

JAHRES BERICHT 2023

advancing analytics

VORWORT

Liebe Leserinnen und Leser

***b**ei der Veröffentlichung dieses Jahresberichts im Jahr 2024 sehen wir der Evaluierung durch unseren Dachverband, die Leibniz-Gemeinschaft, im Dezember entgegen. Vorbereitend läuft daher aktuell das „Roll-up“ unserer Arbeiten der letzten drei bis sieben Jahre auf Hochtouren. Dies möchte ich gerne kurz zum Anlass nehmen, an dieser Stelle mit Ihnen gemeinsam die Veränderungen der letzten Jahre in Erinnerung zu rufen.*

Im Jahr 2014 haben wir die Ausrichtung der Arbeit des Instituts – nach intensiven Diskussionen mit Mittelgebern, Gremien und Mitarbeitenden – auf das gemeinsame Ziel, die Bereitstellung von analytischen Verfahren für die Gesundheitsforschung, fokussiert. Wer unsere Jahresberichte kontinuierlich verfolgt hat, konnte einen Einblick gewinnen, wie sehr sich das ISAS vor dem Hintergrund dieser Entscheidung verändert hat: Wir haben nicht nur den inhaltlichen Zuschnitt unserer Forschung neu ausgerichtet, sondern auch strukturell hat das ISAS ein „neues Gesicht“ erhalten. In den vergangenen Jahren haben wir unter anderem die Abteilung Biospektroskopie eingerichtet, unsere Kompetenzen in der Bioinformatik durch zwei Nachwuchsgruppen verstärkt und die Massenspektrometrie-basierte Bildgebung als neues technologisches Feld am ISAS etabliert. Parallel haben wir die Zusammenarbeit mit Kliniken deutlich ausgebaut, zuletzt mit der Einrichtung der Arbeitsgruppe Präklinische Metabolomics unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Alpaslan Tasdogan (Universitätsklinikum Essen). Ohne den Einsatz unserer Mitarbeitenden, der Mitglieder unserer Gremien und der uns verbundenen Universitäten hätten wir diese Veränderungen nicht umsetzen können – daher freue ich mich sehr und bin

dankbar dafür, dass das ISAS auf diese Unterstützung zählen konnte!

Unser Ziel ist es, mit unseren Analysemethoden einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin und zur Verbesserung der Lebensqualität von Patient:innen zu leisten. Um die am ISAS sukzessive etablierten Kompetenzen in die mittel- bis langfristige Planung bestmöglich einzubinden, haben wir im Jahr 2023 unsere Forschungsprogramme kritisch durchleuchtet. Das Ergebnis sind aktualisierte sowie teilweise neue Programme mit interdisziplinären Forschungsvorhaben, anhand derer wir unsere analytischen Lösungen für Herausforderungen in der Gesundheitsforschung einbringen möchten. Auf den folgenden Seiten möchten wir Ihnen einen Einblick in die Ereignisse am Institut geben und einige Forschungserfolge, Mitarbeitende und Kooperationspartner vorstellen.

Viel Freude bei der Lektüre!



Albert Sickmann

Prof. Dr. Albert Sickmann

INHALT

INTRO

| | |
|---|----|
| Wertvolle Verbindungen stärken die Zusammenarbeit | 04 |
| Neues Graduiertenkolleg der Universitätsmedizin Essen & des ISAS widmet sich Herzinfarkt-Folgeschäden | 12 |
| KI für die Bildanalyse: Kooperation mit dem Allen Institute for Cell Science | 13 |

PERSONALIEN

| | |
|---|----|
| Sven Heiles für Forschung zu Lipiden ausgezeichnet | 14 |
| Xiaowei Xu möchte als Humboldt-Stipendiat zum ISAS | 15 |
| Das ISAS gratuliert Sven Heiles zur Habilitation | 16 |
| Kristina Lorenz ins DFG-Fachkollegium »Medizin« gewählt | 17 |

3D-MOLEKULARE PATHOLOGIE

| | |
|--|----|
| Programm-Porträt 2023 | 18 |
| Zwischen Fortschritt & Fußabdruck: Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen | 21 |
| KI im Gesundheitswesen: Warum ist es besser, klein statt groß zu denken? | 23 |
| Knochenforschung: ISAS am neuen Sonderforschungsbereich »DIONE« beteiligt | 25 |
| Qualitätssicherung für Software-Programme zur Segmentierung biomedizinischer Aufnahmen | 26 |
| ComplexEye & KI ermöglichen schnellere Migrationsanalyse von Immunzellen | 27 |
| Die Kunst des Abwägens: Genauigkeit in der Bildanalyse | 30 |
| Das Matroschka-Prinzip zur Analyse biologischer Strukturen | 34 |

PATHOMECHANISMEN

| | |
|--|----|
| Programm-Porträt 2023 | 38 |
| Innovative Massenspektrometrie erspart doppelte Analysegänge | 42 |
| Was passiert hier, Stefanie Dörr? | 45 |
| Schilddrüsenhormone: Taktgeber für das Herz? | 46 |

MULTI-OMICS

| | |
|---|----|
| Programm-Porträt 2023 | 50 |
| Thrombozyten-Proteom: Auf der Spur lebensbedrohlicher Ereignisse im Blutkreislauf | 52 |
| Wechselspiel von Proteinen legt jungen Patienten lahm | 56 |
| Leibniz-Wettbewerb fördert kollaboratives Projekt zur Stoffwechselforschung | 59 |
| Machine Learning für Frühwarnsysteme in der Klinik? | 60 |

WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

| | |
|--|----|
| Praktikant:in bis Postdoc – Förderung von Nachwuchswissenschaftler:innen | 63 |
| Science Slam: humorvolle Wissenschaftskommunikation macht allen Spaß | 64 |
| Was machst du am ISAS, Joy? | 67 |
| Vom ISAS nach Harvard: ein besonderer Forschungsaufenthalt während der Promotion | 68 |
| 3 Fragen an ... Prof. Dr. Anika Grüneboom | 69 |
| Neueste Techniken rund um Spatial Multi-Omics: Doktorand übernimmt ✕ | 72 |

PROGRAMMENTWICKLUNG: EIN KOMPASS

| | |
|--|----|
| Programm-Porträt 2023 | 75 |
| „Ich verstehe uns als Brücke zwischen Grundlagenforschung und Klinik“ | 76 |
| Schwefelwasserstoff: Das erstaunliche Molekül, das lebenswichtige Funktionen reguliert & den Alterungsprozess bekämpft | 78 |

MS-BASED IMAGING

| | |
|--|----|
| Programm-Porträt 2023 | 82 |
| Bildgebende Massenspektrometrie gibt Einblick in Tumorstoffwechsel | 85 |
| „Fettige“ Unterschrift: wie Lipidmuster als diagnostisches Werkzeug dienen | 86 |
| „Wir wollen das Grundlagenverständnis für Krankheitsmodelle verbessern.“ | 89 |

UNSER JAHR IN ZAHLEN

| | |
|--|----|
| Beschäftigte Energie & Nachhaltigkeit | 92 |
| Publikationen Impact-Faktor Software & Tools | 93 |
| Posterpräsentationen Vorträge | 94 |
| Veranstaltungen Kolloquien Konferenzen Fördersummen & Drittmiteleinahmen | 95 |

ORGANISATION

| | |
|-------------|----|
| Organigramm | 97 |
| Gremien | 98 |

AKTIVITÄTEN

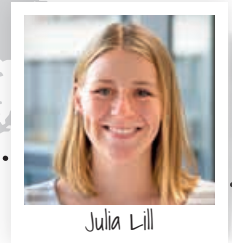
| | |
|--|-----|
| Publikationen | 101 |
| Vorträge | 109 |
| Veranstaltungen | 112 |
| Drittmittelprojekte | 116 |
| Schutzrechte | 118 |
| Absolvent:innen | 120 |
| Stipendiat:innen | 122 |
| Auszeichnungen | 122 |
| ISAS-Mitgliedschaften in Fachverbänden | 123 |
| Fördermittelgeber | 124 |
| Impressum | 125 |



Jianxu Chen



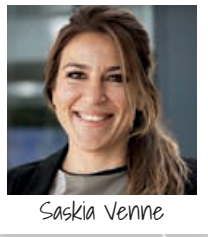
René Zahedi



Julia Lill

WERTVOLLE VERBINDUNGEN STÄRKEN DIE ZUSAMMENARBEIT

Der Austausch von Ideen, Daten und Methoden über Disziplinen und Landesgrenzen hinweg ist entscheidend für wissenschaftlichen Fortschritt. Am ISAS forschen daher Mitarbeitende aus der ganzen Welt interdisziplinär gemeinsam. Wie die Arbeit am Institut und die in Dortmund gesammelten Erfahrungen ihren weiteren Karriereweg geprägt haben oder wieso ihr Weg sie zum ISAS geführt hat, haben sechs ehemalige und aktuelle Mitarbeitende der Redaktion mitgeteilt.



Saskia Venne



Mohammad Alwahsh



Adrian Sebuliba

Die vielfältigen Perspektiven und Erfahrungen der Mitarbeitenden ermöglichen nicht nur innovative Forschungsansätze, sondern bilden auch die Grundlage für vielfältige interne Zusammenarbeit sowie externe, nationale und weltweite Kollaborationen.

Die Verbindung zum ISAS bleibt auch nach dem Verlassen des Instituts bestehen. Ehemalige Forschende bleiben ein integraler Bestandteil des ISAS-Netzwerks. Ob

sie mittlerweile in der Industrie, an Universitäten oder in anderen Forschungseinrichtungen tätig sind – durch fortwährenden Austausch und enge Zusammenarbeit mit dem Institut tragen sie dazu bei, wissenschaftliche Erkenntnisse aus dem ISAS in ihre Bereiche zu übertragen. Häufig sind diese Vernetzungen der Startschuss für neue Kooperationen. Die folgenden Seiten geben einen Einblick in diese wertvollen Verbindungen.

(CP) ▶

Adrian Sebuliba

Warum haben Sie sich entschieden, in die Gesundheitsforschung zu wechseln und zum ISAS zu kommen?

Solange ich denken kann, habe ich eine Leidenschaft dafür, Wissenschaft und Technologie zur Lösung realer Probleme einzusetzen, insbesondere im Gesundheitsbereich. Die biomedizinische Forschung bietet die Möglichkeit, einen direkten, positiven Einfluss auf die Praktiken im Gesundheitswesen zu nehmen. Das Potenzial der Gesundheitsforschung, das Leben der Menschen zu verbessern, hat mich zu meinem Wechsel inspiriert.

Waren Sie bereits mit dem Wissenschaftssystem in Deutschland vertraut?

Ich hatte einige Einblicke, beispielsweise durch gemeinsame Projekte, wissenschaftliche Konferenzen und Fachzeitschriften. Auch wissenschaftliche Dokumentationen und die Teilnahme an Webinaren haben mir einiges an Wissen vermittelt. Die direkte Arbeit innerhalb des deutschen Forschungssystems hat mir jedoch ein viel tieferes Verständnis und eine größere Wertschätzung für dessen Vorteile vermittelt.

Wie unterscheidet sich die Arbeit an einer außeruniversitären Forschungseinrichtung wie dem ISAS von Ihren bisherigen Tätigkeiten?

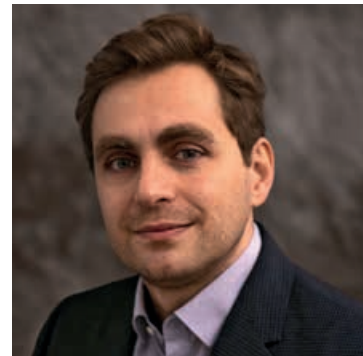
Am ISAS erlebe ich eine erfrischende Abwechslung zu meinen früheren Tätigkeiten in der Technologiebranche. Hier konzentriere ich mich bei meiner Aufgabe darauf, interdisziplinär zusammenzuarbeiten und die Forschenden durch den Einsatz von Software-Technologien zu unterstützen. Darüber hinaus bietet das ISAS wichtige Unterstützung bei der Umsetzung von Forschungsergebnissen in anwendbare technische Produkte.

Prof. Dr. René Zahedi

”

Mit meiner Forschungsgruppe habe ich am ISAS Methoden entwickelt und optimiert, um die dynamische Regulation von Proteinen durch posttranslationale Modifikationen (PTMs) wie etwa Protein-Phosphorylierung zu untersuchen. Unser Fokus lag vor allem auf der Verbesserung der Sensitivität der Verfahren für die Analyse klinischer Proben, deren Menge oft stark limitiert ist. Diese Verfahren kamen anschließend zum Einsatz, um Änderungen in der Phosphorylierung von Proteinen in humanen Thrombozyten oder auch Krebszellen von Patient:innen mit chronisch lymphatischer Leukämie zu untersuchen.

Die stark multidisziplinäre Arbeit am ISAS hat mir sehr dabei geholfen zu verstehen, dass Forschende verschiedener Fachdisziplinen oftmals in einer anderen „Sprache“ sprechen. Ich konnte somit meine eigene Art der Kommunikation überdenken – und hoffentlich verbessern. Auch bei den Kooperationen mit klinischen Partnern war es äußerst hilfreich, die unterschiedlichen Sichtweisen, Ziele und Wege der Kommunikation zu verstehen. Eine wichtige Kooperation mit einem Onkologen, die ich während meiner Zeit am ISAS aufgebaut habe, besteht noch heute.



Prof. Dr. René Zahedi

hat eine Professur an der University of Manitoba (Kanada) und ist Direktor des Manitoba Centre for Proteomics and Systems Biology. Zahedi war von 2008 bis 2017 unter anderem als Nachwuchs- und Arbeitsgruppenleiter am ISAS.

ISAS

Wo erleben Sie die größten Unterschiede zwischen Ihrem Leben in Uganda und in Dortmund?

Die kulturellen und örtlichen Kontraste sind in Dortmund sehr spürbar. Das Leben hier verläuft schneller. Die Infrastruktur, zum Beispiel das Verkehrssystem, ist sehr vielfältig – das ist spannend und überwältigend zugleich. Auch an die Kälte musste ich mich erst einmal gewöhnen. Aber die offenherzige, multikulturelle Gesellschaft in Dortmund erleichtert es, sich sozial einzufinden.

Welchen Rat haben Sie für angehende oder erfahrene Forschende bzw. Entwickler:innen, die eine akademische Laufbahn in Deutschland einschlagen wollen?

Ich würde empfehlen, aufgeschlossen zu bleiben und aktiv nach interessanten Möglichkeiten zu suchen. Vernetzen Sie sich auf Konferenzen, in Webinaren und in den sozialen Medien in Ihrem Fachgebiet. Arbeiten Sie an großen, anspruchsvollen Projekten mit, sei es durch Praktika, Freiwilligenarbeit oder einfach nur zum Spaß in der Freizeit. Ein wenig Konversationsdeutsch zu lernen kann sowohl Ihre Karriere als auch Ihr Privatleben verbessern. Und nicht zuletzt sollten Sie flexibel und belastbar sein, um allen Herausforderungen auf dem akademischen Weg zu begegnen.



Adrian Sebuliba

ist seit 2023 als Software-Ingenieur in der ISAS-Nachwuchsgruppe AMBIOM tätig. Bevor er nach Dortmund kam, arbeitete er für eine Digital-Commerce-Plattform für die chemische Industrie.

**Andela via
Kampala,
Uganda**



ISAS

Weiterhin haben es mir die optimalen Rahmenbedingungen am ISAS erlaubt, wichtige internationale Kontakte zu knüpfen, indem ich beispielsweise in meinem Fachgebiet führende Wissenschaftler:innen zu Vorträgen nach Dortmund einladen konnte. Vor allem die Kolleg:innen am ISAS waren fantastisch – von der Gebäudetechnik und Werkstatt über die Verwaltung bis hin zu den anderen Forschungsgruppen bestand ein super Klima.

„Das Potenzial der Proteomforschung für die klinische Translation ist enorm.“

University of Manitoba, Kanada

Inzwischen forsche ich in Kanada und bilde zudem an der University of Manitoba die Wissenschaftler:innen von morgen aus. Translation ist für mich das Spannendste bei meinen Tätigkeiten. Das Manitoba Centre for Proteomics and Systems Biology befindet sich im größten Krankenhaus Winnipegs, das mehr als 550.000 Patient:innen jährlich behandelt. Durch die tägliche Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschenden, Technolog:innen, und Kliniker:innenn ergeben sich zahlreiche spannende Projekte mit direktem Bezug zu den Patient:innen. Es geht bei unserer Arbeit beispielsweise um schwere Erkrankungen von Neugeborenen. Wir möchten mit unseren Verfahren die Diagnose angeborener metabolischer Defekte verbessern und den Betroffenen so schneller die nötige Behandlung ermöglichen. Das Potential der Proteomforschung für die klinische Translation ist enorm – und genau das ist auch eine zentrale Botschaft meiner Lehre.

Dr. Saskia Venne

Warum haben Sie sich 2012 für die Promotion am ISAS entschieden?

Ich wollte unbedingt Erfahrungen außerhalb der Universität sammeln, da ich mir mehr internationale und crossfunktionale Kooperation gewünscht habe, zum Beispiel mit Kliniken oder anderen außeruniversitären Instituten. Das Leibniz-Netzwerk schien mir ein guter Ausgangspunkt und das ISAS bot eine sehr beeindruckende Ausstattung an State-of-the-Art-Technologien.

Woran haben Sie während Ihrer Zeit am ISAS geforscht?

Der Titel meiner Doktorarbeit lautete „Charakterisierung der Wechselwirkung post-translationaler Modifikation mittels Massenspektrometrie-basierter Proteomforschung“. Man kann sich das so vorstellen, dass die Zelle versucht, mithilfe posttranslativaler Modifikationen auf äußere Einflüsse oder Krankheitszustände zu reagieren, um die Homöostase aufrechtzuerhalten. Durch Aufklärung dieser Modulationen erhofft man sich ein besseres Verständnis dieser Vorgänge und im Idealfall auch neue Ansatzpunkte für Therapien. Daher habe ich eine Methode etabliert, mit der man drei bestimmte posttranslationale Modifikationen in Proteinen bestimmen konnte. Diese haben wir dann bei verschiedenen Kooperationsprojekten eingesetzt.

Haben Sie aus Ihrer Zeit am Institut für sich persönlich etwas mitnehmen können?

Ja, natürlich, das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten und das eigenständige Vorantreiben eines Projektes. Sprich: die Eigenmotivation über eine lange Zeit aufrechtzuerhalten, sich durch fehlgeschlagene Versuche nicht entmutigen zu lassen und es mit einer anderen Herangehensweise noch mal zu versuchen. Und letztlich habe ich mitgenommen, dass ein gepflegtes Netzwerk immer von Vorteil ist und viele neue Chancen eröffnen kann.

Waren die Erfahrungen aus ISAS-Kooperationen mit Kliniken für Ihre weitere berufliche Laufbahn hilfreich?

Es war eine tolle Möglichkeit, den professionellen Umgang mit Kooperationspartnern zu erlernen und ein Gefühl dafür zu entwickeln, dass die Interessen, Herangehensweisen und Fragestellungen für verschiedene Partner unterschiedlich sein können. Das Hineinden-



Dr. Saskia Venne

ist Teamleiterin Scientific Monitoring Bioanalysis im Bereich Development NCE (New Chemical Entity) bei Boehringer Ingelheim Pharma. Sie war von 2012 bis 2016 als Doktorandin am ISAS.

ISAS



Boehringer
Ingelheim
Pharma,
Biberach

ken und das Bestreben, am Ende ein gutes Ergebnis für alle Beteiligten zu erzielen, ist eine wertvolle Eigenschaft für alle späteren Positionen, insbesondere auch für Führungspositionen.

Würden Sie Nachwuchsforschenden vor einem Wechsel in die industrielle Forschung raten, sich auch mit dem Wissenschaftsbetrieb an einer außeruniversitären Forschungseinrichtung vertraut zu machen?

Ja, definitiv. Zum einen sind Promovenden- oder Postdoc-Stellen in der Industrie nach wie vor sehr rar gesät. Und zum anderen sind die wissenschaftliche Betreuung und das Umfeld an einer außeruniversitären Forschungseinrichtung deutlich intensiver. Es lohnt sich, erste Erfahrungen hier mit anderen Doktorand:innen, einem Doktorvater bzw. einer Dokormutter und in einem wissenschaftlichen Umfeld zu sammeln, auszuloten, wo man selbst hinwill, was einem gefällt, und die eigene wissenschaftliche Expertise zu schärfen. In der Industrie wird man häufig als Expert:in für einen bestimmten Bereich eingestellt und hat dann unter Umständen nur noch wenig Hilfestellung oder Möglichkeiten zum Austausch – ein solides wissenschaftliches Profil und ein gutes Netzwerk sind hier äußerst hilfreich.

Dr. Jianxu Chen

”

Ich habe zwar in Computerwissenschaften promoviert, aber dabei schon früh eine Leidenschaft für die Arbeit mit biologischen Daten entwickelt. Wenn ich meine Fähigkeiten nutzen kann, um eine Software zu entwickeln, die ein Bild als Hund oder Katze klassifiziert oder ein Bild von Gewebe als gut- oder bösartig einstuft, ist Letzteres meiner Meinung nach aussagekräftiger und daher attraktiver für mich. Deshalb widme ich meine Arbeit am ISAS der Entwicklung KI-basierter biomedizinischer Bildanalyse-Algorithmen, insbesondere für große 3D-Mikroskopie-Bilddaten (► S. 30).

*„Es kommt darauf an,
offen für Neues zu sein.“*

Bevor ich nach Dortmund kam, habe ich in China und den USA geforscht. Das Leben in drei sehr unterschiedlichen Kulturen und das Zurechtfinden in verschiedenen Forschungssystemen hat mich gelehrt, dass es darauf ankommt, offen für Neues zu sein. Mein Rat an alle, die ins Ausland gehen, ist, die Sprache zu lernen, besonders wenn man Kinder hat. Dies hilft, die lokale Kultur zu verstehen und sich auf sie einzulassen. Auch wenn ich authentisches chinesisches Essen vermisse, muss ich zugeben, dass ich mich in Deutschland in die einfachen Gerichte verliebt habe – vor allem in die hochwertigen Brote. Nichtsdestotrotz habe ich immer noch Schwierigkeiten, ein gutes Pad Thai in der Stadt zu finden.



Dr. Jianxu Chen

leitet seit 2021 die Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images am ISAS. Davor war er am Allen Institute for Cell Science in Seattle tätig.

**Allen Institute for
Cell Science, USA**



ISAS



20 verschiedene Nationalitäten

Die Belegschaft am ISAS ist international. Das Institut beschäftigt derzeit Mitarbeitende aus 20 Nationen. Dazu gehören Bangladesch, Belarus, England, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Italien, Jordanien, Myanmar, Niederlande, die Palästinensischen Gebiete, Russland, Serbien, Spanien, Syrien, Taiwan, Türkei und Uganda.

Dr. Julia Lill

”

Ich kam zum ISAS, als ich zwischen dem Abschluss meines Promotionsprojekts am Universitätsklinikum Essen und dem Beginn einer Postdoc-Stelle stand. Meine Forschung am Institut konzentrierte sich darauf, die Verfahren zur Proteinisolierung aus Zellen zu optimieren. Ziel war es, mit sehr wenig Zellmaterial eine aussagekräftige Proteom-Analyse durchzuführen. Das ist wichtig, wenn man Veränderungen im Proteom neutrophiler Granulozyten untersucht, die aus gesundem und krebsartigem Gewebe isoliert wurden.

Bei diesem Projekt haben wir sehr eng mit dem Universitätsklinikum Essen zusammengearbeitet. Das Essener Team führte die Krebsstudien durch und isolierte die Neutrophilen, während ich die Zellen aufbereitete und die Proteom-Analysen durchführte. Während dieser Zusammenarbeit habe ich gelernt, wie wichtig eine klare Kommunikation in wissenschaftlichen Projekten ist. In der kollaborativen Forschung haben die Menschen oft einen unterschiedlichen Hintergrund – das macht das Ganze interessant. Details können von einem Kooperationspartner als gegeben angenommen werden, während sie für den anderen neu sein können. Solche kleinen Kommunikationsbarrieren mögen trivial klingen, können aber ganze Projekte gefährden, wenn man sie nicht erkennt und nicht daran arbeitet.

Als ich zum ISAS kam, war das Thema Proteomics noch recht neu für mich. Ich konnte also während meiner Zeit am Institut eine Menge lernen. Der



Prof. Dr. Mohammad Ibrahim Alwahsh arbeitete als Wissenschaftlicher Mitarbeiter am ISAS. Der Pharmakologe kannte die Forschung am Institut bereits durch ein Stipendium, das ihn 2018 nach Dortmund geführt hatte. Jetzt ist er Assistenzprofessor für Toxikologische Pathologie an der Fakultät für Pharmazie der Al-Zaytoonah University in Jordanien.

Prof. Dr. Mohammad Ibrahim Alwahsh

”

Ich war Doktorand an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, als ich mich entschloss, am ISAS an meiner Dissertation zu arbeiten. Ich entschied mich für das Institut wegen seiner qualitativ hochwertigen Forschung, dem förderlichen akademischen Umfeld und der Möglichkeit, mit hervorragenden Menschen zusammenzuarbeiten. Ich fand alle für meine Forschung erforderlichen Technologien und Instrumente vor, wobei ich mich auf die Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung einer seltenen Form von Krebs in der Thymsdrüse konzentriert habe. Mithilfe der Kernspinresonanz-

spektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) gelang es mir und meinen Kolleg:innen erstmals, die Reaktion auf Chemotherapeutika in 3D-Modellen zu messen. Außerdem konnten wir potenzielle Biomarker für die Diagnose und Behandlung von Thymomen und Thymskarzinomen ausmachen.

„Ich habe unschätzbare Fähigkeiten für meine Forschung erworben.“

Während meiner Zeit als Doktorand und Doktorandensprecher am ISAS habe ich unschätzbare Fähigkeiten für meine Forschung, ein tieferes Verständnis für mein Fachgebiet und lebenslange

ISAS

Al-Zaytoonah University,
Jordanien



Dr. Julia Lill

arbeitete als ausgebildete Immunologin von 2020 bis 2021 am ISAS. Nach Abschluss ihrer Promotion ging sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin an das Massachusetts General Hospital in Boston (USA), das größte Lehrkrankenhaus der Harvard Medical School. Seit Februar 2023 arbeitet Lill als Wissenschaftlerin im Team für Krebsimmunologie bei BioNTech in Cambridge (USA).

ISAS



BioNTech, USA

Austausch mit Kolleg:innen hat den Lernprozess oft entscheidend erleichtert und vertieft. Der Aufbau eines funktionalen Netzwerks, in dem man sich mit sachkundigen, ambitionierten Kolleg:innen umgibt und sinnvolle Verbindungen zu ihnen aufbaut, mag zeitaufwändig sein. Aber ich habe gelernt, dass diese Zeit langfristig gut investiert ist.

Da sich meine Promotion auf immunologische Themen konzentrierte, kam ich während meiner Zeit am ISAS zum ersten Mal mit Analytik für die Krebsforschung in Berührung. Seitdem habe ich meine Karriere der Krebsforschung gewidmet – zunächst als Postdoc am Massachusetts General Hospital und der Harvard Medical School und jetzt als Wissenschaftlerin bei BioNTech in Cambridge. Ich kann nur empfehlen, mutig zu sein und einen Blick über den Tellerrand der eigenen „wissenschaftlichen Komfortzone“ zu werfen. Dieser Perspektivwechsel kann eine neue Leidenschaft entfachen, wie es bei mir mit der Krebsforschung der Fall war, oder die Liebe zu dem aktuellen Fachgebiet verstärken und einen motivieren, das eigene Fachwissen zu vertiefen. Ein Ausflug in neue Bereiche kann auch die Augen öffnen und aufzeigen, wie viel es außerhalb des eigenen Fachgebiets zu lernen gibt. Und schließlich, und das ist für mich am wichtigsten, fördern solche Erfahrungen Verständnis und Geduld. Indem man die Perspektive eines Laien einnimmt, lernt man, wie man mit Menschen, die mit dem eigenen Fachgebiet nicht vertraut sind, effektiv kommuniziert und interagiert.

Verbindungen zu großartigen Kollegen erworben. Das Wichtigste ist, geduldig zu sein und zu wissen, dass alles irgendwann klappen wird – auch wenn es länger dauert als erwartet. Ein wesentlicher Vorteil meiner Zeit in Dortmund war, dass ich zahlreiche Beiträge in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht und an einem Patent mitgearbeitet habe. Diese Arbeit ist noch nicht beendet und wird zunehmend interessanter. Obwohl ich meine Promotion abgeschlossen habe, besuche ich das ISAS einmal im Jahr für gemeinsame Projekte.

Außerdem habe ich es sehr genossen, verschiedene Kulturen kennenzulernen, und das ist für mich einer der wichtigsten Aspekte meiner Zeit am ISAS. Das Institut fördert aktiv nicht nur die interne, sondern auch die nationale und internationale Zusammenarbeit, indem es Studierende und Wissenschaftliche Mitarbeitende zur Teilnahme an Workshops und Konferenzen

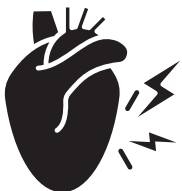
ermutigt. Empfehlen kann ich auch Austauschprogramme, zum Beispiel die des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD). In meinem Fall hat mich mein Auslandsstipendium mit der ISAS-Arbeitsgruppe NMR Metabolomics bekannt gemacht und es war der Ausgangspunkt für die Zusammenarbeit mit Dr. Roland Hergenröder.

Zurzeit bin ich in der Lehre und Forschung aktiv, was zweifellos eine größere Herausforderung ist, als sich nur auf die Forschung zu konzentrieren. Mit der Zeit konnte ich mich jedoch auf beide Aufgaben einstellen und sie effizient bewältigen. Das liegt auch an den zahlreichen Workshops und Trainingsprogrammen, die während meiner Doktorandenzeit in Heidelberg und Dortmund angeboten wurden und die es den Studierenden ermöglichen, sich auf ihre nächsten Schritte in der akademischen Welt oder in der Industrie vorzubereiten.

Neues Graduiertenkolleg der Universitätsmedizin Essen & des ISAS widmet sich Herzinfarkt-Folgeschäden

Wenn die Blutversorgung zum Herzmuskel bei einem akuten Myokardinfarkt (Herzinfarkt) stillsteht, zählt jede Sekunde. Doch selbst wenn die verschlossenen Gefäße dank Notfallmedizinischer Versorgung wieder offen sind, bleiben die langfristigen Folgen für Patient:innen oftmals verheerend. Einem dieser Folgeschäden widmet sich das neue Graduiertenkolleg »GRK 2989 Targeting Cellular Interfaces in Reperfused Acute Myocardial Infarction (TCI repAMI)«. Es handelt sich dabei um eine Kooperation der Universität Duisburg-Essen inkl. des Universitätsklinikums Essen und des ISAS. Ein neues Tandem-Betreuungskonzept soll Doktorand:innen optimal an der Schnittstelle zwischen Labor und Klinik ausbilden. Im Jahr 2023 erhielten die Kooperationspartner die Zusage der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Sie wird das Graduiertenkolleg von April 2024 bis März 2029 mit acht Millionen Euro fördern.

Ist der Blutfluss nach einem akuten Myokardinfarkt wiederhergestellt, können sogenannte Reperfusionsschäden entstehen. Dabei überschwemmt das plötzlich wieder fließende Blut die betroffenen Herzmuskelzellen regelrecht mit Sauerstoff sowie Nährstoffen und löst so beispielsweise Entzündungsprozesse aus. Ziel des Graduiertenkollegs »TCI repAMI« ist es, das diesem Prozess zugrunde liegende Zusammenspiel zwischen spezifischen Immunzellen, Gefäßzellen und Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) zu analysieren und zu charakterisieren. So wollen die Forschenden neue Ziele für therapeutische Ansätze identifizieren.



Das Bed-to-Bench-to-Bed-Prinzip

Das Graduiertenkolleg umfasst elf Teilprojekte, jeweils angesiedelt in den drei Forschungsbereichen Immunzellen, Gefäßzellen und Kardiomyozyten. In jedem Projekt bilden zwei Expert:innen aus der Klinik und der Grundlagenforschung ein Tandem-Team, um die insgesamt 33 Doktorand:innen (22 naturwissenschaftliche und elf medizinische Promovenden) optimal interdisziplinär auszubilden. Dabei verfolgt das Konsortium ein Bed-to-Bench-to-Bed-Prinzip: Ausgehend von der Problemidentifikation am Patient:innenbett sind das experimentelle Design, die Analyse und Auswertung der Forschungsdaten sowie die Einordnung der Ergebnisse im klinischen Kontext in den Projektgruppen vorgesehen.

Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

Arbeitsgruppe Proteomics
Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

Gefördert durch die Deutsche
Forschungsgemeinschaft
(DFG) – Projektnummer
517043330.



(CP) ■



KI für die Bildanalyse: Kooperation mit dem Allen Institute for Cell Science

Das Verhalten von Zellen im normalen, regenerativen und pathologischen Kontext verstehen und vorhersagen – darum geht es dem Allen Institute for Cell Science, Seattle (USA). Zu diesem Zweck entwickelt die gemeinnützige Forschungseinrichtung multiskalige Modelle für die Organisation, Dynamik und Aktivität von Zellen. Ihre Softwareprogramme sind weltweit kostenfrei zugänglich (Open Source). Die Ressourcen sind auf dem Allen Cell Explorer zu finden, einem Online-Portal für Zellen, Zellbiologie, Daten und Tools. Es bietet einen Einblick in die organisatorische Vielfalt menschlicher Stammzellen und liefert passende offene Daten, Zelllinien, Plasmide, Methoden und Modelle.

Das ISAS arbeitet seit 2022 mit dem Allen Institute for Cell Science zusammen. Am ISAS ist die Forschungsgruppe AMBIOM unter der Leitung von Dr. Jianxu Chen, ehemals Wissenschaftler am Allen Institute for Cell Science, federführend. Gemeinsam haben die Forschenden bereits ein Open Source Toolkit (Allen Cell & Structure Segmenter) für die 3D-Segmentierung von intrazellulären Strukturen in Fluoreszenzmikroskopie-Bildern entwickelt. Darauf aufbauend haben die Teams aus Dortmund und Seattle ihre Zusammenarbeit fortgesetzt. Im Jahr 2023 bewilligte die Deutsche Forschungsgemein-

schaft (DFG) Chen und seinem Team eine Förderung zur Verbesserung der Qualitätssicherung dieser Open-Source-Software für die Bioimaging-Community (► S. 26). Der KI-Experte und Dr. Susanne Rafelski, stellvertretende Direktorin des Allen Institute for Cell Science, bereiteten außerdem 2023 ein Seminar für das Folgejahr vor, mit dem Ziel, eine intensive Diskussion über neue Themen in der KI-Forschung und Veröffentlichungen im Bereich Bioimaging anzustoßen.

(SR) ■

Nachwuchsgruppe
AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

PERSONALIEN

Sven Heiles für Forschung zu Lipiden ausgezeichnet

Lipide haben im menschlichen Körper eine Vielzahl von Funktionen. So regulieren die wasserunlöslichen Moleküle etwa das Wachstum von Zellen oder liefern chemische Bausteine für einige Hormone. Die Lipidsignatur – die Menge, Art und chemische Struktur der Lipide – im Gewebe oder Blut unterscheidet sich bei gesunden und kranken Menschen. Dieses Lipid-Wissen für die Vorhersage und Therapie von Erkrankungen nutzbar zu machen, ist das Ziel von Sven Heiles. Dafür hat der Chemiker Methoden entwickelt, mit denen sich Lipide für die Analyse im Massenspektrometer gezielt fragmentieren lassen. Für seine Forschung hat die Deutsche Gesellschaft für Massenspektrometrie (DGMS) Heiles am 14. Mai 2023 in Dortmund mit dem Mattauch-Herzog-Förderpreis ausgezeichnet.

„Sven Heiles‘ Forschung ist ein wichtiger Schritt, um in Zukunft Veränderungen des Lipidstoffwechsels unterschiedlicher Erkrankungen entschlüsseln zu können. Wir gratulieren ihm und blicken seinen weiteren Arbeiten erwartungsvoll entgegen“, sagte Prof. Dr. Albert Sickmann nach der Preisverleihung. Den mit 12.500 Euro dotierten renommierten Preis erhielt Heiles für seine herausragende Leistung zur strukturellen und örtlichen Unterscheidung von Lipiden. Seine Methoden basieren auf photochemischen Derivatisierungen (2-Benzylpyridin, 2-Acetylpyridin) und Techniken der



Prof. Dr. Sven Heiles (links) ist Träger des Mattauch-Herzog-Förderpreises 2023. Die Preisträger:innen der Vorjahre sind Prof. Dr. Charlotte Utrecht und Dr. Jens Soltwisch (rechts).

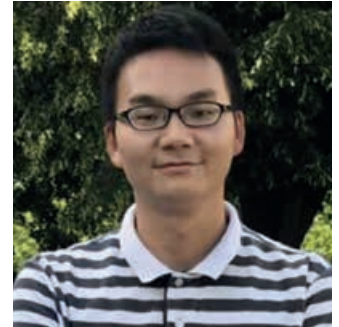
Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

Fragmentierung (Ultraviolett-Photodissoziation). Damit lassen sich Lipide bei der Analyse im Massenspektrometer in ihre Einzelteile zerlegen und dadurch strukturell charakterisieren. Diese Information über die Struktur gibt Aufschluss darüber, wie eine Erkrankung Einfluss auf die Lipide genommen hat. Im Gewebe von Mäusen konnte der Forscher und Leiter der Nachwuchsgruppe Lipidomics für Diabetes (Typ I und II) und die Wurmerkrankung Schistosomiasis (Bilharziose) mit seinen Methoden zeigen, welche Lipide sich verändern und wie das geschieht.

(SR) ■

Xiaowei Xu möchte als Humboldt-Stipendiat zum ISAS

18 Monate lang will der KI-Experte Prof. Dr. Xiaowei Xu vom chinesischen Guangdong Cardiovascular Institute als Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung in der ISAS-Gruppe AMBIOM forschen. Zu seinen Forschungsinteressen gehören Künstliche Intelligenz (KI) für kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Deep Learning, und die Verarbeitung medizinischer Aufnahmen. Xu hat bereits mehrfach als Wissenschaftler in den USA und Kanada gearbeitet. Der 37-Jährige hat bereits im Jahr 2023 die Weichen für seine Zeit als Humboldt-Stipendiat gestellt. Im Interview erklärt er, warum er sich für den Gastaufenthalt in Deutschland beworben hat und was er in Dortmund plant.



Prof. Dr. Xiaowei Xu forscht am Guangdong Cardiovascular Institute in China.

Professor Xu, warum haben Sie sich für einen Forschungsaufenthalt am ISAS entschieden?

Xu: Gottfried Wilhelm Leibniz ist einer der bekanntesten Gelehrten der Geschichte, und ich beschäftige mich schon seit meiner Schulzeit in der Mittelstufe mit ihm. Es ist also eine Ehre und sehr reizvoll, am ISAS, einem der Leibniz-Institute, zu sein und damit eine Verbindung zum Vermächtnis von Leibniz zu haben.

Wie möchten Sie Ihre Zeit als Gastforscher bei AMBIOM verbringen?

Xu: Ich werde die meiste Zeit mit Dr. Jianxu Chen und seinem Team zusammenarbeiten, um effiziente KI für die Segmentierung biomedizinischer Aufnahmen zu erforschen. Ich werde auch einige Zeit damit verbringen, die anderen Forschungsgruppen am ISAS und die Partnerkliniken zu besuchen. Kooperation und Vernetzung sind für wissenschaftliche Aktivitäten und Forschung wichtig.

Wie steht Deutschland Ihrer Meinung nach im internationalen Vergleich da, wenn es um KI in der Gesundheitsforschung geht?

Xu: Erstens, was die Industrie betrifft, ist Deutschland im medizinischen Bereich mit einer Gruppe berühmter Unternehmen wie Siemens und Bayer ganz vorne mit dabei. Und ich glaube, dass diese Spitzenunternehmen der Medizinbranche bald zu den Vorreitern der KI in der Gesundheitsforschung gehören werden. Zweitens: Auf der Forschungsseite ist zum Beispiel nnU-Net das führende Tool für die Bildsegmentierung. Es ist das derzeit bekannteste KI-Framework, das von einer Gruppe von Forschenden des Deutschen Krebsforschungszentrums, DKFZ, vorgelegt wurde. Obwohl die Zahl der wissenschaftlichen Publikationen aus Deutschland im Vergleich zur Zahl der Veröffentlichungen aus anderen Ländern nicht so hoch ist, ist die Qualität beeindruckend. Alles in allem denke ich, dass Deutschland bei der KI in der Gesundheitsforschung definitiv eine Spitzenposition einnimmt.

(Das Interview führte SR.) ■



HUMBOLDT-FORSCHUNGSSTIPENDIUM

Das Stipendium richtet sich an überdurchschnittlich qualifizierte Wissenschaftler:innen verschiedener Karrierestufen aus dem Ausland, die an deutschen Einrichtungen forschen möchten. Die Bewerber:innen wenden sich hierfür mit einem eigenen Vorhaben oder Thema an die Forschungseinrichtung. An dieser können sie bei einer Zusage mithilfe des Stipendiums etwa zwischen sechs und 24 Monate lang forschen. Die Stipendiat:innen erhalten unter anderem eine monatliche finanzielle Unterstützung sowie einen Sprachkurs.



Das ISAS gratuliert Sven Heiles zur Habilitation

Mit seiner Forschung zur Struktur und räumlichen Verteilung von Lipiden hat sich Sven Heiles erfolgreich an der Justus-Liebig-Universität (JLU) Gießen im Fachgebiet Analytische Chemie habilitiert. Ein Vortrag über dieses Fachgebiet in der Paläontologie – die Wissenschaft von vorzeitlichen Lebewesen, etwa anhand von Fossilien – bildete den Abschluss. Habilitationsvorträge widmen sich einem wissenschaftlichen Thema, das zwar aus dem Fachgebiet der Kandidat:innen stammt, aber nicht zum engeren Bereich ihrer Forschung gehört, um die Lehrbefähigung in dem Fach unter Beweis zu stellen. Daher ging Heiles in seinem Vortrag folgender Frage nach: Wie lässt sich mithilfe analytischer Methoden mehr über das Leben von Dinosauriern erfahren? Die Antworten lieferte Heiles dem Fakultätsrat sowie rund 60 weiteren Gästen in seiner kurzweiligen Präsentation.

Im hessischen Groß-Gerau geboren, wurde Prof. Dr. Sven Heiles nach seinem Chemie-Studium 2012 an der TU Darmstadt mit Auszeichnung promoviert. Es folgten Forschungsaufenthalte an der University of Birmingham und an der University of California, Berkeley. Im Anschluss forschte der Chemiker als Postdoktorand und ab 2016 als Nachwuchsgruppenleiter an der JLU Gießen. Seit August 2022 ist Heiles Juniorprofessor an der Chemischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen und am ISAS Leiter der Forschungsgruppe Lipidomics.

Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

Technologien wie das Isotopenverhältnis-Massenspektrometer, Rasterelektronenmikroskop oder Orbitalfallen-Massenspektrometer können für Analysen der Körpertemperatur, Physiologie und Biochemie sowie des Erscheinungsbilds von Dinosauriern dienen. So erläuterte der 38-Jährige beispielsweise, wie eine Analyse stabiler CO₂-Isotopomere (etwa Kohlenstoffdioxid-Moleküle mit der gleichen Anzahl von Protonen, aber abweichender Neutronenzahl und somit unterscheidbarer Masse) in Fossilien Rückschlüsse auf die Körpertemperatur der Dinosaurier geben können. Weiterhin ging Heiles auf die Arbeiten anderer Forschenden ein und erläuterte, wie Lipidsignaturen Rückschlüsse auf die damaligen klimatischen Verhältnisse zulassen. Zuletzt gab der Chemiker in seinem Vortrag einen spannenden Ausblick auf kontrovers diskutierte Aspekte, wie Hinweise auf Proteine und Zellen aus Dinosaurierfossilien.



(BD / SR) ■



Kristina Lorenz ins DFG-Fachkollegium »Medizin« gewählt

Prof. Dr. Kristina Lorenz, Leiterin der
Abteilung Translationale Forschung
und Forschungsgruppe Kardiovaskuläre
Pharmakologie am ISAS.

Alle vier Jahre haben rund 150.000 Wissenschaftler:innen bundesweit die Wahl: Sie stimmen darüber ab, wer von ihnen in den 49 Fachkollegien der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) mitwirkt. Die Wahl ist ein wichtiges Instrument der Selbstverwaltung in der Wissenschaft.

Die Mitglieder der Fachkollegien begutachten Anträge an die DFG. Die jüngste Wahl für die Amtsperiode 2024 bis 2028 fand im Herbst 2023 statt. Im Oktober und November waren alle Wahlberechtigten aufgerufen, online ihre Stimme abzugeben. Wählen dürfen alle promovierten Wissenschaftler:innen, die aktiv in Deutschland forschen und zu einer Wahlstelle gehören.

Unter den 1.631 Kandidierenden war auch Prof. Dr. Kristina Lorenz. Sie leitet am ISAS die Abteilung Translationale Forschung und Forschungsgruppe Kardiovaskuläre Pharmakologie sowie das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Lorenz war für das Fachkollegium »Medizin«, Fach Pharmakologie, vorgeschlagen worden. Mit Erfolg – die Pharmakologin hat im Frühjahr 2024 ihre ehrenamtliche Arbeit in diesem Fachkollegium aufgenommen.

Arbeitsgruppe
Kardiovaskuläre Pharmakologie
Prof. Dr. Kristina Lorenz
T: +49 (0)231 1392-103
E: kristina.lorenz@isas.de

(SR) ■



3D-MOLEKULARE PATHOLOGIE

Moderne bildgebende Verfahren gelten als Schlüsseltechnologie in der medizinischen Spitzenforschung. Am ISAS konzentriert sich das Forschungsprogramm 3D-Molekulare Pathologie auf zeitlich und räumlich hochauflösende Darstellungen und Messungen physiologischer und pathologischer Zustände in ganzen Organen, der Gewebestrukturen und Zellen, aus denen sie bestehen, bis hin zu molekularen Bestandteilen, die für die Zellfunktion wichtig sind.



Forschende am ISAS entwickeln und optimieren Imaging-Methoden, um beispielsweise bei rheumatoider Arthritis die Infiltration von Immunzellen in Kniegelenke und deren Interaktion zu analysieren. Am Konfokalmikroskop untersuchen die Immunolog:innen unter anderem Kryoschnitte von murinen (von Mäusen stammenden) Kniegelenken im gesunden und erkrankten Zustand.

Entzündungen als Grundlage vieler pathologischer Prozesse und positiver Effekte

Verschiedene Forschungsgruppen am ISAS arbeiten an unterschiedlichen Projekten, um die molekularen und zellulären Prozesse zu klären, die immunovaskulären Interaktionen unter entzündlichen Bedingungen zugrunde liegen. Die Forschenden untersuchen diese Zell-Zell-Interaktionen sowohl bei akuten Entzündungsprozessen als auch bei chronischen Autoimmunerkrankungen. Entzündungen bilden die Grundlage vieler pathologischer Prozesse im menschlichen Körper. Außer Verletzungen oder Infektionen können auch „interne“ Ereignisse wie ein Gefäßverschluss eine Entzündungsreaktion auslösen. Beispiele für diese sogenannten sterilen oder aseptischen Entzündungen, bei denen keine Krankheitserreger an der Entstehung beteiligt sind, sind Herzinfarkte, Schlaganfälle, Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Krebs. Eine sterile Entzündung zeichnet sich durch eine massive Infiltration aktivierter Immunzellen (Entzündungszellen) in das entzündete Gewebe und eine systemische Überschwemmung (des gesamten Körpers) mit löslichen Entzündungsmediatoren aus.

Immunzellen, die in Entzündungsherde eindringen, übernehmen bei sterilen Entzündungen aber auch wichtige Aufgaben, wie etwa die Regeneration von Gewebeschäden, die lokale Isolierung von Entzündungsherden durch Abkapselung oder die Bekämpfung von Tumoren. Daher ist es schwierig, die Rolle eines immunologischen Infiltrats eindeutig als „schädlich“ oder „nützlich“ einzustufen. Sowohl der molekulare Kontext, in dem die Immunreaktion stattfindet, als auch ihr zeitlicher Ablauf in Bezug auf das auslösende Ereignis sind für die Bewertung der Auswirkungen einer Immunantwort auf eine sterile Entzündung und damit auch für die Frage, wie Patient:innen am effizientesten behandelt werden können, von zentraler Bedeutung.

Kombination komplementärer Methoden für umfassende Analysen

Beispielsweise mithilfe der Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie (Light Sheet Fluorescence Microscopy, LSFM), der hochauflösenden Konfokalen-Mikroskopie (Confocal Laser Scanning Microscopy, CLSM) und der Raman-Mikroskopie identifizieren und validieren die ISAS-Wissenschaftler:innen Biomarker, um Herz-Kreislauf- und Autoimmunerkrankungen sowie deren Auswirkungen auf die systemische Integrität (etwa mit der Folge einer Fehlfunktion des Immunsystems) schneller zu erkennen. Um diese Grundlagenforschung in die klinische Praxis zu übertragen, arbeitet das ISAS eng mit verschiedenen Partnern zusammen, zum Beispiel mit dem Institut für Experimentelle Immunologie und Bildgebung am Universitätsklinikum Essen.

Darüber hinaus entwickeln die Forschenden neue komplementäre Mikroskopieverfahren, die den Probendurchsatz und damit die Analysegeschwindigkeit deutlich erhöhen sollen. Des Weiteren untersuchen die ISAS-Wissenschaftler:innen in experimentellen Krankheitsmodellen bei Mäusen oder in Gewebe- und

Blutproben von Patient:innen mithilfe künstlicher Intelligenz (KI) gesamte Organe bis zur Ebene einzelner Zellen. Je nach verwendetem Mikroskop kann eine einzelne Probe Hunderte von Aufnahmen ergeben. Ohne KI wäre es unmöglich, die in diesen Bildern enthaltenen biologischen Informationen schnell und gründlich zu quantifizieren, zu verstehen und sie effizient anzuwenden. Die Mikroskopie ist daher nur einer von vielen Anwendungsbereichen in der medizinischen Bildgebung, in denen die KI die Verarbeitung riesiger Datenmengen kontinuierlich revolutioniert.

Die Kombination von LSM und CLSM ermöglicht den Wissenschaftler:innen eine 3D-Analyse biologischer Proben von der makroskopischen bis hin zur subzellulären Ebene. Um jedoch morphologische und funktionelle Veränderungen in entzündlichen Geweben mit ihren grundlegenden Mechanismen im molekularen Detail und über einen gewissen Zeitraum hinweg charakterisieren zu können, kombinieren die Wissenschaftler:innen am ISAS zeitaufgelöste CLSM, LSM und komplementäre analytische Technologien wie Massenspektrometrie (MS), Massenspektrometrie-Imaging (MSI) und hochdimensionale Durchflusszytometrie.

Streben nach einem multimodalen Analyse-Workflow mit nicht-destruktiven, integrativen Analysen

Da ein Erkrankungsmechanismus nicht nur durch die Funktion eines Biomoleküls in einem System, sondern auch durch sein Auftreten in Zeit und Raum entscheidend beeinflusst wird, ebnet die Kombination mikroskopischer Methoden mit allgemeiner und orts aufgelöster MS künftig den Weg für völlig neue Diagnosemöglichkeiten. Derzeit führen viele der erwähnten bildgebenden Verfahren noch unweigerlich zu einer Zerstörung der Proben. Somit sind die Analysen auf die Anwendung einzelner Methoden beschränkt, die sich auch gegenseitig ausschließen können. Dies ist vor allem bei seltenen Proben wie Humangewebebiopsien problematisch, da umfassende Analysen nur begrenzt möglich sind. Im Forschungsprogramm 3D-molekulare Pathologie arbeiten die ISAS-Forschenden daher an der Harmonisierung und Kombination komplementärer Bildgebungs- und Analysemethoden – mit dem Ziel, neue zerstörungsfreie und integrative Messstrategien zu erhalten. Dieses skalenergreifende Multimethodenkonzept – in Form von 4D-Analysen – soll die orts- und zeitaufgelöste quantitative In-vivo-Analyse biologisch bedeutender Komponenten auf zellulärer bis molekularer Ebene ermöglichen. Um eine wirklich umfassende multimodale und multidimensionale Analyse und damit ein umfassendes Verständnis biomedizinisch relevanter Prozesse zu ermöglichen, sind wesentliche technische Innovationen erforderlich. Langfristig sollen diese neuen Analyseverfahren in die klinische Diagnostik integriert werden, was wiederum die Prävention und Früherkennung von Erkrankungen sowie personalisierte Therapien verbessern dürfte.

Arbeitsgruppe Biofluoreszenz

Prof. Dr. Matthias Gunzer
T: +49 (0)231 1392-100
E: matthias.gunzer@isas.de

Arbeitsgruppe Bioimaging

Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

Arbeitsgruppe

Kardiovaskuläre Pharmakologie

Prof. Dr. Kristina Lorenz
T: +49 (0)231 1392-103
E: kristina.lorenz@isas.de

Arbeitsgruppe

NMR Metabolomics

Dr. Roland Hergenroder
T: +49 (0)231 1392-178
E: roland.hergenroeder@isas.de

Arbeitsgruppe Proteomics

Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

Nachwuchsgruppe

AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images

Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

Nachwuchsgruppe

Mehrdimensionale Omics-Datenanalyse

Prof. Dr. Robert Heyer
T: +49 (0)231 1392-271
E: robert.heyer@isas.de

Das BMBF fördert die MSCoreSys-assoziierte

Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images unter dem Förderkennzeichen 161L0272.

GEFÖRDEBT VOM

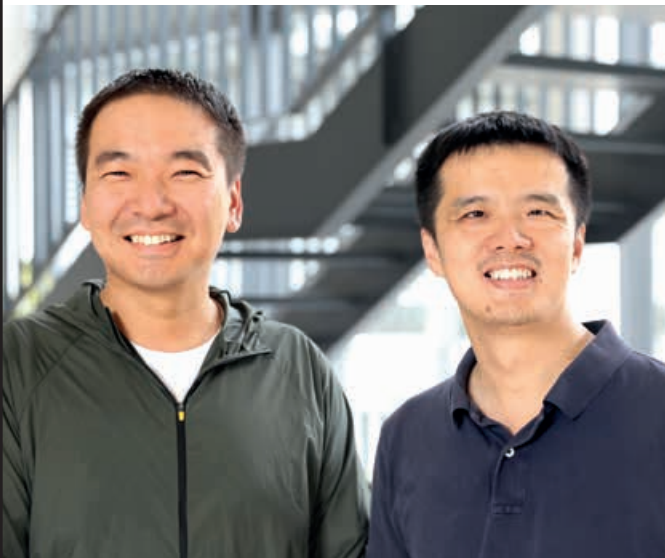


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

(SR) ■

Zwischen Fortschritt & Fußabdruck: Künstliche Intelligenz im Gesundheitswesen

Nachhaltigkeit ist ein zentrales Thema unserer Zeit und durchdringt alle wissenschaftlichen Disziplinen. Ob in der Energiegewinnung oder Mobilität – viele Forschende suchen nach Wegen, Prozesse ressourcenschonender und dennoch effizienter zu gestalten. Im Gesundheitswesen unterstützt Künstliche Intelligenz (KI) bereits bei der Auswertung medizinischer Bildaufnahmen und dem kontinuierlichen Monitoring von Gesundheitsdaten. Die möglichen Einsatzgebiete, insbesondere von Machine Learning (ML; ► S. 62), nehmen stetig zu. Doch mit steigender Größe und Komplexität benötigen die KI-Modelle mehr Ressourcen – darunter nicht nur Energie, Rechenleistung und Speicher, sondern beispielsweise auch Fachwissen. Dieser erhöhte Ressourcenverbrauch wird einige Krankenhäuser und Forschungsinstitute schon bald vor ernsthafte Nachhaltigkeitsprobleme stellen, warnt ein Team aus Forschenden aus den USA, China und Deutschland (ISAS). Ihre Begründung und Lösungen für eine nachhaltige KI im Gesundheitswesen haben die KI-Expert:innen 2023 im Fachjournal *Nature Machine Intelligence* vorgestellt.



Dr. Jianxu Chen (links) von der ISAS-Forschungsgruppe AMBIOM und Prof. Dr. Yiyu Shi von der University of Notre Dame (USA) gehören zu den Autor:innen der Publikation in *Nature Machine Intelligence*. Das Foto entstand bei einem Gastvortrag am ISAS.

Nachwuchsgruppe
AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

Die Ressourcenanforderungen von KI-Systemen variieren über den gesamten Lebenszyklus, von der Entwicklung bis zur Nutzung. Die Autor:innen, darunter Dr. Jianxu Chen vom ISAS, wollen den Aspekt der Nachhaltigkeit daher ganzheitlich betrachten. Dazu setzen sie an, noch bevor ein KI/ML-Modell überhaupt zum Einsatz kommt. Denn für dessen Leistungsfähigkeit sei vor allem die sorgfältige und zeitintensive Vorbereitung der Trainingsdaten entscheidend. Bei der wachsenden Menge medizinischer Aufnahmen bleibe die Zahl des medizinischen Fachpersonals jedoch begrenzt, was bereits zu Engpässen in der Datenaufbereitung führe. Auch technische und strukturelle Faktoren spielen eine Rolle. So ließen sich etwa die häufig begrenzten Budgets in Krankenhäusern kaum mit der notwendigen Aufrüstung und Wartung der vorhandenen Speicherinfrastrukturen vereinen. Auch die Netzwerkstrukturen zur Datenübertragung, die in der Regel auf die Datenmengen von KI-Modellen gar nicht ausgerichtet sind, könnten zu Verzögerungen oder Datenverlusten führen. Gleichzeitig ermögliche der Zugang zu leistungsstarken Servern und Supercomputern Forschenden zwar das nötige Grundgerüst, stelle sie dafür aber vor das Problem eines nahezu unhaltbaren Energieverbrauchs.

Modelle schrittweise optimieren

Um diesen Herausforderungen so schnell wie möglich zu begegnen, gibt es bereits jetzt Möglichkeiten, bestehende Modelle anzupassen. ►

Statt Systeme von Grund auf neu zu entwickeln, könnten Forschende beispielsweise bereits vortrainierte Modelle aus ähnlichen medizinischen Systemen auf neue Domänen anwenden und anpassen. Ein solches Vorgehen würde nicht nur vergleichsweise wenige Trainingsdaten und Fachwissen benötigen, sondern auch weitaus schneller und einfacher gewünschte Ergebnisse liefern. Eine weitere Möglichkeit besteht laut der Autor:innen darin, bereits bestehende KI/ML-Modelle zu komprimieren. Dabei verringern bestimmte Algorithmen die Menge der Berechnungen in den Modellen, während diese eine vergleichbare Vorhersagegenauigkeit beibehalten. So lässt sich der ökologische Fußabdruck über reduzierte Energiekosten und Speicherplatzbedarf langfristig verringern.

Proaktiver Umgang mit Fragen der Ressourcennachhaltigkeit

Langfristig empfehlen die Forschenden allerdings einen proaktiven Ansatz, der verschiedene Aspekte der Nachhaltigkeit in den Fokus rückt. In Zukunft sei es wichtig, Hardware, Algorithmen und Modelle von Anfang an aufeinander abzustimmen und so die besten Konfigurationen für ressourcenschonende Lösungen zu ermitteln. Im besten Fall sollte ein Kostenmodell die Nachhaltigkeit eines Systems genau vorhersagen und die notwendigen Ressourcen für Modellaktualisierungen sowie Anpassungen im Laufe der Zeit abschätzen. Darüber hinaus könnten ML-Modelle Expert:innen bei der Datenaufbereitung durch eine Art transparente „Eigenständigkeit“ entlasten. Die Autor:innen schlagen vor, vermehrt auf das sogenannte selbstüberwachte Lernen zu setzen, bei dem das Modell die Trainingsdaten vor der Lernphase ohne menschliche Hilfe annotiert. Bei einigen Prozessen, wie der Segmentierung (► S. 32), ist das nicht nur deutlich schneller, sondern beispielsweise auch objektiver. Hierbei setzt das Team auf Transparenz und Nachvollziehbarkeit: Kontinuierliche Rückmeldungen durch medizinische Expert:innen sollen die Effizienz und Genauigkeit der Modelle verbessern und das Vertrauen in die Technologie stärken.

(CP) ■

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Das BMBF fördert die MSCoreSys-assoziierte Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images unter dem Förderkennzeichen 161L0272.



Prof. Dr. Yiyu Shi kennt die Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Klinik besonders gut. Shi lehrt an der University of Notre Dame (USA) und forscht am Boston Children's Hospital.



**Jia, Z., Chen, J., Xu, X., Kheir, J.,
Hu, J., Xiao, H., Peng, S., Hu, X. S.,
Chen, D., Shi, Y.**

(2023) The importance of resource awareness in artificial intelligence for healthcare.

Nature Machine Intelligence
(5): 687–698.

<https://doi.org/10.1038/s42256-023-00670-0>

KI im Gesundheitswesen: Warum ist es besser, klein statt groß zu denken?

Prof. Dr. Yiyu Shi hat eine Professur für Informatik und Ingenieurwesen an der University of Notre Dame, USA, und ist Direktor des dortigen Sustainable Computing Laboratory. Seine Forschung konzentriert sich auf Deep Learning, Hardwarebeschleunigung und medizinische Anwendungen. Shi ist auch „Visiting Scientist“ am Boston Children’s Hospital, dem primären pädiatrischen Programm der Harvard Medical School, und daher mit der Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Klinik bestens vertraut. Der 40-jährige Forscher ist der korrespondierende Autor des Perspective-Artikels in *Nature Machine Intelligence*.

Professor Shi, glauben Sie, dass sich Krankenhäuser angesichts der Energiekosten nicht nur darauf konzentrieren sollten, die Kosten für die Gebäude und medizinischen Geräte wie MRT zu senken, sondern auch darüber nachdenken sollten, wie sie mit ihren Daten umgehen?

Shi: Ja, natürlich. Energie ist immer ein Problem, weil viele Krankenhäuser ihre Daten lokal speichern müssen. Und das kann in Zukunft ein noch größeres Problem werden, weil nicht jedes Krankenhaus über alle Einrichtungen verfügt, die für ein umfassendes Datenzentrum erforderlich wären. Was die Nutzung der Daten angeht, so möchte man sie analysieren oder modernste Modelle des maschinellen Lernens oder andere fortgeschrittene Techniken anwenden. Aber auch diese verbrauchen eine große Menge an Energie. Deshalb befassen wir uns mit der Nachhaltigkeit dieser Art von KI-Techniken. Wir wollen dazu beitragen, den Energiebedarf für die Datenspeicherung und -analyse gleichzeitig zu verringern.

Wenn Sie an die technologischen Aspekte denken, warum plädieren Sie und Ihre Co-Autor:in-

nen für Recycling und „thinking small“, indem man Algorithmen verwendet, die für winzige Netzwerke entwickelt wurden, oder indem man die Größe der Modelle reduziert?

Shi: Es erfordert eine Menge Ressourcen, ein Modell von Grund auf zu trainieren. Ich verstehe die Idee, denn jedes einzelne Krankenhaus hat seine eigenen spezifischen Daten. Es besteht zwar die Notwendigkeit, ein personalisiertes Modell für jedes einzelne Zentrum oder Krankenhaus zu erarbeiten, aber ich denke, es ist mehr oder weniger Verschwendung, jedes Modell von Grund auf zu trainieren. Man kann von einem vortrainierten Modell ausgehen, das ein gewisses Wissen über ein bestimmtes Problem hat, und es anschließend auf der Grundlage der spezifischen Bedürfnisse feinabstimmen. Das würde eine Menge Ressourcen sparen. Also ja, bis zu einem gewissen Grad können wir recyceln. Auch die Größe des Modells spielt eine Rolle, denn selbst wenn man ein Modell nimmt, das bereits für ein bestimmtes Krankenhaus trainiert wurde, wird jedes Mal, wenn man Inferenzen für diesen Teil durchführen muss, ein großer Energieverbrauch entstehen. Ein kleineres Modell würde nicht unbedingt die gleiche Leistung wie ein ▶

Modell regulärer Größe erbringen, aber je kleiner es ist, desto besser ist es im Hinblick auf den Ressourcenverbrauch. Um es auf den Punkt zu bringen: Am besten ist es, ein Modell zu finden, das gerade groß genug ist, um den Bedarf zu decken, und gleichzeitig nicht zu groß, um die Ressourcen zu sehr zu beanspruchen.

Sie schreiben, dass die Netzwerkinfrastruktur in Krankenhäusern und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens derzeit für große Datenmengen, wie sie zum Beispiel für Deep Learning erforderlich sind, nicht ausgelegt ist. Was wäre nötig, um tiefe neuronale Netze kollaborativ zu trainieren?

Shi: Um beispielsweise die Daten zum Trainieren eines Modells zu teilen, müssen alle persönlichen Patienteninformationen entfernt werden, was immer noch eine Menge Arbeit mit sich bringt. Es gibt allerdings öffentlich zugängliche Datensätze. Es wäre sinnvoll, ein Modell auf irgendeinem öffentlich zugänglichen Datensatz vorzutrainieren. Von diesem Modell ausgehend könnte man es dann an die individuellen Daten eines bestimmten Krankenhauses anpassen. Zumindest in den USA ist es verhältnismäßig einfach, zusammenzuarbeiten und Daten gemeinsam zu nutzen, wenn die Krankenhäuser demselben Träger angehören. Wenn es um Kliniken in verschiedenen Bundesstaaten geht, ist es aufgrund von Datenschutz- und Sicherheitsbedenken viel schwieriger. Meine Vision und die meiner Co-Autor:innen ist, dass es – nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht, sondern auch aus der Sicht der Öffentlichkeit und der politischen Entscheidungsträger – Möglichkeiten für eine übergreifende Vereinbarung geben wird, die eine einfachere gemeinsame Nutzung von Daten oder zumindest eine bestimmte Art von Experimenten zulässt.

Sie fordern mehr medizinische Expert:innen vor Ort, um mit der zunehmenden Zahl medizinischer Bilder, die für das Training der KI-Modelle benötigt werden, Schritt halten zu können und um ein gutes Training zu gewährleisten. Welchen Vorteil haben KI-Modelle gegenüber der Telemedizin, bei der Ärzt:innen die Patient:innen weiterhin aus der Entfernung „sehen“ und die Diagnose stellen?

Shi: Die Telemedizin macht die Gesundheitsversorgung für eine breitere Bevölkerung zugänglich, insbesondere in ländlichen Gebieten. Dennoch gibt es immer noch eine begrenzte Anzahl von Ärzt:innen mit begrenzter Zeit für die Teilnahme. Es gibt also eine Einschränkung, wie stark die Bevölkerung wirklich von der Telemedizin profitieren kann. Mithilfe künstlicher Intelligenz sind zumindest einige Screenings für einfache Gesundheitsprobleme unbegrenzt verfügbar. Mein Team und ich arbeiten am Boston Children's Hospital an einer Diagnose-App für häufige Hauterkrankungen. Unser Ziel ist es, dass wir anhand von KI-Modellen – mithilfe von medizinischer Expertise – die App zumindest so trainieren können, dass sie Patient:innen mit hoher Genauigkeit sagen kann, ob sie sofort eine:n Mediziner:in aufsuchen sollten oder ob es sich um Symptome handelt, die nicht dringlich sind und auf einen geplanten Termin warten können. Jeder Mensch, der ein Mobiltelefon besitzt, wird Zugang zu der App haben.

(Das Interview führte SR.) ■

Knochenforschung: ISAS am neuen Sonderforschungsbereich »DIONE« beteiligt

Welchen Zusammenhang gibt es zwischen unserem Immunsystem und Knochenbrüchen? Wieso können Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Erkrankungen wie Psoriasis-Arthritis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen das Skelett beeinträchtigen? Diesen Fragen gehen Wissenschaftler:innen im Sonderforschungsbereich (SFB) / Transregio 369 »DIONE« erstmals nach. Forschende an der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Technischen Universität Dresden, am ISAS sowie an der Universität Ulm untersuchen die entzündungsbedingte Knochendegeneration. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft fördert »DIONE – Degeneration of bONE induced by inflammation« zunächst für vier Jahre.

Zwar ist bekannt, dass das Immunsystem bei einer Entzündung reagiert und verschiedene Mediatoren wie etwa Metabolite (Stoffwechselprodukte) freisetzt. Letztere wirken sich auf den Knochenumbau aus, indem sie das Gleichgewicht zwischen Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen) und Osteoklasten (knochenabbauende Zellen) beeinflussen. Doch wie genau die intra- und extrazellulären Regelkreise die Entzündungen und Skelettreaktionen steuern, blieb bisher unerforscht. Das möchten die Wissenschaftler:innen bei »DIONE« ändern, indem sie die neuesten Entwicklungen und Erkenntnisse zu entzündlichen Erkrankungen aus der Immunologie sowie der Knochenbiologie bei ihrem Forschungsvorhaben berücksichtigen.

So werden Forschende am ISAS und der FAU mithilfe verschiedener Mikroskopieverfahren der Frage nachgehen, ob ver-

schiedene Osteoklasten-Subpopulationen neben ihren unterschiedlichen Ursprüngen unterschiedliche Aktivierungsprofile und Funktionen aufweisen. Über die individuellen Regulationsmechanismen verschiedener Osteoklasten-Subtypen während unterschiedlicher Entzündungsprozesse möchten die Forschenden am ISAS mehr über deren Einfluss auf die krankheitsspezifischen Knochenschädigungen herausfinden. So wollen sie mithilfe dieser neuen Erkenntnisse potenzielle Angriffspunkte für spezifischere Therapien verschiedener skelettassoziierter Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Osteoporose identifizieren. Das entsprechende »DIONE«-Teilprojekt leitet am ISAS Prof. Dr. Anika Grüneboom gemeinsam mit Prof. Dr. Gerhard Krönke (FAU / Charité – Universitätsmedizin Berlin).



Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

Gefördert durch die Deutsche
Forschungsgemeinschaft (DFG) –
Projektnummer 501752319.



(SR) ■

Qualitätssicherung für Software-Programme zur Segmentierung biomedizinischer Aufnahmen

Hochwertige Mikroskopie-Bildanalysesoftware ist entscheidend, um maßgeschneiderte Bildanalyselösungen für verschiedene biomedizinische Studien zu erstellen. Idealerweise ist sie mit einer kurzen Entwicklungszeit verbunden. In einer idealen Welt wäre Open-Source-Software zur Analyse von Mikroskopie-Aufnahmen für Nutzer:innen ohne viel Programmiererfahrung zugänglich, von vornherein für erfahrene Entwickler:innen erweiterbar, unabhängig von spezifischen Datenbanken und daher wiederverwendbar, und sie würde Qualitätssicherungen unterliegen. Doch in der Realität vereinen selbst die am meisten verbreiteten Softwareprogramme für diese Biobildanalyse nicht alle der oben genannten Eigenschaften.



**SOFTWARE:
SEGMENTIERUNG**

»Allen Cell and Structure Segmenter«
<https://www.allencell.org/segmenter.html>

napari-allencell-segmenter
<https://www.napari-hub.org/plugins/napari-allencell-segmenter>

Daher haben Dr. Jianxu Chen und sein AMBIOM-Team beschlossen, sich auf die Weiterentwicklung des »Allen Cell and Structure Segmenter« (Allen Institute for Cell Science, USA) zu konzentrieren. Dabei handelt es sich um die modernste Open-Source-Software für die Strukturanalyse von lebenden Zellen. Mit ihrem Projekt »Quality Bioimage SEGmentation – QBSEG« wollen Chen und seine Dortmunder Kollegen sowie Kolleginnen die »Allen Cell and Structure Segmenter«-Software erweitern und KI-Vorlagen und Test-Suiten für die Qualitätssicherung und Wiederverwendbarkeit einer erweiterten Bioimaging-Community bereitstellen.

Chen ist mit dem »Allen Cell and Structure Segmenter« bestens vertraut. Vor seinem Wechsel zum ISAS war er am Allen Institute for Cell Science tätig und Hauptdesigner und -entwickler des Software-Prototyps. Er leitete auch ein Team von Software-Ingenieuren und Designern bei der Entwicklung des napari-Plugins für klassische Segmentierungs-Workflows. Der KI-Experte hat die Zusammenarbeit zwischen dem ISAS und dem Allen Institute for Cell Science (► S. 13) in der Forschung zum maschinellen Lernen und der Entwicklung von Open-Source-Software für die Mikroskopie-Bildanalyse aufgebaut. Sein ehemaliger Arbeitgeber und jetziger Kooperationspartner des ISAS unterstützt Chens Projekt und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert sein Vorhaben für die nächsten drei Jahre.

Gefördert durch die Deutsche
Forschungsgemeinschaft (DFG) –
Projektnummer 528777169.



(SR) ■

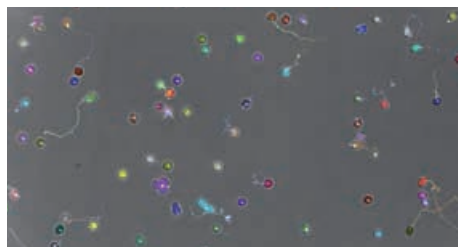


Ein einzelnes ComplexEye-Objektiv (mittig) hat einen Durchmesser von 8 mm. Es passt damit genau unter eine Vertiefung (9 mm Durchmesser) einer 96-Well-Platte. Bei einer 384-Well-Platte haben die Vertiefungen einen Durchmesser von 4,5 mm. Damit ist das ComplexEye-Objektiv um ein Vielfaches filigraner und dennoch ähnlich leistungsfähig wie das 28,5-mm-Objektiv (rechts) eines herkömmlichen Mikroskops.

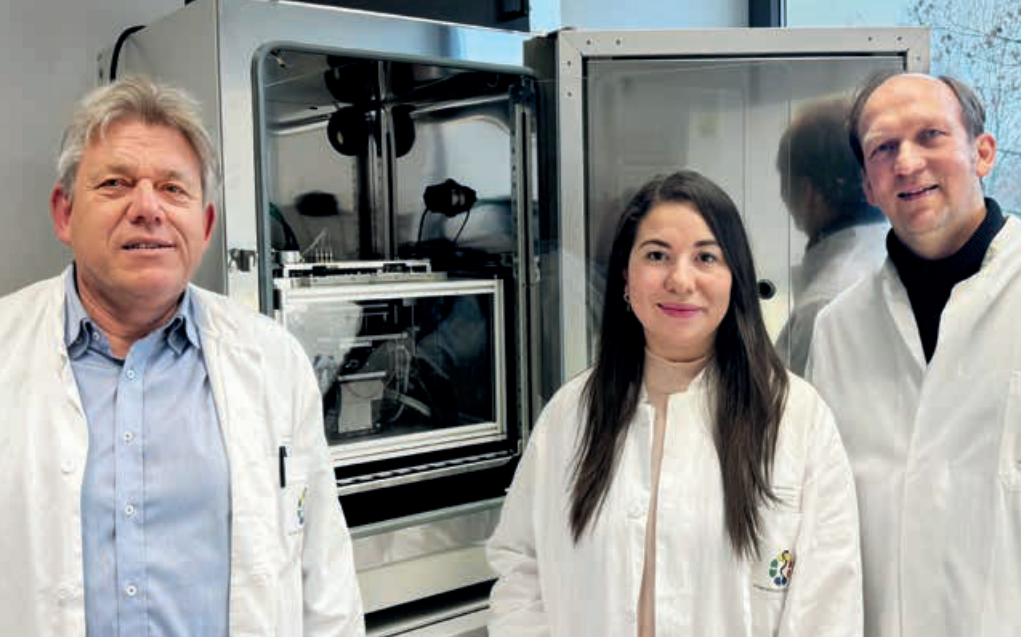
ComplexEye & KI ermöglichen schnellere Migrationsanalyse von Immunzellen

Immunzellen bekämpfen beispielsweise Infektionserreger oder suchen nach sich entwickelnden Krebserkrankungen. Dazu wandern sie permanent durch die Gewebe unseres Körpers. Am falschen Ort jedoch können Immunzellen wie Neutrophile Granulozyten auch Schäden anrichten: Infiltrieren diese weißen Blutkörperchen Tumoren, verschlechtert das häufig die Prognose für Patient:innen. Betroffene könnten daher von Arzneimitteln profitieren, die das Einwandern von Neutrophilen in Tumoren verhindern. Bisher ließ sich dieses Migrationsverhalten nur mit herkömmlicher Videomikroskopie untersuchen. Mit dieser Technik beobachtet ein einzelnes Objektiv die Bewegung von Zellen unter dem Mikroskop – eine Probe nach der anderen, der Reihe nach. Forschende der Universität Duisburg-Essen (UDE) und des ISAS haben ein Mikroskop für die Hochdurchsatzanalyse von Arzneimittelsubstanzen entwickelt. Damit können sie 64 und künftig 384 Proben gleichzeitig untersuchen. Ihr Mikroskop ComplexEye (dt. Facettenauge oder Komplexauge) haben sie 2023 in *Nature Communications* vorgestellt.

„Wenn man wüsste, wie sich Neutrophile steuern lassen, würden sich viele Erkrankungen besser behandeln lassen“, sagt Prof. Dr. Matthias Gunzer, Direktor am Institut für Experimentelle Immunologie und Bildgebung (UDE) sowie Leiter der Abteilung Biospektroskopie am ISAS. Aber um solche



Mithilfe von KI lässt sich bei der Software zur Segmentierung (aus der ISAS-Forschungsgruppe AMBIOM) das Wanderungsverhalten der Neutrophilen in Form von Trajektorien (Bewegungspfade) darstellen.



Die beiden korrespondierenden Autoren Dr. Reinhard Viga (links) von der UDE sowie Prof. Dr. Matthias Gunzer (UDE / ISAS) stehen mit einer der beiden Erstautorinnen, Dr. Zülal Cibir, vor dem ComplexEye-Mikroskop.

Forschungsarbeiten voranzutreiben, fehlte es bisher an Untersuchungsmethoden, vor allem für die kleinen, schnell wan-

„ Wir konnten in unseren Testläufen die Proben 60-mal schneller untersuchen als mit herkömmlicher Videomikroskopie.

dernden Immunzellen. Gunzer und seine Co-Autor:innen konnten nun mit der Technik des ComplexEye das Tempo bei der Migrationsanalyse drastisch erhöhen.



Jacqueline Hassel ist eine von zwei Erstautorinnen der Publikation in *Nature Communications*.

„Wir konnten in unseren Testläufen die Proben rund 60-mal schneller untersuchen, als es mit herkömmlicher Videomikroskopie möglich gewesen wäre“, erklären die beiden Erstautorinnen Dr. Zülal Cibir und Jacqueline Hassel (UDE). Um den Einfluss existierender Arzneimittelwirkstoffe auf die Migration von Neutrophilen zu untersuchen, haben die Essener Forschenden rund 1.000 Wirkstoffe aus einer Substanzbibliothek des Lead Discovery Centers Dortmund getestet. Für die anschließende Analyse programmierten die KI-Expert:innen am ISAS eine passgenaue Software. Mithilfe des KI-unterstützten ComplexEye-Systems identifizierten die Forschenden dann innerhalb von nur vier Tagen 17 Substanzen, die die Beweglichkeit der humanen Neutrophilen stark beeinflussen können.

ComplexEye: weitere Diagnoseverfahren möglich

Zunächst sind die Erkenntnisse von grundlagenwissenschaftlichem Wert, aber die Forschenden hoffen, dass sich hieraus viele neue therapeutische Möglichkeiten ergeben. „Mit einigen kleineren Anpassungen lässt

sich das ComplexEye auch für andere Zellen anwenden, um beispielsweise Krankheitsverläufe zu beobachten und dabei Frühwarnzeichen für eine Verschlimmerung von Infektionen wie drohende Blutvergiftungen zu erkennen“, so der Immunologe Gunzer.

Über das ComplexEye

Um das ComplexEye zu entwickeln, haben Wissenschaftler:innen der Medizinischen Fakultät, der Elektro- und Informationstechnik der UDE und des Dortmunder ISAS eng zusammengearbeitet. „Die Herausforderung war, miniaturisierte Mikroskope zu bauen, beweglich zu machen und so dicht zu einem System zusammenzufügen, dass sie Videos von jeder einzelnen der 384 Kammern einer Well-Platte, einer gängigen Untersuchungskassette, aufnehmen können“, sagt Dr. Reinhard Viga aus dem Fachgebiet Elektronische Bauelemente und Schaltungen der UDE. Der Elektroingenieur leitete den technischen Aufbau des neuen Mikroskops. Wie das Facettenauge einer Fliege bewegt sich das ComplexEye unter der Well-Platte und macht gleichzeitig mit allen Linsen Aufnahmen im Abstand von acht Sekunden. Diese Aufnahmen fügen die Forschenden anschließend zu einem Zeitraffer-Video zusammen. Die in diesen Videos sichtbaren wandernden Zellen verfolgen („tracken“) die Forschenden anschließend mithilfe von KI. In Zukunft soll das ComplexEye um weitere Linsen erweitert werden, sodass noch mehr Aufnahmen möglich sind.

(MH / SR) ■

Arbeitsgruppe Biofluoreszenz
Prof. Dr. Matthias Gunzer
T: +49 (0)231 1392-100
E: matthias.gunzer@isas.de

Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

Arbeitsgruppe Proteomics
Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

**Nachwuchsgruppe
AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images**
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de



Cibir, Z., Hassel, J., Sonneck, J., Kowitz, L., Beer, A., Kraus, A., Hallekamp, G., Rosenkranz, M., Raffelberg, P., Olfen, S., Smilowski, K., Burkard, R., Helfrich, I., Tuz, A. A., Singh, V., Ghosh, S., Sickmann, A., Klebl, A.-K., Eickhoff, J. E., Klebl, B., Seidl, K., Chen, J., Grabmaier, A., Viga, R.* & Gunzer, M.*

(2023) ComplexEye: a multi-lens array microscope for high-throughput embedded immune cell migration analysis.
Nature Communications, 14:8103.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-43765-3>

(* Korrespondierende Autoren)

Die Kunst des Abwägens: Genauigkeit in der Bildanalyse

Vor Jahrhunderten öffnete die Erfindung des Mikroskops ein Fenster zu einer winzigen, bis dato unsichtbaren Welt. Seitdem hat sich nicht nur die Qualität der Bilder, sondern auch die Art und Weise, wie wir sie interpretieren, stark verändert. Statt nur optisch in die Tiefen kleinster Strukturen einzudringen, können wir biologische Prozesse heute mithilfe moderner Bildanalyseverfahren in präzise Zahlen übersetzen. Doch damit diese Übersetzung gelingt, müssen sich alle Forschenden zunächst dieselben Fragen stellen: Was wollen wir messen? Wie genau müssen diese Messungen sein, damit wir sie sinnvoll interpretieren können?

Moderne Mikroskope erzeugen enorme Datenmengen. Ein Lichtblattfluoreszenz-Mikroskop beispielsweise produziert am ISAS pro Probe durchschnittlich weit über 500 hochauflösende Bilder. Um diese Datenvielfalt zu bewältigen und im Anschluss effizient auszuwerten, braucht es innovative Ansätze in der Datenanalyse. Hierbei kommen spezielle Softwares oder Bildanalyseverfahren zum Einsatz, zunehmend auch mithilfe Künstlicher Intelligenz (KI). Einen universell anwendbaren Ansatz für die Bildanalyse gibt es jedoch nicht. „Genauso wie es kein ‚one size fits all‘-Mikroskop gibt, erfordern verschiedene Forschungsvorhaben maßgeschneiderte und auf die spezifischen Anforderungen abgestimmte Bildanalyse-Workflows oder Softwares“, erläutert Dr. Jianxu Chen. Er leitet die Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images, die am ISAS an genau solchen KI-basierten biomedizinischen Bildanalysealgorithmen forscht.

Eine Checkliste, um Bioimage-Analyseergebnisse zu validieren

Die Herausforderung bei der Bildanalyse besteht darin, sicherzustellen, dass die gewonnenen Erkenntnisse am Ende nicht nur quantitativ oder statistisch genau, sondern auch biologisch relevant für die Fragestellung sind. „Dafür sollten Forschende die Versuchsplanung, die Details der mikroskopischen Bildgebung und die Zielmetriken der Bildanalyse von Anfang an feinsäuberlich aufeinander abstimmen“, rät Chen. Einige für Forschende dafür zentrale Überlegungen hat er mit Dr. Susanne Rafelski und Dr. Matheus Viana



Dr. Jianxu Chen leitet seit September 2021 die ISAS-Forschungsgruppe AMBIOM.



Bei der Checkliste (► S. 33) geht es um das Gleichgewicht zwischen Analyse und Genauigkeit. Diese Abbildung hat Dr. Jianxu Chen am 13. Dezember 2023 mittels ChatGPT, Modell „DALL-E“ erstellt. Details hierzu inkl. Prompt unter der Checkliste auf der übernächsten Seite.

vom Allen Institute for Cell Science (USA) im Fachjournal *Nature Methods* festgehalten. Forschende können sie als eine Art Checkliste (► S. 33) nutzen, wenn sie sich Gedanken über die Analyse ihrer Bilddaten machen.

„ Es ist wichtig, dass die Validierung anwendungsgerecht ist und sich an den spezifischen Zielen der Forschung orientiert.

Wie gut ist gut genug?

