen auf dem Weg zur Professur – Nur für Frauen! |
Info: www.dhvseminare.de

12.4. Online
DHV-Online-Seminar: Bewerbung auf eine Professur |
Info: www.dhvseminare.de

17.4. Online
DHV-Online-Seminar: Karrierewege zur Professur |
Info: www.dhvseminare.de

18.4.–19.4. Online
DHV-Online-Seminar: Führung in der Wissenschaft |
Info: www.dhvseminare.de

18.4.–19.4. Online
DHV-Online-Seminar: Praxistraining für Berufungsverhandlungen |
Info: www.dhvseminare.de

29.4. Online
DHV-Online-Seminar: Berufung auf eine Juniorprofessur oder Tenure-Track-Professur W 1 | Info: www.dhvseminare.de

LABOR-MANAGEMENT

9.4. Online
Klinkner-Seminar: Führung und Teamleitung | Info: www.klinkner.de/Schulung

9.4.–10.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Scientific Integrity – How to Publish Reproducible Results | Info: <https://lab-management.embo.org/>

9.4.–11.4. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

9.4.–11.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

16.4.–17.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: How to Review a Scientific Paper | Info: <https://lab-management.embo.org>

16.4.–19.4. Heidelberg
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.4.–24.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Communicating Research – Paper Writing & Short Presentations | Info: <https://lab-management.embo.org>

23.4.–25.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs | Info: <https://lab-management.embo.org>

24.4.–26.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Project Management for Scientists | Info: <https://lab-management.embo.org>

26.4. Online
EMBO Laboratory Management Course: Applying Design Principles to Schematic Figures | Info: <https://lab-management.embo.org>

MIKROBIOLOGIE

8.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Mikrobiologie | Info: www.lab-academy.de

23.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Virologie | Info: www.lab-academy.de

MIKROSKOPIE

14.4.–22.4. Martinsried-Planegg
EMBO Practical Course: In situ Structural Biology by Cryo-FIB and Cryo-ET | Info: www.embo.org/events

15.4.–19.4. Heidelberg
EMBO Practical Course: Ultrastructure Expansion Microscopy | Info: www.embo.org/events

20.4.–21.4. Online
Mikroskopierkurs der Dermatopathologie Münster: Dermatohistologie – Entzündliche Dermatosen, Kutane Neoplasien und mehr | Info: <https://web.ukm.de/hautklinik-veranstaltungen>

22.4.–26.4. Heidelberg
EMBL Practical Course: Fundamentals of Widefield and Confocal Microscopy and Imaging | Info: www.embl.org/events

22.4.–26.4. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Microscopy Data Analysis – Machine Learning and the BiImage Archive | Info: www.embl.org/events

29.4.–30.4. Altomünster
Lab-Academy-Grundkurs: Immunfluoreszenz – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

3.4.–5.4. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Exploring Human Genetic Variation | Info: www.embl.org/events

8.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Klonierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

16.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzierungstechniken | Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

17.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Sequenzanalyse | Info: www.lab-academy.de

22.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Genome Editing mit CRISPR | Info: www.lab-academy.de

22.4.–26.4. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekularbiologie – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

PCR

9.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Best Practices for Quantitative Real-time PCR (qPCR) | Info: www.klinkner.de/Schulung

15.4. Online
Lab-Academy-Crashkurs: PCR | Info: www.lab-academy.de

18.4.–19.4. Online
Lab-Academy-Vertiefungskurs: Real-time (q)PCR | Info: www.lab-academy.de

6.5.–7.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: RealTime PCR und Digital PCR | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

ZELLEN UND GEWEBE

8.4.–12.4. Heidelberg
EMBL Course: scATAC-seq – Attacking Open Chromatin in Single Cells | Info: www.embl.org/events

9.4.–10.4. Online
Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur | Info: www.lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

15.4.–19.4. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung: Molekulare Zellkultur – Präsenzkurs mit Laborpraxis | Info: www.lab-academy.de

2.5.–3.5. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: Einführung in die Zellkultur | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

6.5.–7.5. Altomünster
Lab-Academy-Präsenzkurs: Viraler Gentransfer | Info: www.lab-academy.de

