

JAHRES BERICHT 2021

advancing analytics

VORWORT



Liebe Leserinnen & Leser

Wir blicken am ISAS auf ein weiteres Jahr zurück, in dem es gelungen ist, unsere Netzwerke auszuweiten und den Austausch mit Kliniken und Universitäten, vor allem die Kooperation mit dem Universitätsklinikum Essen, zu vertiefen. In gemeinsamen Berufungen mit der Universität Duisburg-

Essen wird das ISAS seine translationalen Disziplinen in den kommenden Jahren weiter ausbauen.

Bei unserem Ziel, innovative und wirtschaftliche Analysemethoden für die Gesundheitsforschung zu entwickeln und zu optimieren, spielt auch der wissenschaftliche Nachwuchs eine wichtige Rolle. Wir freuen uns, dass wir mithilfe der Förderung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung für die nächsten fünf Jahre zwei neue Nachwuchsgruppen besetzen konnten. Ich bin besonders erfreut, dass wir dafür Dr. Jianxu Chen (AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images) und Dr. Prasad Phapale (Spatial Metabolomics) bei uns willkommen heißen konnten. Ebenfalls positiv ist, dass wir mit zwei weiteren Nachwuchsgruppen in den Startlöchern stehen. Den Grundstein dafür haben wir in Form von gemeinsamen

Berufungsverfahren für Juniorprofessuren mit der Universität Bielefeld (Mehrdimensionale Omics-Analysen) sowie der Universität Duisburg-Essen (Lipidomics) gelegt.

2021 haben wir zusätzlich zu unserem DIGITAL LUNCH BREAK unsere Labortüren virtuell noch ein Stück weiter als zuvor geöffnet: Mit ISAS Kompakt (www.isas.de/kompakt) haben wir auf unserer Website einen Ort geschaffen, an dem unsere Wissenschaftler:innen der Öffentlichkeit einen anschaulichen Einblick in ihre Forschung geben. Um der Arbeit unseres Instituts auch sprichwörtlich Gehör zu verschaffen, haben wir die Vorbereitungen für unseren ersten Podcast »NACHGEFORSCHT – Die Live-Schalt ins Labor« getroffen.

Wie ereignisreich das vergangene Jahr war, auf welche Forschungserfolge wir freudig zurückblicken und vor allem was das Institut mit seinen Mitarbeiter:innen angetrieben und bewegt hat, möchten wir Ihnen auf den folgenden Seiten vorstellen.

Viel Freude bei der Lektüre!

Prof. Dr. Albert Sickmann

INHALT

UNTERSCHIEDE SIND ENTSCHEIDEND

Unterschiede sind entscheidend	04
Frühtests bei Endometriose: Brenda Krishnacoumar will Frauen Zeit verschaffen	08
Was passiert hier, Cheyenne Peters?	11

KRANKHEITSMEECHANISMEN & TARGETS

Programm-Porträt 2021	12
Herzensangelegenheit: Deutsch-chinesische Zusammenarbeit	15
H ₂ S: Ist die faule Verbindung ein Jungbrunnen?	18
Spannende Einblicke in die Thrombozytenforschung	22
Neue NMR-Methode für 3D-Modelle vereinfacht die Suche nach Krebsmedikamenten	23
„Wir altern, weil unserem Stoffwechsel Fehler passieren“	26
„Ich sehe die Zukunft der Analytik im 3D-Druck“	27
Werkzeuge für die neue Krebsmedizin	30
Drug Discovery Hub – auf dem Weg zur Translation	33

PERSONALIEN

Jianxu Chen will „Augen & Gehirne“ entwickeln	34
Prasad Phapale erforscht Raum & Zeit beim Metabolom	35
Klebstoff für Krebspatient:innen: Suyuan Chen gewinnt Merck Innovation Cup 2021	36
Kristina Lorenz für Wirkstoff gegen Herzinsuffizienz ausgezeichnet	38
Erster deutsch-serbischer Wissensaustausch am ISAS	39

BIOMARKER

Programm-Porträt 2021	40
Bluttest für eine sichere Diagnose von Arzneimittelallergien	42
Ein Schritt auf dem Weg zu verträglichen Immuntherapien	45
„Es gilt, das Leben von Krebspatient:innen ohne zusätzliche Schäden zu verlängern“	49
Biomarker für Babys mit seltenen Erkrankungen	51

WISSENSCHAFTLICHER NACHWUCHS

Praktikant:in bis Postdoc – Förderung von von Nachwuchswissenschaftler:innen	53
Postdoc Pitch Day	54
„Beim Imaging muss ich bereit sein, Neues zu wagen“	56
Neue Partnerschaft mit der Università Cattolica del Sacro Cuore	58
„Sie haben mir das Gefühl gegeben, hier eine neue Familie zu haben“	60
Zwei ISAS-Postdocs beim Leibniz-Mentoring angenommen	62
Mit dem Looping Plasma zur ausgezeichneten Promotion	63
Was ist deine Aufgabe als Doktorandin, Kaja?	64
Proteogenomics-Methode ermöglicht Analysen für die Krebsmedizin & Meeresforschung	65
Auf der Spur von betrügerischen Immunzellen	66
Alles andere als durchschnittlich: Alexander Knodel promoviert mit nur 27 Jahren	68

BIO-IMAGING

Programm-Porträt 2021	70
Leibniz HealthTech-Lecture: Anika Grüneboom öffnet den Werkzeugkoffer der Fluoreszenzmikroskopie	73
Wo das menschliche Gehirn an seine Grenzen kommt	76
„In der Mikroskopie hat sich in den vergangenen 20 Jahren eine Revolution ereignet“	78

UNSER JAHR IN ZAHLEN

Beschäftigte	80
Publikationen Impact-Faktor	81
Posterpräsentationen Veranstaltungen	82
Kolloquien Fördersummen	83

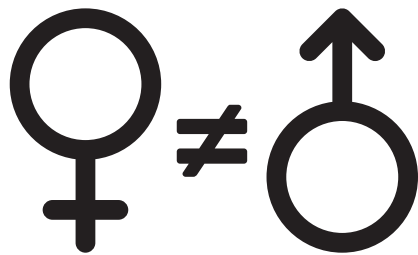
ORGANISATION

Organigramm	85
Gremien	86

AKTIVITÄTEN

Publikationen	89
Vorträge	98
Veranstaltungen	100
Drittmittelprojekte	103
Schutzrechte	106
Absolvent:innen	108
Stipendien	110
Auszeichnungen	110
ISAS-Mitgliedschaften in Fachverbänden	111
Fördermittelgeber	112
Impressum	113

UNTERSCHIEDE SIND ENTSCHEIDEND



Es ist längst kein Geheimnis mehr, dass Frauen und Männer während eines Herzinfarkts unterschiedliche Symptome zeigen. Ebenfalls steht fest, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Frauen fast doppelt so häufig auftreten wie bei Männern.¹ Allerdings ist die Rolle des Geschlechts als biologischer Faktor bei der Entstehung unerwünschter Arzneimittelwirkungen kaum verstanden.² Fakt ist auch: Es gibt einen signifikanten Geschlechtsunterschied in der Expression eines Gens, das für den Arzneimittelstoffwechsel wichtig ist.³ Was bedeuten geschlechterspezifische Unterschiede generell für die Gesundheitsforschung? Welche Rolle spielen sie in der angewandten Grundlagenforschung, etwa für das Verständnis zur Genese von Erkrankungen oder bei der Suche nach neuen Therapieansätzen? Die Redaktion hat fünf ISAS-Wissenschaftler:innen gebeten, sich zu geschlechterspezifischen Aspekten in ihren Forschungsfeldern zu äußern.

1 Zucker I, Prendergast BJ. *Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women*. Biol Sex Differ. 2020;11(1):32. Published 2020 Jun 5. <https://doi.org/10.1186/S13293-020-00308-5>.

2 Ibid

3 Guengerich FP, Waterman MR, Egli M. *Recent Structural Insights into Cytochrome P450 Function*. Trends Pharmacol Sci. 2016 Aug;37(8):625-640. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.05.006>.



**Prof. Dr. Kristina Lorenz,
Direktorin Translationale
Forschung & Leiterin
Kardiovaskuläre Pharmakologie**

” *Es ist bekannt, dass einige Medikamente bei Frauen und Männern anders wirken. Dies hat beispielsweise mit geschlechterspezifischen Unterschieden hinsichtlich der Arzneimittelaufnahme, -verteilung und -effekte zu tun. Bei der Übertragung von Forschungsergebnissen in die Praxis muss man daher anstreben, männliche und weibliche Proband:innen bzw. Patient:innen gleichwertig in die Studien einzuschließen.*

In meiner Arbeitsgruppe setzen wir ganz am Anfang an, bei der Genese von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Sobald wir den Krankheitsmechanismus identifiziert haben, geht es zuerst darum, eine sogenannte Targetingstrategie bzw. therapeutische Strategie zu entwickeln. Je nach Fragestellung untersuchen wir diese in der Regel zunächst an einem Geschlecht, bevor wir die Untersuchungen ausweiten.

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

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

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

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

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

Künstliche Intelligenz könnte in der Lage sein, bei der Auswertung mikroskopischer Aufnahmen einen Geschlechtsunterschied zu erkennen, wenn ein solcher Unterschied etwa aus pathologischer Sicht besteht. So könnten bestimmte Gewebe von männlichen Spendern unter dem Mikroskop anders aussehen als von weiblichen. KI kann die Bilder vergleichen und zum Beispiel Unterschiede in der Größe von Drüsen in weiblichem und männlichem Gewebe erkennen.