Einen Schlüsselschritt auf dem Weg zur biologisch gültigen Bildanalyse ist die Frage nach der Validierung, also wie genau und präzise die Messungen sein sollen. „Es ist wichtig, dass die Validierung anwendungsgerecht ist und sich an den spezifischen Zielen der Forschung orientiert“, betont Chen. Konkret heißt das, dass Wissenschaftler:innen sich im Voraus überlegen müssen, wie genau ihre Messungen sein sollen und wie viele Fehler akzeptabel sind. Wollen sie etwa Zellteile wie den Zellkern oder die Mitochondrien messen, könnten sie sich die Frage stellen: Ist das exakte Volumen der Organellen relevant oder geht es vielmehr darum, verschiedene Volumina zu vergleichen? Bei Letzterem spielt das genaue Volumen möglicherweise keine so große Rolle, für den Vergleich müssen die genutzten Computerprogramme aber in verschiedenen Situationen umso besser konstant funktionieren. ►

Nachwuchsgruppe
**AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images**
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

Ein ständiges Anpassen – mithilfe von KI

Doch selbst sehr gute Bilderkennungsalgorithmen arbeiten nicht immer gleich gut, wenn sich beispielsweise die Form der Organellen nur leicht verändert. Die Forschenden müssen ihre Messungen also regelmäßig überprüfen und validieren, einzelne Parameter anpassen oder im schlimmsten Fall sogar ein ganz anderes Programm verwenden. „Bleiben solche Anpassungen unberücksichtigt, kann dies zu grundlegenden Missinterpretationen biologischer Ergebnisse führen“, warnt Chen. Eine Lösung sieht er im Deep Learning, einer Form des maschinellen Lernens, die automatisch Muster und Merkmale aus großen Datenmengen extrahieren kann. Seine Arbeitsgruppe hat bereits ein Plug-in basierend auf Deep Learning für die Segmentierung von Immunzellen (s. Infobox) entwickelt. Bei der Validierung könnte Deep Learning Forschenden zukünftig etwa dabei helfen, Leistungsabfälle in ihren Bildanalysealgorithmen automatisiert zu erkennen.

Die Zukunft der Bildanalyse ist interdisziplinär

Doch Chen und seinem Team geht es nicht nur darum, bessere Wege für die Bildanalyse zu finden. Ihnen liegt viel daran, sicherzustellen, dass sich ihre Methoden sowohl in der Biologie als auch in der Computertechnologie verstehen und anwenden lassen. „Wir brauchen mehr interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Forschenden im Labor und den KI-Expert:innen, am besten schon früh in der jeweiligen Ausbildung“, fordert Chen. Für diejenigen, die es nicht erwarten können, loszulegen, aber keine Spezialist:innen für Bildverarbeitung in der Nähe haben, empfiehlt Chen Online-Lernmaterialien wie den Bioimaging Guide oder Ressourcen über das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur - de.NBI. Für spezielle Fragen gibt es auch ein Online-Forum namens image.sc. „Nur durch Zusammenarbeit kann sich die quantitative Mikroskopie-Bildanalyse wirklich weiterentwickeln“, resümiert Chen.



(CP) ■

Chen, J., Viana, M. P., Rafelski, S. M.

(2023) When seeing is not believing: application-appropriate validation matters for quantitative bioimage analysis.

Nature Methods, 20(7), 968–970.

<https://doi.org/10.1038/s41592-023-01881-4>



SEGMENTIERUNG

In der biomedizinischen Forschung kann es hilfreich sein, verschiedene Strukturen wie Zellen in einem Bild zu erkennen und voneinander abzugrenzen. Diesen Prozess nennt man Segmentierung. Lange war es üblich, die Aufnahmen dafür einzeln durchzugehen und per Hand zu annotieren (zuzuordnen). Mit steigenden Datenmengen und Bildgrößen greifen Forschende heute jedoch zunehmend auf Deep Learning basierte Programme zurück. Diese sind nicht nur deutlich schneller, sondern auch wesentlich objektiver und genauer. Trotzdem dienen die händischen Annotationen häufig noch als Trainingsgrundlage für diese Deep-Learning-Algorithmen. Im Vergleich zu mit biologischer Grundwahrheit trainierten Modellen kommt es bei solchen, die mit manuellen Annotationen trainiert wurden, zu über 30 Prozent Fehlern (siehe Sonneck 2023). Unter der biologischen Grundwahrheit verstehen die KI-Expert:innen die optimale Annäherung an die objektive Realität, die mit einer einzelnen Analyse nur schwer zu bestimmen ist. Statt mit manuellen Annotationen ermitteln Expert:innen die biologische Grundwahrheit mithilfe experimentell-computergestützten Analysen.

CHECKLISTE

Grundlagen

- Sollen die Messungen relativ oder absolut sein?
- Welche Messungen oder Variablen werden benötigt?
- Soll eine Segmentierung oder eine Vorhersage mithilfe von Deep Learning erfolgen oder besteht ein bestimmtes Quantifizierungsziel?

Grenzen

- Welche experimentellen Faktoren gibt es zu berücksichtigen?
- Welche Mikroskop-Typen und Einstellungen kommen infrage?
- Wo liegen die Grenzen der Auflösung?

Validierung

- Relative oder absolute Validierung?
- Ist das Ziel ein einmaliges oder ein robustes, skalierbares Ergebnis?
- Soll die Genauigkeit für das gesamte Bild oder spezifische Merkmale gelten?
- Qualitative oder quantitative Fehlerbalken?

Zeit und Aufwand

- Was ist der beste Ansatz für die Analyse?
- Wie viel Zeit und Aufwand darf die Analyse kosten?



Zur Abbildung auf Seite 31: Prompt = „I am creating a picture illustration for my article with name “The Art of Balancing: Accuracy in Image Analysis”. It is a press article about how to do bioimage analysis validation. Could you help make an illustration, as normal as possible, and as simple as possible?“ Seitens ChatGPT liegen ausschließlich folgende Informationen zur Abbildung vor: „Here is the illustration representing the concept of “The Art of Balancing: Accuracy in Image Analysis” for your article. It features a balance scale with a magnifying glass on one side and a checkmark on the other, symbolizing the equilibrium between analysis and accuracy in bioimage validation.“



GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung

(BMBF) fördert die MSCoreSys-assozierte Nachwuchs-
gruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical

Images unter dem Förderkennzeichen 161L0272.

Das Matroschka-Prinzip zur Analyse biologischer Strukturen

Entzündungs- oder Abstoßungsreaktionen, beispielsweise nach einem Herzinfarkt bzw. einer Organtransplantation, sind hochkomplexe immunologische Prozesse. Um diese ganzheitlich zu verstehen, ist es notwendig, die biologischen Strukturen vom ganzen Organ über einzelne Zellen bis hin zur molekularen Ebene zu analysieren – wie bei einer Matroschka-Puppe (► S. 37). Dafür arbeiten im Projekt »KI-assistierte Bildgebung von großen Geweben« mehrere ISAS-Forschungsgruppen an der Kombination verschiedener mikroskopischer und massenspektrometrischer Verfahren. Das interdisziplinäre Team setzt dabei murine (von Mäusen stammende) sowie humane Proben ein. Diese kommen von klinischen Kooperationspartnern wie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie dem Universitätsklinikum Essen. Ziel des Projekts: skalenübergreifende Analysen, um aus ein- und derselben Probe detaillierte Informationen über die zelluläre Zusammensetzung und Wechselwirkungen innerhalb eines Gewebes zu erlangen.

So sind nicht nur präzisere, sondern auch ressourcenschonendere Analysen als bisher möglich: Die Kombination verschiedener Mikroskopie-Verfahren (inkl. einer speziellen Clearing-Methode, die Organe transparent macht ► Infobox) plus Künstliche Intelligenz (KI) für die Analyse der Aufnahmen trägt dazu bei, die Zahl der

Proben signifikant zu reduzieren. Außerdem arbeiten KI-Expert:innen daran, den Energieverbrauch für die Datenspeicherung zu minimieren und trotzdem die Analyse-Qualität der ultrahochauflösenden Mikroskop-Aufnahmen zu erhöhen (► S. 21).



CLEARING

Gewebe und Knochen können Licht auf verschiedene Weisen beeinflussen: Sie können es absorbieren, reflektieren oder streuen.

Um eine Probe jenseits der Oberfläche mit dem Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop im Ganzen untersuchen zu können, müssen Forschende sie daher zunächst chemisch behandeln. Prof. Dr. Anika Grüneboom hat zu diesem Zweck ein Verfahren entwickelt, das die Proben mithilfe des natürlich vorkommenden Aromastoffs Zimtsäureethylester transparent macht.

Das optische Clearing lässt die Proben intakt und ist reversibel. So können Wissenschaftler:innen dieselben Knochen bzw. dasselbe Gewebe anschließend beispielsweise unter dem Konfokalmikroskop untersuchen.



Bevor es mittels Massenspektrometrie tief in die molekularen Strukturen geht, analysieren die Forschenden verschiedene Gewebeproben zunächst im Ganzen. Mithilfe des Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskops („Lightsheet“) schaut sich Doktorandin Flora Weber beispielsweise intakte Organe wie Nieren oder Knochen von Mäusen an. Im Mikroskop beleuchtet eine dünne Lichtscheibe die einzelnen Ebenen einer mithilfe des Clearings transparent gemachten Probe und macht jeweils eine Aufnahme. Die Forschenden erhalten durchschnittlich etwa 500 Bilder pro Probe und setzen diese anschließend am Computer zu einem 3D-Modell zusammen. Im Anschluss machen sie das Clearing rückgängig, sodass dieselbe Probe am Konfokalmikroskop analysiert werden kann. Zwar müssen die Wissenschaftler:innen Organe oder Gewebe hierfür in Scheiben schneiden, doch nur so werden die zellulären Details durch die optisch höhere Auflösung des Konfokalmikroskops sichtbar.

Bei der Mikroskopie entstehen andere Daten als beispielsweise bei der Massenspektrometrie. Durch die Kombination der verschiedenen Methoden möchten die Forschenden perspektivisch sogenannte multimodale Daten generieren. Die Integration und Analyse dieser aus verschiedenen Datentypen bestehenden Informationen erfolgt am ISAS in Kooperation mit den Nachwuchsgruppen AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images und Mehrdimensionale OMICS-Datenanalyse. ▶

Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

**Nachwuchsgruppe
AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images**
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

**Nachwuchsgruppe
Mehrdimensionale
Omics-Datenanalyse**
Prof. Dr. Robert Heyer
T: +49 (0)231 1392-271
E: robert.heyer@isas.de



Mithilfe des Durchflusszytometers analysiert Dr. Martin Stenzel einzelne Zellen in hohem Tempo. Auf dem Bild bringt er eine flüssige Probe, in diesem Fall Blutzellen eines Tumorpatienten, in das Gerät ein. Dort führt sie ein schmaler Flüssigkeitsstrom an verschiedenen Laserquellen vorbei. Sobald die Zellen den Lichtstrahl durchqueren, erfassen Sensoren das unterschiedlich gestreute und ausgestrahlte Licht einschließlich Strahlung im sichtbaren Wellenlängenbereich und Fluoreszenzstrahlung. Die Signale verraten genau, welche Zelltypen und Zellbestandteile in der Probe vorhanden sind und in welcher Menge. Um die Durchflusszytometrie in den Workflow zu integrieren, entwickelt die Arbeitsgruppe Bioimaging derzeit eine alternative Probenvorbereitung für die Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie. Für Letztere müssen sie die Proben zunächst fixieren, also die Zellen oder Gewebestrukturen chemisch stabilisieren, damit sie während der Analyse ihre Form und Position beibehalten. Der neue Ansatz der Forschenden zielt auf ein reversibles Verfahren zur Fixierung ab, sodass sie Teile derselben Probe anschließend mittels Durchflusszytometrie analysieren können.



Die Forschenden testen ihren Workflow anhand verschiedener Proben, darunter murine Herzen sowie murine und humane Nierenproben im Kontext von Reperfusionsschäden. Diese treten auf, wenn sich der Blutfluss in einem Gewebe nach einer Unterbrechung wiederherstellt. Dies ist zum Beispiel nach einem Herzinfarkt oder einer Nierentransplantation der Fall, wenn verschlossene Gefäße sich wieder öffnen.

Das Bild zeigt murine Kieferknochen aus einem Modell der medikamentenassoziierten Kieferosteonekrose (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ). Dabei sterben Teile des Kieferknochens ab, zum Beispiel aufgrund von Arzneimitteln gegen eine Osteoporose. Mithilfe eines von Prof. Dr. Anika Grüneboom entwickelten Clearing-Verfahrens machen die Forschenden die Knochen für die Analyse mit dem Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop zunächst transparent (im Bild rechts). Knochengewebe ist sehr heterogen: Während der kortikale Knochen, die äußere Schicht, hart ist, ist das Knochenmark im Inneren vergleichsweise weich. Dazu kommen Knorpelgewebe, Sehnen und Muskeln an den äußeren Knochengrenzflächen. Die diversen Gewebetypen benötigen jeweils angepasste chemische Aufbereitungen, um sie für die verschiedenen Analysemethoden zugänglich zu machen. Die Wissenschaftler:innen forschen daher an einem Ansatz, der die konträren Anforderungen an die Probenvorbereitung innerhalb des Workflows vereint.



Matroschka-Prinzip

Das Prinzip der Forschenden ähnelt dem der Matroschka-Puppen. Statt auf immer kleinere, verschachtelte Holzpuppen blickt das ISAS-Team mit jedem Schritt tiefer in die biologischen Strukturen einer Probe hinein. Angefangen bei ganzen Organen bis hin zu den molekularen Details ermöglicht dieser Ansatz ein präzises Verständnis der biologischen Prozesse.

(CP) ■



PATHO- MECHANISMEN



Am Konfokalmikroskop können Forschende zusätzlich zu regulären Fluoreszenzaufnahmen mit der temperierbaren, transparenten Inkubator-Einheit per Live-Cell-Imaging beispielsweise Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) von Mäusen untersuchen.

Das Forschungsprogramm Pathomechanismen konzentriert sich auf die Analyse von Krankheitsmechanismen mit Schwerpunkt auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Herzversagen infolge eines Myokardinfarkts (Herzinfarkts), pathologisches Herzwachstum (Hypertrophie) und kardiotoxische Krebstherapien. Das übergeordnete Ziel des Programmes ist es, molekulare Veränderungen zu identifizieren, die für die Entstehung dieser Krankheiten ursächlich sind und sich als Targets (Zielmoleküle) – und möglicherweise auch als Biomarker – eignen.

Bei den vielfältigen Pathomechanismen, die beispielsweise einer Herzinsuffizienz zugrunde liegen können, befassen sich die Wissenschaftler:innen mit denen, die:

- von translationalem Potenzial sind, wie etwa die kardiosichere Ausrichtung auf bestimmte Kinase-Kaskaden (Kinase = bestimmte Enzyme),
- gängige Pathomechanismen bzw. Ereignisse im Herzen und bei Krebs darstellen, zum Beispiel zelluläre Wachstumsmechanismen und Blutgerinnung,
- toxische Nebenwirkungen haben, beispielsweise die Kardiotoxizität von Krebsmedikamenten, und
- für die weitere Optimierung von Analysemethoden relevant sind.

Bis heute sind die molekularen Ursachen und der Verlauf vieler Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems noch weitgehend ungeklärt. Viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben multifaktorielle Ursachen. Genetische Ursachen spielen eine Rolle sowie Umwelt- und Ernährungsfaktoren, Störungen von Thrombozyten (Blutplättchen) oder kardiotoxische Krebstherapien. Um ein mehrdimensionales Bild der Pathomechanismen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu

Arbeitsgruppe Biofluoreszenz
Prof. Dr. Matthias Gunzer
T: +49 (0)231 1392-100
E: matthias.gunzer@isas.de

**Arbeitsgruppe
Kardiovaskuläre Pharmakologie**
Prof. Dr. Kristina Lorenz
T: +49 (0)231 1392-103
E: kristina.lorenz@isas.de

Arbeitsgruppe Miniaturisierung
PD Dr. Joachim Franzke
T: +49 (0)231 1392-174/199
E: joachim.franzke@isas.de

**Arbeitsgruppe
NMR Metabolomics**
Dr. Roland Hergenroder
T: +49 (0)231 1392-178
E: roland.hergenroeder@isas.de

Arbeitsgruppe Proteomics
Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

**Nachwuchsgruppe
AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images**
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

**Nachwuchsgruppe
Mehrdimensionale
Omics-Datenanalyse**
Prof. Dr. Robert Heyer
T: +49 (0)231 1392-271
E: robert.heyer@isas.de

erhalten, setzen die Forschenden am ISAS Methoden ein, die genomische, proteomische und metabolomische Parameter umfassen. Ziel ist es, dazu beizutragen, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zukunft früher diagnostiziert und Individualtherapien effektiver sowie nebenwirkungärmer durchgeführt werden können. Sie entwickeln, kombinieren und optimieren verschiedene Analyseverfahren, um Krankheitsmechanismen und potenzielle Zielmoleküle zur Behandlung verschiedener Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu identifizieren.

Entwicklung von Analyseverfahren und Kombination neuer Methoden

Die an diesem Forschungsprogramm beteiligten Wissenschaftler:innen kombinieren herkömmliche molekulargenetische und biochemische Methoden mit massenspektrometrischen Hochdurchsatzmethoden und spektroskopischen Ansätzen. Damit können sie die gesamte Analysebandbreite abdecken – von der detaillierten Untersuchung einzelner Komponenten bis hin zur Analyse ganzer zellulärer Systeme.

In enger Zusammenarbeit mit klinischen Wissenschaftler:innen der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Universität Duisburg-Essen (Universitätsklinikum Essen) sollen beispielsweise spektroskopische und metabolische Charakteristika bestimmter Erkrankungen mit Protein- oder Lipidablagerungen wie Amyloidose oder Morbus Fabry erarbeitet werden. Die Wissenschaftler:innen am ISAS treiben die Anwendung biospektroskopischer Analysen, insbesondere die kohärente Anti-Stokes-Raman-Streuung (CARS) und die Raman-Spektroskopie in Kombination mit der Vibrationsmikroskopie und dem MALDI-Imaging (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation), weiter intensiv voran. Darüber hinaus entwickeln sie KI-Methoden zur Optimierung der Analyse der gewonnenen Daten, um frühe metabolische oder strukturelle Veränderungen im Myokard (Herzmuskel) zu erkennen.

Die so gewonnenen Einblicke in das Stoffwechselgeschehen werden durch Forschungsarbeiten ergänzt, die darauf abzielen, die kernmagnetische Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) für Längsschnittstudien der Stoffwechselflüsse mit hoher Empfindlichkeit und räumlicher sowie zeitlicher Auflösung zu optimieren. Es

handelt sich dabei um eine Analysemethode, die für ein besseres Verständnis der Zytotoxizitätsmechanismen (die Eigenschaft, zelltoxisch zu sein) bestimmter Arzneimittel von großer Bedeutung ist.

Anwendung verschiedener Modellsysteme

Die Forschenden verwenden zell- und mausbasierte Modellsysteme, die in der Lage sind, wichtige Merkmale von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu rekapitulieren. Sie arbeiten beispielsweise mit Blutplättchen, die verklumpen können und so Thromben simulieren, und mit Herzmuskelzellen, die schlagen und so zum Auslesen von Kontraktion und Entspannung dienen. Die Wissenschaftler:innen nutzen zudem genetische Mausmodelle, die einen Phänotyp für krankhaftes Herzwachstum bei Kindern oder für Lipidablagerungen im Herzen darstellen.



Präzisionsmedizin: mögliche Erkenntnisse zur Thrombozyten-Aktivierung

Bei Herzinfarkten, die weltweit zu den beiden häufigsten Todesursachen zählen¹, spielt die Thrombozyten-Aggregation eine zentrale Rolle. Das ISAS verfügt über langjähriges analytisches Know-how in der Erforschung von Thrombozyten. Dazu gehören ausführliche Untersuchungen zum populationsbasierten Proteom der Thrombozyten und die intensive Erforschung von Thrombozyten-Fehlfunktionen. Umfassendere Einblicke in die Aktivierung und Inhibition von Thrombozyten können die Präzisionsmedizin für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorantreiben. Daher haben die Forschenden am ISAS eine Standarddatenbank für Blutplättchen kreiert. Sie ermöglicht die Anwendung von Modellen des maschinellen Lernens zur Prognose der Thrombozyten-Aggregation und letztlich der Hämostase (Blutgerinnung) bei Patient:innen mit Herzinsuffizienz oder Schlaganfall – eine Strategie, die als Blaupause für andere Blutzellen weiterentwickelt wird.

(SR) ■

¹ <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Innovative Massenspektrometrie erspart doppelte Analysegänge

Für den Körper ist Cholesterin lebenswichtig. Es dient als Baustein vieler Hormone und ist ein zentraler Bestandteil für die Zellmembranen. Wer jedoch zu viel Cholesterin im Blut hat, trägt ein langfristig höheres Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Leider lässt sich dieser so wichtige Gesundheitsparameter bisher nur umständlich erfassen. Als weitgehend unpolare Stoffe werden Cholesterin bei massenspektrometrischen Analysen, die auf polare, also wasserlösliche, Substanzen im Blut abzielen, nur schlecht gesehen. Das bedeutet, dass ein separater Durchgang mit einer anderen Ionisierungsquelle gefahren werden muss, um Cholesterin aufzuspüren. Doch Forschende des ISAS und der Universität Wien haben gemeinsam ein System entwickelt, mit dem sich unpolare Stoffe wie Cholesterin in einem einzigen Durchgang zusammen mit polaren Substanzen zielgenau und schnell massenspektrometrisch nachweisen lassen. Über ihre Entwicklung berichten sie in *Analytical Chemistry*.



Dr. Daniel Foest ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter der ISAS-Arbeitsgruppe Miniaturisierung.

Bei der massenspektrometrischen Analyse werden die Inhaltsstoffe von Blutproben ionisiert, dann durch ein elektrisches Feld beschleunigt und auf der Basis ihres Masse-zu-Ladungsverhältnisses separiert. Auf diese Weise getrennt, ist es einfach festzustellen, wie viel von welchem Stoff im Blut vorhanden ist. Polare Blutbestandteile wie Elektrolyte lassen sich dabei am besten durch ein Elektrospray ionisieren (► S. 44).

Kombinationsmethode vereint Ionisierungsquellen für verschiedene Analyten

Bei unpolaren Substanzen funktioniert das Ionisieren im Flüssigen allerdings nur ungenügend. Um solche Stoffe zu erfassen, wird die Probe stattdessen meist mit einem heißem Thermospray verdampft und anschließend durch ein Plasma ionisiert. „In derselben Messung können Massenspektrometer nur eine Ionisierungsquelle verwenden, entweder Elektrospray *oder* plasmabasierte Techniken“, sagt Dr. Daniel Foest, Erstautor der Publikation. „Das heißt, man ist immer auf einem Auge blind.“

Wollen Forschende unpolare Inhaltsstoffe vor allem in geringsten Konzentrationen erfassen, bedeutet dies in der Praxis, dass sie entweder zwei separate Geräte benötigen, die mit verschiedenen Ionisierungsquellen ausgestattet sind, oder aber ihr verfügbares

Massenspektrometer zwischen zwei Analyseegängen umrüsten. „Wir müssen erst eine Ionisierungsquelle abbauen, die andere Ionenquelle aufsetzen und das Massenspektrometer anschließend neu kalibrieren. Das dauert in der Regel eine Stunde“, sagt Foest. Schon lange suchen Forschende nach einer Möglichkeit, sowohl polare als auch unpolare Stoffe effizient in ein und demselben Analysegang unterzubringen.

Mit zwei Betriebsmodi zum Erfolg

Viele Forschende setzen dabei an der Probe an, verändern sie auf molekularer Ebene. Diese sogenannte Derivatisierung (► Infobox) ist jedoch aufwändig und kann im Falle von Cholesterin sogar die Analyse verfälschen. Bei ihrer Suche konzentrierten sich die Dortmunder Wissenschaftler um Foest deswegen auf die Ionisierungsquelle. „Als Ansatz mag das ungewöhnlich anmuten“, sagt Dr. Sebastian Brandt, korrespondierender Autor und ehemaliger Mitarbeiter der Forschungsgruppe Miniaturisierung. Er fügt hinzu: „Die Ionisierungsquelle wird von den Massenspektrometer-Herstellern mitgeliefert und ist deshalb für viele Anwender:innen eine Blackbox. Unser Ziel war es deshalb, den Vorgang der Ionisierung zu vereinfachen, indem wir zwei Quellen in einem Aufbau vereinen.“

” *Mit dem F μ TP als Hardware Add-on gehen zwei Betriebsmodi einher, zwischen denen hin- und hergeschaltet werden kann.*

Konkret bauten sie ein am ISAS entwickeltes (und zum Patent angemeldetes) flexibles Mikroröhrenplasma (Flexible Microtube Plasma, F μ TP) an ein Massenspektrometer, das standardmäßig bereits mit einer Elektrospray-Ionisierungsquelle ausgerüstet war. „Mit dem F μ TP als Hardware Add-on gehen zwei Betriebsmodi einher, zwischen denen hin- und hergeschaltet werden kann. So lassen sich beispielsweise zuerst die polaren und anschließend die unpolaren Substanzen ionisieren, ohne das Massenspektrometer dazwischen umbauen zu müssen“, resümiert Brandt. Verglichen mit einer herkömmlichen Elektrospray-Ionisierung verbesserte sich die Cholesterin-Ausbeute in einer Leberprobe durch das Zuschalten des F μ TP um den Faktor 49. ►



DERIVATISIERUNG

Wollen Forschende komplexe Moleküle analysieren, stoßen sie oft auf Herausforderungen, die durch die natürliche Vielfalt der enthaltenen Molekülstrukturen entstehen. Ein Ansatz, um diese Hindernisse zu überwinden und die Analyse zu verbessern, ist die Derivatisierung. Dieser Prozess beinhaltet die gezielte Modifizierung der funktionellen Gruppen eines Moleküls, um bestimmte Eigenschaften, wie die Polarität, zu verändern oder zu verbessern. Im Falle von Cholesterin ist das zwar möglich, allerdings entstehen dabei Cholesterinester, die in den Proben oftmals auch vorkommen, und im Endeffekt so das Ergebnis verfälschen und damit zusätzliche Messungen erforderlich machen.



Dr. Sebastian Brandt ist Physiker und war bis vor Kurzem Wissenschaftlicher Mitarbeiter der ISAS-Forschungsgruppe Miniaturisierung.

Automatische Temperaturregelung optimiert neue Hybrid-Variante

Sowohl die Elektrospray- als auch die Plasma-Ionisierung sind laut Foest extrem temperaturabhängig und arbeiten am besten in unterschiedlichen Temperaturbereichen. In monatelanger Tüftelarbeit entwickelte Foest während seiner Dissertation deshalb ein Modell, bei dem einerseits ein Kühlgas und andererseits ein Heizelement die verschiedenen Schritte der Ionisierung unterstützen. Während der Analytische Chemiker in der ersten Version noch händisch zwischen beiden Ionisierungsquellen hin- und herschalten musste, regelt ein elektronisches System das mittlerweile automatisch. „Der Wechsel zwischen den beiden Ionisierungsquellen läuft so schnell, dass er quasi simultan abläuft“, sagt Foest. „Beide Ionisierungsquellen arbeiten jetzt im Optimum und das Massenspektrometer bekommt von dem Hin und Her gar nichts mit“, ergänzt Brandt.

Die Kombinationsmethode stellt eine echte Verbesserung für die Massenspektrometrie dar, davon sind Foest und Brandt überzeugt. Damit ließe sich nicht nur Aufwand und Zeit sparen, sondern auch Proben in kleinen Mengen in einem Durchgang – und damit effizienter – untersuchen. Insbesondere bei Gewebeproben, die nur in äußerst geringen Mengen vorliegen, sei diese Vorgehensweise sinnvoll.

(UE) ■



Foest, F., Knodel, A., Ahrends, R., Coman, C., Franzke, J., Brandt, S.

(2023) Flexible Microtube Plasma for the Consecutive-Ionization of Cholesterol in Nano-Electrospray Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 95, 8423–8432.

<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c04052>

Arbeitsgruppe Miniaturisierung
PD Dr. Joachim Franzke
T: +49 (0)231 1392-174/199
E: joachim.franzke@isas.de



ELEKTROSPRAY-IONISIERUNG

Die Elektrospray-Ionisierung (ESI) ist ein schonendes Ionisierungsverfahren, das in der Massenspektrometrie verwendet wird. Dabei wird eine zu analysierende Probe mit einem Lösungsmittel vermischt und durch eine feine Metallkapillare in ein elektrostatisches Feld gespritzt. Die Tröpfchen der ausströmenden Lösung stoßen sich dort gegenseitig elektrostatisch ab und zerfallen immer mehr, bis nur noch schwebende, einzelne, ionisierte Moleküle übrig bleiben. Während das Lösungsmittel verdunstet, werden die geladenen Analytmoleküle ins Massenspektrometer geleitet und analysiert. In ihrer Studie benutzten die Forschenden eine sogenannte Nano-Elektrospray-Variante (nano-ESI), bei der die Tröpfchen besonders fein ausfallen.



Was passiert hier, Stefanie Dörr?

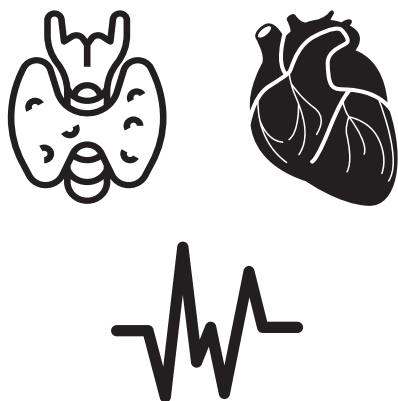
Das Foto zeigt mich während meiner Arbeit beim Sonderforschungsbereich (SFB) »Local Control of Thyroid Hormone Action – LOCOTACT« (► S. 46) in einem der Labore am Universitätsklinikum Essen (UK Essen). Der Videograf André Zelck, rechts im Bild, hat im Oktober 2023 einige Promovenden des SFB begleitet. Das Video sollte es den Gutachter:innen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) ermöglichen, sich ein anschauliches Bild von unserer Forschung zu machen. Als dieses Foto entstand, war ich gerade dabei, mit dem Ultraschallgerät das Herz einer Maus zu untersuchen. In diesem SFB, den die DFG fördert und das UK Essen leitet, untersucht unsere ISAS-Arbeitsgruppe im Forschungsverbund mit der Universität zu Lübeck, der Universität zu Leipzig, der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Helmholtz Zentrum München die lokale Kontrolle der Wirkungen von Schilddrüsenhormonen. Genauer gesagt geht es in unserem Fall etwa um den Einfluss von Schilddrüsenhormonen bei einer chronischen ischämischen Herzerkrankung.

**Stefanie Dörr ist Doktorandin in der
ISAS-Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Pharmakologie.**

**Arbeitsgruppe
Kardiovaskuläre Pharmakologie**
Prof. Dr. Kristina Lorenz
T: +49 (0)231 1392-103
E: kristina.lorenz@isas.de

Schilddrüsenhormone: Taktgeber für das Herz?

Die fledermausförmige Schilddrüse unterhalb des Kehlkopfes produziert Hormone, die sich auf Gewebe und Organe im ganzen Körper auswirken. Insbesondere auf das Herz. Selbst eine nur gering ausgeprägte Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion kann das vaskuläre Erkrankungs- und Sterblichkeitsrisiko um 20 bis 80 Prozent erhöhen.¹ Wie sich die Schilddrüsenhormone beispielsweise im Herzgewebe auswirken und welchen Kontrollmechanismen sie dort unterliegen, haben ISAS-Forschende 2023 untersucht. Als Teil des Sonderforschungsbereichs (SFB) »Local Control of Thyroid Hormone Action – LOCOTACT« wollen sie gemeinsam mit anderen Wissenschaftler:innen Folgendes entschlüsseln: Wie steuert der Körper den Transport, Stoffwechsel und Wirkmechanismus von Schilddrüsenhormonen im Herz? Ihr Ziel: neue Therapieansätze für etwa Herz-Kreislauf-Erkrankungen finden.



Gefördert durch die Deutsche Forschungs-
gemeinschaft (DFG) – Projektnummer 424957847.



Lokale Kontrollmechanismen im Fokus

Schon ein bisschen zu viel oder zu wenig von den Schilddrüsenhormonen Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (Tetraiodthyronin, T4) können beispielsweise die Herzschlagrate und den Blutdruck verändern. Mögliche Folgen sind Herzkreislaufbeschwerden, darunter Herzrhythmusstörungen, Atherosklerose (Arterienverkalkung) und Herzversagen. Erst in jüngeren Jahren hat die Medizinwelt erkannt, dass es bei der Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen nicht genügt zu messen, wie viel T3 und T4 körperweit ins Blut ausgeschüttet werden. Denn dieser systemische Wert hat nur bedingt mit dem spezifischen Level an Schilddrüsenhormonen in Organen wie Leber, Gehirn und Herz zu tun. Dort beeinflussen Rezeptoren und Transportmoleküle, wie viele Schilddrüsenhormone in individuelle Zellen hinein- und hinaus transportiert werden – und wie sie auf die Funktionen der jeweiligen Organzellen einwirken. Zu verstehen, in welcher Weise dieser Prozess geschieht oder gestört ist, kann helfen, beispielsweise Schlaganfall, Herzinsuffizienz (Herzschwäche) oder Hepatopathie (Lebererkrankungen) vorzubeugen bzw. gezielter als bisher zu therapieren.

¹ <https://www.intechopen.com/chapters/85639>

Um diese lokale Kontrolle von Schilddrüsenhormonen geht es bei »LOCOTACT«. Geleitet vom Universitätsklinikum Essen (UK Essen) – und mit 13,7 Mio. Euro von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert – forschen darin interdisziplinär Wissenschaftler:innen der Universität zu Lübeck, der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dem Helmholtz-Zentrum München, der Universität Leipzig und dem ISAS.

Welcher Rezeptor lässt das Herz „höherschlagen“?

Im Jahr 2023 untersuchte ein Team aus LOCOTACT-Forschenden, darunter Prof. Dr. med. Lars C. Möller (UK Essen) und Prof. Dr. Kristina Lorenz (Leiterin ISAS-Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Pharmakologie), welche der zwei Schilddrüsenhormon-Rezeptoren TR α und TR β die Rate des Herzschlags steuern und potenziell zu Verdickungen des Herzmuskels führen. Das Interesse galt dabei vor allem dem Verständnis der zugrunde liegenden Prozesse. Denn einerseits können Schilddrüsenhormone über eine Rezeptorbindung direkt auf das Genom der Herzmuskelzellen einwirken, also die Genexpression verändern. Andererseits können sie auch nichtgenomisch, zum Beispiel in die Ionenkanäle der Zellmembran, eingreifen.

Die Forschenden untersuchten, wie sich eine Behandlung mit T3 bei genetisch veränderten Mäusen auswirkte, denen jeweils einer dieser beiden Rezeptoren (TR α oder TR β) fehlte. Eine Kontrollgruppe von Mäusen war genetisch unverändert und besaß beide Rezeptoren. Aus den unterschiedlichen Reaktionen der Tiere auf die T3-Therapie konnten die Wissenschaftler:innen ableiten, dass in Mäusen vor allem der Rezeptor TR α den Herzschlag reguliert, und zwar über eine Einwirkung auf das Genom. Indirekt, also nichtgenomisch, kann TR α auch eine Vergrößerung der Herzkammern bewirken. TR β spielt dabei zwar nur eine unterstützende Rolle, beeinflusst jedoch ebenfalls die Herzschlagrate. Ihre Ergebnisse haben die Forschenden im Jahr 2023 auf bioRxiv als Preprint (Vorabveröffentlichung einer wissenschaftlichen Arbeit, die noch nicht im Peer-Review-Prozess begutachtet wurde) publiziert. Ihre Ergebnisse wurden im Folgejahr auch im Fachjournal *Thyroid* veröffentlicht. ▶



Geist, D., Hönes, G. S., Grund, S. C., Pape, J., Siemes, D., Spangenberg, P., Tolstik, E., Dörr, S., Spielmann, N., Fuchs, H., Gailus-Durner, V., Hrabe de Angelis, M., Mittag, J., Engel, D. R., Führer, D., Lorenz, K., Moeller, L.C.

(2024) Canonical and noncanonical contribution of thyroid hormone receptor isoforms alpha and beta to cardiac hypertrophy and heart rate in male mice. *Thyroid*.

<https://doi.org/10.1089/thy.2023.0683>



**Dore, R., Watson, L., Hollidge, S., Krause, C.,
Sentis, S. C., Oelkrug, R., Geißler, C., Johann, K.,
Pedaran, M., Lyons, G., Lopez-Alcantara, N.,
Resch, J., Sayk, F., Iwen, K. A., Franke, A., Boysen,
T. J., Dalley, J. W., Lorenz, K., Moran, C., Rennie, K.
L., Arner, A., Kirchner, H., Chatterjee, K., Mittag, J.**

(2023). Resistance to thyroid hormone induced
tachycardia in RTH α syndrome.
Nature Communications, 14:3312.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-38960-1>

Arbeitsgruppe
Kardiovaskuläre Pharmakologie
Prof. Dr. Kristina Lorenz
T: +49 (0)231 1392-103
E: kristina.lorenz@isas.de

Seltener Gendefekt gibt Einblick in Steuerung der Herzfrequenz

Eine Untersuchungsreihe sorgte für Überraschung unter den Forschenden um Prof. Dr. Jens Mittag (Universität zu Lübeck). Ausgangspunkt dieser Studie waren drei Patient:innen, bei denen der TR α -Rezeptor zwar nicht komplett ausgefallen war, aber durch einen genetischen Defekt weniger als im gesunden Zustand auf Schilddrüsenhormone reagierte. Der Erbdefekt RTH α – der weltweit eins von 40.000 Neugeborenen betrifft² – führt dazu, dass manche Gewebe selbst bei normalen Blutwerten mit Schilddrüsenhormonen unterversorgt sind. Dies kann Wachstumsverzögerungen und andere Entwicklungsstörungen nach sich ziehen. Der Defekt lässt sich theoretisch ausgleichen, indem Erkrankte zusätzlich Schilddrüsenhormone (T3) einnehmen. Da der betroffene Rezeptor, TR α , den Herzschlag reguliert, besteht jedoch die Sorge, dass diese potenziell eine Tachykardie (Herzrasen) verursachen. Unerwarteterweise blieb dieser Effekt bei den drei Patient:innen aus. Das veranlasste die Forschenden zu weiterführenden Studien an Mäusen, die darauf hinweisen, dass RTH α nicht nur den Rezeptor selbst betrifft. Der Gendefekt bewirkt auch, dass bestimmte Gene im Herzgewebe weniger aktiv sind als bei Gesunden.

Besonders interessant: Offenbar betrifft dies nicht nur Gene, von denen bereits bekannt war, dass sie die Herzfrequenz steuern (speziell Gene, die beim Kalium- und Kalziumfluss im Herzgewebe mitspielen), sondern auch Gene, die damit bisher nicht in Verbindung gebracht wurden. Die Studie, veröffentlicht im Fachjournal *Nature Communications*, legt damit nahe, dass der Einfluss der Schilddrüsenhormone auf das Herz komplexer ist als bisher angenommen. Aber es bedeutet auch, dass RTH α -Patient:innen hormonell behandelt werden können, ohne eine Tachykardie zu riskieren.

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790576/>

Reaktion auf Schilddrüsenhormone: eine Frage des Alters?

Wie vielschichtig Schilddrüsenhormone aufs Herz einwirken, demonstrierte das Dortmunder Team um Lorenz gemeinsam mit weiteren Forschenden um Prof. Dr. Führer-Sakel (UK Essen) bei einer Veröffentlichung im Fachjournal *Frontiers in Endocrinology*. Bei ihrer Untersuchung ging es darum herauszufinden, welche Folge es haben könnte, wenn Patient:innen mit Herzbeschwerden Schilddrüsenhormone einnehmen.

Dafür gaben die Forschenden T4 in das Trinkwasser von zwölf Monate alten Mäusen, die an den ersten Stadien eines Herzversagens litten. Sie stellten fest, dass die Hormongabe bei den Tieren die Funktionalität des Herzens keineswegs beeinflusste. Das war überraschend, da eine zuvor vom Team veröffentlichte Studie³ mit acht Wochen alten Mäusen gezeigt hatte, dass geringe Dosen von T4 zu Verbesserungen im Herzen führten (hohe Dosen bewirkten dagegen eine weitere Verschlechterung). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die lokale Kontrolle von Schilddrüsenhormonen im Herzgewebe im Laufe des Lebens verändert. Sollte sich dies auch beim Menschen bestätigen, könnte es bedeuten, dass das Herz im höheren Alter – wenn das Risiko für Herzerkrankungen steigt – weniger direkt auf Schilddrüsenhormone reagiert.



(UE) ■

Kerp, H., Gassen, J., Grund, S. C., Hönes, G. S., Dörr, S., Mittag, J., Härting, N., Kaiser, F., Moeller, L. C., Lorenz, K.*, Führer, D.*

(2024) Cardiac recovery from pressure overload is not altered by thyroid hormone status in old mice. *Frontiers in Endocrinology*, 15:1339741.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1339741>

(* Korrespondierende Autorinnen)

³ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.683522/full>



MULTI-OMICS

Eine der Technologien, die im Forschungsprogramm Multi-Omics eine zentrale Rolle spielen, ist die Massenspektrometrie.

Ziel des Forschungsprogramms Multi-Omics ist die Entwicklung bioanalytischer und computer-gesteuerter Technologien für prognostische, diagnostische und prädiktive Biomarker. Die Wissenschaftler:innen erforschen Methoden, mit denen sich Marker in komplexen biologischen Matrices besser nachweisen lassen. Diese biologischen Marker sind für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebserkrankungen und Stoffwechselstörungen geplant.

Die meisten Krankheiten werden durch die Deregulierung von Stoffwechsel- und Signalwegen auf verschiedenen molekularen Ebenen verursacht – von Genen über Lipide bis hin zu Proteinen und Metaboliten. Die Regulierung von Stoffwechselwegen und deren Interaktion mit Umgebungsfaktoren erfordert den Einsatz verschiedener Analysemethoden zum Nachweis von Proteinen, Lipiden, Metaboliten und deren

Dynamik. Eine einzige analytische Technologie reicht weder für ein umfassendes Verständnis ausgewählter biologischer Modellsysteme noch für die Identifizierung von Biomarkern aus. Angesichts der großen Anzahl potenzieller Analyten in biologischen Systemen müssen alle Messungen mit äußerster Präzision ausgeführt werden. Aus diesem Grund ist ein Multi-Omics-Ansatz erforderlich – also eine Kombination

verschiedener Omics-Ansätze bzw. eine vollständige Charakterisierung aller Gene (Genomics), Metaboliten (Metabolomics) bzw. Proteine (Proteomics).

Multi-Omics-Strategien: unverzichtbar in der Präzisionsmedizin

Omics-Technologien (► S. 55) sind ein wichtiger Ansatzpunkt in der personalisierten Therapie (Präzisionsmedizin). Einerseits generieren sie multidimensionale Datensätze (in noch nie da gewesener Qualität), die Einblicke in Erkrankungsprozesse und mögliche Therapieansätze liefern. Andererseits können Multi-Omics-Datensätze für richtungsunabhängige Analysen genutzt werden, um neue Korrelationen (neue Hypothesen generierend) zwischen verschiedenen Molekülklassen aufzuzeigen. Diese großen und komplexen Datensätze müssen jedoch auch angemessen gehandhabt werden.