SONSTIGES

7.4.–10.4. Bad Honnef
807. WE-Heraeus-Seminar: Physical Modes of Action of Membrane-Active Compounds | Info: www.we-heraeus-stiftung.de/veranstaltungen/physical-modes-of-action-of-membrane-active-compounds

9.4. Online
Akademie Gläsernes Labor: Bioinformatik im Labor 4.0 | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

11.4.–12.4. Online
Lab-Academy-Kurs: Validierung bioanalytischer Methoden | Info: www.lab-academy.de

12.4. München
Klinkner-Seminar: Analytica Special – Exakt pipettieren und Pipetten richtig prüfen | Info: www.klinkner.de/Schulung

19.4. Frankfurt am Main
GDCh-Kurs: Design of Experiments (DoE) Workshop | Info: <http://gdch.academy/c/592>

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



Das Münchner Leukämie Labor (MLL) ist eines der national wie international führenden Diagnostiklabore in seinem Bereich. Durch eigene Forschung, modernste Ausstattung und Methoden sowie die Integration weltweiten Wissens setzt das Unternehmen Maßstäbe in der Diagnostik und zeichnet sich durch Fachkompetenz und eine hohe Patientenorientierung aus. Für das dynamische und wissenschaftlich geprägte, inhabergeführte Unternehmen suchen wir eine überzeugende Persönlichkeit als

Leiter:in Qualitätsmanagement

Aufgabenschwerpunkte. Mit Berichtsweg an den Ressortleiter Clinical Trials und QM tragen Sie die Verantwortung für die strategische Ausrichtung, Organisation, Entwicklung und Führung der Quality-Abteilung. Damit steht im Vordergrund Ihrer Aufgabe, die Qualität im gesamten Labor sicherzustellen und die Qualitätspolitik nach ISO 15189, ISO 17025 und CAP übergreifend, effizient, pragmatisch und mit Weitsicht umzusetzen. Sie organisieren und begleiten externe Audits durch Akkreditierungsstellen und nationale wie internationale Kooperationspartner. Zudem unterstützen Sie das Labormanagement bei der Durchführung der Managementbewertung. Fortlaufend gestalten Sie mit Ihrem Input die Qualitätsmanagementstrategie des MLL aktiv mit und arbeiten gemeinsam mit Ihrem Team und den QM-Beauftragten der Fachbereiche an der ständigen Verbesserung der bestehenden Prozesse und Systeme. Auch die Themen Digitalisierung und Automatisierung entwickeln Sie in Ihrem Bereich sukzessive weiter.

Qualifikationen. Auf Basis eines abgeschlossenen Studiums im Bereich Life Science (Biomedizin, Humanbiologie, Biologie, Biotechnologie o. ä.) verfügen Sie über fundierte Erfahrung in der Laborarbeit sowie QM- und Projektarbeit aus einem hochregulierten Umfeld bzw. einem diagnostischen Labor. Demnach sind Sie sehr gut vertraut mit dem Qualitätsmanagement nach ISO 15189 und ISO 17025 und haben Erfahrung mit Akkreditierungen und externen Audits. Zusätzlich sind Erfahrungen mit CAP und GCP/GCLP von Vorteil, werden aber nicht zwingend vorausgesetzt. Sehr gute Englischkenntnisse werden erwartet. Persönlich zeichnen Sie sich vor allem durch Ihr hohes Verantwortungsbewusstsein, eine überdurchschnittliche Einsatzbereitschaft sowie eine ausgeprägte Hands-on-Orientierung aus. Sie bearbeiten Ihre Themen mit Sorgfalt und Genauigkeit und behalten dabei stets das übergeordnete Ziel und eine pragmatische und effiziente Umsetzung im Blick. Im Kontakt mit Ihren internen und externen Schnittstellen profitieren Sie von Ihren sehr guten kommunikativen Kompetenzen, einem sicheren Auftreten sowie hoher Kunden- und Patientenorientierung.