“



**Dr. Jianxu Chen,
Leiter AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images**



Dr. Andreas Hentschel,
Mitarbeiter Translationale Analytik

” Eine geschlechterspezifische massen-
spektrometrische Analyse von Proteinen ist
für unsere Suche nach Biomarkern zum
Verlauf und zur Therapiekontrolle (Progressions-
marker ▶ S. 51) bei neuromuskulären Erkrankungen
(NME) wichtig. Trotz vieler Gemeinsamkeiten auf
biologischer Ebene bei Frau und Mann gibt es einige
Unterschiede, die bei der Suche nach Biomarkern
entscheidend sein können. So unterscheiden sich bei
Frau und Mann nicht nur die Sexualhormone, sondern
zum Beispiel auch die Aktivität des serotonergen
Systems, das an der Regulation fast aller Hirnfunkti-
onen beteiligt ist, oder der Spiegel des Stresshormons
Cortisol im Speichel.

Auch einige neuromuskuläre Erkrankungen sind bei
den Geschlechtern verschieden ausgeprägt. So sind
beispielsweise fast ausschließlich Männer von der
Erbkrankheit Muskeldystrophie Typ Duchenne betref-
fen. Der Grund dafür ist, dass Frauen mit dem mutier-
ten Gen auf einem X-Chromosom diesen genetischen
Fehler mit ihrem zweiten X-Chromosom kompensieren
können. Eine geschlechterspezifische Analyse ist für
die Biomarker-Suche bei einigen neuromuskulären
Erkrankungen sinnvoll, schränkt aber gleichzeitig die
Probenmenge ein – gerade bei seltenen Erkrankungen
stellt uns die geringe Zahl an Patient:innen vor Her-
ausforderungen.



Dr. habil. Miloš Filipović,
Leiter ERC-Sulfaging

Es stimmt, dass das Geschlecht die Entwicklung
von neurodegenerativen Erkrankungen beein-
flusst. Eine der »einfachen« Erklärungen dafür,
warum Frauen eher zu Alzheimer neigen, liegt dar-
in, dass Frauen im Durchschnitt fünf Jahre länger
leben als Männer. Alter ist der Hauptrisikofaktor
für die Entwicklung von Alzheimer. Außerdem sind
Frauen anfälliger für Autoimmunkrankheiten, und
diese Entzündungsprozesse könnten ein Auslöser
für die Plaquebildung sein. Was Morbus Parkinson



**Prof. Dr. Anika Grüneboom,
Leiterin Bioimaging**

Die rheumatoide Arthritis (RA) betrifft mit rund 75 Prozent der Patient:innen vornehmlich Frauen. Folglich spielen insbesondere die weiblichen Sexualhormone wie Östrogen und Progesteron eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Autoimmunerkrankung. Bei den meisten Patientinnen tritt die RA in der Menopause, also unter Progesteron- und Östrogenmangel, auf. Dementsprechend zeigen auch verschiedene Studien positive Effekte von Hormonersatztherapien bei Frauen mit postmenopausaler RA. Die RA ist allerdings keine ausschließliche Frauenkrankheit – etwa ein Viertel der Betroffenen ist männlich. Die Forschung hat gezeigt, dass RA bei Männern mit niedrigen Blutwerten für Testosteron assoziiert ist. Testosteron hat immunregulierende und entzündungshemmende Funktionen. Somit scheinen auch männliche Geschlechtshormone einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung von RA zu haben.

Bei unserer Arbeit berücksichtigen wir diese geschlechtsspezifischen Unterschiede und fokussieren uns zur Erforschung der RA bei unseren Tiermodellen primär auf weibliche Mäuse. Um den Geschlechtereinfluss bei der Entstehung der Erkrankung näher bewerten zu können, vergleichen wir anschließend zusätzlich die Befunde der weiblichen Mäuse mit denen männlicher Tiere. Auch bei der Analyse von humanen Proben schließen wir sowohl weibliche als auch männliche Patient:innen in unsere Studien ein.



betrifft, haben Männer zwar eine anderthalb- bis zweifach höhere Tendenz, daran zu erkranken. Aber Frauen mit Parkinson haben einen viel schlechteren und schnelleren Krankheitsverlauf. Die Gründe dafür sind nach wie vor unklar.

Die Berücksichtigung beider Geschlechter bei der Durchführung von Experimenten wird in der Forschung zunehmend geschätzt, insbesondere von Wissenschaftler:innen, die das Altern und

altersbedingte Erkrankungen untersuchen. Auch wenn diese Aspekte wegen der physiologischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht immer einfach zu interpretieren und zu analysieren sind, können sie doch einen Schlüssel zum Verständnis der Entwicklung dieser Prozesse auf molekularer Ebene liefern und hoffentlich zur Entwicklung gezielter Arzneimittel führen.



Frühtests bei Endometriose: Brenda Krishnacoumar will Frauen Zeit verschaffen



Dr. Brenda Krishnacoumar möchte das Laparoskop, ein Instrument zur Durchführung einer Bauchspiegelung, durch einen Bluttest ersetzen. Für ihre Präsentation beim Postdoc Pitch Day hat sie das Instrument u. a. mithilfe eines 3D-Druckers nachgebaut.

Stechende Schmerzen, chronische Entzündungen oder Unfruchtbarkeit – das sind nur ein paar Beispiele für das, was Endometriose anrichten kann. Sie ist eine chronische Erkrankung, bei der sich Gebärmutter-schleimhaut-ähnliches Gewebe an Organen außerhalb des Uterus ansiedelt. Endometriose ist tückisch, weil die Symptome facettenreich und häufig wenig eindeutig sind. Dadurch ist der Weg zur Diagnose oftmals eine Odyssee. Etwa 190 Millionen Frauen weltweit leiden laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) an Endometriose, ihre Diagnose kann bis zu zehn Jahre dauern. Eine lange Zeit, die nicht nur einen Verlust an Lebensqualität bedeutet, sondern bei Frauen mit Kinderwunsch möglicherweise verloren geht. Dr. Brenda Krishnacoumar möchte das ändern. Wie sie Frauen mit ihrer Forschung bei der unheilbaren Erkrankung Zeit verschaffen will, hat sie im Oktober 2021 beim ersten Postdoc Pitch Day (► S. 54) am ISAS vorgestellt.

„Obwohl Endometriose in Deutschland 10 bis 15 Prozent aller Frauen im gebärfähigen Alter trifft, sind die Mechanismen der Erkrankung noch zu wenig erforscht. Und weil die Symptome einer Endometriose unterschiedlich ausfallen, bleibt sie oft lange unerkannt“, sagt die 31-Jährige. Gegen den Leidensdruck und die zusätzliche Belastung, die durch die Ungewissheit entsteht, möchte Krishnacoumar etwas tun. Was derzeit fehlt, ist eine nicht-invasive Methode zur Früherkennung von Endometriose – bevor die Erkrankung ausbricht. „Genau da möchte ich mit meiner Forschung ansetzen und einen Frühtest entwickeln“, erläutert die Biologin. So will sie nach Markern im Blut und für die Untersuchung von Biopsien suchen, die ein Screening für Endometriose bereits bei jungen Frauen ermöglichen.

” *Selbst wenn sich die Symptome bessern, bedeutet eine hormonelle Menopause Stress für die Familienplanung.*

Frühtest soll Lebensqualität bringen & Familienplanung erleichtern

Wenn Frauen heute die Diagnose erhalten, hat die Endometriose häufig schon zu irreparablen Schäden geführt. Beispiele: Eierstöcke können verkleben, Endometriosezysten die Funktion der Eierstöcke einschränken oder Endometrioseherde im Becken die Fruchtbarkeit verringern. Laut der Charité – Universitätsmedizin Berlin leiden 30 bis 50 Prozent der Frauen mit Endometriose unter unerfülltem Kinderwunsch. Zwar bessert sich bei einigen nach der chirurgischen Entfernung des fehlplatzierten Gewebes die Fruchtbarkeit. Aber einige Frauen bleiben auch nach einer zusätzlichen Kinderwunschbehandlung kinderlos.

Manchen Betroffenen helfen künstlich erzeugte Wechseljahre. Keine optimale

Lösung, findet Krishnacoumar: „Selbst wenn sich die Erkrankungssymptome bessern, bedeutet eine hormonelle Menopause immer noch Stress für die Familienplanung.“ Abgesehen davon seien OP und Hormontherapie keine garantierten Allheilmittel – die Endometriose kann zurückkommen.

Frühtest: Unbekannte Ursache verstehen, um Heilung zu ermöglichen

Zwar gibt es unterschiedliche Hypothesen zur Genese der Endometriose, aber eine stichhaltige Erklärung, warum die Erkrankung bei manchen Frauen ausbricht oder sie verschont, liefern sie nicht. Damit sie den Frühtest entwickeln kann, befasst sich Krishnacoumar seit dem Postdoc Pitch Day intensiv mit dem sogenannten Pathomechanismus der Endometriose. Um zu verstehen, welche Vorgänge im Körper die Erkrankung auslösen, untersucht die Biologin im ersten Schritt die Gebärmutter von Mäusen und Proben von Endometriose-Patientinnen unter dem Lichtblatt-Fluoreszenz- sowie Konfokalmikroskop. In Zukunft sollen Analysen mithilfe der spektralen Durchflusszytometrie folgen. Wenn es Krishnacoumar gelingt, herauszufinden, ob beispielsweise bestimmte Proteine oder veränderte bzw. spezielle Zelltypen als Biomarker für ihren Frühtest infrage kommen, bedeutet das einen wichtigen Schritt – auch in Richtung Heilung.