Ein Schwerpunkt: Omics-Ansätze für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zahlreiche Faktoren können sich auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen auswirken, darunter die genetische Veranlagung, das Darmmikrobiom, der Lebensstil sowie Umweltfaktoren. Darüber hinaus können die derzeitigen therapeutischen Ansätze bei Tumorerkrankungen und Entzündungen Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben. Das Multi-Omics-Programm des Instituts konzentriert sich daher insbesondere auf die Entwicklung von Multi-Omics-Technologien und Assays im Hinblick auf Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Kardiotoxizität und Kardioprotektion. Mit omics-integrativen Modellen und der Kombination von Lipidom-, Proteom- und Metabolomdaten sowie durch den Einsatz von Graphdatenbanken und künstlicher Intelligenz (KI) wollen die Forschenden am ISAS umfassende Einblicke

in die komplexen molekularen Aspekte von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gewinnen. Zu den analytischen Herausforderungen, denen sich die Wissenschaftler:innen stellen, gehören die molekulare Abdeckung, die analytische Empfindlichkeit, die Datenintegration und -interpretation sowie Fragen der Datenqualität, Reproduzierbarkeit und Standardisierung.

Außer der Entwicklung von Technologien, um molekulare Mechanismen zu beleuchten und Biomarker zu ermitteln, befasst sich das Programm mit der Identifizierung neuer therapeutischer Ziele. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die molekularen Mechanismen zu entschlüsseln, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugrunde liegen. Systembiologische Ansätze unter Verwendung von Multi-Omics-Daten spielen eine wichtige Rolle bei der Identifizierung von zellulären Veränderungen und Signalereignissen, die mit der Entstehung und dem Fortschreiten von Erkrankungen zusammenhängen.

Hochdurchsatz- / Hochauflösungstechnologien mit neuen bioinformatischen Strategien

Im Allgemeinen umfassen Multi-Omics-Technologien Analysemethoden, mit denen sich Biomoleküle aus Gewebeproben oder anderen biologischen Proben wie Blut auf globaler Ebene untersuchen lassen. Die Wissenschaftler:innen am ISAS widmen ihre Zeit der Entwicklung solcher Tools für die Integration von Multi-Omics-Datensätzen. Sie kombinieren verschiedene Analysemethoden wie Elektrospray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS), MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization) sowie Licht- und Fluoreszenzmikroskopie und entwickeln neue bioinformatische Strategien zur Datenanalyse.

Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

Arbeitsgruppe Miniaturisierung
PD Dr. Joachim Franzke
T: +49 (0)231 1392-174/199
E: joachim.franzke@isas.de

Arbeitsgruppe Proteomics
Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

**Arbeitsgruppe
Translationale Analytik**
PD Dr. Dirk Janasek
T: +49 (0)231 1392-202
E: dirk.janasek@isas.de

Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

**Nachwuchsgruppe
Mehrdimensionale
Omics-Datenanalyse**
Prof. Dr. Robert Heyer
T: +49 (0)231 1392-271
E: robert.heyer@isas.de

**Nachwuchsgruppe
Spatial Metabolomics**
Dr. Prasad Phapale
T: +49 (0)231 1392-4244
E: prasad.phapale@isas.de

(SR) ■

Thrombozyten-Proteom: Auf der Spur lebensbedrohlicher Ereignisse im Blutkreislauf

Bei den meisten Menschen befinden sich in jedem Milliliter Blut mehr als 200 Millionen Thrombozyten (Blutplättchen).¹ Diese kleinsten Zellen des Bluts können eine große Rolle bei den global häufigsten Todesursachen spielen: ischämischen Herzerkrankungen (koronare Herzkrankheit) sowie Schlaganfällen.² Thrombozyten können sich blitzschnell verketten, als Thrombus (Blutgerinnsel) ein Gefäß verstopfen und den Blutfluss stocken lassen. Auf diese Weise verursachen sie etwa Herzinfarkte und Schlaganfälle. Für die Thrombenbildung sind unter anderem Proteine an der Zelloberfläche der Thrombozyten verantwortlich. Diese steuern die Aktivierung der Thrombozyten – doch wie genau die Proteine diese regulieren, ist im Detail unklar. Daher entschlüsseln ISAS-Forschende subtile Veränderungen in der Proteinstruktur dieser Blutplättchen. Ihr Ziel: molekulare Marker für die Thrombozytenaktivierung zu identifizieren, damit Mediziner:innen künftig eine Thrombose bereits vor ihrer Entstehung erkennen und reagieren können.

Thrombozyten, von altgriechisch *θρόμβος* für „Klumpen“, sind die meiste Zeit ihrer Existenz flach und rund, wie eine Diskus-scheibe. Der Körper bildet sie im Knochenmark. Die wichtige Rolle von Thrombozyten bei der Blutgerinnung ist seit dem späten 19. Jahrhundert bekannt: Wird irgendwo im Körper ein Blutgefäß verletzt, erkennen ihre Rezeptoren dies und bringen so den Thrombozyten dazu, sich dort anzuheften. So entsteht ein Pfropfen oder Thrombus, der das Blutgefäß verschließt. Bildet sich ein solches Gerinnsel allerdings abseits eines „Lecks“, entsteht so eine Thrombose. Viele Menschen nehmen täglich Arzneimittel ein, die das verhindern sollen. Darunter Aspirin® (Acetylsalicylsäure), das bei Thrombozyten die Neigung reduziert, sich aneinanderzuheften. Das Medikament hemmt so die Blutgerinnung und dient unter anderem zur Prophylaxe von Herzinfarkten und Schlaganfällen.



Das Team von Prof. Dr. Albert Sickmann führt am ISAS Multi-Omics-Analysen durch.

Erschöpft und klebrig

Thrombozyten können ihre Form nicht nur drastisch und ad hoc wie bei der Blutgerinnung, sondern auch langsam und subtil verändern – und dadurch bei vielen anderen Prozessen im Körper mitspielen.

Prof. Dr. Tienush Rassaf ist Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Essen.

” Es gibt noch keine verlässlichen Biomarker, an denen sich die unterschiedlichen Prozesse unter Beteiligung der Thrombozyten als Frühwarnsystem festmachen lassen.

So beteiligen sich die Blutplättchen etwa an entzündlichen Vorgängen, bringen sich bei der Ausbreitung von Metastasen ein und reagieren etwa auf bakterielle oder virale Pathogene (Krankheitserreger), in dem sie Thromben bilden.

„Es gibt noch keine verlässlichen Biomarker, an denen sich die unterschiedlichen Prozesse unter Beteiligung der Thrombozyten als Frühwarnsystem festmachen lassen“, sagt Prof. Dr. Albert Sickmann, ISAS-Vorstandsvorsitzender und Experte für klinische Proteomforschung. Bisher haben sich Forschende weltweit damit beholfen, Unterpopulationen von Thrombozyten zu katalogisieren und mit Namen wie etwa procoagulant (gerinnungsfördernd), coated (beschichtet), exhausted (erschöpft) oder sticky (klebrig) zu versehen.

Um die für das jeweilige Verhalten der Thrombozyten verantwortlichen Proteine zu identifizieren, haben Wissenschaftler:innen am ISAS mittels massenspektrometrischer Analysen 5.500 Proteine identifiziert,



die – in veränderlichen Konstellationen – in Thrombozyten vorkommen (Thrombozyten-Proteom). Die Informationen zu jedem einzelnen dieser Proteine enthält eine von ihnen erstellte Datenbank. Gemeinsam mit Kooperationspartnern am Universitätsklinikum Essen wollen die ISAS-Forschenden nun in großflächigen Analysen herausfinden, wie sich die Thrombozyten-Proteinprofile bei Menschen mit unterschiedlichen Gesundheitszuständen und zunehmendem Alter unterscheiden. „Wir hoffen sehr, durch solche Ansätze die Mechanismen, die zu den Erkrankungen führen, besser verstehen zu lernen“, sagt Prof. Dr. Tienush Rassaf, Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Essen.

Weltweit frei zugängliche Datenbank

Das ISAS kann auf jahrelange Erfahrung bei der Analyse von Thrombozyten zurückgreifen. Derzeit untersuchen die Wissenschaftler:innen Thrombozyten einer Gruppe, die aus über tausend Herzkranken und gesunden Vergleichspersonen besteht. Es handelt sich dabei um die weltweit größte Studie zum Thrombozyten-Proteom. Eine ähnlich große Analyse des Bluts von ▶

1 <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000086897.15588.4B>

2 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Schlaganfall-Patient:innen soll folgen. „Bei den meisten Patient:innen können wir 4.000 bis 4.200 Proteine quantitativ erfassen, also mehr als 80 Prozent der gesamten Proteine eines Thrombozyten, also des Thrombozyten-Proteoms“, erläutert Sickmann. Der Biochemiker erwartet, dass die Vergleiche zwischen diesen Protein-Profilen Aufschluss über Details zur Aktivierung von Thrombozyten bringen werden. „Wir sind außerdem gespannt, ob wir Hinweise finden werden, warum es bei einem Menschen zum Schlaganfall und bei einer anderen zum Herzinfarkt kommt“, sagt Sickmann. Ihre Datenbank zum Thrombozyten-Proteom möchten die ISAS-Forschenden nach Abschluss der Analysen öffnen, damit möglichst viele Wissenschaftler:innen weltweit für medizinische Fragestellungen darauf zugreifen können.

Eine Handvoll Proteine unter Tausenden finden

Bei ihren Multi-Omics-Analysen (► S. 55) kommen die Wissenschaftler:innen am ISAS mit winzigen Probenmengen aus. Genauer gesagt reichen zehn Milliliter Blut, um komplexe molekulare Mechanismen aufzuklären und Muster biomolekularer Veränderungen zu identifizieren, die mit der Aktivierung oder Hemmung von Blutplättchen verbunden sind. 2023 fasste das Team aus Forschenden um Sickmann in einem Übersichtsartikel im Journal *Current Opinion in Chemical Biology* die für die Analyse von Thrombozyten infrage kommenden Methoden zusammen. Außer der Proteomics sind dies Transcriptomics, Phosphoproteomics, N-Terminomics, Glycoproteomics sowie Lipidomics (► S. 55). Sie

kommen zu dem Schluss, dass die weitere Integration von Multi-Omics-Technologien neue Perspektiven für die Aufklärung von molekularen und biochemischen Prozessen unter anderem bei der Thrombozytenaktivierung eröffnen wird.

Belastbare Parameter für die klinische Diagnostik

Das Erstellen der molekularen Profile für die Datenbank zum Thrombozyten-Proteom ist aufwändig. „Vermutlich müssen sich von den Tausenden von Proteinen in einem Thrombozyten nur eine Handvoll verändern, um die Gesundheit eines Menschen zu beeinflussen. Und weil die Unterschiede bei den Proteinen potenziell so klein sind, müssen wir das Blut von sehr vielen Erkrankten und Gesunden vergleichen, um sie zu finden“, erklärt Sickmann.

Mittelfristig hoffen die Wissenschaftler:innen, für die klinische Diagnostik belastbare Parameter für Krankheiten wie Herzinfarkte oder Schlaganfälle mithilfe der Proteinprofile zu identifizieren. Die Erkenntnisse aus den Analysen könnten womöglich auch Patient:innen helfen, deren Blutgerinnung durch eine genetische Erkrankung vermindert ist. Dies ist beispielsweise der Fall bei der Glanzmann-Thrombasthenie, an der weltweit ein Mensch von einer Million erkrankt.³ Den Betroffenen fehlt in den Thrombozyten ein Rezeptor, wodurch diese sich weniger gut zusammenlagern. Bleibt die Erkrankung undiagnostiziert, kann dies lebensbedrohlich sein, weil die Betroffenen etwa bei kleinen Operationen leicht gefährlich viel Blut verlieren können.

(UE) ■



Arbeitsgruppe Biofluoreszenz
Prof. Dr. Matthias Gunzer
T: +49 (0)231 1392-100
E: matthias.gunzer@isas.de

Arbeitsgruppe Proteomics
Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6742499/#>



**Dr. Fiorella Solari ist Wissenschaftliche
Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe Proteomics**

Multi-Omics: Von Proteomics über N-Terminomics bis zu Transcriptomics

” Omics-Technologien sind molekularbiologische Methoden wie Genomics, Lipidomics, Metabolomics oder Proteomics, mit denen wir Forschenden Biomoleküle aus beispielsweise Gewebeproben oder Blut auf globaler Ebene untersuchen. Da sie mehrere molekulare Ebenen umfassen, können Multi-Omics-Technologien im Ergebnis ein ganzheitliches Bild einer Probe abbilden. Omics-Technologien sind ein wichtiger Ansatzpunkt in der personalisierten Medizin, da sie große Datenmengen produzieren, die Aufschluss über Krankheitsvorgänge und mögliche Therapieansätze geben.

Proteomics beinhaltet die Analyse des Proteoms, der Gesamtheit aller Proteine in einem Organismus; Phosphoproteomics konzentrieren sich auf das Zufügen und Entfernen von Phosphaten als molekulare Schalter an Proteinen; N-Terminomics sind ein Bestandteil der Proteomics und untersuchen den Abbau von Proteinen; Glycoproteomics haben den Fokus auf Proteine, die Kohlenhydrate als Folge von sogenannten posttranslationalen Modifikationen enthalten; Transcriptomics umfasst die Untersuchung der relativen Häufigkeit von RNA-Transkripten; Lipidomics bezieht sich auf die breit angelegte Analyse des gesamten Lipidbestands.

Wechselspiel von Proteinen legt jungen Patienten lahm

Als Ärzte und Naturwissenschaftler am Universitätsklinikum Essen einen Sechsjährigen mit der neuromuskulären Erkrankung NEDHFBA untersuchten, konnten sie nicht ahnen, welche Ergebnisse eine einzelne Patientenprobe liefern würde. Forschenden des ISAS und der Abteilung für Neuropädiatrie am Universitätsklinikum Essen (UK Essen) fanden erstmals heraus, wie Proteine die Entstehung der seltenen Erkrankung beeinflussen. Ihre umfassende Analyse könnte auch Aufschluss über weitere neuromuskuläre Erkrankungen geben.

Der sechsjährige Junge konnte lächeln, aber nicht sprechen. Seine Muskeln waren so schwach ausgebildet, dass er nur mit Hilfe aufrecht zu sitzen vermochte. Laufen war für ihn unmöglich. Driftete er in den Schlaf, blieben seine Augen halboffen. Die Essener Kinderneurolog:innen vermuteten eine neurologische Entwicklungsstörung. Eine Erbgut-Analyse ergab, dass der Junge zwei Mutationen in einem Gen namens *PPP1R21* hatte. Das Protein, welches durch dieses Gen gebildet wird, beeinflusst viele wichtige Prozesse in den Zellen, darunter das Wechselspiel vieler verschiedener Proteine. Beide Eltern des Patienten waren gesund. Doch ohne es zu ahnen, trugen sowohl der Vater als auch die Mutter neben einer „normalen“ Version von *PPP1R21* je eine veränderte Variante in ihrem Erbgut. Zufällig hatten beide jeweils Letztere an ihren Sohn weitergegeben. Nun im Doppelpack vorhanden, entfaltete diese sogenannte homozygote Mutation im Jungen ihre schädigende Wirkung.

Mediziner:innen fassen die Beeinträchtigungen, die die *PPP1R21*-Variante verursacht, mit der Abkürzung NEDHFBA zusammen. Diese steht für Englisch „neurodevelopmental disorder with hypotonia,



PD Dr. Andreas Roos ist Adjunct Professor an der University of Ottawa und Leiter der präklinischen Forschung der Abteilung für Neuropädiatrie der Universitätsmedizin Essen.

facial dysmorphism, and brain abnormalities“, also neurologische Entwicklungsstörung mit schwachem Muskeltonus, Abweichungen in der normalen Gesichtsanatomie und Gehirnanomalien. Beim jungen Patienten fielen die Störungen noch mild aus. So waren bei ihm etwa keine typischen Gehirnanomalitäten von NEDHFBA zu finden. Viele Patient:innen, die an dieser Erkrankung leiden, haben weniger weiße Substanz im Gehirn, ein unterentwickeltes Kleinhirn und größere Ventrikel (Hohlräume).

Dr. Andreas Hentschel ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter der ISAS-Forschungsgruppe Proteomics.



Kombination: biochemische, mikroskopische und zellbiologische Analysen

„Bis dato wussten wir nur wenig über den Pathomechanismus von NEDHFBA, also die Genese der Erkrankung“, sagt PD Dr. Andreas Roos von der Abteilung für Neuropädiatrie am UK Essen und der Abteilung für Neurologie des Childrens Hospital of Eastern Ontario (Ottawa, Kanada). Roos ist Adjunct Professor an der University of Ottawa. Bereits 2021 hatten er sowie ISAS-Forschende in Kooperation mit Wissenschaftler:innen des UK Essen belegt, dass sich neuromuskuläre Erkrankungen gut über einen einfach zugänglichen Zelltyp studieren lassen, nämlich über Fibroblasten aus der Haut. Um nun herauszufinden, welche molekularen Abläufe bei NEDHFBA relevant sind, untersuchten die Forschenden am ISAS die Gewebeprobe des Jungen.

Das Team nutzte eine Methode der DNA-Sequenzierung, bei der speziell die proteinkodierenden Regionen des Genoms, also die Exone aller Gene, sequenziert werden, und untersuchte sie auf Mutationen. Die Forschenden legten darüber hinaus Zellkulturen der Fibroblasten an, um nachzuvollziehen, welche Vorgänge in den Zellen anders als gewohnt ablaufen. Mithilfe hochsensitiver Massenspektrometer konnte das

Team um Dr. Andreas Hentschel zudem das Proteom, also die Gesamtheit der Proteine in den Zellen des Jungen, qualitativ wie auch quantitativ analysieren. „Jeder Analyt in einer Probe hat eine bestimmte Masse, die man eindeutig zuordnen kann. Darüber lässt sich das jeweilige Protein mittels Massenspektrometrie identifizieren“, resümiert Hentschel das Prinzip der umfassenden Proteomics-Analyse.

Die verschiedenen biochemischen, mikroskopischen und zellbiologischen Untersuchungen ergaben, dass aufgrund von Mutationen im PPP1R21-Gen bestimmte Proteine in den Zellen des Patienten zwar weiterhin gebildet werden, aber in abweichenden Konzentrationen vorhanden oder instabil sind. Insgesamt trifft dies auf rund 18 Prozent der Proteine zu, die mittels der Massenspektrometrie untersucht wurden, berichteten die Forschenden gemeinsam im Journal *Molecular Neurobiology*.

Dysregulation verschiedener Proteine

Aufschlussreich war auch, welche Proteine betroffen sind. Einerseits scheint in den Zellen des jungen Patienten etwa das Proteasom überaktiviert. Es handelt sich dabei um einen zellulären Apparat, der unerwünschte oder überalterte Proteine entsorgt. Dies führe laut Roos wahrscheinlich zu einem übermäßigen Abbau. Gleichzeitig, und vermutlich damit verbunden, ist das Zytoskelett der Zellen gestört, also die aus Proteinfasern aufgebaute Architektur. Das wirkt sich wiederum auf Anordnung bestimmter Strukturen aus, auch Zellpolarität genannt. „Gerade bei Nervenzellen, also Neuronen, ist die Polarität unheimlich wichtig. So wissen die Zellen, in welche Richtung sie auswachsen müssen“, sagt Roos.

Weltweit sind nur rund ein Dutzend Fälle von NEDHFBA bekannt. Doch die Krankheit ▶

fällt in das breite Spektrum der neuromuskulären Erkrankungen, von denen – je nach Schätzung – zwischen sieben und 80 pro 100.000 Kinder betroffen sind.¹ Das sind in Deutschland bis zu ein paar hundert Neugeborene pro Jahr. „Grundsätzlich versuchen wir als Forschende, bei solchen Erkrankungen zu sehen, ob Gemeinsamkeiten bzw. wiederkehrende Muster auftreten“, erklärt Hentschel. Er ergänzt: „Vielleicht läuft bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen etwa die Stabilität und bzw. oder Aktivität von Proteinen und damit verbunden von bestimmten Stoffwechselwegen immer wieder falsch. In so einem Fall kann man sich fragen: Was ist nötig, damit diese Proteinfunktionen wieder fehlerlos stattfinden?“

Der Erkrankung einen „therapeutischen“ Korb geben

Für die kleinen Patient:innen und ihre Familien sind weitere Studien entscheidend. Meist sei die Zahl der Betroffenen bei jeder individuellen Erkrankung zu klein, als dass die Pharmaindustrie Geld investieren würde, um speziell dafür eine Therapie zu entwickeln. „Wenn wir den Pathomechanismus verstehen und sich herausstellt, dass ähnliche Prozesse bei mehreren Erkrankungen eine Rolle spielen, kann das den Markt für neue Arzneimittel potenziell groß genug machen“, sagt Roos. In der Industrie ist dieser Ansatz als „Basket Trial“ bekannt, weil unterschiedliche Erkrankungen in den gleichen Korb (Basket) einer einheitlichen therapeutischen Strategie gelegt werden.

Im günstigsten Fall braucht es kein neues Medikament, wenn es bereits zugelassene Arzneimittel für andere Erkrankungen gibt, die auch bei NEDHFBA hilfreich sein könnten. Dafür bedarf es jedoch weiterer Forschung.

„Wegweisend für das Verständnis neuromuskulärer Erkrankungen“

Die Erkenntnisse aus der Fibroblasten-Analyse des sechsjährigen NEDHFBA-Patienten sorgten entsprechend für Aufmerksamkeit. „Die Erkenntnisse haben eine unheimliche Strahlkraft“, sagt Roos, der als einer der korrespondierenden Autor:innen seit der Veröffentlichung des Papers mehrere Anfragen von Mediziner:innen aus der ganzen Welt bekam. Die von Hentschel und Kolleg:innen angewandte Methode erlaubt es auch einzuschätzen, ob Kinder von Träger:innen diagnostizierter andersartiger Mutationen im PPP1R21-Gen ebenfalls potenziell anfällig für neurologische Störungen sind.

„Wir haben einen Grundstein gelegt und auf zellulärer Ebene gezeigt, dass sich anhand der Fibroblasten die krankmachende Wirkung von Gen-Mutationen bei neuromuskulären Erkrankungen wie NEDHFBA erschließen lässt“, sagt Roos. „Das ist nicht nur wegweisend für das Verständnis dieser Erkrankungen, sondern könnte es auch erlauben, Paaren mit bekannten Mutationen im PPP1R21-Gen und einem Kinderwunsch eine spezifische genetische Beratung anzubieten.“

(UE) ■



Hentschel, A., Meyer, N., Kohlschmidt, N., Groß, C., Sickmann, A., Schara-Schmidt, U., Förster, F., Töpf, A., Christiansen, J., Horvath, R., Vorgerd, M., Thompson, R., Polavarapu, K., Lochmüller, H., Preusse, C., Hannappel, L., Schänzer, A., Grüneboom, A., Gangfuß, A., Roos, A.

(2023). A Homozygous PPP1R21 Splice Variant Associated with Severe Developmental Delay, Absence of Speech, and Muscle Weakness Leads to Activated Proteasome Function. *Molecular Neurobiology*, 60:2602–2618.

<https://doi.org/10.1007/s12035-023-03219-9>

Arbeitsgruppe Proteomics
Prof. Dr. Albert Sickmann
T: +49 (0)231 1392-100
E: albert.sickmann@isas.de

¹ https://www.mdpi.com/journal/children/special_issues/Neuromuscular_Disorders_Children_Adolescents

Leibniz-Wettbewerb fördert kollaboratives Projekt zur Stoffwechselforschung

Wie Zellen auf eine veränderte Nährstoffzufuhr reagieren, ist von grundlegender Bedeutung für die Gesundheit des gesamten Körpers. Störungen der Nährstoffverarbeitung stehen im Zusammenhang mit Erkrankungen wie Adipositas und Typ-2-Diabetes. Doch was genau unterschiedliche Nährstoffmengen bewirken und warum die Reaktionen darauf in verschiedenen Körperbereichen unterschiedlich ausfallen, ist bisher schlecht verstanden. Forschende des Leibniz-Forschungsinstituts für Molekulare Pharmakologie (FMP), des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke (DIfE) und des ISAS wollen diesen Fragen auf den Grund gehen. Mit dem Projekt »PIPMet – Phosphoinositides in Metabolic Disease« konnte sich das Konsortium im Leibniz-Wettbewerb 2024 für eine Förderung qualifizieren.

Die Funktionen von Zellen und Geweben hängen davon ab, dass diese Nährstoffe wie Glukose, Aminosäuren oder Fettsäuren aufnehmen und verarbeiten. Die Kontrolle dieser Prozesse geschieht durch komplexe Netzwerke, die verschiedene Signalwege und Zellbestandteile umfassen. Vorangegangene Arbeiten aus dem FMP zeigen, dass bestimmte Membranlipide, die Phosphatidylinositol-Phosphate (PIPs), auch Phosphoinositide genannt, hierbei eine zentrale Rolle spielen. Bei PIPMet wollen die Forschenden die PIPs und ihre abbauenden Enzyme bei der Nährstoff-Signalübertragung molekular und funktionell untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zukünftig die Grundlage für die Entwicklung von Ansätzen zur Prävention und Therapie von Fettleibigkeit und damit zusammenhängenden Stoffwechselerkrankungen bilden.

Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Analyse von PIPs

PIPMet zeichnet sich durch ein kollaboratives und interdisziplinäres Team aus Fach-

bereichen wie der analytischen Chemie, Zell- und Molekularbiologie sowie Diabetologie aus. Die Wissenschaftler:innen wollen Methoden aus der Genetik, Pharmakologie, Proteomics, Lipidomics, Metabolomics und Zellbiologie sowie In-vivo-Experimente kombinieren. Am ISAS wird Prof. Dr. Sven Heiles mit seiner Arbeitsgruppe Lipidomics zunächst massenspektrometrische Methoden entwickeln, um die Häufigkeit und Identität von PIPs in Zellen, Geweben und gereinigten Organellen zu analysieren. Bisher hat die fehlende Analytik ein besseres Verständnis der PIP-Signalwege sehr schwierig gestaltet. Auf dieser Basis möchte das Konsortium die physiologische Rolle von Veränderungen im zellulären PIP-Gehalt aufgrund von Veränderungen in der Nährstoffversorgung in ausgewählten Zellsystemen erforschen. Anschließend wird das Team diese Erkenntnisse nutzen um den PIP-Stoffwechsel in vivo (im Maus-Modell) bei normaler und erhöhter Nährstoffzufuhr zu untersuchen.

Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

Die Leibniz-Gemeinschaft fördert dieses Projekt im Rahmen des Leibniz-Wettbewerbs 2024.



(CP) ■

Machine Learning für Frühwarnsysteme in der Klinik?

Künstliche Intelligenz (KI) hat sich in den vergangenen Jahren zu einem unverzichtbaren Werkzeug der Gesundheitsforschung entwickelt. Um große Datensätze zu analysieren, setzen Forschende dabei vermehrt auf Machine Learning (ML). Dieser Teilbereich der KI ermöglicht Computern, aus Daten zu lernen und Muster in ihnen zu erkennen. So können Forschende komplexe Zusammenhänge, etwa zwischen Krankheitsverläufen und Symptomen, besser verstehen. Klinische Daten sind jedoch häufig vielschichtig. Veränderliche und untereinander verknüpfte Datenpunkte, wie die Werte aus aufeinanderfolgenden Bluttests, bringen Standard-ML-Algorithmen schnell an ihre Grenzen. Forscher des ISAS, der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, der Universität Bielefeld und des Deutschen Zentrums für Hochschul- und Wissenschaftsforschung in Hannover setzen deswegen gemeinsam mit Kooperationspartnern aus den Universitätsklinik Leipzig und Greifswald auf eine alternative ML-Methode. Am Beispiel eines Modells zur Vorhersage einer Sepsis (Blutvergiftung) konnte das Team zeigen: Nicht nur die Daten selbst, sondern auch die Verbindungen zwischen den Datenpunkten liefern wichtige Informationen für eine frühzeitige Diagnose.

In der klinischen Praxis herrscht oft ein Wettlauf gegen die Zeit. Um Erkrankungen entsprechend behandeln zu können, ist es deswegen essenziell, sie früh zu diagnostizieren. So zum Beispiel bei einer Sepsis (► S. 61). Die lebensgefährliche Infektion schreitet oft so schnell voran, dass sich mit jeder Stunde, in der nicht behandelt wird, das Sterberisiko der Patient:innen um rund acht Prozent erhöht.¹ Im Anfangsstadium ist eine sich anbahnende Sepsis oft jedoch nur schwer erkennbar. Besteht ein Verdacht, können Ärzt:innen zwar zunächst mit einem Breitbandantibiotikum behandeln. Doch die spezifische Diagnose mittels Bakterienkultur oder Fiebertildbestimmung kostet Zeit. Steht final fest, wie und gegen welches Bakterium behandelt werden muss, kämpfen Mediziner:innen häufig gegen eine schon fortgeschrittene und schwer zu behandelnde Entzündung.

Machine Learning soll frühe Diagnose ermöglichen

Machine Learning (► S. 62) könnte Ärzt:innen in Zukunft helfen, zeitkritischen Erkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren: „Mit KI lässt sich aus dem Blutbild vorhersagen, welche Patient:innen Gefahr laufen könnten, beispielsweise eine Sepsis zu entwickeln“, sagt Prof. Dr. Robert Heyer, Leiter der Nachwuchsgruppe Mehrdimen-



Prof. Dr. Robert Heyer leitet am ISAS die Nachwuchsgruppe Mehrdimensionale Omics-Datenanalyse.

Nachwuchsgruppe
Mehrdimensionale
Omics-Datenanalyse
Prof. Dr. Robert Heyer
T: +49 (0)231 1392-271
E: robert.heyer@isas.de

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8210984/>

sionale Omics-Datenanalyse am ISAS. Entsprechende Modelle gebe es bereits. „Doch sie geraten an ihre Grenzen, wenn es darum geht, komplexe Zeitreihen zu berücksichtigen“, ergänzt der Forscher. Zeitreihen bestehen aus Abfolgen von Datenpunkten, die in regelmäßigen Zeitintervallen gesammelt werden. In der Klinik könnten sie beispielsweise Informationen über die Veränderung von Vitalparametern wie Blutwerten, Herzfrequenz oder Blutzuckerspiegel von Patient:innen enthalten.

Das interdisziplinäre Forscher:innen-Team untersuchte die Performance einer speziellen Art von Algorithmen, genannt Graph Neural Networks (GNNs). Sie eignen sich besonders, um Daten zu analysieren, die als Graphen organisiert sind – wie etwa Zeitreihen. In einem Graph sind die Datenpunkte (Knoten) über sogenannte Kanten miteinander verbunden. Sie repräsentieren die Beziehungen der Knoten untereinander. So entstehen komplexe Netzwerkstrukturen, in denen die Knoten über ihre eigenen Informationen hinaus Informationen über ihre benachbarten Knoten berücksichtigen. Indem sie den Verknüpfungen im Datennetz folgen, entschlüsseln die GNNs, wie sich unterschiedliche Faktoren gegenseitig beeinflussen, und sie decken Zusammenhänge auf. „Unser Ziel war es herauszufinden, inwiefern sich GNNs für die Analyse komplexer klinischer Daten eignen und ob die Integration von Zeitreihen die Vorhersagegenauigkeit der Modelle verbessert“, berichtet Daniel Walke, Doktorand an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und Erstautor des gemeinsamen Preprints (Vorabveröffentlichung einer wissenschaftlichen Arbeit, die noch nicht im Peer-Review-Prozess begutachtet wurde).

Zeitreihen verbessern die Vorhersagekraft

Als Grundlage diente den Forschenden ein Datensatz mit Informationen von über 528.000 Personen, die zwischen den Jahren 2014 und 2021 in den Pflegestationen (mit Ausnahme der Intensivpflegestation) der Universitätsklinik Leipzig und Greifswald behandelt wurden. Im Laufe ihres Aufenthalts erlitten einige von ihnen eine Sepsis, andere nicht. Mithilfe der umfassenden Daten aus Leipzig trainierten die Forschenden zunächst ihre GNNs, rückblickend die Wahrscheinlichkeit einer Sepsis vorherzusagen. Die Anwendung der GNNs auf den Datensatz aus Leipzig sowie einen weiteren aus Greifswald zeigte ähnliche Leistungen im Vergleich zu herkömmlichen ML-Algorithmen und anderen Arten von Neuronalen Netzen. Deutlich bessere Ergebnisse erzielte die Anwendung von Zeitreihendaten mit GNNs, welche die Messungen desselben Patienten ▶



Daniel Walke ist Doktorand in der Arbeitsgruppe Datenbanken und Software Engineering an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.



SEPSIS

Sepsis, auch bekannt als Blutvergiftung, ist eine tödliche Erkrankung, die jährlich mehr Menschenleben kostet als Brust-, Prostata- und Darmkrebs zusammen.²

Die Erkrankung beginnt, wenn das Immunsystem es nicht schafft, einen lokalen Infekt einzugrenzen, und sich Boten- und Giftstoffe über den Blutkreislauf verbreiten.

Der Körper reagiert, indem er Leukozyten (weiße Blutkörperchen) ausschickt, um die Pathogene (Erreger) zu bekämpfen. Das kann dazu führen, dass sich die Blutgefäße weiten. Weil damit der Blutdruck fällt, werden lebenswichtige Organe wie Lunge, Nieren oder Herz nicht mehr ausreichend versorgt und können in schweren Fällen versagen. Die Patient:innen geraten in einen septischen Schock.

Es droht akute Lebensgefahr.

² <https://www.england.nhs.uk/blog/beating-sepsis-with-early-detection-and-prompt-treatment/>



MACHINE LEARNING

Machine Learning (ML) ist eine Disziplin der Künstlichen Intelligenz. Computer werden mithilfe des ML so trainiert, dass sie Daten und frühere Erfahrungen selbstständig verarbeiten und sich entsprechend anpassen. Ein Beispiel für ML sind Künstliche Neuronale Netze (KNNs), die dem menschlichen Gehirn nachempfunden sind. Sie bestehen aus künstlichen Neuronen, die in Schichten angeordnet und miteinander verbunden sind. Diese Neuronen verarbeiten Eingaben, führen Berechnungen durch und geben Ausgaben aus. Durch das Trainieren des Netzwerks mit Beispieldaten kann es Muster und Zusammenhänge erkennen, um Aufgaben wie Vorhersage oder Mustererkennung zu lösen. Graph Neural Networks (GNNs) sind eine besondere Form der KNNs. Sie können zusätzlich Informationen von verknüpften Messungen berücksichtigen, was oft als „message-passing“ bezeichnet wird. Für ihre Vorhersagen und Klassifizierungen nutzen GNNs die Struktur und Beziehungen (Kanten) innerhalb eines Graphen, um zu verstehen, wie die Datenpunkte (Knoten) untereinander agieren und sich gegenseitig beeinflussen.



Walke, D., Steinbach, D., Gibb, S., Kaiser, T., Saake, G., Ahrens, P., Broneske, D., Heyer, R.

(2023) Edges are all you need: Potential of Medical Time Series Analysis with Graph Neural Networks. Preprint available at Research Square:

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3573549/v1>

integrieren. Statt wie zuvor ähnliche Messungen verschiedener Patient:innen untereinander zu verknüpfen, stellen die Knoten jeweils vollständige Blutbilder von nur jeweils einer Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten dar. Um die Zuverlässigkeit der Vorhersagen zu messen, nutzen Forschende die sogenannte AUROC-Kurve (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve). Je näher der Wert an 1 liegt, desto besser ist die Leistung des Modells. Heyer und sein Team konnten die AUROC-Werte durch Integration der Zeitreihen von weniger als 0.88 auf bis zu über 0.95 verbessern. „Dass die Zeitreihen die Zuverlässigkeit der Vorhersage so stark beeinflussen, unterstreicht, wie wichtig regelmäßig erhobene Daten von Patient:innen als Basisinformationen für Vorhersagemodelle in der Gesundheitsforschung sind“, resümiert Heyer.

Keine Blackbox: Medizin braucht Transparenz

Derzeit ist noch weitgehend ungetestet, wie gut sich GNNs wirklich in den medizinischen Alltag integrieren lassen. Eine weitere Herausforderung: „GNNs und andere komplexe ML-Algorithmen, zum Beispiel XGBoost, gelten häufig als Blackboxes, bei denen nicht nachvollziehbar ist, was im Modell passiert. Dies schränkt ihre Interpretierbarkeit und Transparenz ein, die für medizinische Anwendungen jedoch unerlässlich sind“, schreiben Heyer und seine Mitforschenden in ihrem Paper. Die Autor:innen legten deshalb Wert darauf zu verstehen, worauf die Algorithmen ihre Vorhersagen basierten. „Wir haben es deswegen nicht bei der Blackbox belassen, sondern versucht herauszufinden, was die Algorithmen von den Patient:innen-Daten gelernt haben. Wir wollten wissen, welche Faktoren hinter ihren Vorhersagen stehen“, berichtet Heyer. Ihre Analyse zeigt in puncto Sepsis: Neben der veränderlichen Zahl der weißen Blutkörperchen spielen vor allem Wechselwirkungen mit anderen Blutzelltypen eine entscheidende Rolle.

Fortschrittliche ML-Tools können potenziell unzählige Menschenleben retten – nicht nur im Fall einer Sepsis, sondern auch bei anderen Erkrankungen. So könnten GNN-Analysen von Blutbilddaten in Zukunft etwa dabei helfen, die Diagnose von Thrombosen oder Leukämie zu verbessern.

(CP/UE) ■

WISSENSCHAFT- LICHER NACHWUCHS

Praktikant:in bis Postdoc – Förderung von Nachwuchswissenschaftler:innen

Um junge Forschende zu fördern, hat das ISAS Programme etabliert, die alle Stufen der wissenschaftlichen Laufbahn umfassen: Die Angebote richten sich an Bachelor- und Masterstudierende inkl. Praktikant:innen und ermöglichen ihnen Aufenthalte in den Forschungsgruppen sowie beispielsweise im Team Kommunikation, beinhalten ein Strukturiertes Graduiertenprogramm für Promovenden sowie Weiterbildungsmöglichkeiten für Postdocs.

Das Curriculum der Strukturierten Doktorand:innenausbildung am ISAS umfasst in den ersten drei Jahren der Promotionsphase zehn Workshops, eine Informationsveranstaltung zur Karriereplanung, eine interne »Lab-Rotation« und optional einen promotionsbezogenen Aufenthalt bei einer Forschungseinrichtung im Ausland (► S. 68). In der Endphase stehen der Abschluss der Arbeiten und die Promotionsschrift im Fokus. Die Dauer einer Promotion am ISAS hängt vom Fachbereich ab und beträgt im Mittel dreieinhalb bis viereinhalb Jahre.

Wissenschaftskommunikation für Promovenden und Postdocs

Um ihr Wissen und ihre Forschung bestmöglich in die Gesellschaft hineinbringen zu können, veranstaltet das ISAS regelmäßig Trainings zur Wissenschaftskommunikation (► S. 64) für Doktorand:innen und Postdocs. So zielt beispielsweise der »Postdoc Pitch Day« darauf ab, als Instrument der Karriereentwicklung ein lockeres und vertrauliches Forum zu bieten, um erste Forschungsideen vorzustellen und ein Feedback von erfahrenen Forschenden zu erhalten. Die Veranstaltung soll die Teilnehmenden zum einen motivieren, ihre Kompetenzen zu erweitern, um Forschungsthemen allgemeinverständlich zu vermitteln. Und zum anderen dient der »Postdoc Pitch Day« dazu, eigene Forschungsideen perspektivisch so weiterzuentwickeln, dass diese idealerweise in Unterstützungsmaßnahmen, Drittmittelanträgen oder weiteren Aktivitäten der Karriereentwicklung (etwa interdisziplinäre Kooperationen mit internen bzw. externen Partnern oder Patentanmeldung) münden. ►

Enger Austausch mit kooperierenden Universitäten

Die Karrierechancen exzellenter Nachwuchswissenschaftler:innen fördert das ISAS, indem es ihnen mittels Nachwuchsgruppen die Leitung von Forschungsprojekten ermöglicht. Die möglichst frühe Verantwortung als Führungskraft soll insbesondere die Nachwuchskräfte unterstützen, die eine weitere berufliche Laufbahn in der Wissenschaft anstreben.

Bei der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses steht das Institut im Austausch mit den Hochschulen, mit denen es in Forschung und Lehre kooperiert: Mit der Technischen Universität Dortmund, der Ruhr-Universität Bochum, der Universität Duisburg-Essen und der Universität Bielefeld arbeitet das ISAS eng zusammen.

(SR) ■

Science Slam: humorvolle Wissenschaftskommunikation macht allen Spaß

Der Psychologe Leon Windscheid verkauft für sein Bühnenprogramm „Gute Gefühle“ 100.000 Tickets, die von Mediziner Eckart von Hirschhausen moderierten Wissenschaftssendungen laufen seit Jahren zur Primetime im Fernsehen und die Videos der Chemikerin Mai Thi Nguyen-Kim waren zeitweise die bestgeklicktesten auf Youtube. Alle beweisen: Dass Wissenschaft kompliziert und deswegen trocken sein muss, stimmt nicht. Gut gemacht ist Wissenschaftskommunikation Unterhaltung pur. Das wollten auch vier Mitarbeitende des ISAS zeigen und trauten sich zum instituts-eigenen Science Slam im Dezember 2023 auf die Bühne.

„Science Slam bedeutet Wissenschaftskommunikation!“ – mit diesen Worten eröffnete Cheyenne Peters die Veranstaltung am ISAS Campus. Schon im Oktober 2023 hatte die Wissenschaftsredakteurin den Kick-off für den Science Slam angesetzt und kurz darauf mit den Trainings für die Forschenden begonnen. „Wie kommuniziere ich Wissenschaft? Wie entwickle ich eine Geschichte? Ich möchte gerade den Nachwuchswissenschaftler:innen Wege aufzeigen, mit denen sie ihre Forschung unkonventionell, locker und für Laien verständlich präsentieren können“, sagt Peters.

Gute Wissenschaft gelingt durch Teamwork

Die Teilnehmenden stellten sich mit kreativen Beiträgen zu ihrer Forschung oder selbst gewählten Themen dem Publikum. Dafür hatte jede:r zehn Minuten Zeit. Darleen

Hüser wagte sich als Erste auf die Bühne. Im Kerzenschein und mit dickem Buch erinnerte die Doktoran-

” Ich möchte Nachwuchswissenschaftler:innen Wege aufzeigen, mit denen sie ihre Forschung verständlich präsentieren können.



Cheyenne Peters ist Wissenschaftsredakteurin im Team Kommunikation und hat die individuellen Trainings für den Science Slam durchgeführt.



Den stolzen Moment nach ihren Slams teilten die vier Teilnehmenden für ein Foto mit Luisa Becher, Autorin dieses Beitrags und Praktikantin.

Luisa Becher (30), Mikrobiologin, hat nach ihrem Masterstudium gemerkt, dass sie lieber über verschiedene Forschungsgebiete berichten will. An der TU Dortmund studiert sie inzwischen Wissenschaftsjournalismus. Beim Radio Bonn/Rhein Sieg und dem WDR hat sie erste journalistische Gehversuche unternommen. Als Praktikantin im Team Kommunikation machte sie sich ab Dezember 2023 drei Monate lang ein Bild von der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit am ISAS.