Ansprechpartner:innen

Dr. Katharina Hampel
+49 (0) 221 / 20 50 61 07
dr.katharina.hampel@ifp-online.de

Dr. Marc Stapp
+49 (0) 221 / 20 50 61 45

Wenn Sie diese Herausforderung in einem forschungsorientierten Unternehmensumfeld reizt, dann senden Sie uns bitte Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen (Lebenslauf, Zeugnisse, Gehaltsvorstellung) unter Angabe der Kennziffer **MA 17.978** zu. Die vertrauliche Behandlung Ihrer Bewerbung ist selbstverständlich.

Stellenanzeigen



- We offer training in:
- Neurobiology
 - Genome Regulation
 - Multicellular Systems

At the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel, Switzerland, we explore the fundamental mechanisms of health and disease.

Our **International PhD & MD-PhD programs** provide students with fully funded fellowships and a solid training for a successful career in science.

We are now accepting applications from highly qualified candidates of all nationalities.

To apply, scan the QR code or visit: www.fmi.ch/phd



Apply by: May 1, 2024

Next call opens: September 2024



Affiliated Institute of the University of Basel
Affiliated with Novartis Biomedical Research

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem



Online-Stellenmarkt

Auch auf unserem Online-Stellenmarkt können Sie gestaltete Anzeigen aufgeben. Schicken Sie uns einfach eine PDF- oder eine HTML-Datei.

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 799,-/Monat *

Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen gleichzeitig.

Online Classic (PDF-, HTML-Format): € 549,-/Monat

Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 200 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die gewünschte Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zuschicken.

Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.
Noch Fragen? Tel. +49 761 292 5885 oder E-Mail: stellen@laborjournal.de

*Bitte vor Beauftragung anfragen, ob ein Premium-Platz frei ist.

FORMATE, PREISE UND ANZEIGENSCHLUSSTERMINE FÜR ANZEIGEN IM SERVICETEIL (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

Formate und Preise

Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite (185 x 260)	€ 2.450,-	€ 2.990,-
1/2 Seite (90 x 260 oder 185 x 130)	€ 1.290,-	€ 1.690,-
1/3 Seite (90 x 195)	€ 1.030,-	€ 1.390,-
1/4 Seite (90 x 130)	€ 799,-	€ 899,-
1/8 Seite (90 x 65)	€ 549,-	€ 649,-
Millimeterpreis (ab 65 mm Höhe)	s/w	farbig
90 mm breit	€ 8,50	€ 10,00
185 mm breit	€ 17,00	€ 20,00

Alle Preise zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer.