„Wir brauchen eine geschlechtergerechte Wissenschaft“

Bis es so weit ist und Endometriose eines Tages womöglich eine heilbare oder sogar durch Vorsorge zu verhindernde Erkrankung wird, haben Wissenschaftler:innen wie die 31-Jährige noch viel Arbeit vor sich. Es mangle bei Endometriose vor allem an Aufklärung und noch mehr an Forschung, beklagt Krishnacoumar. Man dürfe nicht zulassen, dass Erkrankungen wie Endometriose, die zwar nicht tödlich, aber mit

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



SPEICHELTEST VERSUS BLUTTEST?

Im Februar 2022 gab das französische Unternehmen Ziwig bekannt, einen Speicheltest auf Basis von Micro-RNA zur Diagnose von Endometriose entwickelt zu haben. Der Test berücksichtigt 109-Micro-RNA, die in Verbindung mit Endometriose stehen. Ersten Daten zufolge soll er bei Patientinnen, die bereits erkrankt sind, anschlagen. Sobald der Speicheltest zugelassen ist, könnte er den Leidensweg von Frauen mit Symptomen deutlich verkürzen. Für ein Screening zur Früherkennung ist er allerdings ungeeignet. Hierfür möchte Krishnacoumar Marker im Blut finden, die bereits vor dem Einsetzen der Regelblutung und bei Frauen ohne Symptome Aufschluss über ein Erkrankungsrisiko liefern können.

starken körperlichen und damit einhergehenden psychischen Einbußen verbunden sind, keinen Stellenwert haben. „Für eine geschlechtergerechte Wissenschaft brauchen wir mehr Forschung für Frauen“, fordert die Biologin.

Bühne frei für neue Ideen beim ersten Postdoc Pitch Day

Seit September 2021 ist Krishnacoumar Postdoktorandin am ISAS. Die Biologin legt großen Wert darauf, eigenen Forschungsfragen nachgehen zu können. Deswegen beschäftigt sie sich schon seit einigen Monaten mit ihrer Forschungsidee für den Endometriose-Frühtest. „Der Postdoc Pitch Day war eine hervorragende Gelegenheit, um zu erfahren, ob meine Projektidee überhaupt Potenzial hat“, berichtet Krishnacoumar. Die Forscherin war eine derjenigen, die ihre Ideen einem Mentor:innenpanel, bestehend aus fünf Arbeitsgruppenleiter:innen aus verschiedenen Fachgebieten, vorgestellt haben. Nach einem fünfminütigen Pitch und einer anschließenden Fragerunde und Diskussion gaben sie den Postdocs Feedback. Gemeinsam besprachen die Vortragenden und die Mentor:innen auch Kooperationsmöglichkeiten innerhalb und außerhalb des Instituts. Die unterschiedlichen Sichtweisen

und Meinungen seien hilfreich gewesen, um ihre Idee aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten. „Ich habe jetzt präzise Punkte, die ich angehen kann, damit ich mich im Anschluss um eine Projektförderung bewerben kann“, freut sich Krishnacoumar.

Laparoskop aus dem 3D-Drucker

Um den Mentor:innen die Situation der Erkrankten anschaulich zu machen, hat sich die Postdoktorandin etwas Besonderes einfallen lassen. Mithilfe der 3D-Drucker am ISAS und einfachen Hilfsmitteln aus dem Baumarkt baute sie ein Laparoskop (siehe Foto S. 08) nach. Die Mentor:innen sollten bei ihrem Vortrag genauso überrascht davon sein wie Krishnacoumar, als sie erfuhr, dass eine minimalinvasive Operation wie die Laparoskopie (Bauchspiegelung) der Goldstandard ist, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Krishnacoumar wünscht sich nicht nur, dass das Thema Endometriose präsenter in der Ausbildung von Mediziner:innen und Forschung, sondern auch in der Allgemeinheit wird: „Es geht nicht immer darum, Paper zu publizieren, die nur die Fachwelt liest. Man muss die Menschen erreichen“, betont sie. Mit ihrer Forschungsidee für einen Frühtest möchte sie genau dazu beitragen.



»NACHGEFORSCHT – DIE LIVESCHALTE INS LABOR« Folge 1 – Endometriose: Auf die Ursache kommt es an!

www.isas.de/kompakt/nachgeforscht-folge-1-endometriose

(CMP/SR) ■



Cheyenne Peters (rechts) im Interview mit Dr. Brenda Krishnacoumar aus der Arbeitsgruppe Bioimaging.

Was passiert hier, Cheyenne Peters?

Das Bild zeigt Dr. Brenda Krishnacoumar und mich im Februar 2022 bei der Aufnahme für unseren ISAS-Podcast »NACHGEFORSCHT – Die Liveschalte ins Labor«. Brenda ist Postdoktorandin in der Arbeitsgruppe Bioimaging. Sie hat beim ersten Postdoc Pitch Day (► S. 54) im Oktober 2021 ihre Idee für eine Forschung zur Endometriose (► S. 08) vorgestellt. Für mich war es spannend zu sehen, wie viel sich innerhalb weniger Monate bei Brendas Idee getan hat. Ihr Projekt nimmt Gestalt an und es ist faszinierend zu hören, wie sie vorgeht. In unserer Podcast-Folge berichtet Brenda von den jüngsten Entwicklungen und erläutert, wie sie nach Biomarkern im Blut suchen möchte, um einen Frühtest für Endometriose zu entwickeln. Dafür hat Brenda beispielsweise bereits am Konfokalmikroskop die Gebärmutter von Mäusen untersucht. Außer um diese ersten Messungen geht es im Podcast um einen Ausblick auf die weiteren Arbeiten inklusive einer Kooperation mit einer Klinik. Es macht wirklich Spaß, sich mit einer Person zu unterhalten, die so für ihre Forschung brennt.



Cheyenne Peters,
Mitarbeiterin Kommunikation



FOLGE 1 – Endometriose: Auf die Ursache kommt es an!

www.isas.de/kompakt/nachgeforscht-folge-1-endometriose

Cheyenne Moon Peters (23) studiert Wissenschaftsjournalismus an der TU Dortmund. Seit 2021 arbeitet sie neben ihrem Studium am ISAS im Team Kommunikation und verfasst unter anderem Beiträge für ISAS Kompakt (www.isas.de/kompakt) und den ISAS-Jahresbericht. Außerdem spricht sie für »NACHGEFORSCHT – Die Liveschalte ins Labor« mit Mitarbeiter:innen des Instituts.



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

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



KRANKHEITS- MECHANISMEN & TARGETS



Eine der Wissenschaftler:innen bereitet für Arbeiten im Forschungsprogramm »Krankheitsmechanismen & Targets« rund um die Regulation bestimmter Gene eine Real-Time-PCR-Platte vor.

Im Fokus dieses Forschungsprogramms steht die Analyse molekularer Mechanismen, die an der Entstehung verschiedener Krankheiten, beispielsweise Herz-Kreislauf-Erkrankungen, beteiligt sind. Die Erkrankungen haben multifaktorielle Ursachen – genetische Konstellationen spielen ebenso eine Rolle wie Umwelt- und Ernährungseinflüsse. Weil sie bei Patient:innen individuell verlaufen, sprechen diese unterschiedlich auf Therapien an. Um die Pathomechanismen umfassend zu verstehen und die Erkrankungen künftig früher zu diagnostizieren sowie mit weniger Nebenwirkungen und individuell besser therapieren zu können, identifizieren Forscher:innen am ISAS potenzielle Zielmoleküle.

Die Wissenschaftler:innen setzen bei ihrer Grundlagenforschung Methoden ein, die sich keineswegs auf die Genomebene beschränken, sondern auch proteomische und metabolomische Parameter beinhalten. Die Forscher:innen setzen hierfür Multiomics-Verfahren ein und erproben sowie optimieren diese.

Ein Schwerpunkt im Programm »Krankheitsmechanismen & Targets« liegt auf kardiovaskulären Erkrankungen. Hier kann das Institut auf jahrelange analytische Expertise zurückgreifen, darunter umfangreiche Untersuchungen des Thrombozytenproteoms (Blutplättchenproteoms) sowie die detaillierte Aufklärung von Thrombozytenfunktionsstörungen und molekularen Prozessen bei Herzinsuffizienz (Herzschwäche).

Molekulare Mechanismen der Herzinsuffizienz

Für viele Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind molekulare Ursachen und der Krankheitsverlauf noch weitestgehend unverstanden. Im Forschungsprogramm »Krankheitsmechanismen & Targets« arbeiten die Wissenschaftler:innen daran, die Diagnostik für Herzschwäche zu verbessern und neue Therapieansätze zu etablieren. Sie kombinieren klassische Methoden der Molekulargenetik und Biochemie mit Hochdurchsatzmethoden. So decken die Forscher:innen am ISAS die ganze Bandbreite der Analyse ab – von der detaillierten Untersuchung einzelner Komponenten bis zur Betrachtung ganzer zellulärer Systeme.