Ein weihnachtliche Geschichtenerzählerin: Eines Nachts erwachen im Labor alle Mikroskope und Hilfsmittel, wie eine Pipette, zum Leben. Hüser forscht zu molekularen und zellulären Vorgängen, die durch Entzündungen ausgelöst werden. Zur Klärung ihrer immunologischen Fragestellungen nutzt die Biologin verschiedene Analyseverfahren, etwa das Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop oder das Konfokalmikroskop. Mit viel Humor und auf Englisch reimte die Wissenschaftlerin über Fluorophore, den Stokes Shift und die Vorzüge der einzelnen Mikroskopietechniken. Das mit

bunten Animationen (► S. 66) unterlegte Gedicht machte schnell klar, dass die Stärke der Techniken nicht in ihrer Einzigartigkeit liegt, sondern darin, sie gemeinsam anzuwenden. So quietscht die kleine Pipette im Gedicht vor Freude „with your strengths combined as a team, together you are a microscopic dream“. Und genau das wollte Hüser neben dem wissenschaftlichen Inhalt vermitteln: „Teamwork ist immer der Schlüssel zum Erfolg. Wir haben am ISAS sehr viele unterschiedliche Expertisen und können diese interdisziplinär einsetzen. Das ist unsere methodische und menschliche Stärke!“ ►



TRAINING WISSENSCHAFTSKOMMUNIKATION

Bei Science Slams können Nachwuchsforschende auf kurzweilige Weise erste Erfahrungen in der Wissenschaftskommunikation sammeln. Dabei können sie üben, ihre Fähigkeit zu stärken, komplexe Inhalte klar und überzeugend zu kommunizieren – eine Schlüsselkompetenz für ihre weitere wissenschaftliche Karriere. Bevor es für die Teilnehmenden auf die Bühne ging, stand ein intensives Training durch das Team Kommunikation auf dem Programm. Bei einer gemeinsamen Kick-off-Veranstaltung ging es zunächst um einige grundlegende Fragen. Zum Beispiel: Warum sollte ich meine Forschung überhaupt an Laien kommunizieren? Wie finde ich im Kontext meiner wissenschaftlichen Arbeit ein Thema inkl. rotem Faden? Was sind meine Ziele inkl. Kernbotschaften? Anschließend nahmen alle Slammer:innen jeweils an zwei Einzeltrainings teil. Diese Sessions boten eine Gelegenheit, die Gestaltung des Slams inkl. Dramaturgie zu üben, Feedback zu erhalten und die eigene Präsentationstechnik zu verfeinern.

Virtuelle Forschung zum Anfassen

Interdisziplinarität und Interesse an verschiedenen Forschungsthemen zeigten sich auch im Vortrag von Johann Dierks. Der Science Slam bot den Teilnehmenden nämlich die Möglichkeit, sich wissenschaftlich mit einem Thema außerhalb der eigenen Forschung zu beschäftigen. Dierks begeistert sich für Künstliche Intelligenz (KI). Mit seinem Vater hat der Physiker bereits eine selbstfliegende Drohne gebastelt. Ein Absturz der Drohne brachte ihn auf die Idee für seinen Beitrag beim Science Slam. Dierks stellte sich und dem Publikum unter anderem die Frage, wer zukünftig für von der KI verschuldete Fehler und Unfälle die Verantwortung übernehmen müsse.

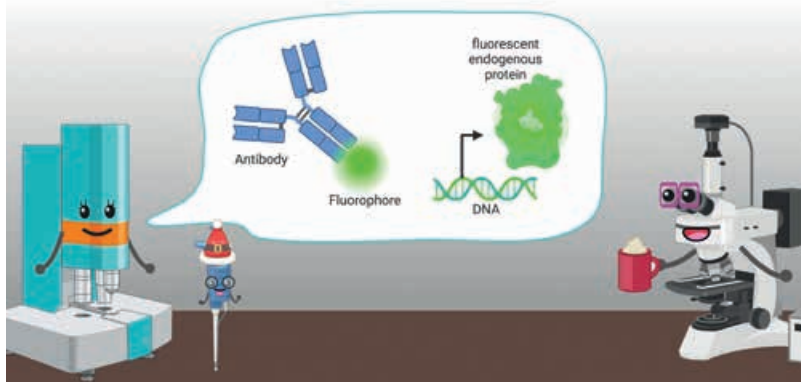
Kathrin Krieger konfrontierte das Publikum ebenfalls mit einer computerwissenschaftlichen Fragestellung: Warum braucht es Virtuelle Realität (VR) in einer Forschungseinrichtung wie dem ISAS? Nicht etwa zum Computerspielen, wie die gamingbegeisterte Forscherin betonte, sondern um Wissenschaft im wahrsten Sinne greifbar zu machen. Krieger arbeitet an Haptic gloves. Diese VR-Handschuhe ermöglichen es, virtuelle Objekte zu berühren – und damit zu begreifen. „Ich finde Wissenschaftskommunikation extrem wichtig. Zum einen, um fachfremden Menschen ein Thema näherzubringen und sie damit an der Debattenkultur teilhaben zu lassen. Zum anderen, um uns in interdisziplinären Teams wie am ISAS gegenseitig zu bilden“, sagte Krieger.

Anschließend ermutigte die Wissenschaftlerin mit zahlreichen Interaktionen und Requisiten das Publikum, die eigene Wahrnehmung auf den Prüfstand zu stellen. Gleichzeitig führte sie den Teilnehmenden vor Augen, welche Vorzüge der Haptic gloves sie nutzen können. So können Forschende beispielsweise 3D-Computermoleküle ihrer Mikroskopaufnahmen perspektivisch anfassen. Ärzt:innen könnten sich künftig so auf Operationen vorbereiten, indem sie sich in der virtuellen Welt etwa mit Geweben oder Organen befassen.

„Wissenschaft steckt im Alltäglichen“

Auch Luisa Röbischs Präsentation war ein Plädoyer für mehr Vernetzung und mehr Kommunikation. Die Technische Assistentin hatte sich von ihrem Hobby, dem Theaterspielen, inspirieren und zu einem komödian-

tischen Vortrag motivieren lassen. Das ISAS wurde dabei zur Northpole University, die Mitarbeitenden zu emsigen Elfen und Röbisch selbst zu Dr. Dr. rer. chris. Eugenia F. Stardust. Mit wippenden rosa Locken und glitzernden Wangen erklärte Stardust die chemische Zusammensetzung von Glühwein. „Wissenschaft steckt im Alltäglichen. Man braucht nur neugierig die Umwelt zu beobachten“, kommentierte Röbisch ihre Themenwahl. Positiver Nebeneffekt des von ihr vorgestellten Heißgetränks voller pflanzlicher Sekundärmetabolite: der Genuss erleichtert die Kommunikation. Mit einem Augenzwinkern und dem Appell, sich den ein oder anderen weihnachtlichen Wein schmecken zu lassen, entließ die Biotechnologin das Publikum in die Abstimmung.



Die Debatte zwischen Lichtmikroskop (links), Pipette und Konfokalmikroskop in Darleen Hüser's Science Slam überzeugte das Publikum.

99,4 Dezibel für den Sieg

Am Ende des Science Slams war es an den Zuhörenden, eine:n Gewinner:in zu bestimmen. Mittels Dezibelmesser wurde der lauteste Applaus pro Slam ermittelt. Nur wenige, mit den Ohren kaum wahrnehmbare Dezibel machten den Unterschied aus. Darleen Hüser konnte mit ihrem aufwendigen Gedicht und der liebevoll gestalteten Präsentation überzeugen und gewann den ISAS Science Slam 2023. Einen Plan für einen weiteren Science Slam hatte die lachende Gewinnerin sogleich: „Beim nächsten Mal sind die Leiter:innen unserer Forschungsgruppen am Zug.“

(LB) ■

Team Kommunikation
Sara Rebein
T: +49 (0)231 1392-234
E: sara.rebein@isas.de



Was machst du am ISAS, Joy?

Joy Amrei Brummel (24) studiert Chemische Biologie an der TU Dortmund. Seitdem sie sich im Mai 2022 beim ISAS initiativ beworben hat, arbeitet sie neben der Universität als studentische Hilfskraft in der Arbeitsgruppe Proteomics. Außerdem hat sie hier ihre Bachelorarbeit geschrieben. Um mehr über ihren Alltag im Labor zu erfahren, hat die Redaktion sie gebeten, folgende Sätze zu vervollständigen.

An der Zentrifuge reinigt Joy Amrei Brummel die Thrombozyten auf und isoliert die Zellen für die Analyse am Massenspektrometer.

Als studentische Hilfskraft in der Arbeitsgruppe Proteomics ...

helfe ich mit, Proben für die Massenspektrometrie vorzubereiten. Außerdem unterstütze ich die Kolleginnen im Labor. Zum Beispiel führe ich die Inventur der gelagerten Proben durch oder stelle Puffer her, also chemische Lösungen, die für einen stabilen pH-Wert einer Probe sorgen. Es ist toll, die Methoden, die man im Studium eher nur theoretisch kennengelernt hat, hier intensiv praktisch anzuwenden.

In meiner Bachelorarbeit befasste ich mich mit ...

dem Thema Thrombose. Genauer gesagt geht es um die massenspektrometrische Analyse von Proteinen bei der Aktivierung von Blutplättchen (Thrombozyten). Diese Aktivierung führt dazu, dass die Thrombozyten verklumpen und ein Blutgerinnsel (Thrombus) entsteht.

Dabei untersuchte ich, ...

wie sich die Aktivität der Proteine in den Thrombozyten unter vermindertem Sauerstoffgehalt verändert. Es ist noch unklar, ob eine geringe Sauerstoffkonzentration die Thrombozyten aktiviert und so zu einer Thrombose führt oder ob die aktivierten Thrombozyten Auslöser für den Sauerstoffmangel sind. Für meine Versuche ist das Setting sehr wichtig. Bisher wurden Thrombozyten-Experimente meist bei einem Sauerstoffgehalt von 21%, dem der Luft, durchgeführt. In den Blutgefäßen ist der Sauerstoffgehalt geringer und kann bei Aktivität weiter sinken. Meine Arbeit wird dazu beitragen, den Effekt von Sauerstoffmangel auf die Thrombozyten unter Realbedingungen zu entschlüsseln.

Für meine Bachelorarbeit forschte ich am ISAS, weil ...

mich die analytische Chemie im Kontext der Gesundheitsforschung sehr interessiert. Die Idee, an Thrombozyten aus Humanproben forschen zu dürfen, hat mich sofort fasziniert. Ich hoffe, dass meine Arbeit die Wissenschaftlerinnen am ISAS unterstützen kann, Marker für eine frühe Thrombozytenreaktion bei Patientinnen zu identifizieren - und sich so letztlich das Thromboserisiko senken lässt.

Vom ISAS nach Harvard: ein besonderer Forschungsaufenthalt während der Promotion

”

Für gute Forschung ist es entscheidend, immer wieder über den eigenen Horizont hinauszublicken und neue Perspektiven kennenzulernen. Deswegen habe ich mich dazu entschieden, meinen Arbeitsplatz am ISAS für einige Zeit gegen einen Forschungsaufenthalt in den USA einzutauschen. Das Land ist häufig Vorreiter für wissenschaftliche Innovationen. Besonders in der biomedizinischen Forschung sind die USA stark und ein wichtiger Kooperationspartner.

Über meine Arbeitsgruppenleiterin, Prof. Dr. Anika Grüneboom, ist der Kontakt zu Prof. Dr. Iannis Adamopoulos, Professor an der Harvard Medical School, zustande gekommen. Seine Gruppe forscht in der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie am Beth Israel Deaconess Medical Center, einem der Lehrkrankenhäuser der Harvard Medical School. Nachdem ich ihm von meinem Interesse an einem Auslandsaufenthalt berichtet hatte, lud er mich ein, ein paar Monate in seinem Bostoner Labor zu verbringen. Daraufhin habe ich in Absprache mit meiner Arbeitsgruppenleiterin einen konkreten Projektplan entworfen und mich damit im Mai 2023 bei der Deutsch-Amerikanischen Fulbright-Kommission für das Promovendenprogramm beworben. Im September habe ich die Zusage für ein Stipendium bekommen. Fulbright Germany unterstützt meinen viermonatigen Aufenthalt ab Februar 2024 nicht nur finanziell, sondern beispielsweise auch bei Visumsangelegenheiten.

Die Harvard University ist vor allem für ihre exzellente Lehre und Forschung bekannt. Aber wie viele US-amerikanische Universitäten hat sie auch ausgezeichnete Sportprogramme. Ich würde mich daher freuen, während meines Aufenthalts über mein Hobby, dem Klettern, bleibende Freundschaften in den USA zu schließen.

Hier in Dortmund forsche ich an der medikamenten-assoziierten Kieferosteonekrose (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ). Dieses Absterben von Teilen des Kieferknochens wird durch Arzneimittel, zum Beispiel gegen eine Osteoporose, ausgelöst. Um den Mechanismus hinter MRONJ verstehen zu können, schaue ich mir unter verschiedenen Mikroskopen an, wie die Zellen des Knochengewebes sich im Kiefer und dem Rest des Skelettes unterscheiden. Dabei interessiere ich mich vor allem für die Osteoklasten – Zellen, die für den Abbau von Knochen-substanz zuständig sind. Auch Prof. Dr. Adamopoulos forscht intensiv an Osteoklasten. Die Zeit in Boston bietet eine großartige Chance, einen Einblick in die Methoden zu bekommen, mit denen er und sein Team die Zellen im Labor züchten und behandeln. Darüber hinaus verwendet die Gruppe besondere Gentransfer-Mausmodelle. Die Verabreichung von sRANKL-MC-DNA könnte etwa die Analyse männlicher Tiere mit einem nicht entzündlichen Knochenverlust in meinem Projekt ermöglichen. Bisher konnte ich nur weibliche Tiere untersuchen, da das Modell, das ich nutze, auf einer Ovar-ektomie (operative Entfernung der Eierstöcke) beruht. Im Gegenzug freue ich mich darauf, die Erfahrung unserer Arbeitsgruppe im Bereich der Lichtblatt- und Konfokalmikroskopie mit seiner Gruppe zu teilen.

(Protokoll: CP) ■



Flora Weber ist Doktorandin in der Forschungsgruppe Bioimaging



” Unsere Forschungsgruppe am ISAS arbeitet eng mit Institutionen weltweit zusammen. Eine Kooperation besteht mit Prof. Dr. Phil Iannis Adamopoulos von der Harvard Medical School und Leiter der Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie am Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston. Wie er forsche auch ich an Immunzellen, insbesondere an Neutrophilen Granulozyten in vorwiegend rheumatischen Erkrankungen. Bei unserer Kooperation analysieren wir am ISAS Mausproben mit verschiedenen fluoreszenzmikroskopischen Methoden. So können wir in Knochenproben beispielsweise Veränderungen in der Vaskularisierung, ▶

Flora Weber (links) und Darleen Hüser verbringen als Doktorandinnen in der Arbeitsgruppe Bioimaging viel Zeit im Labor, auch gemeinsam. Beide haben sich für einen Auslandsaufenthalt in Boston entschieden und Stipendien eingeworben.

3 Fragen an ... Prof. Dr. Anika Grüneboom

Mehrere Monate wird die Immunologin Prof. Dr. Anika Grüneboom auf ihre zwei Doktorandinnen Darleen Hüser und Flora Weber verzichten müssen. Wenn die beiden Nachwuchsforscherinnen 2024 in die USA gehen, wird es in der ISAS-Forschungsgruppe zwar leerer – doch wenn es nach Grüneboom geht, profitieren am Ende alle Beteiligten von diesem Forschungsaufenthalt. Sie möchte möglichst viele junge Wissenschaftler:innen dafür begeistern, auch mal außerhalb von Deutschland zu forschen.



Prof. Dr. Anika Grüneboom koordiniert am ISAS das Forschungsprogramm 3D-Molekulare Pathologie und leitet die Arbeitsgruppe Bioimaging.

1 Sie haben sich dafür eingesetzt, dass ihre Doktorandinnen diese Auslandserfahrung sammeln können. Warum ist Ihnen das wichtig?

Grüneboom: Ich möchte meinen Mitarbeitenden grundsätzlich aufzeigen, wie die Arbeitsweisen anderer Forschungsgruppen sind. Ein Auslandsaufenthalt hilft, sich selbst zu organisieren, sich auf neue Abläufe in ▶

der Versorgung des Gewebes mit Blutgefäßen, sichtbar machen. Darüber hinaus können wir untersuchen, inwiefern Immunzellen beispielsweise Gelenke bei Entzündungsprozessen infiltrieren. Unsere Ergebnisse diskutieren wir regelmäßig in Meetings mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Adamopoulos. Dort haben wir die Idee entwickelt, unsere Zusammenarbeit auszubauen, indem ich einige Zeit bei ihnen in Boston forsche.

Ein Forschungsaufenthalt im Ausland stellt am ISAS einen optionalen Teil der strukturierten Doktorand:innenausbildung dar. Das Institut unterstützt uns Promovenden über die Forschungsförderung ausdrücklich dabei und ich erhalte währenddessen weiterhin mein PhD-Gehalt. Darüber hinaus fördert der Deutsche Akademische Austauschdienst (DAAD) mein Vorhaben mit einem Forschungsstipendium. Angefangen bei der Projektplanung über die Zusammenstellung der Bewerbungsunterlagen für das Stipendium bis hin zur Beantragung des Visums sind viele Schritte und Details zu beachten. Das erfordert Zeit,

Genauigkeit und eine gute Strategie. Durch diesen Prozess konnte ich meine Planungs- und Organisationsfähigkeiten weiterentwickeln. Der Aufwand hat sich gelohnt und ich freue mich auf die viereinhalb Monate, die ich ab Mitte März 2024 in den USA forschen werde.

Als Doktorandin am ISAS bin ich Teil des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsberichts TRR 332 „Neutrophile Granulozyten: Entwicklung, Verhalten & Funktion“. Ich gehe der Frage nach, welche Rolle mögliche verschiedene Subtypen von Neutrophilen bei der Entstehung von Rheumatoider Arthritis spielen und wie sie die Entzündungsreaktionen anderer Immunzellen beeinflussen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Adamopoulos nutzt eine für mein Projekt spannende Technik, den in-vivo-Genstransfer durch hydrodynamische Injektion von Minicircle-DNA-Vektoren (MC-DNA). Dabei injizieren die Forschenden kleine, ringförmige DNA-Moleküle in lebende Organismen, beispielsweise Mäuse, und simulieren so

einer fremden Umgebung einzulassen. Außerdem ist es wichtig, sowohl das nationale als auch das weltweite Netzwerken früh zu üben. Promovenden, die ins Ausland gehen, lernen Kooperationspartner auf einer persönlichen Ebene kennen. Die gemeinsame Zeit kann durchaus die Basis für eine lebenslange berufliche Verbindung bedeuten.

Ich spreche aus Erfahrung: Zu Beginn meiner Promotion habe ich zwei Wochen an der Universität Bern verbracht. Eigentlich sollte ich die Technik der Optischen Projektionstomografie erlernen, aber durch Zufall stieß ich dort auf ein Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop. Mich machte dieses Instrument neugierig. Deshalb habe ich zusätzlich „Lightsheet“-Aufnahmen von murinen Knochen, also Knochen von Mäusen, gemacht und diese später mitgenommen. So kam ich dazu, in Essen für meine Dissertation mit dem „Lightsheet“ weiterzuarbeiten. Wer weiß, ob ich meine Leidenschaft für das „Lightsheet“ entdeckt hätte, wenn in Bern alles strikt

nach Plan gelaufen wäre. Ich bin daher gespannt, mit welchen Überraschungen Darleen und Flora zurückkehren werden.

2 Weshalb halten Sie ausgerechnet diesen Forschungsaufenthalt bei Ihrem Kollegen Prof. Dr. Iannis Adamopoulos für bereichernd?

Grüneboom: Mit Prof. Dr. Adamopoulos von der Harvard Medical School kooperiere ich schon eine ganze Weile. Er forscht an verschiedenen Methoden und Krankheitsmodellen, die sehr gut zu den Fragestellungen meiner Arbeitsgruppe passen. Zum Beispiel ist er Experte für Arthritis-Modelle, die ich so in Deutschland noch nicht finden konnte. Es geht im Fall von Darleen und Flora also auch darum, dass die zwei beim Kollegen neue Methoden lernen. Diese neuen Erkenntnisse können sie im Idealfall künftig für ihre Doktorarbeiten bei ISAS-

verschiedene Krankheitsbilder. Für mich ist das Interleukin-23 MC-DNA Modell, bei dem die Tiere eine Arthritis entwickeln, von besonderem Interesse. Da MC-DNA vergleichsweise einfach und ressourcenschonend in Bakterien hergestellt werden kann, bietet es eine interessante Ergänzung zu den von uns am ISAS verwendeten Arthritismodellen.

Ich freue mich sehr darauf, die Kooperation in den USA zu festigen und gleichzeitig dem Team um Prof. Dr. Adamopoulos einen Einblick in die Imaging-Techniken unserer Arbeitsgruppe geben zu können. Neben meinem Forschungsprojekt bin ich besonders gespannt darauf, den wissenschaftlichen Alltag in einer international renommierten Universitätsklinik kennenzulernen, mich mit Kolleg:innen auszutauschen und meinen fachlichen Horizont zu erweitern. Diese wertvolle Erfahrung kann auch für meine zukünftige Entscheidung ausschlaggebend sein, als Postdoc noch mal ins Ausland zu gehen.

(Protokoll: CP) ■



Darleen Hüser,
Doktorandin in der
Arbeitsgruppe
Bioimaging

Forschungsprojekten anwenden. Davon profitieren am Ende nicht nur die beiden selbst, sondern auch unsere Forschungsarbeiten.

3 Können Sie sich vorstellen, selbst eine:n Gastforscher:in in Ihrem Team aufzunehmen?

Grüneboom: Selbstverständlich. Wir haben bereits regelmäßig Doktoranden von unseren nationalen Kooperationspartnern am ISAS. Meistens sind diese wenige Tage bis maximal drei Wochen hier und arbeiten im Labor mit. Es ging bei diesen Aufenthalten bisher immer in die Trainingsrichtung, das heißt um die konkreten Handgriffe an den Instrumenten. Die Gastforschenden haben meist keine oder nur wenig Imaging-Expertise und brauchen unsere Unterstützung. Bisher hatten wir hier noch keine Gastforschenden aus dem Ausland bei uns, die so intensiv wie Darleen und Flora in den USA bei uns

mitarbeiten. Ich könnte mir das aber gut vorstellen, weil so eine Erfahrung für alle Beteiligten bereichernd ist. Die Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses inkl. des nationalen und internationalen Austausches unserer Promovenden sollte im Idealfall ein Geben und Nehmen sein.

(Das Interview führte CM.) ■

Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de



Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service

Neueste Techniken rund um Spatial Multi-Omics: Doktorand übernimmt X

Der Mehrwert, den örtlich aufgelöste Analysemethoden und Einzelzelltechniken sowie deren Kombination für die biochemische Untersuchung eines Systems bedeuten, ist unstrittig. Doch um diese Multi-Omics-Verfahren anzuwenden, muss man mit der rasanten Entwicklung der Technologien Schritt halten. Lehrbücher kommen dabei längst nicht mehr mit. Um jungen Forschenden einen aktuellen Überblick zu geben, veranstalteten die Studiengruppe Bioanalytik der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) und das ISAS im Oktober 2023 in Dortmund den Workshop »Spatial Multi-Omics«.

Der zweitägige Workshop richtete sich an Nachwuchsforschende, die mehr über das multimodale Imaging von Gewebe, bildgebende Massenspektrometrie und Datenanalyse in der Pathologie, Spatial Proteomics, Single Cell Proteomics, Spatial Transcriptomics und Bioinformatik von Spatial Multiomics lernen wollten. Unter den jungen Wissenschaftler:innen war auch Felix-Levin Hormann. Der Doktorand aus der Forschungsgruppe Lipidomics unterstützte die Veranstaltung mit einer Laborführung und bei der Kommunikation: Er übernahm für die Dauer des Workshops den Institutskanal bei X (ehemals Twitter) und gewährte einen Einblick in das Geschehen am ISAS Campus.

(SR) ■

Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
Today is the start of our @GBM_eV Bioanalytics Workshop for young scientists at #ISAS. 🎉 Therefore, we are handing over our channel for the next hours to Felix. 😊 He's a chemist, PhD student @unidue & he works in our @SvenHeiles #Lipodomics research group. #multiomics #massspec



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
Hi, it's Felix. 🙌 More and more participants are arriving and fueling up for the start of our workshop on Spatial Multiomics!

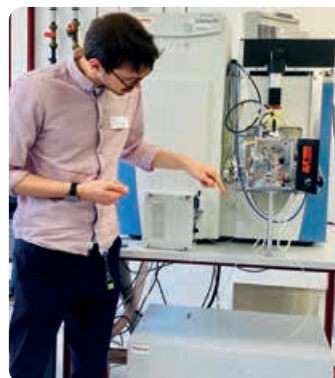
isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
Impressive talk on the capabilities and recent development of high resolution transmission-model #MALDI-2 with in source bright field and fluorescence #microscopy by Alexander Potthoff (@UK_Munster).



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
We are taking a break from the sessions. I was happy to show everyone around our labs. You can see me in front of our AP-SMALDI source explaining for what #imaging analyses we use it and how. #omics @SvenHeiles



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
Came from the ScilLifeLab in Sweden: @thrane_kim. She is demonstrating Spatial #Transcriptions of VDJ sequences for T and B cells – a powerful technique I haven't encountered so far!



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 27. Okt. 2023
Now @HannahSpitzer1 is demonstrating the extensive capabilities of their #Python framework #Squidpy for single cell analysis. #omics



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
We are having a short 🍪☕ break before our last lecture for today at our @GBM_eV workshop! Next is Nicole Strittmatter on drug delivery using multimodal #imaging. Very excited to learn more!



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 27. Okt. 2023
Last but not least, @MCFoell is giving insights into how #pathology can benefit from mass spectrometry #imaging techniques! #massspec



isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 26. Okt. 2023
It's a wrap for today's @GBM_eV #ISAS workshop. I have learned a lot. And I enjoyed listening to each expert! I also had so much fun talking about my day here. We are headed off to dinner now. 🍷🍷🍷 Bye, Felix!

isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 27. Okt. 2023
This is an impressive tour through the developments in a single cell #proteomics and the way to characterize 6000 proteins by Karl Mechtler (@tu_wien)! 🤩 #omics

isas

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 27. Okt. 2023
Good morning! It's Felix again. I am already in the lecture hall and excited for the second day of our @GBM_eV #ISAS workshop – starting with a talk by @HannahSpitzer1 on spatial single #cell analysis. #biomedical research

isas

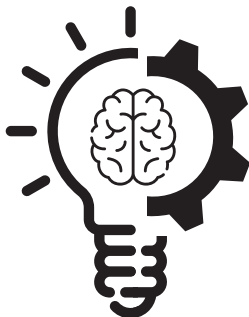
Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften 27. Okt. 2023
After 2 days of talks from a broad variety of topics revolving around Spatial #Multiomics, #lab tours and engaging discussions during coffee breaks and dinner, we at #ISAS @SvenHeiles and @GBM_eV wish all our participants a safe travel home. Bye-bye! Over and out, Felix! 🙋





PROGRAMM- ENTWICKLUNG: EIN KOMPASS

Forschung, die gesellschaftlich relevant und zukunftsweisend ist, muss sich einer ständigen Transformation unterziehen. Für das ISAS bedeutet dies: Um seiner Mission – Analyseverfahren entwickeln, die sich zu neuen integrativen Messstrategien für die Gesundheitsforschung verbinden lassen – folgen zu können, bedarf es zum einen einer kontinuierlichen Abstimmung der eigenen Ausrichtung. Und zum anderen benötigen aufkeimende Ideen genügend Zeit, Ressourcen und Raum, damit sie Gestalt annehmen können. Dafür ist die institutseigene Programmentwicklung gedacht.



Damit fördert das ISAS vielversprechende neue wissenschaftliche Ideen, die (noch) nicht in den Kanon eines der Forschungsprogramme passen. Diese Ideen haben jenseits der etablierten Programme die Möglichkeit, zu wachsen und so perspektivisch mit ihrer potenziellen Aufnahme Ansätze für die Weiterentwicklung der ISAS-Forschung zu liefern.

(SR) ■

Arbeitsgruppe Bioimaging
Prof. Dr. Anika Grüneboom
T: +49 (0)231 1392-239
E: anika.grueneboom@isas.de

ERC-Sulfaging
Dr. habil. Miloš Filipović
T: +49 (0)231 1392-4173
E: milos.filipovic@isas.de

Präklinische Metabolomics
Prof. Dr. Dr. Alpaslan Tasdogan
T: +49 (0)231 1392-100
E: alpaslan.tasdogan@isas.de

„Ich verstehe uns als Brücke zwischen Grundlagenforschung und Klinik“

In der Klinik für Dermatologie am Universitätsklinikum Essen leitet Prof. Dr. Dr. Alpaslan Tasdogan das Institut für Tumor-Metabolismus. Mit seiner Arbeitsgruppe forscht er dort unter anderem zu Metastasen und zum Stoffwechsel von Hautkrebszellen. Seit Winter 2021 hat der Dermato-Onkologe und Immunologe die Professur für Dermatologie und Tumor-Metabolismus an der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen inne. Für seine herausragende wissenschaftliche Arbeit wurde er bereits mehrfach ausgezeichnet und gefördert, zuletzt mit dem ERC Starting Grant der Europäischen Kommission. Die Erkenntnisse aus seiner Forschung sind nicht nur von hoher wissenschaftlicher, sondern auch klinischer Relevanz für Krebspatient:innen. Das ISAS konnte den forschenden Kliniker für die Leitung einer zweiten Arbeitsgruppe in Dortmund ab 2024 gewinnen.



Prof. Dr. Dr. Alpaslan Tasdogan leitet das Institut für Tumor-Metabolismus am Universitätsklinikum Essen. Er forscht mit seiner dortigen Arbeitsgruppe zu Metastasen und zum Metabolismus des malignen Melanoms. Eine zweite Forschungsgruppe wird der Arzt und Wissenschaftler künftig am ISAS leiten. Für seine Forschung erhielt Tasdogan bereits mehrere Auszeichnungen, darunter beispielsweise einen ERC Starting Grant, eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe sowie Peter Hans Hofschneider Stiftungsprofessur für Molekulare Medizin.

Herr Professor Tasdogan, mit Ihrer ISAS-Gruppe Präklinische Metabolomics werden Sie als Kliniker bei der anwendungsorientierten Grundlagenforschung ansetzen. Welches Ziel verfolgt diese neue Arbeitsgruppe?

Tasdogan: Das Ziel ist, mit den Technologien, die am ISAS entwickelt werden, die metabolische Vulnerabilität bzw. die metabolischen Veränderungen von Krebszellen besser zu verstehen, als dies bisher möglich ist. Ausgehend von klinischen Fragestellungen werden wir dementsprechend mit Mausmodellen, In-vitro-Modellen wie Zellkulturen und Proben von Patient:innen arbeiten. All diese möchten wir mit den neuesten analytischen Ansätzen eingehend untersuchen, um bestimmte Vorgänge bei der Metastasierung aufzudecken. Die Translation dieser Ergebnisse in die Klinik, also das Prinzip »From bench to bedside«, ist für meine Arbeitsgruppe am ISAS essenziell. Die Erkenntnisse wollen wir für neue und zielgerichtete Therapien in der Klinik nutzen, die bei der Stoffwechselveränderung der Krebszellen während einer Therapie oder Metastasierung ansetzen.

„Bisher haben die Technologien gefehlt, um die metabolische Heterogenität der Tumoren weiter zu erforschen.“

Inwiefern sollen die Analysemethoden, die am ISAS entwickelt werden, dazu beitragen, Aufklärung über klinische und molekulare Fragestellungen beim malignen Melanom zu liefern?

Tasdogan: Zum Beispiel wissen wir, dass jede:r Patient:in einzigartig ist und dass jeder Tumor unterschiedliche Krebszellen hat. Und bei meinen früheren Arbeiten in den USA konnte ich mit meinem dortigen Team zeigen, dass immer eine metabolische Heterogenität vorhanden ist. Bisher haben aber noch die Technologien gefehlt, um diese Heterogenität weiter zu erforschen. Mit den am ISAS entwickelten oder kombinierten Analyseverfahren, beispielsweise unter Einsatz der Massenspektrometrie und MALDI-Imaging-Massenspektrometrie, wollen wir herausfinden, wo die metabolische Heterogenität in den Tumoren stattfindet. Finden wir sie im Primärtumor, in den Metastasen oder in den Organen? Wir wollen nicht nur verstehen, wie die Metabolite im Tumor, sondern idealerweise auch in einer einzelnen Zelle im Gesamtorganismus räumlich verteilt sind. Und wir wollen herausfinden, wie es um die sogenannte *Metabolomic Communication* zwischen Tumorzellen, Stromazellen und Immunzellen steht.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit nimmt am ISAS einen hohen Stellenwert ein. Wo sehen Sie – auch mit Blick auf eine erfolgreiche Translation von Forschungsergebnissen in die präklinische Phase – Potenzial für Kooperationen?

Tasdogan: Ich kooperiere bereits seit einiger Zeit mit den ISAS-Arbeitsgruppen Lipidomics, Proteomics und Spatial Metabolomics. Auch für eine Zusammenarbeit mit den Forschungsgruppen Biofluoreszenz, Bioimaging und AMBIOM sehe ich großes Potenzial. Zum Beispiel, wenn es darum geht, die Analyseverfahren so zu optimieren, dass wir in Zukunft nur eine möglichst geringe Anzahl an Tumorproben für aussagekräftige Ergebnisse benötigen. Hier gehen kombinierte Analyseverfahren und Künstliche Intelligenz Hand in Hand.

Bei jeder Zusammenarbeit ist die klinische Relevanz der Fragestellung eines Forschungsvorhabens entscheidend. Es nützt nichts, wenn wir beispielsweise Marker oder Inhibitoren identifizieren, die im Mausmodell gut funktionieren, aber für den Einsatz bei Patient:innen außer Frage stehen, weil es bessere Alternativen gibt. Als Wissenschaftler und Arzt kenne ich beide Seiten sehr gut. Ich verstehe daher meine Arbeitsgruppe am ISAS als Brücke zwischen Grundlagenforschung und Klinik. Es geht mir bei der Zusammenarbeit darum, allen Beteiligten klinische Aspekte und kritische Fragestellungen aus der Klinik besser näherzubringen, damit die analytischen Methoden, an denen wir gemeinsam forschen, eine hohe Relevanz für die Translation haben.

(Das Interview führte SR.) ■

Schwefelwasserstoff: Das erstaunliche Molekül, das lebenswichtige Funktionen reguliert & den Alterungsprozess bekämpft

Lange bevor es Leben auf der Erde gab, gab es bereits Schwefelwasserstoff (H₂S). Das übel riechende Gas wurde von den unzähligen Vulkanen an der urzeitlichen Erdoberfläche ausgestoßen, sättigte die Atmosphäre und löste sich in den Ozeanen auf. Dort bildete es einen der Bausteine für die Biomoleküle, aus denen sich später lebende Organismen entwickelten. Obwohl Schwefelwasserstoff als hochgiftig gilt, wenn es eingeatmet wird, zeigen neue Forschungsergebnisse, dass H₂S in unseren Zellen noch immer viele lebenswichtige Funktionen erfüllt. Ein Team von ISAS-Wissenschaftler:innen, das Pionierarbeit bei der Erforschung der Funktionsweise von H₂S im menschlichen Körper leistet, hat kürzlich herausgefunden, dass Schwefelwasserstoff eine wichtige Rolle für die Sauerstoffversorgung im Blut spielt.



Dr. habil. Miloš Filipović leitet die Forschungsgruppe ERC-Sulfating und forscht mit seinem Team seit 2020 am ISAS.

Wir kennen Schwefelwasserstoff als den Gestank, der aus Abwasser und faulen Sümpfen aufsteigt. In unserem Körper erfüllt H₂S aber eine wichtige Funktion. Der Stoff gehört zu einer Gruppe gasförmiger Moleküle, den sogenannten Gasotransmittern, die Signale innerhalb und zwischen Zellen übertragen können. „All die kleinen Moleküle, die in der Ursuppe zu Beginn des Lebens existierten, befinden sich noch immer in unseren Zellen“, sagt Dr. habil. Miloš Filipović, Leiter der ISAS-Arbeitsgruppe ERC-Sulfating. Der Begriff Sulfating ist eine Kombination der englischen Wörter für *Schwefel* und *Alterung*. Sie bezeichnen die Schwerpunkte der Arbeit der Gruppe, die durch einen Zuschuss des Europäischen Forschungsrats finanziert wird. Noch bemerkenswerter ist die Tatsache, dass H₂S für die Funktion des Körpers so wichtig zu sein scheint, dass „jede Zelle ihr eigenes Sulfid produziert“.

Könnte H₂S dabei helfen, den Sauerstoffgehalt im Blut zu regulieren?

Filipović war überrascht, als er entdeckte, wie einige wichtige zelluläre Mechanismen auf einzigartige Weise auf H₂S angewiesen sind. Gemeinsam mit Forschenden an der Universität von Chicago (Illinois, USA) untersuchte Filipović kürzlich die Rolle von H₂S bei der Aktivierung des Glomus caroticum (Karotisdrüse), einer kleinen Zellgruppe, die an der Gabelung der inneren und äußeren Halsschlagader sitzt.

Die Hauptaufgabe des Glomus caroticum besteht darin, zu überwachen, wie viel Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid jeweils im Blut gelöst sind. Unser Körper braucht Sauerstoff, um zu funktionieren, aber bestimmte Faktoren können dazu führen, dass er nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Beispiele dafür sind Erkrankungen von Herz und Lunge oder die häufig vorkommende Schlafapnoe, bei der Betroffene an nächtlichen Atemaussetzern leiden.

Wenn das Glomus caroticum einen sinkenden Sauerstoffgehalt im Blut – eine sogenannte Hypoxie – erkennt, sendet die Drüse Signale an den Hirnstamm, der wiederum einen Prozess anstößt, der Herzleistung und Atemfrequenz steigert. „Das ist der Grund, warum Menschen, die unter Schlafapnoe leiden, wieder zu atmen beginnen“, erklärt Filipović. „Es ist eine Art Überlebensmechanismus.“

Persulfidierung als natürlicher Sauerstoffsensor

Ältere Studien deuten darauf hin, dass H₂S eine wichtige Rolle als Vermittler dieses Prozesses spielt. Die zugrunde liegenden Signalmechanismen waren jedoch bislang unklar.



Für seine Arbeit forscht Filipović unter anderem mithilfe des Modellorganismus *Caenorhabditis elegans*. Es handelt sich dabei um einen Fadenwurm. Während seiner etwa zwei- bis dreiwöchigen Lebensdauer lässt sich der gesamte Alterungsprozess verfolgen. *C. elegans* ist etwa 1 mm lang. Die Aufnahme zeigt ihn unter dem Fluoreszenzmikroskop.

In ihrer Studie verwendeten Filipović und seine Kolleg:innen ein leistungsstarkes Analyseverfahren namens MS/MS-Analyse oder auch Tandem-Massenspektrometrie, um das Protein Olfr78 zu untersuchen. Es gehört zur Familie der Geruchsrezeptoren, spielt aber im Glomus caroticum eine zentrale Rolle bei der Sauerstofferkennung.

Bei der MS/MS-Analyse selektiert ein Massenspektrometer ein bestimmtes Ion und zerlegt es in kleine Teile. Diese werden analysiert, um Informationen über die Molekularstruktur des ursprünglichen Teilchens zu erhalten. Als die Forschenden das Verfahren auf Olfr78 anwandten, stellten sie fest, dass der relative Sauerstoffmangel im Blut dazu führt, dass sich mehr Schwefelwasserstoffmoleküle als zuvor in der Zelle an Olfr78 binden. Dieser Prozess wird als Persulfidierung bezeichnet. In diesem Fall ist die Persulfidierung möglich, weil das Sulfid dort sitzt, wo sich normalerweise Sauerstoffmoleküle befinden. Nimmt die Anzahl der persulfidierten Olfr78-Moleküle in den Zellen zu, löst dies eine Reihe biochemischer Prozesse aus, die letztlich unseren Herzschlag und unsere Atmung



H₂S SCHÜTZT ZELLEN AUF EINE WEITERE ÜBERRASCHEnde WEISE

Kürzlich entdeckte Filipović eine weitere Art, auf die H₂S Zellproteine zu schützen scheint: durch eine subtile Veränderung ihrer biophysikalischen Eigenschaften. Wenn sich Proteine in der engen Zelle zusammendrängen, „schmelzen“ sie oft und werden im Wesentlichen flüssig, sagt der Biochemiker. „Man sieht dann eine Art Lipidtröpfchen, das aber eigentlich ein Proteintröpfchen ist.“ Durch dieses „Schmelzen“ können sich die Proteine enger aneinanderschmiegen. Das macht sie aber auch anfällig für Fehlfaltungen und Aggregatbildung, was wiederum laut Filipović „alle möglichen Probleme“ nach sich ziehen kann. Im Gehirn beispielsweise werden Amyloid-Aggregate mit Alzheimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht. „Schwefelwasserstoff scheint davor zu schützen, indem er verhindert, dass Proteintröpfchen vollständig zusammenfallen und Aggregate bilden“, so Filipović. Er ergänzt: „Damit hatten wir nicht gerechnet.“

ERC-Gruppe Sulfaging
Dr. habil. Milos Filipović
T: +49 (0)231 1392-4173
E: milos.filipovic@isas.de

hochregulieren. Anders ausgedrückt: H₂S ist das entscheidende Signal, das das Glomus caroticum in Aktion versetzt. Die Studie, die diesen Prozess detailliert beschreibt, wurde im Juli 2023 in der Fachzeitschrift *Science Advances* veröffentlicht.

Ein vielseitiger Schutzmechanismus für Zellproteine

Andere Forschungsprojekte von Filipović deuten bereits darauf hin, dass ein ähnlicher Prozess, an dem Schwefelwasserstoff und Sauerstoff beteiligt sind, dem Körper auch bei der Bekämpfung von Alterungsprozessen helfen könnte. Denn so wichtig Sauerstoff für den Körper auch ist – dieser Stoff setzt die Zellen auch hochreaktiven Versionen von Sauerstoffmolekülen, den sogenannten Sauerstoffradikalen, aus. Dieser oxidative Stress kann Proteine und andere lebenswichtige Zellbestandteile schädigen.



Peng, Y.-J., Nanduri, J., Wang, N., Kumar, G. K., Bindokas, V., Paul, B. D., Chen, X., Fox, A. P., Vignane, T., Filipović, M. R., Prabhakar, N. R.

(2023) Hypoxia sensing requires H₂S-dependent persulfidation of olfactory receptor 78. *Science Advances*, 95, eadf3026.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.adf3026>

Die Persulfidierung macht die Proteine widerstandsfähiger gegenüber solchen Schäden. Filipović und seine Arbeitsgruppe haben herausgefunden, dass sich Schwefelwasserstoff an reaktive Sauerstoffmoleküle bindet, die an Proteine angedockt haben. Dabei entsteht eine Sulfid-Sauerstoff-Verbindung, die dann biochemisch abgespalten werden kann, sodass das Protein wieder seine ursprüngliche intakte Form annimmt.