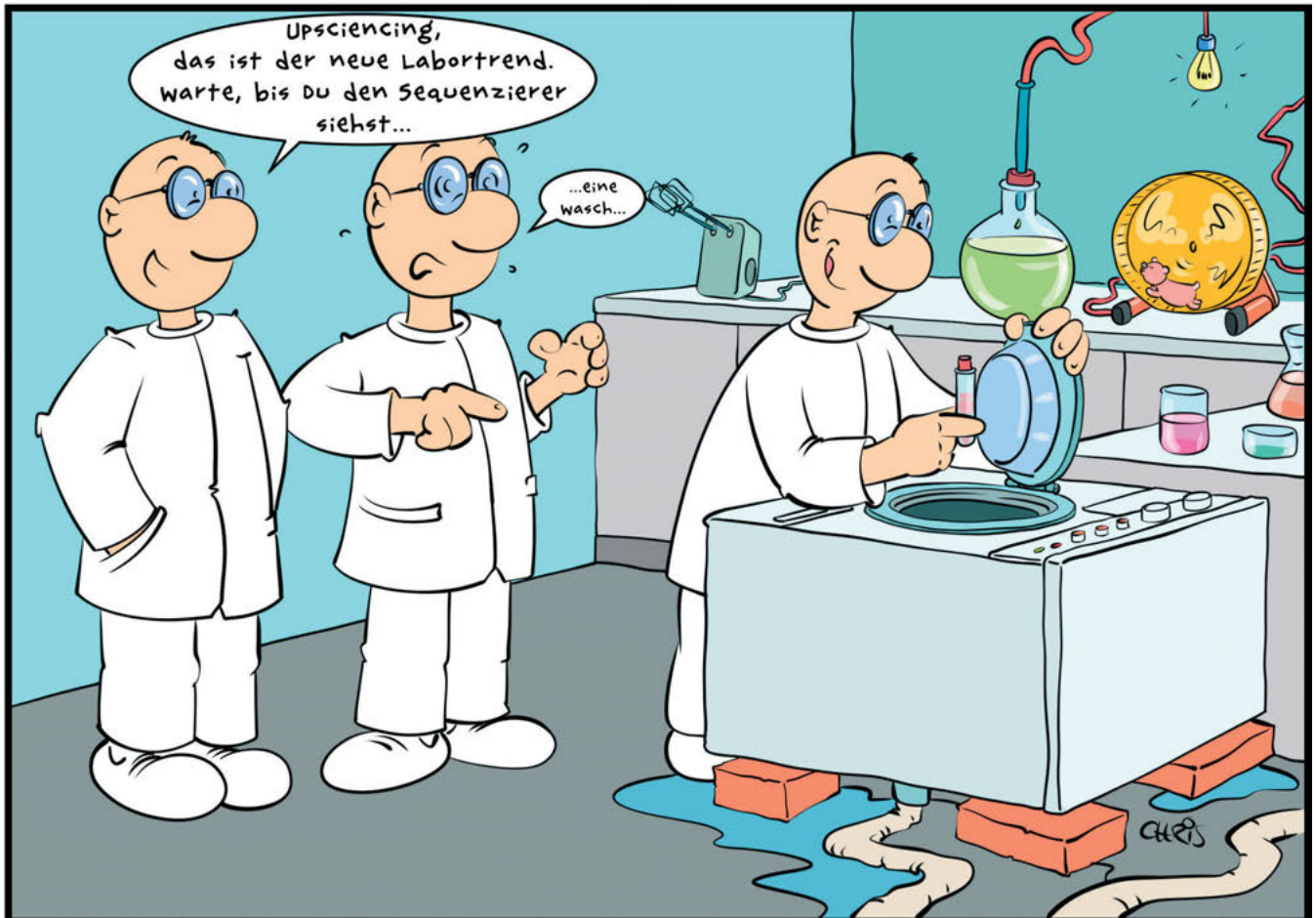
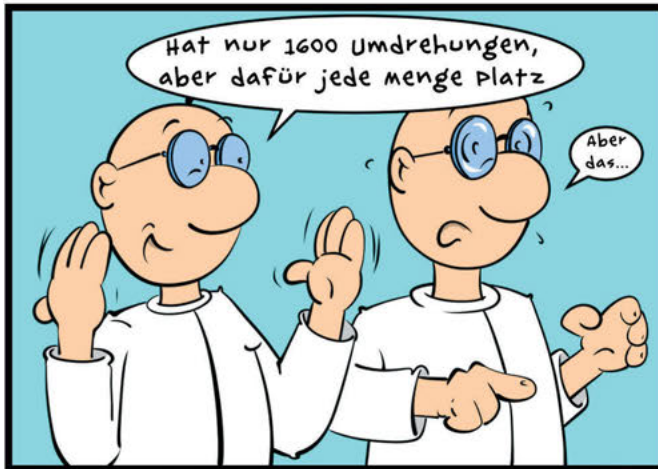
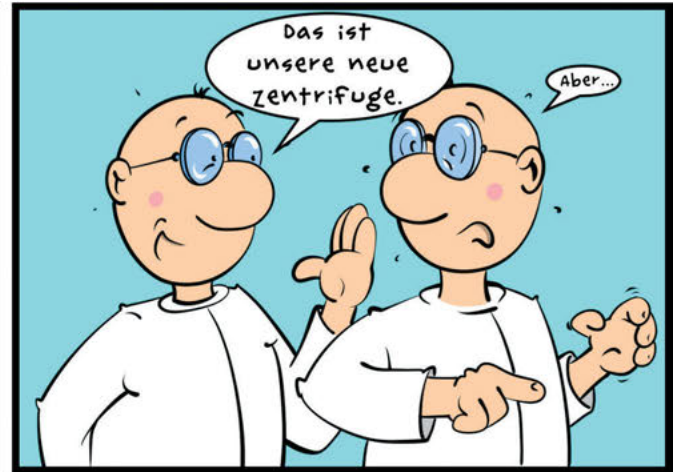
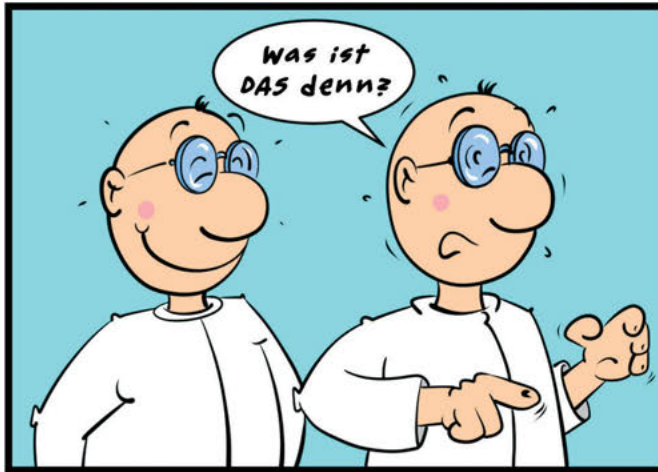
Eine Veröffentlichung auf unserem Online-Stellenmarkt (Laufzeit: 1 Monat) ist bei Printanzeigen inklusive. Auf Wunsch gestalten wir die Anzeigen nach Ihren Vorgaben. Dieser Service ist im Preis inbegriffen.