Charakteristische Krankheitsverläufe & Reduktion der Nebenwirkungen

Die Wissenschaftler:innen entwickeln neue Diagnose- und Therapie-tools zur Differenzierung verschiedener Herzerkrankungen. Dazu ▶

arbeiten sie mit transgenen Mäusen. Ziel ist es, spektroskopische Charakteristika von verschiedenen Krankheitsverläufen herauszuarbeiten. Des Weiteren entwickeln und optimieren sie siliziumbasierte Nanocontainer, die eine Herzmuskelzellen-spezifische Applikation von Medikamenten ermöglichen und damit die Nebenwirkungen reduzieren.

Heilungsprozesse im Herzen durch CAP

Die Forscher:innen untersuchen die Wirkweise kalter atmosphärischer Plasmen (Cold Atmospheric Plasma, CAP) bei der Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Solche Plasmen sind bislang vor allem auf dem Gebiet der Wundheilung, der Behandlung von infektiösen Hauterkrankungen, der Zahnheilkunde und der Krebsbehandlung erprobt. Sie könnten die Nitritkonzentration im Blut erhöhen und damit einen kardiovaskulären Risikofaktor verringern.

Bildgebende Verfahren

Im Jahr 2021 haben die Wissenschaftler:innen die biospektroskopischen Analysen intensiv mittels bildgebender Schwingungsmikroskopie und hochauflösender Mikroskopie weiter vorangetrieben. Mithilfe der optischen Methoden gelang es ihnen, die verschiedenen molekularen Mechanismen der Herzinsuffizienz zu untersuchen und die entsprechenden Krankheiten in frühen Stadien zu diagnostizieren. In Zusammenarbeit mit den Universitäten Würzburg und Duisburg-Essen untersuchten die Wissenschaftler:innen dafür verschiedene Mausmodelle mit genetischen Erkrankungen.

Um das Potenzial von nicht-linearen spektroskopischen Bildgebungsinstrumenten und verschiedenen Assays für die Identifikation von kardialer Beteiligung bei Stoffwechselstörungen und genetisch bedingten Speicherkrankheiten wie Morbus Fabry zu identifizieren, setzten die Forscher:innen 2021 erstmals die Coherent-Anti-Stokes-Raman-Scattering-Mikroskopie (CARS-Mikroskopie) zur Untersuchung beim Mausmodell ein. Die Analysemethode erwies sich als präzise. Dank der hohen Sensitivität der gewonnenen Spektralinformationen und der computergestützten Diagnose ließen sich subtile Veränderungen im Protein-Lipid-Gehalt zwischen Herzgewebe bei Morbus Fabry und Kontrollgewebe mit bis zu 96 Prozent zuverlässig erkennen. Die Diagnose mittels CARS-Mikroskopie birgt damit das Potenzial, die Goldstandard-Histologie und weitere Diagnosemethoden zu unterstützen, um die Beteiligung bestimmter Organe bei Morbus Fabry zu erkennen.

(SR) ■

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 Proteomics

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

ERC-Sulfaging

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

Arbeitsgruppe

Translationale Analytik
(vormals Standardisierung)

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

Herzensangelegenheit: Deutsch-chinesische Zusammenarbeit



Allein in Deutschland verursachten Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Jahr 2020 mehr als ein Drittel aller Todesfälle, berichtet das Statistische Bundesamt. Eine dieser lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die chronische Herzinsuffizienz (Herzschwäche). Bleibt eine Herzschwäche unbehandelt, kann sie weiter fortschreiten und das Herz sowie andere Organe wie die Lunge langfristig schädigen. Einen neuen Ansatz zur medikamentösen Therapie chronischer Herzinsuffizienz und der damit oft einhergehenden krankhaften Vergrößerung der Herzmuskelzellen verfolgt seit Januar 2020 das Projekt »ChInValue – NRW-China Kooperationen: Optimierung von GRK5-Inhibitoren für die Therapie von Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie«.



Miriam Kleindl ist Doktorandin in der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Pharmakologie und untersucht mit ihren Kolleg:innen bei ChInValue unter anderem, wie gut die Inhibitoren GRK5 hemmen.

Eine Herzinsuffizienz kann viele Ursachen haben, beispielsweise Bluthochdruck und Herzinfarkt. Meist wird Herzschwäche jedoch erst erkannt und behandelt, wenn es bei Patient:innen längst zu Symptomen wie verminderter Leistungsfähigkeit, Kurzatmigkeit und Schmerzen in der Brust gekommen ist.

Eine wichtige Rolle bei der physiologischen Herzfunktion spielen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR). Sie befinden sich in der Zellmembran und leiten Signale in das Zellinnere weiter, um etwa die Schlagkraft und Herzfrequenz zu steuern. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die GPCR oft chronisch stimuliert. Dies führt dazu, dass bestimmte Enzyme, sogenannte G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen (GRK), die Rezeptoren desensitivieren. „Auf Dauer kann die Überstimulation zu einer verringerten Herzfunktion und letztlich zur Herzinsuffizienz führen. Daher wollen wir einen Wirkstoff entwickeln, der gezielt das bei Herzinsuffizienz hochregulierte Schlüsselenzym GRK5 hemmt“, erklärt Miriam Kleindl, Doktorandin in der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Pharmakologie.

Präventive & therapeutische Ansätze zeigen im Mausmodell erste Erfolge

Im ChInValue-Konsortium forscht Kleindl gemeinsam mit Wissenschaftler:innen der Lead Discovery Center GmbH (LDC) in Dortmund und dem chinesischen Projektpartner Shanghai Jemincare Pharmaceutical Co. Die Inhibitoren für das molekulare Target GRK5 optimieren die Forscher:innen am LDC und bei Jemincare in medizinisch-chemischen Zyklen, bestehend aus organischen Synthesen, und Tests der neuen Verbindungen in biochemischen und zellulären Assays multiparametrisch. „Im Zuge dieser Optimierungszyklen ist es uns gelungen, potente, verträgliche und selektive GRK5-Inhibitoren zu entwickeln, die die qualitativen Anforderungen erfüllen, um in therapeutischen Tierexperimenten Aktivität zu zeigen – ein wichtiger Schritt in der Wertschöpfungskette auf dem Weg zu einem neuen Medikament“, sagt Dr. Bert Klebl, wissenschaftlicher Leiter und Geschäftsführer am LDC, hocherfreut.

” *Wir schauen nicht nur, wie gut die Inhibitoren GRK5 hemmen, sondern auch, ob sie den Krankheitsverlauf beeinflussen.*

Am ISAS untersuchen Kleindl und ihre Kolleg:innen die Effekte der Wirkstoffe bei einer tatsächlichen Erkrankung in vivo anhand von verschiedenen murinen Modellen, die Herzhypertrophie (Zunahme der Herzmuskelmasse und des Herzgewichts), Bluthochdruck und Herzinfarkt abbilden. „Wir schauen nicht nur, wie gut die Inhibitoren GRK5 hemmen, sondern auch, ob sie den Krankheitsverlauf beeinflussen“, erläutert die Humanbiologin. Um die Wirksamkeit der Inhibitoren zu untersuchen, haben Kleindl und ihre Kolleg:innen am ISAS in einer ersten Studie einen Teil der Tiere präventiv behandelt – noch bevor ein Herzinfarkt oder chronischer Bluthochdruck auftraten und eine Herzschwäche verursachen konnten. Den anderen Teil behandelten sie, unmittelbar nachdem die Mäuse erkrankten. Anschließend untersuchten die Wissenschaftler:innen die Herzfunktion beider Gruppen und verglichen sie mit einer gesunden Kontrollgruppe. Auf diese Weise konnten sie 2021 bereits erste Erfolge verzeichnen: „Wir haben festgestellt, dass sich eine präventive Behandlung mit einem der entwickelten GRK5-Inhibitoren positiv auf die Herzfunktion und Lebenslänge der Tiere auswirkt“, berichtet Kleindl. Ebenso zeigten die GRK5-Inhibitoren eine Wirksamkeit bei bereits erkrankten Mäusen.

Konsortium stärkt internationale Zusammenarbeit

Ein kontinuierlicher Austausch der Projektpartner ermöglicht es den Forscher:innen am LDC, die Inhibitoren entsprechend der Ergebnisse aus den In-vivo-Studien weiterzuentwickeln. In die Optimierung fließen außerdem Daten aus In-vivo-Verträglichkeitsstudien (pharmakokinetische Studien) ein. Diese finden beim chinesischen Projektpartner Jemincare statt. Gemeinsam möchte das Konsortium einen Wirkstoff so weit entwickeln, dass er sich nach Abschluss des Projekts als präklinischer Kandidat nominieren lässt. In einer präklinischen Phase überprüfen Wissenschaftler:innen beispielsweise mögliche Nebenwirkungen, um die Sicherheit vor der ersten Anwendung in Studien am Menschen zu gewährleisten.

Über ChInValue

BIO.NRW und die BIO Clustermanagement NRW GmbH haben ChInValue im Kontext der Internationalisierungsmaßnahme »NRW-China Kooperationen: Eine strategische Perspektive für innovative Life-Science-KMU Wertschöpfungsketten« konzipiert. Bis Ende 2022, und somit über eine Projektlaufzeit von insgesamt drei Jahren, fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung die beiden deutschen Partner mit rund einer Million Euro. Die Mittel stammen aus der Fördermaßnahme »InterSpiN+ – Internationalisierung von Spitzenclustern, Zukunftsprojekten und vergleichbaren Netzwerken«.