Dieser Schutzmechanismus ist besonders wichtig für Proteine, die die Aminosäure Cystein enthalten, „da Cystein am empfindlichsten auf sauerstoffinduzierte Schäden reagiert“, sagt Filipović. „Wir glauben, dass dies mit Anti-Aging-Effekten zusammenhängt, die zu einem längeren und gesünderen Leben führen könnten.“

Die Bedeutung von H₂S für den Alterungsprozess

Leider ist unser Körper mit zunehmendem Alter immer weniger in der Lage, Schwefelwasserstoff zu produzieren, wodurch unsere Zellen anfälliger für Schäden werden. Eine verminderte Persulfidierung wird mit altersbedingten Krankheiten in Verbindung gebracht, die von Herz-Kreislauf-Problemen über Krebs bis hin zu neurodegenerativen Erkrankungen reichen. „Wir versuchen zu verstehen, wie es dazu kommen kann und ob es eine Möglichkeit gibt, wie wir hier eingreifen können“, sagt Filipović.

Seit Kurzem untersucht seine Gruppe eine bestimmte Verbindung, die von Pflanzen und Pilzen erzeugt wird. Diesen sogenannten sekundären Pflanzenstoff setzt H₂S bei der Verstoffwechslung im Körper frei. Gemeinsam mit Kooperationspartnern der Universität Belgrad, der Universität Cambridge

und der Universität Heidelberg begannen die Wissenschaftler:innen, diese Substanz an Würmer und Nagetiere zu verfüttern. Man hatte zunächst nur mit „leichten Effekten“ gerechnet. Die ersten Ergebnisse waren jedoch vielversprechend. Die Würmer – Filipović arbeitet mit dem Modellorganismus *Caenorhabditis elegans*, der in der Regel nach 20 Tagen stirbt – lebten länger. Erste Versuche mit Nagetieren erwiesen sich ebenfalls als sehr aussichtsreich, da alternde Mäuse und Ratten, die die Substanz gefressen hatten, einen merklichen Energieschub erfuhren.

Es gibt natürlich noch viel zu tun, bevor Filipović und seine Kolleg:innen weitere Ergebnisse veröffentlichen können. Einige Teammitglieder haben die Substanz jedoch bereits in ihre eigene Ernährung integriert. „Es handelt sich um eine Substanz, die bereits auf dem Markt erhältlich ist und in der Humanmedizin eingesetzt wird“, erklärt er. Filipović geht davon aus, dass das Interesse an H₂S weiterhin groß sein wird. „Unser alle zwei Jahre stattfindendes internationales Treffen zum Thema Schwefelwasserstoff zieht inzwischen 150 bis 200 Wissenschaftler:innen an. Und das nur für dieses eine, sehr spezielle Molekül.“

(UE) ■

Für dieses Projekt wurden Fördermittel des Europäischen Forschungsrats (ERC) im Rahmen des Programms der Europäischen Union für Forschung und Innovation „Horizont 2020“ bereitgestellt (Finanzhilfvereinbarung Nr. 864921).





MS-BASIERTES IMAGING

Die meisten Erkrankungen oder gesundheitlichen Probleme, darunter auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumoren, gehen mit lokalisierten und heterogenen Veränderungen einer Reihe biochemischer Prozesse in einigen Zellen einher. Der Grund: Zellen reagieren auf äußere Reize wie Sauerstoffmangel, Viren, Bakterien und genetische Veränderungen oft unterschiedlich. Dies führt zu einer komplexen räumlichen Anordnung kranker bzw. infizierter Zellen, die von gesundem Gewebe umgeben sind, das für den medizinisch relevanten Phänotyp (in Bezug auf das Aussehen, die Entwicklung und das Verhalten eines Organismus) verantwortlich ist. Um diese Phänotypen auf molekularer Ebene vollständig zu verstehen, müssen Analyseverfahren in der Lage sein, räumlich begrenzte molekulare Veränderungen abzubilden.

Die bildgebende Massenspektrometrie erlaubt die Untersuchung von Gewebeschnitten und dabei eine genaue Lokalisierung tausender Moleküle in einem Experiment.

Massenspektrometrie-Imaging (Mass Spectrometry Imaging, MSI) ermöglicht die markierungsfreie Lokalisierung von Hunderten von biochemischen Substanzen wie Metaboliten, Lipiden, Peptiden, Arzneimittelwirkstoffen etc. von einzelnen Zellen bis hin zu Gewebeschnitten. Diese technische Fähigkeit hat neue molekulare Erkenntnisse über Erkrankungen wie Krebs, Diabetes, neurodegenerative Störungen und Stoffwechselstörungen mit sich gebracht. Obwohl die MSI-Verfahren in den letzten Jahren entwickelt und optimiert wurden, müssen mehrere zentrale Aspekte der Analysepipeline noch verbessert werden, damit die biomedizinische und klinische Forschung in vollem Umfang davon profitieren kann.

Das Ziel des Forschungsprogramms MS-Basiertes Imaging ist die Entwicklung und Kombination von matrixunterstützter Laser-Desorption-Ionisation (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionisation, MALDI) mit Mikroskopieverfahren. Die übergeordnete Zielsetzung besteht darin, das räumliche Tracking der Folgeprodukte von Proteinen zu ermöglichen, die auf die Enzymaktivität in Zellen deuten, zum Beispiel Lipide und Metaboliten. Die Entwicklung MS-basierter Bildgebungsverfahren geht Hand in Hand mit Anwendungen bei seltenen genetischen Herzerkrankungen, dem mechanistischen Verständnis der Metaboliten- und Lipidregulierung bei kardiovaskulärer Dysfunktion und dem Einfluss kleiner Moleküle bei Parasitenbefall oder einer Virusinfektion.

Verbesserte Performance von MALDI-MSI-Quellen

Eine Voraussetzung für die Visualisierung kleiner Moleküle in Gewebeschnitten ist ein ausreichendes Ionensignal bei der gesamten Messung – idealerweise ohne Einflüsse durch den Matrixhintergrund und andere Analyten. Aus diesem Grund widmen die am Programm mitwirkenden Wissenschaftler:innen einen großen Teil ihrer Arbeit der Optimierung der Performance von MALDI-MSI-Quellen im Hinblick auf das Gesamtionensignal, die Verringerung von Ionensuppressionseffekten und die erhöhte Abdeckung von Lipiden und Metaboliten in einem MSI-Lauf. Dazu kombinieren die Forschenden verschiedene Ionierungsquellen mit MALDI-MSI, beispielsweise das flexible ISAS-Mikroröhrenplasma (F_uTP). Im Anschluss testen die Wissenschaftler:innen die optimierten Ionenquellen zur Analyse von Lipiden und Metaboliten in Zellen und von mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziierten Geweben (entzündetes Herzgewebe nach einem Infarkt und Morbus Fabry) aus Mausmodellen und Humanproben.

Entwicklung und Optimierung verschiedener Strategien zur Probenvorbereitung

Ein weiterer Aspekt, der die Qualität der MSI-Ergebnisse erheblich beeinflussen kann, ist die Probenvorbereitung. Das Waschen von Gewebe kann ▶

Arbeitsgruppe Miniaturisierung
PD Dr. Joachim Franzke
T: +49 (0)231 1392-174/199
E: joachim.franzke@isas.de

**Nachwuchsgruppe
AMBIOM – Analysis of
Microscopic BIOMedical Images**
Dr. Jianxu Chen
T: +49 (0)231 1392-217
E: jianxu.chen@isas.de

Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

**Nachwuchsgruppe
Mehrdimensionale
Omics-Datenanalyse**
Prof. Dr. Robert Heyer
T: +49 (0)231 1392-271
E: robert.heyer@isas.de

**Nachwuchsgruppe
Spatial Metabolomics**
Dr. Prasad Phapale
T: +49 (0)231 1392-4244
E: prasad.phapale@isas.de

den Gesamtsalzgehalt senken, Zusatzstoffe können die Ionisierungseffizienz verbessern und die chemische Derivatisierung kann das Signal ausgewählter Substanzklassen verstärken und zur Klärung der Molekularstruktur von Analyten beitragen. Daher ist die Entwicklung und Optimierung von Strategien zur Vorbereitung Teil der Arbeit im Forschungsprogramm MS-Basiertes Imaging. Im Einzelnen umfassen die Aufgaben:

- die Optimierung von Protokollen für MSI-Metaboliten des Zitronensäurezyklus,
- die Minimierung von Ionensuppressionseffekten durch Entfernung von Salzen und Suppressionsanalyten,
- Derivatisierungsmethoden am Gewebe, die auf selten vorkommende und schwer zu ionisierende Substanzen abzielen, insbesondere auf Steroide, oxidierte Lipide und Sphingolipide,
- chemische Derivatisierungsverfahren zur strukturellen Charakterisierung von Analyten bzw. zur Validierung von Substanzannotationen und
- die Verbesserung der Kompatibilität der MSI-Probenvorbereitung mit Methoden wie der Fluoreszenz- und Raman-Mikroskopie.

Bibliothek quantifizierter Lipid- und Metabolitenwerte

Die Quantifizierung ist bei MSI schwierig, da die Effekte der Ionensuppression vom Gewebetyp und von den histologischen Gewebestrukturen abhängen können. Deshalb möchten die Forschenden am ISAS die optimierten Ionenquellen und Probenvorbereitungsstrategien mit absoluten Quantifizierungsergebnissen aus etablierten Shotgun-Sequenzierungen und Flüssigchromatographie-(Liquid Chromatography, LC-)MS/MS-Experimenten kombinieren. Eines ihrer Ziele ist es, mit MALDI-MSI eine Bibliothek mit quantifizierten Lipid- und Metabolitendaten für eine Reihe von Gewebeproben zu erstellen und die Ergebnisse mit etablierten Shotgun-Sequenzierungen und LC-MS/MS-Werten zu vergleichen. Weiteres Ziel der Wissenschaftler:innen ist es, eine Software zu entwickeln, die es ermöglicht, diese Bibliotheken zur Quantifizierung von Substanzen in präklinischen Proben (genetisch veränderten Mausmodellen) und klinischen Proben zu verwenden.

(SR) ■



TRICHTER UND IONEN- MOBILITÄTSSPEKTROMETER AUS DEM 3D-DRUCKER

Auch bei MSI-Konfigurationen ist die Kombination entscheidend. Beim Forschungsprogramm MS-Basiertes Imaging möchten die Forschenden einen miniaturisierten Ionentrichter und ein eigenständiges Driftröhren-Ionenmobilitätsspektrometer als 3D-Druck entwickeln, das mit MSI-Technologien kompatibel ist, um den Ionentransfer und seine Empfindlichkeit zu verbessern und darüber hinaus die Trennung von Ionenpopulationen zu ermöglichen. Es wird erwartet, dass diese Geräte die Leistung von MSI-Aufbauten für die molekular aufgelöste räumliche Profilerstellung deutlich verbessern. Außerdem sind sie dank 3D-Druck in der Größe anpassbar und daher mit verschiedenen MSI-Aufbauten kompatibel.

Bildgebende Massenspektrometrie gibt Einblick in Tumorstoffwechsel

Lipide (Fette) sind nicht nur essenzielle Bausteine der Zellmembranen, sondern auch wichtige Signalmoleküle im Körper. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem die Glycerophospholipide (GPL). Ihre Lipidsignatur (Menge, Art und chemische Struktur) kann in gesundem und krankem Gewebe – etwa bei Tumoren – variieren. Der biochemische Ursprung dieser Variationen ist jedoch bisher ungeklärt. Selbst modernste Verfahren der bildgebenden Massenspektrometrie (Mass Spectrometry Imaging, MSI) sind noch nicht in der Lage, GPL-Strukturen im Detail zu identifizieren. Dies erschwert es Forschenden, strukturelle GPL-Veränderungen zu analysieren und die Ergebnisse im Kontext von Stoffwechselprozessen, beispielsweise bei der Entstehung von Tumoren, zu deuten.

Dieser Herausforderung stellen sich Forschende im von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bereits in der zweiten Förderperiode unterstützten Projekt »Entwicklung von Verfahren zur Unterscheidung und örtlichen Darstellung von Glycerophospholipidisomeren in Gewebeschnitten mittels bildgebender Massenspektrometrie«. Unter Federführung von Prof. Dr. Sven Heiles entwickelt das Team MSI-Verfahren mit matrixunterstützter Laser-Desorption/Ionisation (MALDI). Dazu analysieren sie konkret GPLs, die Tumorzellen als Folge ihrer Stoffwechselaktivität synthetisieren. Sie wollen strukturelle Veränderungen der GPLs im Primärtumor, in Metastasen und

im Kontrollgewebe untersuchen und so die geänderten Stoffwechselwege besser verstehen. Hierbei arbeitet das ISAS eng mit dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. Dr. Alpaslan Tasdogan, ► S. 76, sowie Prof. Dr. Matthias Gunzer) zusammen. Am ISAS beteiligen sich zudem die Forschungsgruppen Proteomics sowie Biofluoreszenz.

(CP) ■

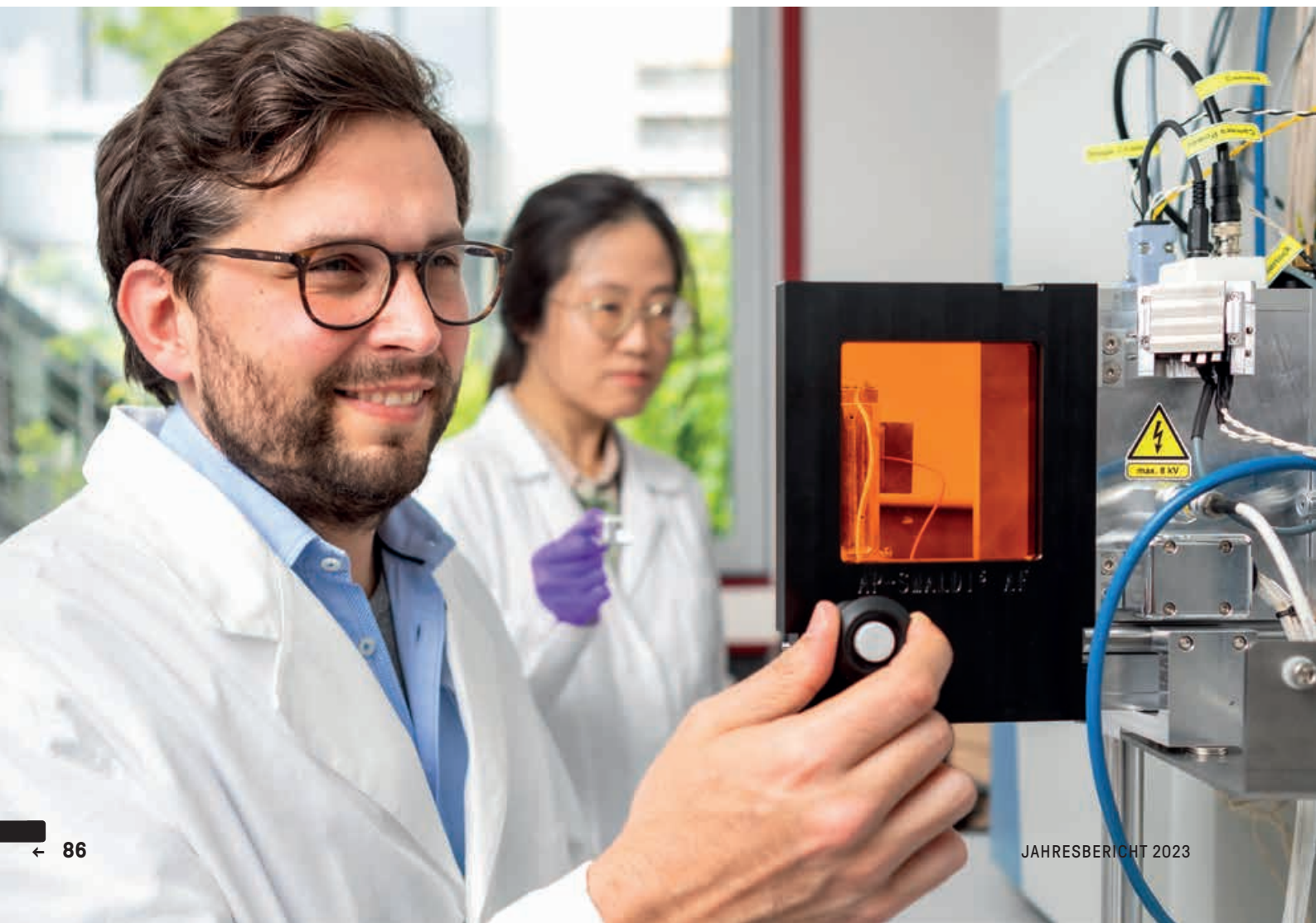
Gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – Projektnummer 426062756.



Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de

„Fettige“ Unterschrift: wie Lipidmuster als diagnostisches Werkzeug dienen

Greifen Erreger unser Gehirn oder Rückenmark an, sind sie zur Stelle: Mikrogliazellen gehören zu den Immunzellen des Zentralen Nervensystems. Sie können eine wichtige Rolle bei der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder Multiple Sklerose spielen. Mikrogliazellen sind dafür bekannt, dass sie trotz identischen genetischen Bauplans unterschiedliche Phänotypen (Erscheinungstypen) ausbilden können. Auf RNA- und Proteinebene weiß man um diese Heterogenität bereits lange. Erstmals auch auf Lipid- und damit auf Stoffwechselebene für einzelne Zellen nachweisen konnten diese Heterogenität nun Forschende der Justus-Liebig-Universität Gießen, des Imperial College London und des ISAS. Dafür erfassten die Wissenschaftler:innen die Lipidsignaturen der einzelnen Mikrogliazellen: deren individuelle und „fettige“ Unterschrift. Bislang konnte die Heterogenität nur für Zellkulturen festgestellt werden. Ihre Forschungsergebnisse haben die Autor:innen 2023 im Fachjournal *Analytical Chemistry* vorgestellt.





AP MALDI-MSI

Atmosphärendruck-Matrix-unterstützte Laserdesorption/Ionisation Massenspektrometrie Imaging ist ein bildgebendes Verfahren der Massenspektrometrie.

AP MALDI-MSI eignet sich besonders zur Analyse kleiner Biomoleküle wie Metabolite und Lipide. Eine Probe, im Fall der genannten Publikation

(► S. 89), zum Beispiel eine Mikrogliazelle, wird dabei mit einem Laser bestrahlt. Dadurch desorbiert und ionisiert ein Bruchteil des abgetragenen Probenmaterials. Die austretenden Molekülionen lassen sich mithilfe eines Massenspektrometers detektieren.

Dabei werden die Massen der Molekülionen, wie bei einer Waage, bestimmt. Die Genauigkeit der Messung ist in der Regel so groß, dass Rückschlüsse auf die elementare Zusammensetzung und so auf die Biomolekülart möglich sind.

Die Laserbestrahlung der Probe wird im Labor Punkt für Punkt wiederholt. Anschließend gewinnen die Forschenden mittels spezialisierter Software Verteilungsbilder der einzelnen Molekülionen.

Lipide sind molekulare Tausendsassa: Sie sind Bestandteil von Zellmembranen, spielen eine wichtige Rolle im Hormonhaushalt und liefern der Zelle Energie. Mit der Lipidsignatur beschreiben Forschende die Menge, Art und chemische Struktur aller Lipide in einem bestimmten Bereich, wie etwa einer Gewebe- und Blutprobe. Anhand der einzigartigen Signatur können Forschende einzelne Zellen identifizieren und ablesen, wie die jeweilige Zelle die ihr zur Verfügung stehenden Nährstoffe verstoffwechselt. So hilft die Lipidsignatur zu klären, welche Stoffwechselwege bei Erkrankungen beeinflusst sein können. Parkinson, Tumoren oder Herzinfarkte sind solche Erkrankungen. Sie sind sehr heterogen, nicht alle Zellen sind gleich betroffen und sie unterscheiden sich demnach stark in ihrer Lipidsignatur.

Um die Unterschrift der Mikrogliazellen zu entziffern, nutzten die Forschenden das Verfahren Atmosphärendruck-Matrix-unterstützte Laserdesorption/Ionisation Massenspektrometrie Imaging (AP MALDI-MSI, ► Infobox). Dabei zerlegten die Wissenschaftler:innen die Proben mittels Laserstrahlung zunächst in ihre molekularen Bestandteile, um sie in ihrer Art und Häufigkeit zu bestimmen. Diese Informationen setzten sie anschließend mithilfe einer Software zu einem Bild zusammen, aus dem sich die Lipidsignatur und die räumliche Verteilung ablesen lassen.

Verbesserte Laser erlauben höhere Auflösung

Um die Lipidsignatur der winzig kleinen Zellen erkennen zu können, musste das Autor:innenteam zunächst die örtliche Auflösung der Analytik verbessern. Dabei kam eine speziell angefertigte Ionenquelle zum Einsatz. Außerdem passte es die Laserenergie an und optimierte den Abstand zwischen der MS-Eingangskapillare und dem Laserbrennpunkt. Eine einzelne Mikrogliazellen hat einen Durchmesser von 45 µm. Durch die Optimierung konnten die Forschenden letztlich die Signalintensität beibehalten und mehr als 100 verschiedene Lipidspezies pro Pixel erfassen. ►

Für seine Analysen kombinierte das Team um Prof. Dr. Sven Heiles, Leiter der Nachwuchsgruppe Lipidomics, komplementäre Techniken wie die bildgebende Massenspektrometrie AP MALDI-MSI und Licht- oder Fluoreszenzmikroskopie. Das Foto zeigt Heiles (links) und Doktorandin Chiahsin Chi am MALDI-Massenspektrometer.

Verräterische Fette geben Hinweis auf Entzündung

Um ihre Methode an einzelnen Zellen zu testen, untersuchten die Wissenschaftler:innen Mikrogliazellen. Die Autor:innen simulierten eine bakterielle Entzündung und verglichen unbehandelte sowie mit Lipopolysacchariden (LPS) stimulierte Zellen. LPS ist ein in bakteriellen Membranen vorkommendes Molekül. Eine Behandlung mit LPS suggeriert den Zellen eine Infektion. Diese reagieren auf den vermeintlichen Bakterienangriff mit einer Immunantwort, um die fiktiven Angreifer abzuwehren. In diesem Prozess „erschöpfen“ sich allerdings einzelne Zellen und können die anfallende Energie nicht mehr verarbeiten. Um die Überschussenergie abzuspeichern, lagern diese Untergruppen der Zellen die Energie in Form von Triglyceriden in Lipidtröpfchen ein. Triglyceride sind Lipide, die vom Organismus zur Energiespeicherung genutzt werden. Sie kommen unter anderem in Lipidtröpfchen oder im Fettgewebe vor. Mit der entwickelten AP-MALDI-MSI-Methode konnten die Wissenschaftler:innen die noch aktiven Zellen von der Population der „erschöpften“ Zellen unterscheiden. So gelang es den Forschenden, erstmalig die Heterogenität von einzelnen Mikrogliazellen innerhalb einer Zellpopulation auf Lipidebene nachzuweisen.

Optimierte Behandlungspläne: Lipidsignatur könnte helfen

Die ISAS-Nachwuchsgruppe Lipidomics kooperiert mit Wissenschaftler:innen aus dem Universitätsklinikum Essen, die an Hautkrebs forschen. Gemeinsam möchten sie über die Lipidsignatur herausfinden, ob das heterogene Verhalten – in diesem Fall der Aggressivitätsgrad von Melanomzellen – vom Lipidstoffwechsel abhängt. Perspektivisch wollen die ISAS-Forschenden die Interaktion verschiedener Zelltypen in Organismen weiter aufklären. So könnte die entschlüsselte Lipidsignatur in Zukunft helfen, Erkrankungen wie Hautkrebs in diagnostisch relevantem Gewebe zu erkennen – und gemeinsam mit Partnern aus der Klinik die Therapien zu optimieren.

(LB) ■

Nachwuchsgruppe Lipidomics
Prof. Dr. Sven Heiles
T: +49 (0)231 1392-4202
E: sven.heiles@isas.de



Prof. Dr. Sven Heiles hat eine Juniorprofessur an der Universität Duisburg-Essen inne und leitet am ISAS die Forschungsgruppe Lipidomics.

„Wir wollen das Grundlagenverständnis für Krankheitsmodelle verbessern.“



Die einzigartige Signatur der Lipide (Fette) entschlüsseln – das ist das Spezialgebiet von Prof. Dr.-Ing. Sven Heiles. Der Leiter der ISAS-Nachwuchsgruppe Lipidomics setzt alles daran, die Biomoleküle zum Beispiel in Gewebe oder Blut detailliert analysieren zu können. Dazu nutzt er ein spezielles bildgebendes Verfahren der Massenspektrometrie. Gemeinsam mit seinem Team und Forschenden der Justus-Liebig-Universität Gießen ist es Heiles erstmals gelungen, die Lipidsignatur von einzelnen Zellen zu entschlüsseln. Welchen Vorteil die Einzellanalyse bringt und wieso ausgerechnet Mikrogliazellen den Forschenden als Modell dienen, berichtet der Analytische Chemiker im Interview.



Müller, M. A., Zweig, N.,
Spengler, B., Weinert, M.,
Heiles, S.

(2023) Lipid Signatures and Inter-Cellular Heterogeneity of Naïve and Lipopolysaccharide-Stimulated Human Microglia-like Cells. *Analytical Chemistry*, 95, 11672–11679.

<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c01533>

Welche Informationen verbergen sich in den Lipidsignaturen einzelner Zellen?

Heiles: Das spezifische Muster, das sich aus der Menge, Art und räumlichen Verteilung von Lipiden ergibt, nennen wir Lipidsignatur. Sie liefert uns wertvolle Informationen zum Lipidstoffwechsel, der sich bei gesunden und kranken Menschen unterscheiden kann. Bisher konnten wir die Lipidsignaturen nur für größere Bereiche, zum Beispiel Gewebe- oder Blutproben, entschlüsseln. Vor Kurzem haben wir dies erstmalig auch für einzelne Zellen geschafft. Am Beispiel von Mikrogliazellen konnten wir in einer Zellkultur zeigen, dass genetisch identische Zellen auf Lipidebene teils völlig unterschiedlich auf eine Stimulation reagieren. Wir haben hier zum Beispiel gesehen, dass Mikrogliazellen, die nicht mehr richtig arbeiten, vermehrt sogenannte Lipidtropfen ansammeln. Diese tropfenförmigen Fettablagerungen und ihre molekulare Zusammensetzung konnten wir mittels bildgebender Massenspektrometrie, AP MALDI-MSI (► S. 87), sichtbar machen. ►

Warum haben Sie ausgerechnet Mikrogliazellen untersucht?

Heiles: Auch wenn Mikrogliazellen unglaublich spannend sind, ging es uns weniger um die Zellen an sich als um ihre heterogenen Eigenschaften. Es ist bekannt, dass sich genetisch identische Mikrogliazellen auf Transkriptions- und Proteinebene oft stark unterscheiden – und sie deswegen unterschiedliche Phänotypen, also Erscheinungsbilder, aufweisen. Aufgrund vorangegangener Forschung war zu erwarten, dass diese verschiedenen Subtypen auch Unterschiede im Fettstoffwechsel aufweisen. Um das zu zeigen, haben bisher jedoch die technischen Möglichkeiten gefehlt. Wir wollten anhand der Mikrogliazellen herausfinden, ob wir diese Unterschiede mittels AP MALDI-MSI prinzipiell sichtbar machen können. Uns hat natürlich auch die Frage beschäftigt, ob unsere Methode sensitiv genug ist und genügend relevante Stoffwechselprodukte abbilden kann. Die Arbeit hat sich gelohnt. Wir haben den sogenannten Proof of Concept geliefert und konnten damit zeigen, dass unser Ansatz geeignet ist, die Subtyp-Heterogenität unter Zellen in Zellkultur zu untersuchen.

Welchen Vorteil bietet AP MALDI-MSI gegenüber anderen bildgebenden Verfahren?

Heiles: Es gibt einige Verfahren, um Zellen im Detail bildgebend darzustellen. So zum Beispiel die Fluoreszenzmikroskopie. Mit spezifischen Farbstoffen und den entsprechenden Mikroskopen lassen sich ausgewählte Strukturen sichtbar machen. Dieser Ansatz ist zielgerichtet und ermöglicht die gezielte Visualisierung bestimmter Zellbestandteile. Die Frage ist: Was ist, wenn wir noch gar nicht wissen, was wir sehen wollen, oder keine geeigneten Fluoreszenzfarbstoffe existieren? Dann kommt MALDI-MSI ins Spiel. Wir benötigen keine Farbstoffe und können prinzipiell alles sichtbar machen,

was wir ionisieren können. Dazu kommt, dass wir – im Gegensatz zur Fluoreszenzmikroskopie – nicht den Farbstoff, sondern die Biomoleküle direkt sichtbar machen.

„Die Frage ist: Was ist, wenn wir noch gar nicht wissen, was wir sehen wollen, oder keine geeigneten Fluoreszenzfarbstoffe existieren?“

Sie konnten zeigen, dass Ihre Methode funktioniert. Was sind die nächsten Schritte?

Heiles: Informationen zum Stoffwechsel einzelner Zellen könnten spannend sein, um zum Beispiel mehr Erkenntnisse über sehr heterogene Erkrankungen wie Herzinfarkte oder Tumoren zu gewinnen. Nicht jede Zelle innerhalb eines Tumors ist identisch. Faktoren wie die lokale Umgebung und damit auch die Nährstoffzufuhr können variieren. Jetzt wo wir wissen, dass unsere Methode prinzipiell funktioniert, arbeiten wir bereits daran, uns auch Herz- und Tumorzellen anzuschauen. Langfristig wollen wir aber weg von der Zellkultur und unsere Methode so weit optimieren, dass uns die Einzelzellanalyse auch in komplexen Proben, wie etwa Gewebeschnitten, gelingt. Wenn wir die Nährstoffzufuhr einzelner Zellen unter Realbedingungen besser verstehen, könnte das dabei helfen, Krankheitsmechanismen, die mit dem Stoffwechsel der Zellen zu tun haben, aufzuklären. Letztlich zielt unsere Technologie darauf ab, das Grundlagenverständnis für Krankheitsmodelle zu verbessern und so die Entwicklung beispielsweise neuer Therapien mit Partnern aus der Klinik voranzutreiben.

(Das Interview führten CP und LB.) ■



UNSER JAHR IN ZAHLEN



163

Beschäftigte

74 weibliche und 89 männliche Mitarbeitende zählte das ISAS zum 31. Dezember 2023 an seinen Standorten.



66

Forschende (m/w/d)

waren 2023 am Institut beschäftigt, darunter 28 Wissenschaftlerinnen und 38 Wissenschaftler.

38

Promovenden (m/w/d)

Zu den 66 Wissenschaftlichen Mitarbeitenden gehörten 18 Doktorandinnen und 20 Doktoranden.

27

Wissenschaftlich-technische Beschäftigte (m/w/d)

arbeiteten am ISAS, darunter 16 Frauen und elf Männer.



7,03

Impact-Faktor

Der durchschnittliche Impact-Faktor der Publikationen in referierten Zeitschriften lag bei 7,03.



120

Publikationen

wurden in referierten Zeitschriften veröffentlicht.



54

Paper

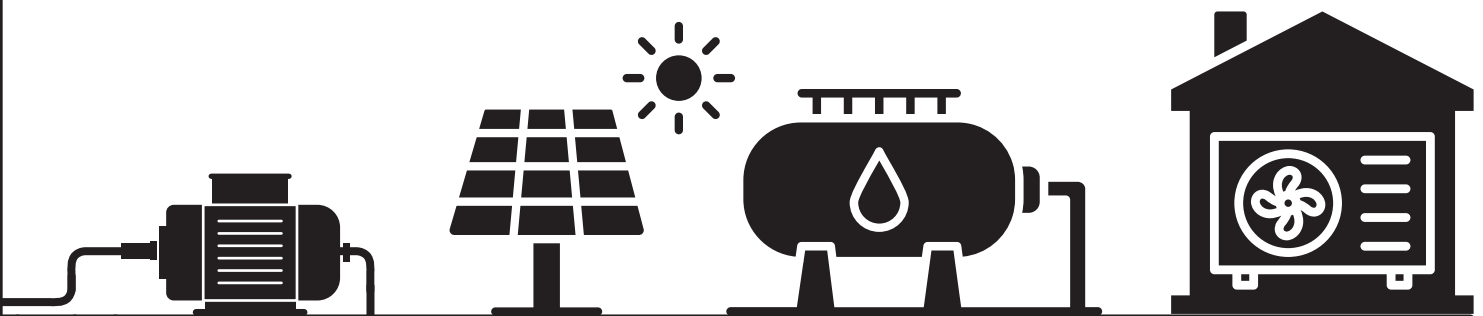
mit ISAS-Erst- oder korrespondierenden Autorenschaften wurden 2023 publiziert.



10

Softwares & Tools (Open Source)

haben die KI-Expert:innen und Bioinformatiker:innen 2023 veröffentlicht.



550.000 Kilowattstunden Strom erzeugt der Standort ISAS City pro Jahr mithilfe der Photovoltaikanlage und des Blockheizkraftwerks. 150.000 Kilowattstunden Strom davon produzieren die 338 Photovoltaik-Module auf 624 m² (85 %) der Dachfläche. Vier Flüssiggas-Tanks à 2.700 Liter sorgen dafür, dass das Institut am Standort City unabhängig von Erdgas ist. Zum Heizen nutzt das ISAS City ergänzend zur Gasheizung eine Luftwärmepumpe.



37

Wissenschaftliche Abschlüsse

Von den 37 Abschlussarbeiten waren 15 interne Arbeiten.*

20

B.Sc., M.Sc.

Davon verfassten zwei Bachelor- sowie drei Master-Studierende ihre Abschlussarbeiten am ISAS.*

* Bei den übrigen Arbeiten handelt es sich um externe Gutachtertätigkeiten.

16

Promotionen

Von diesen Dissertationen entstanden vier am ISAS.*

1

Habilitation



37

Posterpräsentationen

hielten die Wissenschaftler:innen im Jahr 2023.



53

Vorträge

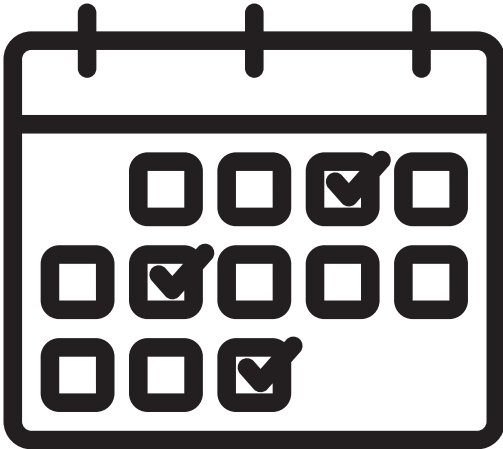
haben ISAS-Forschende bei Konferenzen und anderen Institutionen gehalten.

Ca. 7.000

mit E-Bikes gefahrene Kilometer

Bei Fahrten zwischen den Standorten ISAS City und ISAS Campus legten allein die Mitarbeitenden des Teams Gebäudetechnik & Werkstatt rund 7.000 Kilometer mit den Dienst-elektrofahrrädern zurück.





11

**wissenschaftliche
Veranstaltungen**

hat das ISAS 2023 (mit)organisiert.



39

Konferenzen

2023 brachten sich
ISAS-Forschende bei
39 Fachkonferenzen ein.



14

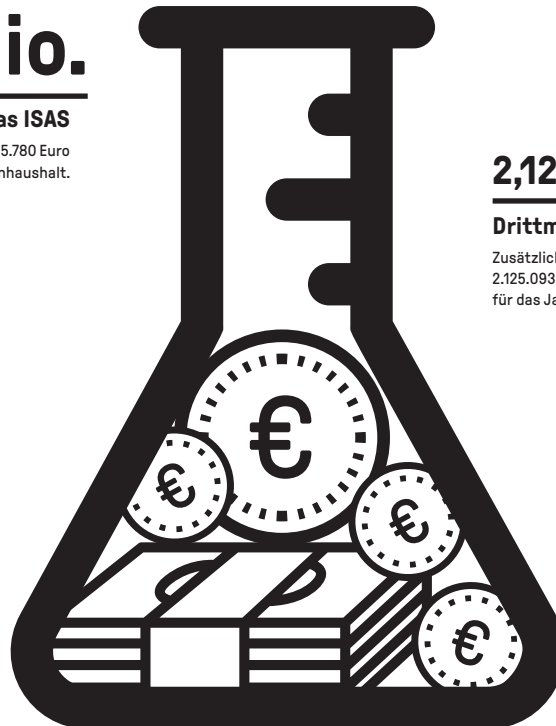
Kolloquien am ISAS

mit internationalen und nationalen
Gästen fanden 2023 statt.

14,256 Mio.

Fördersumme für das ISAS

Das ISAS erhielt von Bund und Ländern 14.255.780 Euro
an institutionellen Zuwendungen zum Kernhaushalt.



2,125 Mio.

Drittmiteleinnahmen

Zusätzlich erhielt das Institut
2.125.093 Euro an Drittmitteln
für das Jahr 2023.

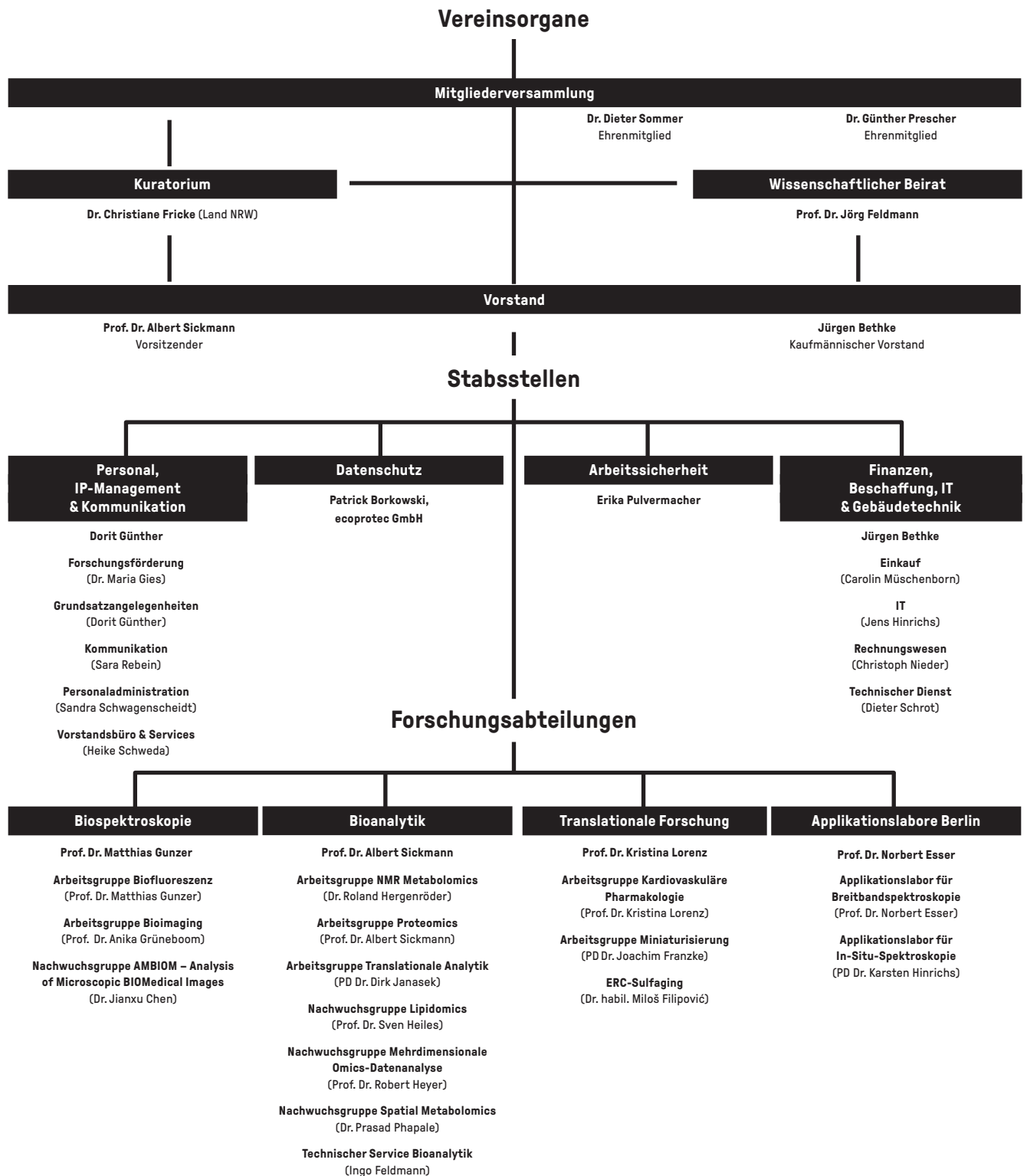
ORGANISATION



Der Vorstand des ISAS

Prof. Dr. Albert Sickmann, Vorsitzender (links)
Jürgen Bethke, Kaufmännischer Vorstand

Organigramm



Vorstand

Prof. Dr. Albert Sickmann
Vorstandsvorsitzender

Jürgen Bethke
Kaufmännischer Vorstand

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ronen Alon
*Weizmann Institute of Science,
Department of Immunology
Israel*

Dr. Anne K. Bendt
*Singapore Lipidomics Incubator (SLING),
Life Sciences Institute (LSI),
National University of Singapore
Singapur*

Prof. Dr. Jörg Feldmann
*Institut für Chemie,
Universität Graz
Österreich*

Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner
*Philipps-Universität Marburg
Marburg*

Prof. Dr. Ina Koch
*Institute of Computer Science,
Department of Molecular Bioinformatics,
Goethe-Universität Frankfurt
Frankfurt am Main*

Prof. Dr. Markus Sauer
*Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik,
Biozentrum,
Julius-Maximilians-Universität
Würzburg*

Prof. Dr. Burkhard Schraven
*Faculty of Medicine and Surgery,
Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg*

Prof. Dr. Andrea Urbani
*Faculty of Medicine and Surgery,
Università Cattolica del Sacro Cuore
Italien*

Prof. Dr. Heike Walles
*Core Facility Tissue Engineering,
Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg*

Kuratorium

Berufene Mitglieder

Bundesrepublik Deutschland
Bundesministerium für Bildung und Forschung,
vertreten durch Dr. Torsten Geißler
 Berlin

Land Nordrhein-Westfalen (Vorsitz)
Ministerium für Kultur und Wissenschaft,
vertreten durch Dr. Christiane Fricke
 Düsseldorf

Ruhr-Universität Bochum
vertreten durch Prof. Dr. Martin Paul

**Senatsverwaltung für Wissenschaft,
 Gesundheit, Pflege und Gleichstellung
 Abteilungen Wissenschaft und Forschung,
 Berlin**
vertreten durch Dr. Björn Maul

Stadt Dortmund
Wirtschaftsförderung Dortmund,
vertreten durch Heike Marzen

Technische Universität Berlin
vertreten durch Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Technische Universität Dortmund
 (stv. Vorsitz)**
vertreten durch Prof. Dr. Gerhard Schembecker

Gewählte Mitglieder

Dr. Susanne Eickemeier
Hochschule für Gestaltung
 Offenbach am Main

Prof. Dr. Dr. h.c. Ursula Gather
Alfried Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftung
 Essen

Prof. Dr. Dieter Häussinger
Heinrich-Heine-Universität
 Düsseldorf

Dr. Joachim Richert
BASF SE
 Ludwigshafen

Prof. Dr. Dr. Thomas Thum
Medizinische Hochschule Hannover
 Hannover

Mitglieder des Vereins

BASF SE

Bundesrepublik Deutschland

Fraunhofer-Institut für Toxikologie und
 experimentelle Medizin (ITEM)

Industrie- und Handelskammer zu Dortmund

Land Nordrhein-Westfalen

Merck KGaA

OBLF Gesellschaft für Elektronik und
 Feinwerktechnik mbH

Ruhr-Universität Bochum

Senatsverwaltung für Wissenschaft,
 Gesundheit, Pflege und Gleichstellung
 Abteilungen Wissenschaft und Forschung,
 Berlin

SENTECH Instruments GmbH

Shimadzu Deutschland GmbH

Stadt Dortmund

Technische Universität Dortmund

TechnologieZentrumDortmund GmbH

Thermo Fisher Scientific GmbH (Bremen)

Thermo Fisher Scientific GmbH (Dreieich)

Universität Münster

AKTIVITÄTEN 2023

ACTIVITIES 2023



Publikationen Publications

Publikationen in referierten Zeitschriften* Peer-reviewed Papers

Bioanalytik

Ababneh, R., Smadi, M., Bensiradj, N. E. H., Al-Akhras, M. A., Al-Hiari, Y., Jum' h, I., Abu-Dahab, R., Al Bataineh, Q. M. & Telfah, A. (2023) UV-Vis, FTIR and DFT Studies of the Fluoroquinolone [Pyrido Pyrolo Quinoxaline (PPQ)] Tethered to Gold Nanoparticles as a Novel Anticancer. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 33, 1646–1656. <https://doi.org/10.1007/s10904-023-02596-x>

Ahmad, A. A., Alakhras, L. A., Al-Bataineh, Q. M. & Telfah, A. (2023) Impact of metal doping on the physical characteristics of anatase titanium dioxide (TiO₂) films. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 34, 1552. <https://doi.org/10.1007/s10854-023-10948-z>

Akbulut, A. C., Arisz, R. A., Baaten, C. C. F. M. J., Baidildinova, G., Barakzie, A., Bauersachs, R., Ten Berg, J., van den Broek, W. W. A., de Boer, H. C., Bonifay, A., Bröker, V., Buka, R. J., Ten Cate, H., Ten Cate-Hoek, A. J., Cointe, S., De Luca, C., De Simone, I., Diaz, R. V., Dignat-George, F., Freson, K., Gazzaniga, G., van Gorp, E. C. M., Habibi, A., Henskens, Y. M. C., Iding, A. F. J., Khan, A., Koenderink, G. H., Konkoth, A., Lacroix, R., Lahiri, T., Lam, W., Lamerton, R. E., Lorusso, R., Luo, Q., Maas, C., McCarty, O. J. T., van der Meijden, P. E. J., Meijers, J. C. M., Mohapatra, A. K., Nevo, N., Robles, A. P., Poncelet, P., Reinhardt, C., Ruf, W., Saraswat, R., Schönichen, C., Schutgens, R., Simioni, P., Spada, S., Spronk, H. M. H., Tazhibayeva, K., Thachil, J., Diaz, R. V., Vallier, L., Veninga, A., Verhamme, P., Visser, C., Watson, S. P., Wenzel, P., Willems, R. A. L., Willers, A., Zhang, P., Zifkos, K. & van Zonneveld, A. J.