Anzeigenschlusstermine

Ausgabe	Anzeigenschluss
Ausgabe 4-2024 (erscheint am 24.04.2024)	10.04.2024
Ausgabe 5-2024 (erscheint am 27.05.2024)	10.05.2024
Ausgabe 6-2024 (erscheint am 24.06.2024)	10.06.2024
Ausgabe 7/8-2024 (erscheint am 22.07.2024)	08.07.2024
Ausgabe 9-2024 (erscheint am 10.09.2024)	27.08.2024
Ausgabe 10-2024 (erscheint am 09.10.2024)	24.09.2024
Ausgabe 11-2024 (erscheint am 12.11.2024)	29.10.2024
Ausgabe 12-2024 (erscheint am 10.12.2024)	26.11.2024

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“).





*Streamlined
for speed.*



Halle A3 | Stand 321

Kostenfreie Gasttickets unter:

www.neb-online.de/Analytica

Solange der Vorrat reicht.

NGS Library Prep – Jetzt noch schneller mit den NEBNext UltraExpress DNA, FS DNA und RNA Library Prep Kits

Geschwindigkeit ist oft der Schlüssel zum Erfolg! Mit den neuen optimierten NEBNext UltraExpress Kits für fragmentierte DNA, intakte DNA oder RNA bieten wir Ihnen einen schnelleren und vereinfachten Workflow, der Ihnen zuverlässig hochwertige Libraries aus unterschiedlichem Probenmaterial liefert. Ein einziges, leicht automatisierbares Protokoll für unterschiedlichste DNA/RNA-Inputmengen sowie signifikante Zeit- und Nebenkostenersparnisse durch den neuen Single-Tube Workflow mit reduziertem Plastikverbrauch: so einfach und effizient kann NGS Library Prep sein!

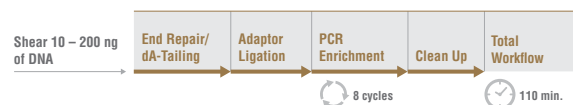
Ihre Vorteile:

- **Praktisch:** 1 Protokoll für alle Inputmengen
- **Schnell:** Optimierte Workflows
 - DNA: < 2h
 - RNA: 3h
- **Einfach:** Breite Inputrange
- **Nachhaltig:** Reduzierter Plastikverbrauch durch Single-Tube Workflow
- **Skalierbar:** Automationsfreundlich

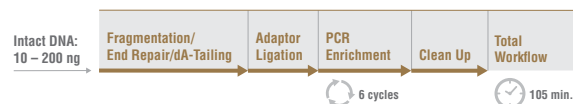
Fordern Sie noch heute Ihr kostenfreies Testmuster an!

Weitere Informationen und kostenfreie Testmuster:
www.neb-online.de/UltraExpress

NEBNext UltraExpress DNA Library Prep Workflow



NEBNext UltraExpress FS DNA Library Prep Workflow



NEBNext UltraExpress RNA Library Prep Workflow