Über Lead Discovery Center

Die Lead Discovery Center GmbH wurde 2008 von der Technologietransfer-Organisation Max-Planck-Innovation gegründet, um das Potenzial exzellenter Grundlagenforschung für die Entwicklung neuer, dringend benötigter Medikamente besser zu nutzen. Das Lead Discovery Center nimmt vielversprechende Projekte aus der akademischen Forschung auf und entwickelt sie typischerweise weiter bis zu pharmazeutischen Leitstrukturen (Proof of Concept in Modellsystemen). In enger Zusammenarbeit mit führenden Partnern aus der akademischen Forschung und Industrie entwickelt das Lead Discovery Center ein umfangreiches Portfolio an Projekten im Bereich niedermolekularer Wirkstoffe sowie therapeutische Antikörper mit außergewöhnlich hohem medizinischen und kommerziellen Potenzial.



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

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

(CMP) ■

H₂S: Ist die faule Verbindung ein Jungbrunnen?

Wie kann ein Stoff, der neurotoxisch ist, also nervenschädigend wirkt, möglicherweise eine positive Rolle in der Behandlung von Alzheimer-Patient:innen spielen? Schwefelwasserstoff heißt die chemische Verbindung, von der hier die Rede ist. Chemische Formel: H₂S. Es handelt sich um das Gas, das faule Eier stinken lässt und Faulschlamm entweicht.

Für den Organismus sind schwefelhaltige Verbindungen keineswegs per se schädlich, einige sind sogar unverzichtbar. Wie zum Beispiel zwei Aminosäuren, die der menschliche Körper im Falle von Cystein nur teilweise und bei Methionin überhaupt nicht selbst synthetisieren kann. Als Aminosäuren sind sie Bestandteile zahlloser Proteine. Darüber hinaus sind sie mit ihrem Schwefelatom an anderen zentralen Stoffwechselprozessen beteiligt, deren Bedeutung für lebende Zellen erst in den vergangenen Jahren in den Fokus der Forschung gerückt ist.

Gasotransmitter – kleine Moleküle mit großer Wirkung

So gehört Schwefelwasserstoff zu einer Gruppe von gasförmigen Verbindungen, die innerhalb von Zellen und zwischen ihnen Signale übermitteln können. Zu diesen sogenannten Gasotransmittern zählen neben H₂S noch Kohlenmonoxid (CO), Stickstoffoxid (NO), Distickstoffoxid (N₂O) und weitere. Die kleinen anorganischen Moleküle werden in allen Organismen endogen durch enzymatische Prozesse erzeugt, ihre Produktion wird entsprechend ihrer physiologischen Konzentration und Funktion geregelt. Es wird vermutet, dass diese Art zellulärer Kommunikation sehr früh in der Stammesgeschichte der Lebewesen entstand.

Forschungsergebnisse aus den vorangegangenen Jahren haben die Bedeutung der Gasotransmitter und ihre Beteiligung an vielen Regulationsprozessen verdeutlicht. Welche Funktionen sie übernehmen und inwieweit sie überhaupt in Zellen und Geweben wirksam werden können, ist in vielen Fällen noch unerforscht.

Bei Schwefelwasserstoff ist das wissenschaftliche Verständnis jedoch bereits weiter fortgeschritten und die Beteiligung dieses



Dr. habil. Miloš Filipovičs Forschung zur Stoffwechselbiochemie liefert wichtige Erkenntnisse, um künftig altersbedingte Erkrankungen besser diagnostizieren und therapieren zu können. Unterstützt werden er und sein Team bei ihrer Analyse der Persulfidierung von Fadenwürmern, *Caenorhabditis elegans*.

Gasotransmitters an einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen in zahlreichen Studien nachgewiesen – nicht zuletzt durch die Arbeit von Dr. habil. Miloš Filipović am ISAS.

„Evolutionäre Konservierung bietet potenziellen Schutz gegen oxidativen Stress“

In Dortmund sucht Filipovićs Arbeitsgruppe ERC-Sulfaging nach Antworten auf die Frage, in welchem Ausmaß H₂S-vermittelte Signale an Alterungsprozessen beteiligt sind. „In Kombination mit der ERC-Förderung bietet uns die hier am ISAS etablierte Multi-Omics-Analyse (► S. 48) die Möglichkeit, die Rolle von Schwefelwasserstoff bei der normalen Hirnfunktion und deren Beeinträchtigung wie bei Alzheimer detailliert untersuchen zu können“, erklärt Filipović.

Der Begriff »Sulfaging« setzt sich aus den beiden englischen Wörtern Sulfur (Schwefel) und Aging (Altern) zusammen, die beide einen Schwerpunkt des ERC-Grants benennen. Zudem weisen sie indirekt auf die Art der Reaktion hin, bei der die Aminosäure Cystein eine zentrale Rolle spielt. Das Cystein-Molekül enthält zwei funktionelle Gruppen, neben einer Aminogruppe (NH₂) eine Thiol-Gruppe (SH). In der Zelle wird Schwefelwasserstoff aus L-Cystein durch drei Enzyme synthetisiert: Cystathionin-gamma-Lyase (CSE), Cystathionin-beta-Synthase (CBE) und Mercaptopyruvat-Schwefeltransferase (MPST). Alle drei sind in verschiedenen Gewebetypen und Organen nachzuweisen, auch im Gehirn.

Das freigesetzte H₂S verbindet sich gern und schnell mit den schwefelhaltigen Thiol-Gruppen der Aminosäuren in den Proteinen aus der Umgebung. Dies führt zu einer Konformationsänderung der Proteinmoleküle und geht mit einer veränderten biologischen Aktivität einher. Die posttranslationale Modifikation von Proteinen, die durch den Transfer eines Schwefelatoms ausgelöst wird, bezeichnet man als Sulfhydratisierung oder Persulfidierung. Persulfidierte Cysteine sind widerstandsfähiger gegen oxidative Schäden. Dieses grundlegende Regulationsprinzip ist in allen Zellen weit verbreitet. „Wir glauben, dass es sich um eine evolutionär konservierte Möglichkeit handelt, sich vor oxidativem Stress zu schützen“, sagt der Biochemiker. ►

ERC-Sulfaging

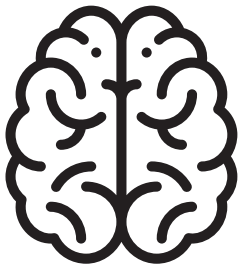
Dr. habil. Miloš Filipović

T: +49 (0)231 1392-4173

E: milos.filipovic@isas.de

H₂S beeinflusst die Hirnfunktion

Für die Annahme spricht auch der Einfluss, den H₂S auf mehrere essenzielle physiologische Funktionen und Abläufe im Körper ausübt, wie etwa Blutdruck, Immunsystem, Alterungsprozesse oder die Signalübertragung im Gehirn. Dies lässt sich anhand von Störungen der normalen Abläufe dieser Regulation nachweisen. So gelang es der Arbeitsgruppe im Jahr 2021, Unregelmäßigkeiten in der Proteinsulfidierung und im H₂S-Stoffwechsel als Kennzeichen neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Chorea Huntington zu identifizieren. Im Verlauf dieser Erkrankungen sterben aus unterschiedlichen Gründen nach und nach Nervenzellen im Gehirn ab. Alterungsprozesse und der Abbau von Nervenzellen werden außerdem von einer verminderten Persulfidierung und Cystein-Synthese begleitet.



Alzheimer ist die mit Abstand häufigste Form der Demenz und führt unausweichlich zu massivem Gedächtnisverlust, Sprachproblemen, starken Einschränkungen der motorischen und geistigen Leistungsfähigkeit sowie zum vorzeitigen Tod. Es ist inzwischen erwiesen, dass die Persulfidierung von Proteinen in Nervenzellen eine zentrale Rolle spielt, dieser Effekt jedoch bei Alzheimer abgeschwächt ist. Die entsprechende Veröffentlichung, an der das Team von Filipović beteiligt war, erschien 2021 in *Proceeding of the National Academy of Sciences* (► S. 21). Typische pathologische Veränderungen bei Alzheimer sind die extrazelluläre Ablagerung von sogenannten Amyloid-Plaques sowie von Neurofibrillen (neurofibrillary tangles, NFTs), die im Zytoplasma der Nervenzellen größere Filamente in einer Helixstruktur (NFTs) bilden. Zentraler Bestandteil der NFTs ist das τ - oder Tau-Protein. Es reguliert die Stabilität der Mikrotubuli in den Zellen und ist damit für die Entwicklung und die



PERSULFIDIERUNG

Wenn der Mensch altert, oxidieren die Proteine in seinen Zellen. Der Grund dafür ist der Kontakt mit Wasserstoffperoxid, einem Abfallprodukt im menschlichen Stoffwechsel. Hier kommt Schwefelwasserstoff ins Spiel und schützt die Proteine vor eben dieser Oxidation. Diese chemische Reaktion nennt sich Persulfidierung. Um Alterungsprozesse künftig zu verlangsamen oder altersbedingte Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson aufzuhalten, entschlüsselt Filipovićs Team unter anderem die Mechanismen der Schwefelwasserstoff-Aktionen in den Zellen. Unterstützt werden die Forscher:innen bei ihrer Analyse der Persulfidierung von Fadenwürmern. *Caenorhabditis elegans*, ein gerade mal ein Millimeter langer, in der Altersforschung beliebter Wurm, spielt auch in Filipovićs Labors eine große Rolle.