(2023). Blood Coagulation and Beyond: Position Paper from the Fourth Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 123(8), 808–839. <https://doi.org/10.1055/a-2052-9175>

Al-Akhras, M. A., Telfah, M., Shakhathreh, M. N., Telfah, A., Mousa, M. S., Narayanaswamy, V. & Obaidat, I. M. ((2023). Optical and Chemical Investigations of PEO Thin Films Incorporated with Curcumin Nanoparticle: Effect of Film Thickness. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(2), 143. <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.143>

Al-Bataineh, Q. M., Ahmad, A. A., Alakhras, L. A. & Telfah A. (2023) Ionic-electronic coupling in PEO-PEDOT/potassium triflate composite films for organic mixed conductivity enhancement. *Journal of Applied Polymer Science*, 140(46), e54691. <https://doi.org/10.1002/app.54691>

Al-Bataineh, Q. M., Ahmad, A. A., Aljarrah, I. & Telfah, A. D. (2023) Optical and electrical properties of poly(4-styrenesulfonic acid)-polyacrylic acid polyelectrolyte brushes incorporating with potassium permanganate. *Surfaces and Interfaces*, 39, 102923. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2023.102923>

Al-Bataineh, Q. M., Aljarrah, I., Ahmad, A. A., Alsaad, A. M., Telfah, A. D. (2023) Optical and electrical properties of polyethylene oxide-poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/NiZnFeO₄ NPs nanocomposite films. *Journal of Applied Polymer Science*, 140(30), e54083. <https://doi.org/10.1002/app.54083>

Al-Bataineh, Q. M., Telfah, A. D., Shpacovitch, V., Tavares, C. J. & Hergenröder, R. (2023). Switchable Polyacrylic Acid Polyelectrolyte Brushes for Surface Plasmon Resonance Applications. *Sensors*, 23(9), 4283. <https://doi.org/10.3390/s23094283>

Al-Bataineh, Q. M., Telfah, A. D., Tavares, C. J. & Hergenröder, R. (2023). Surface plasmon coupling between wide-field SPR microscopy and gold nanoparticles. *Scientific reports*, 23(13), 22405. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49583-3>

Al-Bataineh, Q. M., Telfah, M., Abu-Zurayk, R., Benchaabane, A., Tavares, C. & Telfah, A. (2023). Nano-SnO₂/polyaniline composite films for surface plasmon resonance. *Materials Chemistry and Physics*, 293, 126816. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.126816>

Al-Dwairi, R., Ahmad, A. A., Aleshawi, A., Bani-Salameh, A. A., Aljarrah, I. A., Al-Bataineh, Q. M., Al Beiruti, S., Alshami, A. O., Rusen, E., Toader, G. & Hergenröder, R. (2023). Silicone Oil Utilized in Pars Plana Vitrectomy for Patients with Advanced Proliferative Diabetic Retinopathy: Physico-Chemical and Optical Properties. *Clinical ophthalmology*, 17, 3719–3728. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S447099>

*sowie KI-Konferenz-Publikationen
plus AI Conference Papers

- Alsaad, A., Ahmad, A. A., Migdadi, A. B. & Telfah, A.** (2023). Optical, electrical and morphological studies of complex composite films of rubidium bis(2-methylactato) borate monohydrate doped with iodine. *Optik*, 273, 170388. <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2022.170388>
- Alsaad, A. M., Al-Bataineh, Q. M., Qattan, I. A., Aljarrah, I. A., Bani-Salameh, A. A., Ahmad, A. A., Albiss, B. A., Telfah, A. & Sabirianov, R. F.** (2023). Physicochemical Properties of Organic Molecular Ferroelectric Diisopropylammonium Chloride Thin Films. *Nanomaterials*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/nano13071200>
- Alsaad, A. M., Migdadi, A. B., Ahmad, A. A., Al-Bataineh, Q. M. & Telfah, A.** Physicochemical characterizations of synthesized polyethylene oxide/boron carbide nanocomposite films. *Journal of Materials Science* 58, 2634–2646. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-08204-0>
- Alwahsh, M., Farhat, J., Talhouni, S., Hamadneh, L. & Hergenröder, R.** (2023). Bortezomib advanced mechanisms of action in multiple myeloma, solid and liquid tumors along with its novel therapeutic applications. *EXCLI Journal*, 22, 146-168. <https://doi.org/10.17179/excli2022-5653>
- Alzoubi, F. Y., Ahmad, A. A., Aljarrah, I. A., Migdadi, A. B. & Al-Bataineh, Q. M.** (2023) Localize surface plasmon resonance of silver nanoparticles using Mie theory. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 34, 2128. <https://doi.org/10.1007/s10854-023-11304-x>
- Aschman, T., Wyler, E., Baum, O., Hentschel, A., Rust, R., Legler, F., Preusse, C., Meyer-Arndt, L., Büttnerova, I., Förster, A., Cengiz, D., Alves, L. G. T., Schneider, J., Kedor, C., Bellmann-Strobl, J., Sanchin, A., Goebel, H.-H., Landthaler, M., Corman, V., Roos, A., Heppner, F. L., Radbruch, H., Paul, F., Scheibenbogen, C., Dengler, N. F. & Stenzel, W.** (2023). Post-COVID exercise intolerance is associated with capillary alterations and immune dysregulations in skeletal muscles. *Acta Neuropathologica Communications*, 11(193), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s40478-023-01662-2>
- Behren, S., Yu, J., Pett, C., Schorlemer, M., Heine, V., Fischöder, T., Elling, L. & Westerlind, U.** (2023). Fucose Binding Motifs on Mucin Core Glycopeptides Impact Bacterial Lectin Recognition. *Angewandte Chemie*, 62(32), e2023024. <https://doi.org/10.1002/anie.202302437>
- Behren, S., Schorlemer, M., Schmidt, G., Aktories, K. & Westerlind, U.** (2023). Antibodies Directed Against GalNAc- and GlcNAc-O-Tyrosine Posttranslational Modifications - a New Tool for Glycoproteomic Detection. *Chemistry-A European Journal*, 29(29), e202300392. <https://doi.org/10.1002/chem.202300392>
- Castilla-Fernandez, D., Diender, M., Hermida-Nogueira, L., Huang, J., Veiras, S., Henskens, Y. M. C., Te Loo, M. W. M., Heemskerck, J. W. M., Kuijpers, M. J. E. & Garcia, A.** (2023). Role of SHP2 (PTPN11) in glycoprotein VI-dependent thrombus formation: Improved platelet responsiveness by the allosteric drug SHP099 in Noonan syndrome patients. *Thrombosis Research*, 228, 105-116. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.06.001>
- Chen, S., Liang, C., Li, H., Yu, W., Prothiwa, M., Kopczyński, D., Loroch, S., Fransen, M. & Verhelst, S. H. L.** (2023). Pepstatin-Based Probes for Photoaffinity Labeling of Aspartic Proteases and Application to Target Identification. *ACS Chemical Biology*, 18(4), 686-692. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00946>
- Cheung, H. Y. F., Zou, J., Tantiwong, C., Fernandez, D. I., Huang, J., Ahrends, R., Roest, M., Cavill, R., Gibbins, J. & Heemskerck, J. W. M.** (2023). High-throughput assessment identifying major platelet Ca²⁺ entry pathways via tyrosine kinase-linked and G protein-coupled receptors. *Cell calcium*, 112, 102738. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2023.102738>
- Fecke, A., Saw, N. M. M. T., Kale, D., Kasarla, S. S., Sickmann, A. & Phapale, P.** (2023). Quantitative Analytical and Computational Workflow for Large-Scale Targeted Plasma Metabolomics. *Metabolites*, 13(7), 844. <https://doi.org/10.3390/metabo13070844>
- Franco-Losilla, M., Nordziske, S., Feldmann, I., Limón, M. C. & Avalos, J.** (2023). HmbC, a Protein of the HMG Family, Participates in the Regulation of Carotenoid Biosynthesis in *Fusarium fujikuroi*. *Genes*, 14(8), 1661. <https://doi.org/10.3390/genes14081661>
- Glassner, A., Wurpts, G., Röseler, S., Yazdi, A., Krämer, C., Fatangare, A. B., Sickmann, A., Hoffmann, P., Nöthen, M. & Sachs, B.** (2023). IFN- γ secretion of PBMC from non-drug-allergic control persons: Considerations for the validity of a positive lymphocyte transformation test. *Journal of immunological methods*, 519, 113515. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2023.113515>
- Hassa, J., Tubbesing, T., Maus, I., Heyer, R., Benndorf, D., Effenberger, M., Henke, C., Osterholz, B., Beckstette, M., Pühler, A., Sczyrba, A. & Schlüter, A.** (2023). Uncovering Microbiome Adaptations in a Full-Scale Biogas Plant: Insights from MAG-Centric Metagenomics and Metaproteomics. *Microorganisms*, 11(10), 2412. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102412>
- Hentschel, A., Unger, A., Roos, A., Gangfuss, A., Gläser, D., Krause, K., Doering, K., Schara-Schmidt, U., Hoffjan, S., Vorgerd, M. & Güttsches, A.-K.** (2023). Microscopic and Biochemical Hallmarks of BICD2-Associated Muscle Pathology toward the Evaluation of Novel Variants. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6808. <https://doi.org/10.3390/ijms24076808>
- Heyer, R., Hellwig, P., Maus, I., Walke, D., Schlüter, A., Hassa, J., Sczyrba, A., Tubbesing, T., Klocke, M., Mächtigt, T., Schallert, K., Seick, I., Reichl, U. & Benndorf, D.** (2023). Breakdown of hardly degradable carbohydrates (lignocellulose) in a two-stage anaerobic digestion plant is favored in the main fermenter. *Water Research*, 250, 121020. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2023.121020>
- Hormann, F.-L., Sommer, S. & Heiles, S.** (2023). Formation and Tandem Mass Spectrometry of Doubly Charged Lipid-Metal Ion Complexes. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 34(7), 1436-1446. <http://doi.org/10.1021/jasms.3c00126>

- Houdou, M., Jacobs, N., Coene, J., Azfar, M., Vanhoutte, R., van den Haute, C., Eggermont, J., Daniels, V., Vangheluwe, P. & Verhelst, S. H. L.** (2023). Novel Green Fluorescent Polyamines to Analyze ATP13A2 and ATP13A3 Activity in the Mammalian Polyamine Transport System. *Biomolecules*, 13(2), 337. <https://doi.org/10.3390/biom13020337>
- Ji, S. & Verhelst, S.** (2023). Furin-targeting activity-based probes with phosphonate and phosphinate esters as warheads. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 21, 6498-6502. <https://doi.org/10.1039/d3ob00948c>
- Jum'h, I., Abu-Aleqa, R., Jumah, R., Tavares, C. & Telfah, A.** (2023). Efficiency of TiO₂/Fe₂NiO₄ Nanocomposite in Photocatalytic Degradation of Acid Orange 7 (A07) Under UV Irradiation. *Water, Air, & Soil Pollution*, 234(1), 18. <https://doi.org/10.1007/s11270-022-05978-y>
- Jum'h, I., Abu-Safe, H. H., Ware, M. E., Qattan, I. A., Telfah, A. & Tavares, C. J.** (2023). Surface Atomic Arrangement of Aluminum Ultra-Thin Layers Grown on Si(111). *Nanomaterials*, 13(6), 970. <https://doi.org/10.3390/nano13060970>
- Kahler, J. P., Aloï, V. D., Aliaga, J. M., Kerselaers, S., Voets, T., Vriens, J., Verhelst, S. H. L. & Barniol-Xicotá, M.** (2023). Clotrimazole-Based Modulators of the TRPM3 Ion Channel Reveal Narrow Structure-Activity Relationship. *ACS Chemical Biology*, 18(3), 456-464. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00672>
- Khan, R. A. A., Alsaad, A. M., Zulfqar, A., Mateen, M., Al-Bataineh, Q. M., Al-Anzi, B. S., Hisham S. M. Abd-Rabboh, H. S. M., Abbas Ashraf, G., Telfah, A. & Luo, M.-B.** (2023). A simulation study on the effect of polymer-NP interaction strength on the glass transition temperature and phase separation in polymer nanocomposites. *Journal of Materials Science*, 58, 16942-16953. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-09074-2>
- Kale, D., Kikul, F., Phapale, P., Beedgen, L., Thiel, C. & Brügger, B.** (2023). Quantification of Dolichyl Phosphates Using Phosphate Methylation and Reverse-Phase Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 95(6), 3210-3217. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c03623>
- Kale, D., Sachsenheimer, T., Sickmann, A. & Brügger, B.** (2023). A New, Rapid Method for the Quantification of Dolichyl Phosphates in Cell Cultures Using TMSD Methylation Combined with LC-MS Analysis. *Bio-protocol*, 13(22), e4880. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.4880>
- Kale, D., Fatangare, A. B., Phapale, P. & Sickmann, A.** (2023). Blood-Derived Lipid and Metabolite Biomarkers in Cardiovascular Research from Clinical Studies: A Recent Update. *Cells*, 12(24), 2796. <https://doi.org/10.3390/cells12242796>
- Kang, K., Schenkeveld, W. D. C., Weber, G. & Krämer, S.** (2023). Stability of Coumarins and Determination of the Net Iron Oxidation State of Iron-Coumarin Complexes: Implications for Examining Plant Iron Acquisition Mechanisms. *ACS Earth and Space Chemistry*, 7(12), 2339-2352. <https://doi.org/10.1021/acsearthspacechem.3c00199>
- Kanter, J.-P., Honold, P. J., Luh, D., Heiles, S., Spengler, B., Fraatz, M. A., Zorn, H. & Hammer, A. K.** (2023). Biocatalytic Production of Odor-Active Fatty Aldehydes from Fungal Lipids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(21), 8112-8120. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01972>
- Kleefeld, F., Hentschel, A., von Moers, A., Hahn, K., Horvath, R., Goebel, H.-H., Preusse, C., Schallner, J., Schuelke, M., Roos, A. & Stenzel, W.** (2023). Beyond vacuolar pathology: Multiomic profiling of Danon disease reveals dysfunctional mitochondrial homeostasis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 49(4), e12920. <https://doi.org/10.1111/nan.12920>
- Korovesis, D., Gaspar, V. P., Beard, H. A., Chen, S., Zahédi, R. P. & Verhelst, S. H. L.** (2023). Mapping Peptide-Protein Interactions by Amine-Reactive Cleavable Photoaffinity Reagents. *ACS Omega*, 8(28), 25487-25495. <https://doi.org/10.1021/acsoomega.3c03064>
- Li, B.-Y., Su, K., Van Meervelt, L., Verhelst, S. H. L., Ismalaj, E., De Borggraeve, W. M. & Demaerel, J.** (2023). Ex situ Generation of Thiazyl Trifluoride (NSF₃) as a Gaseous SuFEx Hub. *Angewandte Chemie (International Edition)*, 62(29), e202305093. <https://doi.org/10.1002/anie.202305093>
- Manke, M.-C., Roslan, A., Walker, B., Münzer, P., Kollotzek, F., Peng, B., Menci, S., Coman, C., Szepanowski, R. D., Schulze, H., Lieberman, A. P., Lang, F., Gawaz, M., Kleinschnitz, C., Lukowski, R., Ahrends, R., Bobe, R. & Borst, O.** (2023). Niemann-Pick C1 protein regulates platelet membrane-associated calcium ion signaling in thrombo-occlusive diseases in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 21(7), 1957-1966. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.03.038>
- Migdadi, L., Sharar, N., Jafar, H., Telfah, A., Hergenroeder, R. & Woehler, C.** (2023). Machine Learning in Automated Monitoring of Metabolic Changes Accompanying the Differentiation of Adipose-Tissue-Derived Human Mesenchymal Stem Cells Employing 1H-1H TOCSY NMR. *Metabolites*, 13(3), 352. <https://doi.org/10.3390/metabo13030352>
- Mondal, R., Dung Do, M., Ahmed, N. U., Walke, D., Micheel, D., Broneske, D., Saake, G. & Heyer, R.** (2023). Decision tree learning in Neo4j on homogeneous and unconnected graph nodes from biological and clinical datasets. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 22 (Suppl 6), 347. <https://doi.org/10.1186/s12911-023-02112-8>
- Müller, M. A., Zweig, N., Spengler, B., Weinert, M. & Heiles, S.** (2023). Lipid Signatures and Inter-Cellular Heterogeneity of Naïve and Lipopolysaccharide-Stimulated Human Microglia-like Cells. *Analytical Chemistry*, 95(31), 11672-11679. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c01533>
- Paffrath, V., Tandron Moya, Y. A., Weber, G., von Wiren, N. & Giehl, R. F. H.** (2023). A major role of coumarin-dependent ferric iron reduction in strategy I-type iron acquisition in Arabidopsis. *The Plant Cell*, koad279. <https://doi.org/10.1093/plcell/koad279>

- Psatha, K., Laxmikanth, K., Drakos, E., Deligianni, E., Brintakis, K., Patsouris, E., Sickmann, A., Rassidakis, G. Z. & Aivaliotis, M.** (2023). Interruption of p53-MDM2 Interaction by Nutlin-3a in Human Lymphoma Cell Models Initiates a Cell-Dependent Global Effect on Transcriptome and Proteome Level. *Cancers*, 15(15), 3903. <https://doi.org/10.3390/cancers15153903>
- Ribeiro, J. M., Rodrigues, F. J., Correia, F. C., Pudza, I., Kuzmin, A., Kalinko, A., Welter, E., Barradas, N. P., Alves, E., LaGrow, A. P., Bondarchuk, O., Welle, A., Telfah, A. & Tavares, C. J.** (2023) The influence of Sb doping on the local structure and disorder in thermoelectric ZnO:Sb thin films. *Journal of Alloys and Compounds*, 939, 168751. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2023.168751>
- Rohm, M., Volke, L., Schlaffke, L., Rehmann, R., Südkamp, N., Roos, A., Schänzer, A., Hentschel, A. & Vorgerd, M.** (2023). Dysregulation of Metabolism and Proteostasis in Skeletal Muscle of a Presymptomatic Pompe Mouse Model. *Cells*, 12(12), 1602. <https://doi.org/10.3390/cells12121602>
- Schulz, D., Feulner, L., Santos Rubenich, D., Heimer, S., Rohrmüller, S., Reinders, Y., Falchetti, M., Wetzel, M., Braganhol, E., Lummertz da Rocha, E., Schäfer, N., Stöckl, S., Brockhoff, G., Wege, A. K., Fritsch, J., Pohl, F., Reichert, T. E., Ettl, T. & Bauer, R. J.** (2023). Subcellular localization of PD-L1 and cell-cycle-dependent expression of nuclear PD-L1 variants: implications for head and neck cancer cell functions and therapeutic efficacy. *Molecular Oncology*, early view. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13567>
- Sharar, N., Wüstefeld, K., Talukder, R. M., Skolnik, J., Kaufmann, K., Giebel, B., Börger, V., Nolte, F., Watzl, C., Weichert, F., Hergenröder, R. & Shpacovitch, V.** (2023). The Employment of the Surface Plasmon Resonance (SPR) Microscopy Sensor for the Detection of Individual Extracellular Vesicles and Non-Biological Nanoparticles. *Biosensors*, 13(4), 472. <https://doi.org/10.3390/bios13040472>
- Steffens, S., Schröder, K., Krüger, M., Maack, C., Streckfuss-Bömeke, K., Backs, J., Backofen, R., Baeßler, B., Devaux, Y., Gilsbach, R., Heijman, J., Knaus, J., Kramann, R., Linz, D., Lister, A. L., Maatz, H., Maegdefessel, L., Mayr, M., Meder, B., Nussbeck, S. Y., Rog-Zielinska, E. A., Schulz, M. H., Sickmann, A., Yigit, G. & Kohl, P.** (2023). The challenges of research data management in cardiovascular science: a DGK and DZHK position paper-executive summary. *Clinical Research in Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02303-3>
- Sun, J., Ru, J., Ramos-Mucci, L., Qi, F., Chen, Z., Chen, S., Cribbs, A. P., Deng, L. & Wang, X.** (2023). DeepsmirUD: Prediction of Regulatory Effects on microRNA Expression Mediated by Small Molecules Using Deep Learning. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1878. <https://doi.org/10.3390/ijms24031878>
- Telfah, A., Al-Bataineh, Q. M., Salameh, B., Ahmad, A. A., Alsaad, A. M. & Sabirianov, R. F.** Dielectric relaxation, optical and structural characterizations of complex composite films based on polyethylene oxide doped by low concentration of iodine. *Physica B: Condensed Matter*, 654, 414649. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2023.414649>
- Telfah, A., Bahti, A., Kaufmann, K., Ebel, E., Hergenröder, R. & Suter, D.** (2023). Low-field NMR with multilayer Halbach magnet and NMR selective excitation. *Scientific Reports*, 13, 21092. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47689-2>
- Telfah, A., Kalfe-Yildiz, A., Bataineh, Q. M. A., Jum'h, I., Tavares, C. J. & Hergenröder, R.** (2023). Thermal-dependent morphological evolution effect on ion transportation in polyethylene oxide films. *Polymer*, 288, 126440. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2023.126440>
- Telfah, A., Shari'ah, N. A., Ababneh, R., Bahti, A., Al-Akhras, M.-A., Al-Hiari, Y., Jum'h, I., Abu-Dahab, R., Telfah, M., Bataineh, Q. M. A. & Hergenröder, R.** (2023). 1H-NMR analysis of fluoroquinolone (pyridopyrrole quinoxaline, PPQ) conjugated to gold nanoparticles for synergistic anticancer drug design. *Journal of Molecular Structure*, 1292, 136081. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136081>
- Telfah, M., Al-Akhras, M.-A., Telfah, A., Jum'h, I., Ababneh, R., Bustanji, Y., Al-Hiari, Y. & Hergenröder, R.** (2023). 19F- and 1H-NMR investigations of ofloxacin fluoroquinolone tethered with silver nanoparticles as synergistic antibiotic combinations. *Journal of Molecular Structure*, 1292, 136024. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136024>
- Vanhoutte, R., Barniol-Xicota, M., Chiu, W., Vangeel, L., Jochmans, D., De Jonghe, S., Zidane, H., Barr, H. M., London, N., Neyts, J. & Verhelst, S. H. L.** (2023). Azapeptide activity-based probes for the SARS-CoV-2 main protease enable visualization of inhibition in infected cells. *Chemical Science*, 14(7), 1666-1672. <https://doi.org/10.1039/d2sc04147b>
- Verhelst, S. & Prothiwa, M.** (2023). Chemical Probes for Profiling of MALT1 Protease Activity. *ChemBioChem*, 24(21), e202300444. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300444>
- Walke, D., Mischeel, D., Schallert, K., Muth, T., Broneske, D., Saake, G. & Heyer, R.** (2023). The importance of graph databases and graph learning for clinical applications. *Database*, 2024, baad045. <https://doi.org/10.1093/database/baad045>
- Wang, C., Stöckl, S., Pattappa, G., Schulz, D., Hofmann, K., Ilic, J., Reinders, Y., Bauer, R. J., Sickmann, A. & Grässel, S.** (2023). Extracellular Vesicles Derived from Osteogenic-Differentiated Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cells Rescue Osteogenic Ability of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cells Impaired by Hypoxia. *Biomedicines*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102804>
- Wolf, M., Schallert, K., Knipper, L., Sickmann, A., Szczyrba, A., Benndorf, D. & Heyer, R.** (2023). Advances in the clinical use of metaproteomics. *Expert Review of Proteomics*, 20(4-6), 71-86. <https://doi.org/10.1080/14789450.2023.2215440>
- Yang, J., Carvalho, L. A. R., Ji, S., Chen, S., Moreira, R. & Verhelst, S.** (2023). 4-Oxo- β -Lactams as Novel Inhibitors for Rhomboid Proteases. *ChemBioChem*, 24(1), e202300418. <https://doi.org/10.1002/cbic.202300418>

Yang, J., Korovesis, D., Ji, S., Kahler, J. P., Vanhoutte, R. & Verhelst, S. H. L. (2023) Efficient Synthesis of an Alkyne Fluorophosphonate Activity-Based Probe and Applications in Dual Colour Serine Hydrolase Labelling. *Israel Journal of Chemistry*, 63(3-4), e202200094. <https://doi.org/10.1002/ijch.202200094>

Zhang, P., Solari, F., Heemskerck, J. W. M., Kuijpers, M. J. E., Sickmann, A., Walter, U. & Jurk, K. (2023). Differential Regulation of GPVI-Induced Btk and Syk Activation by PKC, PKA and PP2A in Human Platelets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7776. <https://doi.org/10.3390/ijms24097776>

Bioanalytik + Biospektroskopie

Cibir, Z., Hassel, J., Sonneck, J., Kowitz, L., Beer, A., Kraus, A., Hallekamp, G., Rosenkranz, M., Raffelberg, P., Olfen, S., Smilowski, K., Burkard, R., Helfrich, I., Tuz, A. A., Singh, V., Ghosh, S., Sickmann, A., Klebl, A. -K., Eickhoff, J. E., Klebl, B., Seidl, K., Chen, J., Grabmaier, A., Viga, R. & Gunzer, M. (2023). ComplexEye: a multi-lens array microscope for high-throughput embedded immune cell migration analysis. *Nature Communications*, 14, 8103. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-43765-3>

Hentschel, A., Meyer, N., Kohlschmidt, N., Groß, C., Sickmann, A., Schara-Schmidt, U., Förster, F., Töpf, A., Christiansen, J., Horvath, R., Vorgerd, M., Thompson, R., Polavarapu, K., Lochmüller, H., Preusse, C., Hannappel, L., Schänzer, A., Grüneboom, A., Gangfuß, A. & Roos, A. (2023). A Homozygous PPP1R21 Splice Variant Associated with Severe Developmental Delay, Absence of Speech, and Muscle Weakness Leads to Activated Proteasome Function. *Molecular Neurobiology*, 60, 2602-2618. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03219-9>

Roos, A., van der Ven, P. F. M., Alrohaifi, H., Kölbl, H., Heil, L., Della Marina, A., Weis, J., Abent, M., Beck-Wödl, S., Barresi, R., Töpf, A., O'Connor, K., Sickmann, A., Kohlschmidt, N., El Gizouli, M., Meyer, N., Daya, N., Grande, V., Bois, K., Kaiser, F. J., Vorgerd, M., Schröder, C., Schara-Schmidt, U., Gangfuss, A., Evangelista, T., Rübisch, L., Hentschel, A., Grüneboom, A., Fuerst, D. O., Kuechler, A., Tzschach, A., Depienne, C. & Lochmüller, H. (2023). Bi-allelic variants of FILIP1 cause congenital myopathy, dysmorphism and neurological defects. *Brain*, 146(10), 4200-4216. <https://doi.org/10.1093/brain/awad152>

Saw, N. M. M. T., Kowitz, L., Lampen, P., Smith, K. W., Chen, J. & Phapale, P. (2023). MSI-Explorer - a napari plug-in for biochemical annotation of mass spectrometry imaging data. *protocols.io*. pp. 1-10. <https://doi.org/10.17504/protocols.io.n2bvj3dyplk5/v1>

Bioanalytik + Translationale Forschung

Keller, M., Rohlf, K., Glotzbach, A., Leonhardt, G., Lueke, S., Derksen, K., Demirci, O., Goecener, D., AlWahsh, M., Lambert, J., Lindskog, C., Schmidt, M., Brenner, W., Baumann, M., Zent, E., Zischinsky, M.-L., Hellwig, B., Madjar, K., Rahnenfuehrer, J., Overbeck, N., Reinders, J., Cadenas, C., Hengstler, J. G. G., Edlund, K. & Marchan, R. (2023). Inhibiting the glycerophosphodiesterase EDI3 in ER-HER2+breast cancer cells resistant to HER2-targeted therapy reduces viability and tumour growth. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 42, 25. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02578-w>

Nguyen, C. D. L., Jimenez-Moreno, A. C., Merker, M., Bowers, C. J., Nikolenko, N., Hentschel, A., Müntefering, T., Isham, A., Ruck, T., Vorgerd, M., Döbelmann, V., Gourdon, G., Schara-Schmidt, U., Gangfuss, A., Schröder, C., Sickmann, A., Gross, C., Gorman, G., Stenzel, W., Kollipara, L., Hathazi, D., Spendiff, S., Gagnon, C., Preusse, C., Duchesne, E., Lochmüller, H. & Roos, A. (2023). Periostin as a blood biomarker of muscle cell fibrosis, cardiomyopathy and disease severity in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Neurology*, 270(6), 3138-3158. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11633-1>

Phan, V., Hathazi, D., Preusse, C., Czech, A., Freier, E., Shema, G., Zahedi, R. P. & Roos, A. (2023). Molecular mechanisms in chloroquine-exposed muscle cells elucidated by combined proteomic and microscopic studies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 49(1), e12877. <https://doi.org/10.1111/nan.12877>

Pugliese, A., Della Marina, A., de Paula Estephan, E., Zanoteli, E., Roos, A., Schara-Schmidt, U., Hentschel, A., Azuma, Y., Töpf, A., Thompson, R., Polavarapu, K. & Lochmüller, H. (2023). Mutations in PTPN11 could lead to a congenital myasthenic syndrome phenotype: a Noonan syndrome case series. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12070-w>

Solari, F. A., Krahn, D., Swieringa, F., Verhelst, S., Rassaf, T., Tasdogan, A., Zahedi, R. P., Lorenz, K., Renné, T., Heemskerck, J. W. M. & Sickmann, A. (2023). Multi-omics approaches to study platelet mechanisms. *Current Opinion in Chemical Biology*, 73, 102253. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102253>

Biospektroskopie

Biswas, D., Halder, A., Barpanda, A., Ghosh, S., Chauhan, A., Bhat, L., Epari, S., Shetty, P., Moiyadi, A., Ball, G. R. & Srivastava, S. (2023). Integrated Meta-Omics Analysis Unveils the Pathways Modulating Tumorigenesis and Proliferation in High-Grade Meningioma. *Cells*, 12(20). <https://doi.org/10.3390/cells12202483>

Chen, J., Viana, M. & Rafelski, S. (2023). When seeing is not believing: application-appropriate validation matters for quantitative bioimage analysis. *Nature Methods*, 20(7), 968-970. <https://doi.org/10.1038/s41592-023-01881-4>

Jia, Z., Chen, J., Xu, X., Kheir, J., Hu, J., Xiao, H., Peng, S., Hu, X., Chen, D. & Shi, Y. (2023). The importance of resource awareness in artificial intelligence for healthcare. *Nature Machine Intelligence*, 5, 687-698. <https://doi.org/10.1038/s42256-023-00670-0> ▶

Kaaji, M. H., van Hamburg, J. P., van Rooijen, C. C. N., Grüneboom, A., Kan, Y. Y., Pots, D., Schett, G., van Ruijven, L. J., van Duivenvoorde, L. M., Huitema, L. F. A., Baeten, D. L. P. & Tas, S. W. (2023). Contribution of Type H Blood Vessels to Pathologic Osteogenesis and Inflammation in an Experimental Spondyloarthritis Model. *Arthritis & Rheumatology*, 75(7), 1152-1165. <https://doi.org/10.1002/art.42449>

Korste, S., Settlemier, S., Michel, L., Odersky, A., Stock, P., Reyes, F., Haj-Yehia, E., Anker, M. S., Grüneboom, A., Hendgen-Cotta, U. B., Rassaf, T. & Totzeck, M. (2023). Anthracycline Therapy Modifies Immune Checkpoint Signaling in the Heart. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6052. <https://doi.org/10.3390/ijms24076052>

Langer, M.-M., Sichelschmidt, S., Bauschen, A., Guckenbiehl, S., Bornemann, L., Gunzer, M. & Lange, C. M. (2023). Pathological neutrophil migration predicts adverse outcomes in hospitalized patients with liver cirrhosis. *Liver International*, 43(4), 896-905. <https://doi.org/10.1111/liv.15486>

Mittermüller, D., Otto, L., Long, Z., Kraus, A., Beer, A., Hasenberg, A., Zelinsky, G., Westmeier, J., Hasenkrug, K. J., Dittmer, U. & Gunzer, M. (2023). Regulatory T cells suppress the motility of cytotoxic T cells in Friend retrovirus-infected mice. *JCI Insight*, 8(13), e167482. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.167482>

Riehl, D. R., Sharma, A., Roewe, J., Murke, F., Ruppert, C., Eming, S. A., Bopp, T., Kleinert, H., Radsak, M. P., Colucci, G., Subramaniam, S., Reinhardt, C., Giebel, B., Prinz, I., Guenther, A., Strand, D., Gunzer, M., Waisman, A., Ward, P. A., Ruf, W., Schäfer, K. & Bosmann, M. (2023). Externalized histones fuel pulmonary fibrosis via a platelet-macrophage circuit of TGF β 1 and IL-27. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(40), e2215421120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2215421120>

Rohwedder, I., Wackerbarth, L. M., Heinig, K., Ballweg, A., Altstätter, J., Rippahn, M., Nussbaum, C., Salvermoser, M., Bierschenk, S., Straub, T., Gunzer, M., Schmidt-Supprian, M., Kolben, T., Schulz, C., Ma, A., Walzog, B., Heinig, M. & Sperandio, M. (2023). A20 and the non-canonical NF- κ B pathway are key regulators of neutrophil recruitment during fetal ontogeny. *JCI Insight*, 8(4), e155968. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.155968>

Sonneck, J., Zhao, S., Chen, J. (2023) On the risk of manual annotations in 3D confocal microscopy image Segmentation. *IEEE/CVF International Conference on Computer Vision Workshops (ICCVW)*, Paris, France, pp. 3896-3904. <https://doi.org/10.1109/ICCVW60793.2023.00421>

Spangenberg, P., Hagemann, N., Squire, A., Förster, N., Krauß, S. D., Qi, Y., Mohamud Yusuf, A., Wang, J., Grüneboom, A., Kowitz, L., Korste, S., Totzeck, M., Cibir, Z., Tuz, A. A., Singh, V., Siemes, D., Struensee, L., Engel, D. R., Ludewig, P., Nascentes Melo, L. M., Helfrich, I., Chen, J., Hermann, D. M., Mosig, A. & Gunzer, M. (2023). Rapid and fully automated blood vasculature analysis in 3D light-sheet image volumes of different organs. *Cell Reports Methods*, 3(3), 100436. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100436>

Yam, A. O., Bailey, J., Lin, F., Jakovija, A., Youlten, S. E., Counoupas, C., Gunzer, M., Bald, T., Woodruff, T. M., Triccas, J. A., Goldstein, L. D., Gallego-Ortega, D., Grey, S. T. & Chtanova, T. (2023). Neutrophil conversion to a tumor-killing phenotype underpins effective microbial therapy. *Cancer Research*, 83(8), 1315-1328. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-4025>

Yin, D., Wang, C., Qi, Y., Wang, Y.-C., Hagemann, N., Mohamud Yusuf, A., Dzyubenko, E., Kaltwasser, B., Tertel, T., Giebel, B., Gunzer, M., Popa-Wagner, A., Doeppner, T. R. & Hermann, D. M. (2023). Neural precursor cell delivery induces acute post-ischemic cerebroprotection, but fails to promote long-term stroke recovery in hyperlipidemic mice due to mechanisms that include pro-inflammatory responses associated with brain hemorrhages. *Journal of Neuroinflammation*, 20, 210. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02894-8>

Translationale Forschung

Baranova, B., Kralova, Z., Svoboda, M., Suchopar, V., Burhenn, S., Brandt, S., Franzke, J. & Kratzer, J. (2023). Next generation of dielectric barrier discharge hydride atomizers for atomic absorption spectrometry: A case study on Pb, Bi, Se and Te. *Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy*, 199, 106577. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2022.106577>

Bazgir, F., Nau, J., Nakhaei-Rad, S., Amin, E., Wolf, M. J., Saucerman, J. J., Lorenz, K. & Ahmadian, M. R. (2023). The Microenvironment of the Pathogenesis of Cardiac Hypertrophy. *Cells*, 12(13), 1780. <http://doi.org/10.3390/cells12131780>

Bouza, M., García-Martínez, J., Gilbert-López, B., Brandt, S., García-Reyes, J. F., Molina-Díaz, A. & Franzke, J. (2023). Dielectric Barrier Discharge Ionization Mechanisms: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons as a Case of Study. *Analytical Chemistry*, 95(2), 854-861. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c03279>

Bouza, M., Ahmed, E., Rocío-Bautista, P., Brandt, S., Franzke, J., Molina-Díaz, A., García-Reyes, J. F. & Donald, W. A. (2023). Ion Heating in Advanced Dielectric Barrier Discharge Ion Sources for Ambient Mass Spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 34(6), 1145-1152. <https://doi.org/10.1021/jasms.3c00087>

Bouza, M., Ahlmann, N., García-Reyes, J. F. & Franzke, J. (2023). Solvent-Assisted Laser Desorption Flexible Microtube Plasma Mass Spectrometry for Direct Analysis of Dried Samples on Paper. *Analytical Chemistry*, 95(50), 18370-18378. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.3c03009>