Stabilität des Zytoskeletts unverzichtbar. Bei Alzheimer-Patient:innen dagegen ist das Tau-Protein durch eine Mutation verändert. Es ist dadurch unlöslich, abnorm stark phosphoryliert und nicht mehr in der Lage, an die Mikrotubuli zu binden.

Gestörte Signalübertragung bei Alzheimer

In ihrer PNAS-Publikation weisen die Autor:innen nach, dass die Regulation des H₂S-Stoffwechsels und die damit verbundene Signalübertragung via Persulfidierung bei altersbedingten Krankheiten wie Alzheimer gestört ist. In gesunden Nervenzellen steht das Tau-Protein mit CSE in Wechselwirkung und regt das Enzym dazu an, mehr H₂S zu produzieren. Dies hemmt wiederum ein weiteres Enzym, die Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta (GSK3β), das hauptverantwortlich für die Regulation der Tau-Phosphorylierung ist. Untersuchungen mit einer CSE-Mutante und einem Alzheimer-Maus-Modell stützen diese Erkenntnis. Die messbar verminderte CSE-Aktivität im Hirn führt zu einer gesteigerten Kinase-Aktivität, einer höheren Tau-Phosphorylierung und einer stärkeren Aggregation von Neurofibrillen. Auch die Gehirne verstorbener Alzheimer-Erkrankter weisen signifikant niedrigere CSE-Spiegel auf als diejenigen von alzheimerfreien Personen.

Weniger Kalorien, dafür mehr CSE & Persulfidierung

Könnte das Enzym CSE bzw. könnten höhere H₂S-Konzentrationen also eine Stellschraube sein, um Alterungsprozesse im Gehirn, wenn schon nicht aufzuhalten, so doch zu bremsen? „Immerhin haben wir in Versuchen mit Alzheimer-Mäusen die geistigen Fähigkeiten steigern können, wenn wir durch einen Spender von außen H₂S zugeführt haben“, resümiert Filipović. Es gibt derweil zwar noch keine Medikamente, die die CSE-Aktivität steigern könnten. Doch der Biochemiker weiß von einigen Pharmaunternehmen, die an der Entwicklung entsprechender Wirkstoffe arbeiten. Dabei könnte es eventuell viel einfacher gehen: durch eine reduzierte Kalorienzufuhr, also eine geringere Nahrungsaufnahme. Filipović: „Wir haben schon in einer früheren Arbeit gezeigt, dass weniger Kalorien ein Mehr an CSE und Persulfidierung bewirken.“ (Zivanovic et al., Cell Metabolism, 2019). Bei Untersuchungen mit verschiedenen Tiermodellen führte dies zu einer Lebensverlängerung.

(TK) ■



Giovinazzo D, Bursac B, Sbodio JI, Nalluru S, Vignane T, Snowman AM, Albacarys LM, Sedlak TW, Torregrossa R, Whiteman M, Filipović MR, Snyder SH, Paul BD

Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3β and inhibiting hyperphosphorylation

Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, Vol. 118, Nr. 4

<https://doi.org/10.1073/pnas.2017225118>

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).



Spannende Einblicke in die Thrombozytenforschung



Im Film zeigt Dr. Yvonne Reinders am Massenspektrometer, wie die Arbeiten beim Projekt Transregio 240 am ISAS verlaufen.



WAS IST PHOSPHOPROTEOMICS?

Phosphoproteomics ist ein Teilgebiet der Proteomics. Dabei untersuchen Forscher:innen Proteine, die eine Phosphatgruppe als posttranslationale Modifikation enthalten. Das bedeutet, dass nach vollständiger Translation und Proteinsynthese eine Phosphatgruppe an das Protein bindet. Diese Prozesse, auch Phosphorylierungen genannt, führen zu einer strukturellen Veränderung der Moleküle und ihrer Funktion. Da sie viele essenzielle Prozesse und Veränderungen in biologischen Zellen steuern, bezeichnet man diese Proteine auch als molekulare Schalter. Mithilfe der Phosphoproteomanalysen können Wissenschaftler:innen die Gesamtheit der Phosphorylierungen sowie ihre Veränderungen beobachten.

Gefördert durch die Deutsche
Forschungsgemeinschaft (DFG) –
Projektnummer 374031971.



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

Im überregionalen Sonderforschungsbereich Transregio 240 (SFB TRR 240) untersuchen Wissenschaftler:innen aus Würzburg, Tübingen, Greifswald und Dortmund die komplexen und bisher nur wenig verstandenen Funktionen von Thrombozyten (Blutplättchen). So wollen sie dazu beitragen, dass Ärzt:innen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, akutes Lungenversagen und Krebs zukünftig besser behandeln können.

Um einen tieferen Einblick in die molekularen Mechanismen der Thrombozyten zu bekommen, beteiligt sich das ISAS unter anderem mit modernen (Phospho-)Proteomics-Ansätzen. Dazu untersuchen die Forscher:innen mittels Massenspektrometrie das (Phospho-)Proteom der Thrombozyten, das heißt die Gesamtheit aller Proteine zu einem bestimmten Zeitpunkt. So gewinnen sie Informationen über die Veränderungen in der Menge, den Interaktionen und den sogenannten posttranslationalen Modifikationen der Proteine. Unter letzterem Prozess versteht man die chemischen Veränderungen bereits gebildeter Proteine, also nach vollständiger Translation. Viele dieser posttranslationalen Modifikationen steuern die Funktion der Proteine. Die beim SFB TRR 240 gewonnenen Erkenntnisse können dabei helfen, ein tieferes Verständnis der Physiologie der Thrombozyten und ihrer Signalübertragung zu erlangen.



(CMP) ■

EINBLICK IN DIE FORSCHUNGSARBEITEN

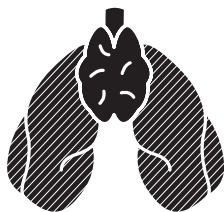
<https://www.youtube.com/watch?v=U6BWvhbE6M4>



Das Sphäroid bzw. Organoid im gläsernen Inkubator ist so winzig, dass Mohammad Ibrahim AlWahsh es mit bloßem Auge kaum erkennen kann.

Neue NMR-Methode für 3D-Modelle vereinfacht die Suche nach Krebsmedikamenten

Fünf Jahre ist es jetzt her, dass Mohammad Ibrahim AlWahsh als Austauschstudent nach Deutschland gekommen ist. Damals machte er seinen Master in Pharmakologie an der Al Zaytoonah University of Jordan. Die Qualität der Forschung in Deutschland beeindruckte ihn so sehr, dass er sich dazu entschied, hier zu promovieren. Seit 2018 arbeitet der 27-Jährige an Methoden der analytischen Toxikologie, um die Behandlung einer seltenen Krebsart der Thymusdrüse zu verbessern. Mit Erfolg – kürzlich ist es AlWahsh und seinen Kolleg:innen am ISAS und der Universität Heidelberg gelungen, mit ihrer Methode erstmals die Live-Reaktion auf Chemotherapeutika in 3D-Modellen zu messen. Außerdem konnten sie mögliche Therapieoptionen für Patient:innen mit Thymomen und Thymuskarzinomen aufzeigen.



Thymome und Thymuskarzinome sind Tumore in der Thymusdrüse, einem zentralen Organ des lymphatischen Systems und somit der Immunabwehr des Menschen. Beide sind sogenannte Thymusepitheltumore (TETs). Nach Angaben der Amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (American Society of Clinical

Oncology, ASCO) aus dem Jahr 2021 erhalten in den USA jährlich etwa 400 Menschen die Diagnose Thymom. Nach Informationen der ASCO sind Thymuskarzinome noch seltener und machen etwa 20 Prozent der Thymustumore aus. Seltene Erkrankungen wie diese stellen Forscher:innen häufig vor ein großes Problem: „Thymome und Thymuskarzinome sind so rar, dass es schwierig ist, menschliche Gewebeprobe zu finden“, erklärt AlWahsh. Deswegen kultiviert er die Krebszellen im Labor.

” *Das Tückische bei der Therapie von Krebs sind oft die schlafenden Zellen tief im Inneren des Tumors, die jederzeit erwachen & aktiv werden können.*

AlWahsh baut die Tumore als kugelartige 3D-Gebilde, sogenannte Sphäroide oder Organoide, nach. „Das Tückische bei der Therapie von Krebs sind die physiologisch anderen Bedingungen tief im Inneren eines Tumors, die dazu führen, dass sich Tumorzellen dort anders verhalten als an dessen Oberfläche“, betont AlWahsh. 3D-Modelle können diesen Prozess imitieren – und sind damit in puncto Reaktion auf Arzneimittel realistischer und hartnäckiger als gängige zweidimensionale Modelle. AlWahsh zufolge ist es deswegen besser, neue Therapien für TETs im Labor (in vitro) nicht nur an 2D-, sondern auch an 3D-Modellen zu testen, bevor sie bei Tieren oder Menschen (in vivo) zum Einsatz kommen. Der Pharmazeut verwendet dabei eine Methode der Kernspin-Magnetresonanz-Spektroskopie (nuclear magnetic resonance, NMR), die er während seiner Promotion in der Gruppe Bioresponsive Materials am ISAS entwickelt und patentiert hat.

Stündliche Updates zur Wirkung eines Medikaments dank NMR-Spektroskopie

Bisher mangelte es an einer Methode, um live zu analysieren, wie die 3D-Modelle auf Medikamente wie Chemotherapeutika reagieren. Alwahshs Analyseverfahren ermöglicht es, die Stoffwechselprodukte (Metabolite) eines lebenden 3D-Tumormodells nach Einsatz des Arzneimittels über einen längeren Zeitraum zu beobachten. Er kann über eine Sonde Chemotherapeutika in die Sphäroide injizieren und live beobachten, wie die Zellen reagieren. Über zwei Tage misst das NMR-Spektrometer stündlich die Stoffwechselaktivität der Zellen, sodass der Forscher erkennen

kann, wie das Medikament sie beeinflusst. Besonders spannend und neu: Der Wissenschaftler kann die Stoffwechselprodukte mit bestimmten Arealen im Tumor in Verbindung bringen. So kann er die Medikation entsprechend anpassen, um sicherzustellen, dass sie nicht nur die äußeren Zellen des Tumors angreift, sondern auch die hartnäckigen, möglicherweise schlafenden Zellen im Inneren.

„Eine der Stärken unserer Methode ist, dass die Sphäroide unzerstört bleiben“

Alwahshs Projekt ist ein interdisziplinäres, das nur durch die arbeitsgruppenübergreifende Zusammenarbeit überhaupt möglich war, betont er: „Teamwork war in diesem Projekt wirklich der Schlüssel zum Erfolg. Neben mir als Pharmazeuten waren Mediziner:innen, Ingenieur:innen, Chemiker:innen und Physiker:innen an dem Projekt beteiligt.“ Denn damit der Tumor die zweitägigen Messungen überleben kann, mussten sich die Forscher:innen eine komplexe Lösung einfallen lassen. Außerhalb des NMR-Spektrometers befindet sich ein Inkubator ähnlicher Apparat, der während der Analysen die optimale Temperatur und Sauerstoffsättigung für das Wachstum der Tumorzellen garantiert. Ein Mikrochip versorgt den Tumor mit Nährstoffen und dem zu testenden Medikament. So stellen die Wissenschaftler:innen die Situation im menschlichen Körper optimal nach. „Eine der Stärken unserer Methode ist, dass die Sphäroide bei der Messung unzerstört bleiben“, fügt AlWahsh hinzu. Nach den Analysen können die 3D-Modelle in einem Inkubator außerhalb des NMR-Spektrometers weiter wachsen – bis die Forscher:innen neue Tests durchführen.

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

Berücksichtigung optischer Parameter in zukünftigen Analysen

Ende 2021, kurz nach der Geburt seines Sohnes, feierte AlWahsh auch die Abgabe seiner Dissertation. Doch das ist für den jungen Vater kein Grund, sich auf seinen Erfolgen auszuruhen. Derzeit arbeitet er daran, die ermittelten Therapiemöglichkeiten zu validieren. Außerdem möchte AlWahsh eine neue Technik etablieren, die bildgebende Verfahren wie die Fluoreszenzmikroskopie in seine Methode integriert. So will er künftig auch optische Parameter in seine Analysen einbeziehen. Ein Stipendium der jordanischen Al Zaytoonah Universität für seine Dissertation brachte AlWahsh zum ISAS und zu der Erkenntnis: Wo auch immer sein zukünftiger Weg ihn hinführen wird, auch weit weg von zu Hause, weit weg von seinen Verwandten und Freund:innen, kann er sich als Wissenschaftler verwirklichen.

(CMP) ■



Dr. Martín Hugo (rechts) im Gespräch mit Malte Harzem von Radio 91.2.

„Wir altern, weil unserem Stoffwechsel Fehler passieren“

Mit Schwefelwasserstoff verbindet die Arbeitsgruppe ERC-Sulfaging keineswegs den Geruch von faulen Eiern, sondern einen Jungbrunnen. Genauer gesagt haben die Forscher:innen um Dr. habil. Miloš Filipović herausgefunden, dass das Gas unsere Zellen vor dem Älterwerden schützt. Was es mit der sogenannten Persulfidierung auf sich hat und ob wir das Altern aufhalten können, hat Dr. Martín Hugo im Gespräch mit Malte Harzem von Radio 91.2 erläutert.

Der Biochemiker und wissenschaftliche Mitarbeiter sprach im Oktober 2021 im Podcast »Ruhrpott, deine Forschung« über die Forschungsarbeiten von ERC-Sulfaging (► S. 18). Und er verrät, was die Ergebnisse des noch jungen Forschungsgebiets für altersbedingte Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson bedeuten.

Für das Forschungsprojekt Sulfaging wurden Fördermittel des Europäischen Forschungsrats (ERC) im Rahmen des Programms der Europäischen Union für Forschung und Innovation „Horizont 2020“ bereitgestellt (Finanzhilfevereinbarung Nr. 864921).

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



**RUHRPOTT,
DEINE FORSCHUNG:
ALTERN STOPPEN,
UNENDLICHES LEBEN?**

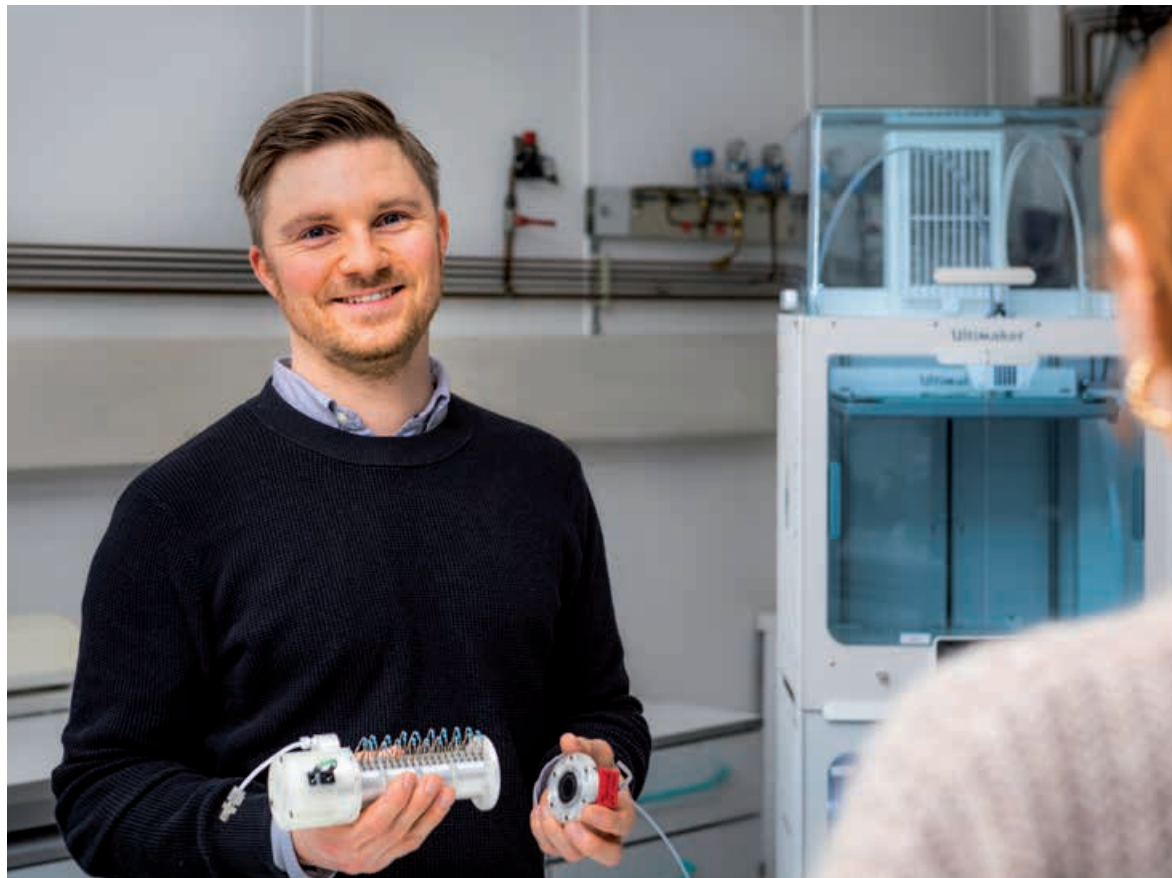
www.radio912.de/artikel/ruhrpott-deine-forschung-altern-stoppen-unendliches-leben-1125483.html



„Ich sehe die Zukunft der Analytik im 3D-Druck“

Um Stoffe zu analysieren und unbekannte Bestandteile zu identifizieren, stehen Wissenschaftler:innen eine Vielzahl moderner Analyseverfahren zur Verfügung. Dazu zählt auch die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS). Mit ihr lassen sich geladene, gasförmige Moleküle anhand ihrer individuellen Geschwindigkeit in einem elektrischen Feld charakterisieren. Gegenüber anderen Analysemethoden zeichnet sich die IMS bei geringem instrumentellen Aufwand gleichzeitig durch eine hohe Sensitivität und kurze Messzeiten aus. Sie detektiert einzelne Analytmoleküle in zehn Milliarden Gasmolekülen bei einer Messdauer von unter einer Sekunde. Forscher:innen am ISAS ist es im Jahr 2021 erstmals gelungen, ein vollständig funktionsfähiges IMS mittels 3D-Druck herzustellen. Ihre Ergebnisse haben sie im renommierten Journal Materials Today veröffentlicht. Im Interview beantwortet Dr. Sebastian Brandt, Physiker in der Arbeitsgruppe Miniaturisierung und korrespondierender Autor der Publikation, Fragen zu den Vorteilen und den Hintergründen der Entwicklung. ▶

Dr. Sebastian Brandt zeigt im Labor das erste IMS aus dem 3D-Drucker. Dem Physiker und seinen Kolleg:innen gelang es 2021 erstmals, ein IMS komplett zu drucken.