- Cachorro, E., Günscht, M., Schubert, M., Sadek, M. S., Siegert, J., Dutt, F., Bauermeister, C., Quickert, S., Berning, H., Nowakowski, F., Lämmle, S., Firneburg, R., Luo, X., Künzel, S. R., Klapproth, E., Mirtschink, P., Mayr, M., Dewenter, M., Vettel, C., Heijman, J., Lorenz, K., Guan, K., El-Armouche, A., Wagner, M. & Kämmerer, S.** (2023). CNP Promotes Antiarrhythmic Effects via Phosphodiesterase 2. *Circulation Research*, 132(4), 400–414. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.322031>
- Dore, R., Watson, L., Hollidge, S., Krause, C., Sentis, S. C., Oelkrug, R., Geißler, C., Johann, K., Pedaran, M., Lyons, G., Lopez-Alcantara, N., Resch, J., Sayk, F., Iwen, K. A., Franke, A., Boysen, T. J., Dalley, J. W., Lorenz, K., Moran, C., Rennie, K. L., Arner, A., Kirchner, H., Chatterjee, K., Mittag, J.** (2023) Resistance to thyroid hormone induced tachycardia in RTHa syndrome. *Nature Communications*, 14(1): 3312. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38960-1>
- Foest, F., Knodel, A., Ahrends, R., Coman, C., Franzke, J., Brandt, S.** (2023) Flexible Microtube Plasma for the Consecutive-Ionization of Cholesterol in Nano-Electrospray Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 95, 8423–8432. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c04052>
- García-Calderón, M., Vignane, T., Filipović, M. R., Ruiz, M. T., Romero, L. C., Márquez, A. J., Gotor, C. & Aroca, A.** (2023). Persulfidation protects from oxidative stress under nonphotorespiratory conditions in Arabidopsis. *The New Phytologist*, 238(4), 1431–1445. <https://doi.org/10.1111/nph.18838>
- Janz, A., Walz, K., Cirnu, A., Surjanto, J., Urlaub, D., Leskien, M., Kohlhaas, M., Nickel, A., Brand, T., Nose, N., Wörsdörfer, P., Wagner, N., Higuchi, T., Maack, C., Dudek, J., Lorenz, K., Klopocki, E., Ergün, S., Duff, H. J., Gerull, B.** (2023 Epub) Mutations in DNAJC19 cause altered mitochondrial structure and increased mitochondrial respiration in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Molecular Metabolism* <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2023.101859>
- Künzel, S. R., Winter, L., Hoffmann, M., Kant, T. A., Thiel, J., Kronstein-Wiedemann, R., Klapproth, E., Lorenz, K., El-Armouche, A. & Kämmerer, S.** (2023). Investigation of mesalazine as an antifibrotic drug following myocardial infarction in male mice. *Physiological reports*, 11(17), e15809. <https://doi.org/10.14814/phy2.15809>
- Losch, F., Liedtke, S., Vautz, W. & Weigend, M.** (2023). Evaluation of floral volatile patterns in the genus *Narcissus* using gas chromatography-coupled ion mobility spectrometry. *Applications in plant sciences*, 11(1), e11506. <https://doi.org/10.1002/aps3.11506>
- Peng, Y.-J., Nanduri, J., Wang, N., Kumar, G. K., Bindokas, V., Paul, B. D., Chen, X., Fox, A. P., Vignane, T., Filipović, M. R. & Prabhakar, N. R.** (2023). Hypoxia sensing requires H2S-dependent persulfidation of olfactory receptor 78. *Science advances*, 9(27), eadf3026. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adf3026>
- Schanbacher, C., Hermanns, H. M., Lorenz, K., Wajant, H. & Lang, I.** (2023). Complement 1q/Tumor Necrosis Factor-Related Proteins (CTRPs): Structure, Receptors and Signaling. *Biomedicines*, 11(2), 559. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020559>
- Steinmüller, S. A. M., Fender, J., Deventer, M. H., Tutov, A., Lorenz, K., Stove, C. P., Hislop, J. N. & Decker, M.** (2023). Visible-Light Photoswitchable Benzimidazole Azo-Arenes as β -Arrestin2-Biased Selective Cannabinoid 2 Receptor Agonists. *Angewandte Chemie (International Edition)*, 62(49), e202306176. <https://doi.org/10.1002/anie.202306176>
- Tolstik, E., Lehnart, SE., Soeller, C., Lorenz, K., Sacconi, L.** (2023 Epub) Cardiac multiscale bioimaging: from nano- through micro- to mesoscales. *Trends in Biotechnology* <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.08.007>
- Vignane, T. & Filipović, M. R.** (2023). Emerging Chemical Biology of Protein Persulfidation. *Antioxidants & Redox Signaling*, 39(1–3), 19–39. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0352>
-
- ## Applikationslabore Berlin
- Appelfeller, S., Franz, M., Karadag, M., Kubicki, M., Zielinski, R., Krivenkov, M., Varykhalov, A., Preobrajenski, A. & Dähne, M.** (2023). Self-organized formation of unidirectional and quasi-one-dimensional metallic Tb silicide nanowires on Si(110). *Applied Surface Science*, 607, 154875. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.154875>
- Blain-Hartung, M., Johannes von Sass, G., Plaickner, J., Katz, S., Tu Hoang, O., Andrea Mroginski, M., Esser, N., Budisa, N., Forest, K. T. & Hildebrandt, P.** (2023 Epub). On the Role of a Conserved Tryptophan in the Chromophore Pocket of Cyanobacteriochrome. *Journal of Molecular Biology*, 168227. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2023.168227>
- Chemine, A., Levine, I., Rosu, M., Vaujour, R., Knittel, P., Reinke, P., Hinrichs, K., Unold, T., Dittrich, T. & Petit, T.** (2023). Surface-Mediated Charge Transfer of Photogenerated Carriers in Diamond. *small methods*, 7(11). <https://doi.org/10.1002/smt.202300423>
- Cobet, C., Esser, N., Hale, N., Bjelland, V. & Kildemo, M.** (2023). Vacuum ultraviolet optical properties of GaSb determined by synchrotron rotating analyzer ellipsometry: applications in nanopillars and plasmonics. *Optical Materials Express*, 13(5), 1440–1456. <https://doi.org/10.1364/OME.483230>
- Das, M., Hogan, C., Zielinski, R., Kubicki, M., Koy, M., Kosbab, C., Brozsesi, S., Das, A., Nehring, M. T., Balfanz, V., Brühne, J., Dähne, M., Franz, M., Esser, N. & Glorius, F.** (2023). N-Heterocyclic Olefins on a Silicon Surface. *Angewandte Chemie (International Edition)*, 62(50), e202314663. <https://doi.org/10.1002/anie.202314663>
- Furchner, A., Rappich, J., Calnan, S., Hinrichs, K. & Peters, S.** (2023). High-sensitivity IR to UV broadband ellipsometry and transmission characterization of high-purity glasses. *Thin Solid Films*, 774, 139819. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2023.139819>

Hinrichs, K., Neubert, T. J., Kratz, C., Shaykhutdinov, T., Rappich, J. & Balasubramanian, K. (2023). Infrared and Raman spectroscopic analysis of functionalized graphene. *Applied Research*, 2(1), e202200054. <https://doi.org/10.1002/appl.202200054>

Hinrichs, K., Blevins, B., Furchner, A., Yadavalli, N., Minko, S., Horvath, R. & Mangold, M. (2023). Mid-infrared dual-comb polarimetry of anisotropic samples. *Natural Sciences*, 3(2), e20220056. <https://doi.org/10.1002/ntls.20220056>

Hinrichs, K., Blevins, B., Furchner, A., Yadavalli, N., Minko, S., Horvath, R. & Mangold, M. (2023). Multiscale IR polarimetry of anisotropic nanofibers. *Proceedings of SPIE - International Society for Optical Engineering*, 12372, Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics, Treatment and Environmental Applications XXIII. <https://doi.org/10.1117/12.2653330>

Ries, M., Poliani, E., Nippert, F., Seidlitz, D., Greif, L. T. H., Koslow, I., Bläsing, J., Maur, M. A. D., Hoffmann, A., Esser, N. & Wagner, M. R. (2023). Impact of nanoscale fluctuations and cap-layer thickness in buried InGaN single quantum wells probed by tip-enhanced Raman scattering. *Journal of Applied Physics*, 133(9), 094303. <https://doi.org/10.1063/5.0129896>

Ries, M., Nippert, F., März, B., Alonso-Orts, M., Grieb, T., Hötzel, R., Hille, P., Emtenani, P., Akinoglu, E. M., Speiser, E., Plaickner, J., Schörmann, J., Auf der Maur, M., Müller-Caspary, K., Rosenauer, A., Esser, N., Eickhoff, M. & Wagner, M. R. (2023). Origin of the spectral red-shift and polarization patterns of self-assembled InGaN nanostructures on GaN nanowires. *Nanoscale*, 15(15), 7077-7085. <https://doi.org/10.1039/d2nr05529e>

Spedalieri, C., Plaickner, J., Speiser, E., Esser, N. & Kneipp, J. (2023). Ultraviolet Resonance Raman Spectra of Serum Albumins. *Applied Spectroscopy*, 77(9), 1044-1052. <https://doi.org/10.1177/00037028231183728>

Zielinski, R., Das, M., Kosbab, C., Nehring, M. T., Dähne, M., Esser, N., Franz, M. & Glorius, F. (2023). Influence of the defect density on the ordering of an NHC monolayer on a silicon surface. *Journal of Materials Chemistry C*, 11, 7377-7382. <https://doi.org/10.1039/d3tc00681f>

Andere Publikationen Other Publications

Bioanalytik

Hamadneh, Y. I., Alwahsh, M., Alrawabdeh, J., Hergenröder, R., Dahabiyeh, L. A. & Hamadneh, L. (2023). Abstract 3902: Glutathione as a potential marker of tamoxifen resistance in breast cancer. *Cancer Research*, 83(7), 3902-3902. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-3902>

Smith, K. W. & Cobice, D. F. (2023). Chapter 50 - Vitamin D tissue distribution by mass spectrometry imaging. In: *Feldman and Pike's Vitamin D (Fifth Edition)*. 5 Aufl., Bd. 1, Academic Press Inc., S. 1115-1129. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91386-7.00019-2>

Biospektroskopie

Krieger, K., Leins, D. P., Markmann, T. & Haschke, R. (2023). Open-Source Hand Model Configuration Tool (HMCT). *Work in Progress at IEEE Worldhaptics Conference 2023*.

Aplikationslabore Berlin

Furchner, A. & Hinrichs, K. (2023). Towards Catalytic Applications of Infrared Laser Polarimetry. Invited Talk. In: *Verhandlungen der Deutschen Physikalischen Gesellschaft: SKM 2023*, Reihe VI. Bd. 58, Deutsche Physikalische Gesellschaft, 86. Jahrestagung der DPG und DPG-Frühjahrstagung der Sektion Materie und Kosmos (SMuK), Dresden, Deutschland, 20.03.23. <https://www.dpg-verhandlungen.de/year/2023/conference/skm/part/ds/session/13/contribution/1>

Translationale Forschung

Tolstik, E. & Lorenz, K. (2023) Biospektroskopie für Herzgewebecharakterisierung: Raman-Spektroskopie in der kardiovaskulären Forschung und Diagnostik. *GIT Labor Fachzeitschrift*, 04/2023. <https://analyticalscience.wiley.com/content/article-do/biospektroskopie-f%C3%BCr-herzgewebecharakterisierung>

Vorträge Lectures

Konferenzvorträge Conference Talks

Bioanalytik

Sven Heiles

MS-based Multiparametric Coagulation Diagnostics
Deutscher Kongress für Labormedizin 2023
Mannheim

Revealing local lipid C=C isomerism in tissues with mass spectrometry imaging
4th EpilipidNet Meeting
Toulouse, Frankreich

Single Cell Mass Spectrometry Imaging for Clinical Applications
DPHG 2023: Translational Pharmacy – Practice & Perspective
Tübingen

Robert Heyer

Bioinformatics for Metaproteomics
Proteome Alliance Rhine Ruhr (PAR2) Meeting
Dortmund

Bioinformatic methods for analyzing multidimensional omics data from clinical applications
15th Winter seminar of Medical Faculty of University Duisburg-Essen, Pichl
Pichl, Österreich

Introduction to Metaproteomics
BSPR / EuPA 2023 Conference: Annual Scientific Meeting
Newcastle upon Tyne, UK

Overview of informatics platforms available for functional microbiome analysis
Fifth Metaproteomics Symposium
Avignon, Frankreich

Siva Swapna Kasarla

Quantitative analytical and computational workflow for large-scale targeted metabolomics
51st International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2023)
Düsseldorf

Emanuel Lange

Leveraging the monorepo pattern to build scientific web-applications
BIBI/ZB MED Workshop
Köln/Bonn

Prasad Phapale

Large-Scale Metabolite Imaging Gallery of Mouse Organ Tissues to Study Spatial Metabolism
International Spatial Biology Congress 2023
Rotterdam, Niederlande

Molecular deciphering of disease processes in SLC12A6-associated sensorimotor neuropathy
26. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V.
Essen

Gina Piontek

Developing a protein assay for the investigation of the coagulation cascade in human blood plasma by LC-MS/MS
Proteome Alliance Rhein-Ruhr (PAR2) Meeting
Bonn

Julia Sophie Rauch

The challenge of preparation and measurement of red blood cell samples for proteomics
33. Doktorandenseminar des Arbeitskreises Separation Science der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)
Hohenroda

Kay Schallert

Use Case MetaProt
NFDI4Microbiota Meeting 2023
Frankfurt

Fiorella Solari

Clinical Proteomics towards a fast Elucidation of Stroke Risks
Clinical & Translational Omics Symposium
Protaras, Zypern

Biospektroskopie

Jianxu Chen

EfficientBioAI: Making Bioimaging AI Models Efficient in Energy, Latency and Representation
Bio-image Analysis Symposium
Dresden

Susmita Ghosh

Comprehensive proteome analysis of circulatory neutrophils co-cultured with tumor cells
Proteome Alliance Rhine Ruhr (PAR2) Meeting
Dortmund

Profiling of few neutrophils isolated freshly from healthy and diseased species using highly sensitive LC-MS based proteomics
ESCP 2023
Wien, Österreich

Matthias Gunzer

About neutrophil migration
The Granulocyte Meeting
Singapur, Singapur

Blood flow, innate and adaptive immunity in long bones
ASBMR Annual Meeting 2023
Vancouver, Kanada

Imaging innate immunity in infectious and sterile inflammation
RTG Materials Microbes Microenvironments
Dornburg

Mechanisms of immune suppression after sterile tissue injury
3rd Inflammation and Imaging Symposium
Münster

Thy dynamics of anti-retroviral T cell immunity in the bone marrow
15th annual Virology Conference
online

The role of neutrophils in infectious and sterile inflammation
The ZMBE Symposium
Münster

Justin Sonneck

On the risk of manual annotations in 3D confocal microscopy image segmentation
International Conference on Computer Vision – ICCV23
Paris, Frankreich

Translationale Forschung**Stefanie Dörr**

Thyroid hormone (TH) action in acute and chronic ischemic heart disease
EYES/YARE 2023
Würzburg

Annika Fechner

Development of a seamless non-radioactive liquid phase IMS device
32nd International Conference on Ion Mobility Spectrometry
Maastricht, Niederlande

Miloš Filipović

Disrupted thiol redox homeostasis controls protein phase separation and aggregation in aging
Groningen-Jena Aging Meeting
Groningen, Niederlande

Disrupted thiol redox homeostasis controls protein phase separation and aggregation in aging
The 10th Aging Research and Drug Discovery Meeting
Kopenhagen, Dänemark

Molecular mechanisms of hydrogen sulfide signaling: from origin of life to cell death
15th Winter seminar of Medical Faculty of University Duisburg-Essen, Pichl
Pichl, Österreich

Molecular mechanisms of hydrogen sulfide signaling: from origin of life to cell death
15th Winter seminar of Medical Faculty of University Duisburg-Essen, Pichl
Pichl, Österreich

Protein persulfidation in aging and aging-related diseases
Workshop on Bioenergetic, Redox, Ferroptosis & Cancer
Monaco, Monaco

Joachim Franzke

Diagnosis and applications of atmospheric plasmas applied in Analytical Chemistry for soft ionisation
International Symposium on Plasma and Energy Conversion (ISPEC)
Nanjing, China

Elucidation of Soft Ionisation Mechanism in a He-, Ne, Ar, Kr, Xe- Flexible μ Tube Plasmas by Temporally and Spatially Resolved Plasma Optical Emission Phoresis Spectroscopy
32nd International Conference on Ion Mobility Spectrometry
Maastricht, Niederlande

Simon Höving

Functionalization of a Next-Generation Material for 3D-Printed IMS and Analytical Detectors
32nd International Conference on Ion Mobility Spectrometry
Maastricht, Niederlande

Kristina Lorenz

Experimentelle Kardiologie
89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Mannheim
Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF)
89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Mannheim

Intracellular thyroid hormone sensitivity and their possible role for heart diseases
89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Mannheim

RKIP – a Regulator of Beta-Adrenergic Signaling in the Heart
1st Joint International Symposium on “Prognostic and Therapeutic Implications of RKIP and YY1 in Cancer, Diabetes and Cardiovascular Diseases”
Catania, Italien

Target-Kandidaten für eine Translation in die Klinik
89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Mannheim

Arthur Schiller

Flexible Drift Tube Manufacturing with Different 3D Printing Technologies Using Conductive and Non-Conductive Cyclic Olefin Copolymer
32nd International Conference on Ion Mobility Spectrometry
Maastricht, Niederlande

Hao Song

Excitation and Ionisation of a Diagnosis Gas in Front of the Flexible μ Tube Plasma and in a Diagnosis Capillary
International Symposium on Plasma and Energy Conversion (ISPEC)
Nanjing, China

Luisa Speicher

New Ionisation Source: The Closed μ -Tube Plasma
32nd International Conference on Ion Mobility Spectrometry
Maastricht, Niederlande

Caiyan Tian

Elucidation of Discharge Mechanism in He-, Ne, Ar, Kr, Xe-Flexible μ Tube and Their Transition to Ambient Air

International Symposium on Plasma and Energy Conversion (ISPEC)
Nanjing, China

Elen Tolstik

Application of Raman spectroscopy for the monitoring of drug delivery and sustained release via porous silicon nanoparticles

89. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT)
Ulm

Raman spectroscopy of the heart

NOTICE (Novel Optical Technology in Cardiac Electrophysiology)
Glasgow, Schottland

Applikationslabore Berlin**Karsten Hinrichs**

Analytical interpretation of polarimetric IR spectra of thin films and interfaces

12th Workshop on Spectroscopic Ellipsometry (WSE)

Prag, Tschechische Republik

Infrared Ellipsometry: Recent Progress in Mueller-Matrix and Laser-Based Instrumentation

12th Workshop on Spectroscopic Ellipsometry (WSE)

Prag, Tschechische Republik

IR dual-comb polarimetry of anisotropic nanofibers

86. Jahrestagung der DPG und DPG-Frühjahrestagung der Sektion Materie und Kosmos (SMuK)
Dresden

Laser based IR spectroscopic methods for analysis of nanofiber scaffolds

ACS Spring 2023

Indianapolis, USA

Multiscale IR polarimetry of anisotropic nanofibers

SPIE – Photonics West

San Francisco, USA

Optical Monitoring During the Electrochemical Deposition of Organic Layers (AM1A.1)

Optica Sensing Congress

München

Veranstaltungen Events

Mitorganisation & Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen Co-organisation & Organisation of Scientific Events

Bioanalytik

ISAS Skyline Course

20.03.2023 – 24.03.2023

Dortmund

**54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Massenspektrometrie (DGMS)**

14.05.2023 – 17.05.2023

Dortmund

Proteome Alliance Rhine Ruhr (PAR2) Meeting

25.01.2023

Dortmund

Metaproteomics Symposium

24.04.2023

Avignon, Frankreich

Workshop Spatial Multiomics

26.10.2023 – 27.10.2023

Dortmund

Bioanalytik +

Translationale Forschung**20th Dutch-German Joint Meeting 2023**

16.03.2023 – 18.03.2023

Würzburg

Biospektroskopie

Trends in Microscopy 2023

20.03.2023 – 24.03.2023

Münsingen

Translationale Forschung

**1st Joint International Symposium on
Prognostic and Therapeutic implications
of RKIP and YY1 in Cancer, Diabetes and
Cardiovascular Diseases**

08.03.2023 – 11.03.2023

Catania, Italien

**89. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Kardiologie**

12.04.2023 – 15.04.2023

Mannheim

Wissenstransfer & Öffentlichkeitsarbeit Knowledge Transfer & Public Relations

Personal, IP-Management & Kommunikation

„Eine anhaltende Frage der Nachhaltigkeit:**Wie viel Energie benötigt das ISAS heute
sowie in Zukunft – und wofür?“**

22.02.2023

Dortmund

Postdoc Pitch Day

28.03.2023

„Eine anhaltende Frage der Nachhaltigkeit:**Wie viel Energie benötigt das ISAS heute
sowie in Zukunft – und wofür?“**

27.04.2023

Dortmund

Leibniz im Bundestag

13.06.2023

online

Book a Scientist

12.09.2023

online

Postdoc Pitch Day

08.12.2023

Science Slam

08.12.2023

Dortmund

Lehrveranstaltungen

Teaching Activities

Bioanalytik

Sven Heiles

Lipidomics – Biochemical Importance and Analytical Methods

Universität Duisburg-Essen,
Sommersemester 23

Modern Analytic Method for systems medicine

Universität Duisburg-Essen,
Wintersemester 23/24

Robert Heyer

Graphdatenbanken und Wissensgraphen in den Lebenswissenschaften

Universität Bielefeld,
Wintersemester 23/24

Omics Data Analysis

Universität Bielefeld,
Sommersemester 23

Reaktionstechnik

Universität Bielefeld,
Wintersemester 22/23

Reaktionstechnik

Universität Bielefeld,
Wintersemester 23/24

Dirk Janasek

Analytische Anwendungen von „Lab-on-a-Chip“-Systemen

Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 22/23

Analytische Anwendungen von

„Lab-on-a-Chip“-Systemen
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 23/24

Biochemie

Fachhochschule Dortmund,
Sommersemester 23

Physiologie & Anatomie

Fachhochschule Dortmund,
Wintersemester 22/23

Physiologie & Anatomie

Fachhochschule Dortmund,
Wintersemester 23/24

Prasad Phapale

Measuring Metabolisms across Scales: Molecular, Spatial, Temporal Resolution

Universität Duisburg-Essen,
24.04.2023

Spatial Metabolomics: Visualizing Metabolisms at Scale

Universität Duisburg-Essen,
28.06.2023

Yvonne Reinders

Hands-on: Absolute quantification of peptides and small molecules

ISAS: Skyline Course 2023,
21.03.2023

Albert Sickmann

Biochemie I

Ruhr-Universität Bochum,
Wintersemester 22/23

Biochemie I

Ruhr-Universität Bochum,
Wintersemester 23/24

Biochemie II

Ruhr-Universität Bochum,
Sommersemester 23

Proteomik und Metabolomik

Hochschule Hamm-Lippstadt,
Wintersemester 22/23

Proteomik und Metabolomik

Hochschule Hamm-Lippstadt,
Wintersemester 23/24

Albert Sickmann, Dirk Janasek

Bioanalytik

Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 22/23

Bioanalytik

Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 23/24

Chemische Analytik

Technische Universität Dortmund,
Sommersemester 23

Steven Verhelst

Chemical probes for proteases: application in imaging and target identification

Technische Universität Berlin,
Wintersemester 22/23

Biospektroskopie

Anika Grüneboom

Immunologie – Allergische Reaktionen

Universität Duisburg-Essen,
Wintersemester 22/23

Moderne Mikroskopie – Lichtblattmikroskopie

Universität Duisburg-Essen,
Sommersemester 23

Translationale Forschung

Sebastian Brandt

Angewandte Spektroskopie

Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 22/23

Miloš Filipović

Sulfating: Redox-signaling of Thiol

Modifications in Aging and Stress Resistance
Universität zu Köln,
12.10.2023

Joachim Franke

Angewandte Laserspektroskopie

Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 23/24

Angewandte Plasmaphysik

Technische Universität Dortmund,
Sommersemester 23

Angewandte Spektroskopie

Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 22/23

Grundlagen Analytischer Methodik

Fachhochschule Südwestfalen,
Sommersemester 23

Kristina Lorenz

Grundlagen der Organtoxikologie und

-pathologie Teil 1: Experimentelle Kardiotoxizitätsprüfung

Gesellschaft für Toxikologie – Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie e.V.,
15.02.2023

*Grundlagen der Organtoxikologie und
-pathologie Teil 1: Pathophysiologie*
Gesellschaft für Toxikologie – Deutsche
Gesellschaft für experimentelle und klinische
Pharmakologie und Toxikologie e.V. ,
15.02.2023

*Grundlagen der Organtoxikologie und
-pathologie Teil 1: Physiologie*
Gesellschaft für Toxikologie – Deutsche
Gesellschaft für experimentelle und klinische
Pharmakologie und Toxikologie e.V. ,
15.02.2023

*Grundlagen der Organtoxikologie und
-pathologie Teil 1: Toxikologie*
Gesellschaft für Toxikologie – Deutsche
Gesellschaft für experimentelle und klinische
Pharmakologie und Toxikologie e.V. ,
15.02.2023

Organtoxikologie: Kardiotoxizität
Universität Leipzig,
17.01.2023

Elen Tolstik

*Raman-Spektroskopie in der Biomedizin –
Spektroskopische Analyse mit Fokus auf
Krebs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen*
Technische Universität Dortmund,
09.05.2023

Applikationslabore Berlin

Norbert Esser

*Festkörperspektroskopie: Grundlagen
und Methoden*
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 22/23

*Festkörperspektroskopie: Grundlagen
und Methoden*
Technische Universität Berlin,
Sommersemester 23

*Festkörperspektroskopie: Grundlagen
und Methoden*
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 23/24

Oberflächenphysik
Technische Universität Berlin,
Sommersemester 23

*Raman Spectroscopy at Surfaces:
Fundamentals and Applications*
Johannes Kepler Universität Linz,
Wintersemester 22/23

Karsten Hinrichs

Ellipsometry
Technische Universität Dresden,
Wintersemester 22/23

Festkörperübungen zu Ellipsometrie
Technische Universität Berlin,
Sommersemester 23

IR Molekülspektroskopie
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 22/23

*Optische Spektroskopie an Oberflächen
und Grenzflächen*
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 22/23

*Interpretation von IR-mikroskopischen
Molekülspektren*
Technische Universität Berlin,
Sommersemester 23

*Interpretation von IR-mikroskopischen
Molekülspektren*
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 23/24

Kolloquien

Colloquia

Dortmund

Prof. Dr. Thorsten Kaiser

Future Laboratory Diagnostics – Combining Multiparametric Spectroscopy with Clinical Decision Support Addressing Precision Medicine

Universitätsinstitut für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und klinische Pathobiochemie, Campus Klinikum Lippe, Universitätsklinikum OWL der Universität Bielefeld, Deutschland
12.01.2023

Dr. Susanne Rafelski

Integrated Intracellular Organization and its Variations in Human iPS Cells

Eberhard Karls Universität Tübingen, Allen Institute for Cell Science, USA
07.02.2023

Prof. Dr. Markus Ludwigs

Gute wissenschaftliche Praxis und wissenschaftliches Fehlverhalten – der DFG-Kodex und seine Umsetzung

Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Lehrstuhl für Öffentliches Recht und Europarecht, Deutschland
10.02.2023

Prof. Dr. Katja Kotsch

Kidney-resident Immunity – Who's Good and Who's Bad for Allograft Survival for the Detection and Prognosis of COVID-19

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Deutschland
23.03.2023

Prof. Dr. Burkhard Schraven

Biochemical, Microscopic and Systems Biology Approaches to Understand Principal Molecular Mechanism of Immune Cell Activation

Otto-von-Guericke-Universität, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Deutschland
27.04.2023

Dr. Yvonne Reinders

MicroRNAs: From Basic Research into Translation

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.
01.06.2023

Dr. Manjeet Kumar

Short Linear Motifs (SLiMs) in Health and Disease

European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg, Deutschland
15.06.2023

PD Dr. Thilo Muth

Tales from Developing Software for Omics-driven Microbiome Research & Virus Diagnostics, also Featuring Novel Insights:

How to Make Science More Sustainable Using Research Data Management
Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Deutschland
22.07.2023

Dr. Steffen Mayerl

Impact of thyroid hormone on brain development and function

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Deutschland
15.08.2023

Dr. Anne Kathrin Bendt

Plasma Lipidomics – from Cohorts to Clinical Applications

National University of Singapore, Centre for Life Sciences, Singapore Lipidomics Incubator – Life Sciences Institute, Singapur
07.09.2023

Fabian Guth

Sustainability Reporting in Research Institutions – A Case Study in Cooperation

with Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V.
Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Wirtschaftswissenschaft, Deutschland
20.09.2023

Prof. Dr. Yiyu Shi

AI Fairness for Dermatological Disease Diagnosis

University of Notre Dame, Department of Computer Science and Engineering, USA
21.09.2023

Jun.-Prof. Dr. Silvio Waschina

Gut Microbial Metabolism in Inflammatory Bowel Disease: Leveraging Metabolic

Modeling to Predict Patient Response to Immunomodulatory Therapy

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Deutschland
02.11.2023

M.Sc. Patrick Hellwig

The Use of BONCAT and Click Chemistry for the Analysis of Newly Synthesized Proteins in Microbial Communities

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für Verfahrenstechnik, Deutschland
12.12.2023

Drittmittelprojekte

Third-Party-Funded Projects

Bioanalytik

Analyse differenzieller Gen- und Proteinexpression zum In-Vitro-Nachweis einer Arzneimittelallergie

INA

Januar 2020 – März 2023

EFRE

Biochemical annotations of mass spectrometry imaging data

November 2022 – Oktober 2023

Chan Zuckerberg Initiative

Nachwuchsgruppe Spatial Metabolomics

Oktober 2020 – März 2026

BMBF

NephrESA – Modellbasierte Optimierung der Anämiebehandlung für den einzelnen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

NephrESA

Juni 2019 – November 2025

BMBF

Post-translational modifications of the synaptic scaffold controlling age-induced memory impairment

SyMetAge

Juli 2019 – Dezember 2023

Leibniz-Wettbewerb

Sonderforschungsbereich / Transregio 240: Platelets – Molecular, cellular and systemic functions in health and disease

Teilprojekt Z02: Analysing signalling molecules and modifications in platelets by proteomics, lipidomics and bioinformatics

TRR 240

Juli 2018 – Juni 2023

DFG

Thrombo-inflammation in cardiovascular disease

TICARDIO

April 2019 – November 2023

EU

Functional profiling and routine diagnosis of humane microbiomes by metaproteomics

MetaProt

NFDI4Microbiota Use Case

Januar 2023 – Dezember 2023

DFG

Creating 'Leibniz Mass Spectral Imaging library' for identification of primary and secondary metabolites

Januar 2023 – Dezember 2023

Leibniz-Forschungsnetzwerk »Wirkstoffe«

Investigation of anticancer MOAs of plant products by AI-enhanced CARS microscopy

MOA-CARS

Januar 2023 – Dezember 2023

Leibniz-Forschungsnetzwerk »Wirkstoffe«

Biospektroskopie

Human-in-the-loop Cell Tracking in napari

November 2022 – Oktober 2023

Chan Zuckerberg Initiative

Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images

Oktober 2020 – März 2026

BMBF

Sonderforschungsbereich / Transregio 332: Neutrophils – origin, fate, and function

Teilprojekt C05: Phagocytic crosstalk between neutrophils and macrophages

TRR 332

Juli 2022 – Juni 2026

DFG

Synthese, Struktur und biologische Effekte von ultrakleinen (1-2 nm) bimetallischen Silber-Platin-Nanopartikeln

SE2449/2-1

Dezember 2021 – April 2025

DFG

National Research Data Infrastructure for Microscopy and Bioimage Analysis

NFDI4BIOIMAGE

März 2023 – Februar 2028

DFG

Translationale Forschung

Decoding protein persulfidation signaling

SULFAGING

Oktober 2020 – September 2026

EU ERC Consolidator Grant

Entwicklung eines schnellen und kostengünstigen Detektionssystems zum Nachweis der zoonotischen Erreger *Campylobacter* und *Salmonella* in der Schlachtindustrie (FastMeatControl)

FMC

Juli 2022 – Juni 2025

BMBF

Entwicklung und Optimierung von GRK5-Inhibitoren für die Therapie von Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie

ChInValue

Januar 2020 – Juni 2023

BMBF

Herzschützendes Targeting von ERK

ERK-CASTing

August 2020 – Februar 2023

BMBF

Nicht-Radioaktive Ionisierung für Spektrometrie und Spektroskopie

NORISC

Juli 2020 – September 2023

BMBF

The Role of Zinc Fingers in H₂S Signaling

September 2020 – Juli 2024

University of Maryland

Sonferforschungsbereich /

Transregio 296: Lokale Kontrolle der Schilddrüsenhormonwirkung

Teilprojekt P10: Local TH action in acute and chronic ischaemic heart disease

LOCOTACT

Juli 2020 – Juni 2025

DFG

Schutzrechte

Industrial Property Rights

Patente

Patents

Anordnung zur Erfassung von Reflexions-Anisotropie
EP-Patent: EP3035034
(erteilt und validiert in Deutschland)

Detektor für die kernmagnetische Resonanzspektroskopie »Mehrfachresonanzkopf mit Hilfsinduktivität«
DE-Patent: DE102014115572

Echelle-Spektrometer mit verbesserter Detektorausnutzung »Aryelle«
EP-Patent: EP1754032
(erteilt und validiert in Großbritannien, Frankreich, Österreich und Deutschland)
US-Patent: US7804593
AU-Patent: AU2005252809
CN-Patent: CN101014841

Probenkopf für die kernmagnetische Resonanzspektroskopie »Doppelresonanz-Probenkopf auf Mikrostreifenleiterbasis für die kernmagnetische Resonanzspektroskopie an massen- und volumenbegrenzten Proben«
DE-Patent: DE102014107296

Probenkopf für die kernmagnetische Resonanzspektroskopie »Mikrostreifenleiter Probenkopf mit dreiecksförmiger Einschnürung«
EP-Patent: EP3350610
(validiert in Deutschland)

Probenkopf für die kernmagnetische Resonanzspektroskopie »Mikrostreifenleiter-Probenkopf zur Erzeugung von Gradienten des äußeren Magnetfeldes in kernresonanzspektroskopischen Messungen«
DE-Patent: DE102015115996

Spektrometer
DE-Patentanmeldung: DE102016110210

Spektrometeranordnung »SuZee«
EP-Patent: EP2516975
(validiert in Großbritannien, Frankreich und Deutschland)
US-Patent: US8873048
CN-Patent: CN102656431

Verfahren zur Analyse des Metaboloms dreidimensionaler lebender Zellkulturen mittels NMR-Spektroskopie »SLRO-NMR«
DE-Patentanmeldung: DE102021103574

Verfahren zur Detektion und Quantifizierung von einzelnen Analyten in flüssigen Analytgemischen »Pocket-NMR«
EP-Patent: EP355603 (validiert in Deutschland, Italien, Spanien und Frankreich)
DE-Patentanmeldung: DE102016124177
US-Patent: US10782256

Verfahren zur dielektrisch behinderten Elektrosprayionisierung von flüssigen Proben und zur nachfolgenden massenspektrometrischen Analyse der erzeugten Probenionen »Getaktetes DB-Elektrospray«
DE-Patent: DE102011015517
EP-Patent: EP2691974
(validiert in Deutschland, Spanien, Frankreich und Großbritannien)
JP-Patent: JP5814458

Verfahren zur Herstellung eines dreidimensionalen, einen elektrischen Widerstand bildenden Körpers »Filament«
DE-Patentanmeldung: DE102020109649.6

Verfahren zur hochaufgelösten Erfassung von Nanopartikeln auf zweidimensionalen Messflächen
DE-Patentanmeldung: DE102009003548
US-Patent: US8587786

**Verfahren zur Identifizierung von
Markerproteinen zur Diagnose und
Risikostratifizierung von Störungen
der Blutgerinnung**

EP-Patent: EP3295177

(validiert in Großbritannien, Frankreich,
Schweiz, Österreich, Spanien, Italien
und Deutschland)

US-Patentanmeldung: US15/572391

CN-Patent: CN202010371718.7

JP-Patentanmeldung: JP2018521306

**Verfahren zur Ionisierung von gasförmigen
Proben mittels dielektrisch behinderter
Entladung und zur nachfolgenden Analyse
der erzeugten Probenionen in einem
Analysegerät »FμTP«**

DE-Patentanmeldung: DE102017112726

EP-Patentanmeldung: EP187306501

US-Patent: US 16/615172

**Verfahren zur Ionisierung von gasförmigen
Proben mittels Gasentladung**

DE-Patentanmeldung: DE102022121736

**Verfahren zur Messung
der Thrombozytenfunktion
»Blutplättchenmesssystem«**

EP-Patent: EP2990787

(validiert in Frankreich, Spanien, Österreich,
Großbritannien, Italien und Deutschland)

US-Patent: US9778248

JP-Patent: JP2016048236

CN-Patent: CN105388202

**Vorrichtung zur Detektion und
Charakterisierung von organischen Molekülen
in einem flüssigen Probenvolumen**

DE-Patent: DE102016101001

Absolvent:innen

Graduates

Dissertationen

Dissertations

Bioanalytik

Suyuan Chen

Photoaffinity probes for aspartic proteases with target identification and binding site mapping by tandem MS.

Technische Universität Dortmund

Yam Fung Hilaire Cheung

Integrating Phosphoinositide Metabolism, Platelet Functional Data and Computational Modelling to Decipher GPVI-Signalling in Platelet Activation.

Universität Maastricht

Lubaba Yousef Hazza Migdadi

Metabolic profiling on 2D NMR TOCSY spectra using machine learning.

Technische Universität Dortmund

Translationale Forschung

Daniel Foest

Development and characterisation of quasi-simultaneous electrospray and plasma ionisation for the analysis of polar and less polar compounds in mass spectrometry.

Universität Wuppertal

Habilitationen

Habilitations

Bioanalytik

Sven Heiles

Lipid structures and lipid distributions elucidated by high-performance mass spectrometry.

Justus-Liebig-Universität Gießen

Abschlussarbeiten Degree Theses

Bioanalytik

Katharina Brandner, B. Sc.

Entwicklung eines zielgerichteten LC-MS basierten Assays für die Quantifizierung von Antikörpern zur Analyse von Krebserkrankungen.

Westfälische Hochschule, Gelsenkirchen

Joy Amrei Brummel, B. Sc.

Etablierung einer gezielten LC-MS/MS Analyseverfahren zur Untersuchung von Thrombozytenaktivierungskaskaden unter hypoxischen Bedingungen.

Technische Universität Dortmund

Rob Dahlmann, M. Sc.

Quantitativer Vergleich der Effizienz und Spezifität von Proteasen.

Hochschule Hamm-Lippstadt

Antonia Fecke, M. Sc.

Construction of relative response factor-based mass spectral library for large-scale quantitative metabolomics.

Hochschule Hamm-Lippstadt

Lennart Frederic Laube, B. Sc.

Entwicklung einer zielgerichteten proteomischen Analyse zur Untersuchung von Proteinen des zentralen Kohlenstoffstoffwechsels in einem Tumormausmodell unter Verwendung der Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie.

Hochschule Hamm-Lippstadt

Gina Piontek, M. Sc.

Entwicklung eines Protein-Assays zur Untersuchung der Gerinnungskaskade in humanem Blutplasma mittels LC-MS/MS.

Technische Hochschule Nürnberg

Leon Welter, B. Sc.

Entwicklung eines zielgerichteten LC-MS basierten Assays für die Quantifizierung von Antikörpern zur Analyse von Autoimmunerkrankungen.

Westfälische Hochschule, Gelsenkirchen

Biospektroskopie

Jan Sollmann, M. Sc.

Image Compression for Microscopy Images in the Era of AI: Theories, Models and Applications.

Ruhr-Universität Bochum

Translationale Forschung

Janik Ahlmann, B. Sc.

Design und additive Herstellung eines Widerstandsheizers auf Polymerbasis zur Verbesserung der analytischen Leistung in der Ionenmobilitätsspektrometrie.

Technische Universität Dortmund

Carolin Zimmer, B. Sc.

Entwicklung und Charakterisierung der Kopplung einer Papersprayionisationsquelle mit einem Ionenmobilitätsspektrometer zur schnellen Detektion von Propofol.

Hochschule Hamm-Lippstadt

Finanzen, Beschaffung, IT & Gebäudetechnik

Fabian Guth, M. Sc.

Sustainability Reporting in Research Institutions A case study in cooperation with "Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e. V."

Ruhr-Universität Bochum

Stipendat:innen Scholarship Holders

Qais Al Bateineh

Jordan University of Science and Technology,
Jordanien
September 2021 – Juli 2024

Ahmed Bahti

An Najah National University,
Palästinensische Gebiete
Januar 2023 – Juni 2024

Auszeichnungen Awards

Bioanalytik

Sven Heiles

*Mattauch-Herzog-Förderpreis 2023
der Deutschen Gesellschaft für
Massenspektrometrie (DGMS)*
14.05.2023

Translationale Forschung

Simon Höving

*Posterpreis der 32nd International Conference
on Ion Mobility Spectrometry (ISIMS 2023)*
22.08.2023

ISAS-Mitgliedschaften in Fachverbänden

ISAS Memberships in Scientific Associations

**Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin e. V.
(DGKL)**
Bonn

**German Society for Extracellular Vesicles
(GSEV) e. V.**
Freiburg

Gesellschaft Deutscher Chemiker e. V. (GDCh)
Frankfurt / Main

**Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie
e. V. (GBM)**
Frankfurt / Main

idw Informationsdienst Wissenschaft e. V.
Bochum

Leibniz-Gemeinschaft e. V.
Berlin

**MedEcon Ruhr e. V.
im Innovationszentrum
Gesundheitswirtschaft**
Bochum

**NanoMikroWerkstoffePhotonik e. V. –
NMWP. NRW**
Düsseldorf

**windo e. V. – Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftsinstitutionen
c/o Technische Universität Dortmund**
Dortmund

**Wissenschaftsforum Ruhr e. V.
Arbeitsgemeinschaft der Forschungsinstitute
Ruhrgebiet**
Essen

Fördermittelgeber Funding Sources

Das ISAS wird institutionell gefördert durch den Bund und seine Länder.

GEFÖRDERT VOM



Das ISAS hat Standorte in NRW und Berlin.

Ministerium für
Kultur und Wissenschaft
des Landes Nordrhein-Westfalen



Senatsverwaltung
für Wissenschaft,
Gesundheit und Pflege

BERLIN



Weitere Fördermittelgeber:



Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service



EFRE.NRW
Investitionen in Wachstum
und Beschäftigung



EUROPÄISCHE UNION



EUROPÄISCHE UNION
Europäischer Fonds für
Regionale Entwicklung



IMPRESSUM IMPRINT

Herausgeber | Editor

Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e. V.

Amtsgericht (*Local Court*) Dortmund VR 1724
St.-Nr. (*Tax No.*) 317/5940/0866
USt.-Id.-Nr. (*VAT ID*) DE 124913007

Postfach 101352, 44013 Dortmund
Bunsen-Kirchhoff-Straße 11, 44139 Dortmund
P +49 (0) 231 1392-0
F +49 (0) 231 1392-120

presse@isas.de · www.isas.de

Vorstand | Executive Board

Prof. Dr. Albert Sickmann
Jürgen Bethke

Chefredaktion | Chief editorship

Sara Rebein (SR)

Redaktion | Editorial staff

Luisa Becher (LB), Bettina Dirauf (BD), Ute Eberle (UE), Dr. Milena Hänisch (MH): Universitätsklinikum Essen, Cheyenne Peters (CP)

presse@isas.de

Gestaltung | Design

labor b designbüro · www.laborb.de

Illustrationen | Illustrations

Flaticon
iStock

Layout | Layout

SLOE KommunikationsDESIGN · www.sloe.de

Fotografien | Photos

Sofern nicht anders angegeben | *If not mentioned differently*

Hannes Woidich, Visuelle Konzepte für Industrie, Wissenschaft und Kultur · www.hanneswoidich.de

ISAS Team Kommunikation | *Communications Team*

S. 7 unten | *P. 7 below*: Privat | *Private*

S. 8 | *P. 8*: Boehringer Ingelheim Pharma

S. 10 | *P. 10*: Al-Zaytoonah University of Jordan

S. 15 | *P. 15*: Privat | *Private*

S. 27 unten | *P. 27 below*: Prof. Dr. Matthias Gunzer / Dr. Jianxu Chen

S. 28 oben | *P. 28 above*: Prof. Dr. Matthias Gunzer

S. 28 unten | *P. 28 below*: Privat | *Private*

S. 31 | *P. 31*: ChatGPT

S. 45 | *P. 45*: Privat | *Private*

S. 53 | *P. 53*: Universitätsklinikum Essen

S. 56 | *P. 56*: Privat | *Private*

S. 61 | *P. 61*: Privat | *Private*

S. 64 | *P. 64*: Privat | *Private*

S. 66 | *P. 66*: Darleen Hüser / BioRender

S. 76 | *P. 76*: Universitätsklinikum Essen

S. 79 | *P. 79*: iStock, HeitiPaves

Der ISAS-Jahresbericht wurde klimaneutral auf mattem Recycling-Offset aus 100% Altpapier gedruckt. | *ISAS's annual report has been printed climate neutrally on matte offset paper from 100% recycled paper.*

GERMAN PART

ENGLISCHER
TEIL