Wie kam die Idee zustande, ein IMS ausschließlich mittels 3D-Drucker herzustellen?

Brandt: In unserer Arbeitsgruppe haben wir schon länger mit dem Gedanken gespielt, ein komplexes technisches Gerät mithilfe unserer 3D-Drucker zu drucken. Die Idee für das vollständige Drucken des IMS kam uns irgendwann, da wir bereits einzelne kleine Teile gedruckt hatten, um herkömmliche IMS nach unseren Wünschen anzupassen. Diese nachträglichen Änderungen sind jedoch schwierig und zeitaufwändig – so wie der gesamte Bau eines IMS selbst auch. Hier am ISAS übernimmt beides sonst die Werkstatt, die für jedes neue Modell eine neue Skizze anfertigen muss. Deswegen wollten wir zunächst nur einen Prototyp mit dem 3D-Drucker herstellen und optimieren, der die anschließende Fertigung durch die Kolleg:innen in der Werkstatt erleichtert. Das hat dann aber so gut funktioniert, dass wir uns darüber hinaus intensiv damit beschäftigt haben.

Welchen Vorteil bringt ein IMS aus dem 3D-Drucker?

Brandt: Ein erheblicher Vorteil ist definitiv der geringe Materialverbrauch. In der Regel stellt man ein IMS subtraktiv her. Das heißt, man nimmt etwas von einem Materialblock ab, bis es die gewünschte Form hat. Der Rest landet im Müll. Dagegen ist der 3D-Druck ein schnelles und additives Verfahren. Wir verbrauchen beim 3D-IMS nur das Material, das wir wirklich benötigen. Dies macht das IMS aus dem 3D-Drucker insgesamt günstiger, schneller und umweltfreundlicher als herkömmlich produzierte IMS. Im Vergleich zur

subtraktiven Fertigungsmethode können wir momentan die Maschineneinsatzzeit beim 3D-IMS annähernd halbieren. Auch die Kosten der eingesetzten Materialien sinken auf ein Viertel. Aktuelle Entwicklungen zeigen zudem, dass es möglich ist, das IMS auf eine noch geringere Druckzeit zu optimieren. Außerdem arbeitet der 3D-Drucker annähernd vollständig autonom. Lediglich eine geringe Nachbearbeitung durch den Menschen ist notwendig, sodass wir auch die Einsatzzeit von Bediener:innen erheblich verringern können.

„Wir verbrauchen beim 3D-IMS nur das Material, das wir wirklich benötigen.“

Ein anderer Punkt ist die Flexibilität. In unserem 3D-IMS haben wir ein magnetisches Klick-System eingebaut, sodass wir die Teile sehr einfach modular austauschen können. So können wir beispielsweise binnen kurzer Zeit das Bradbury Nielsen Gate oder die Länge der Driftröhre je nach Probe bzw. Analyt mittels 3D-Druck nicht nur variieren, sondern auch bei nur kurzer Geräteabschaltung austauschen. Das erlaubt es uns, Proben verschiedener Beschaffenheit zu untersuchen, also sowohl flüssige Proben, wie etwa Blut oder Urin, als auch gasförmige Proben, wie Atemluft. Außerdem können wir so neue Module einfach ausprobieren. Der Weg von der Idee in die Anwendung ist damit um ein Vielfaches verkürzt und wesentlich günstiger.



**Drees C, Höving S, Vautz W,
Franzke J, Brandt S**

*3D-printing of a complete modular
ion mobility spectrometer*
Materials Today, Vol. 44, S. 58–68

<https://doi.org/10.1016/j.mattod.2020.10.033>

Wofür eignet sich ein 3D-IMS?

Brandt: Früher nutzte man die handlichen IMS fast ausschließlich zur Drogen- oder Gefahrstoffdetektion. Mittlerweile stoßen sie jedoch auch in der biomedizinischen und forensischen Forschung auf Interesse. Ärzt:innen können sie beispielsweise dazu nutzen, um die Atemluft von Patient:innen auf bestimmte bakterielle oder virale Erreger, beispielsweise bei einer Lungenentzündung, zu untersuchen. Auch Medikamente, wie etwa das Anästhetikum Propofol, kann die IMS in der Ausatemluft detektieren und so die Überwachung einer Narkose vereinfachen. Trotz vielseitiger Anwendungsmöglichkeiten ist ein IMS jedoch noch keine massentaugliche Technik. Allerdings sind die Anschaffungskosten für einen einfachen 3D-Drucker in Anbetracht der Produktionszeit und -kosten für ein 3D-IMS geringer als bei einem herkömm-

lich produzierten IMS. Zudem ist das Handling für den 3D-Druck schnell erlernt.

Welche Rolle spielen andere Messinstrumente aus dem 3D-Drucker?

Brandt: Ich sehe die Zukunft der Analytik in der Nutzung von additiven Fertigungsverfahren wie dem 3D-Druck, zumindest träume ich davon. Ich denke jedoch auch realistisch und bin mir der derzeitigen Grenzen bewusst. Eine Hürde stellen heute beispielsweise die richtigen Materialien dar. Die meisten kommerziell erhältlichen Stoffe für den 3D-Druck sind darauf ausgelegt, gut auszusehen und beispielsweise eine schöne Farbe zu haben. Fürs uns in der Analytik spielt die Optik keine Rolle, wir brauchen beim Material eine hohe Haltbarkeit und Kompatibilität mit den genutzten Chemikalien. Deswegen arbeiten wir in unserer Arbeitsgruppe momentan an eigenen Materialien, die unseren Anforderungen an Messinstrumente aus dem 3D-Drucker gerecht werden.

(Das Interview führte CMP.) ■

Werkzeuge für die neue Krebsmedizin

In ihren Werkzeugkoffern haben Prof. Dr. Steven Verhelst, Projektleiter in der Arbeitsgruppe Proteomics, und Dr. Daniel Krahn noch reichlich Platz. Sie wollen am ISAS Wissen aus der Chemie und Biologie verbinden, um Krebserkrankungen künftig effizienter und mit weniger Nebenwirkungen als bisher zu bekämpfen. Im Fokus ihrer Arbeiten in der Arbeitsgruppe Proteomics stehen Arzneimittelwirkstoffe, deren Zielmoleküle sie mit neuen chemischen Werkzeugen für die Krebstherapie justieren wollen.



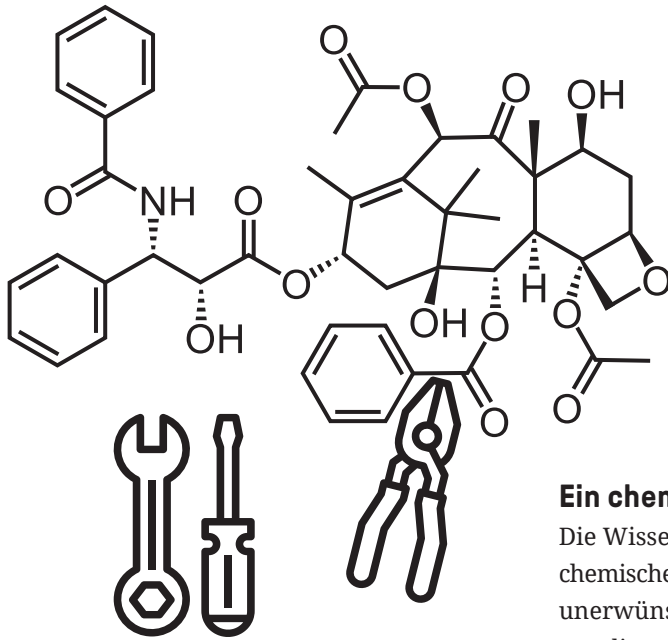
Die Krebsmedizin hat im vergangenen Jahrzehnt eine gewaltige Entwicklung durchgemacht, doch einige Bereiche erfordern weiterhin Handlungsbedarf oder liegen noch im Dunkeln. So sind Metastasen nach wie vor die Haupttodesursache bei Krebspatient:innen. Und während Betroffene um ihr Leben kämpfen, kommen oft andere gesundheitliche Beschwerden dazu: Nebenwirkungen, ausgelöst durch Medikamente, die eigentlich helfen sollen. In manchen Fällen behindern sie sogar die Therapie oder führen zu Begleiterkrankungen. Das Herz-Kreislauf-System leidet unter der Belastung, der es im Alter ausgesetzt ist. Bei Krebspatient:innen kommt hinzu, dass sie, je nach Medikament, ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall oder eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben.

Zuerst das richtige Ziel treffen

Beim Forschungsvorhaben rund um das Thema Late Stage Functionalization (LSF) in Chemical Proteomics geht es um sogenannte Target-Effekte im Körper. Jeder Arzneimittelwirkstoff hat ein Ziel (Target), für das er entwickelt wurde. Diese Targets können zum Beispiel Strukturen wie Enzyme, Ionenkanäle oder Rezeptorproteine sein, die an der Entstehung einer Krankheit – in Verhelsts und Krahns Fall Krebszellen – beteiligt sind und zerstört werden sollen. Zwar sind die Moleküle sehr spezifisch, aber es gibt Strukturen (Off-Targets), an denen sie binden, obwohl sie dafür keineswegs gedacht sind. Dieser Off-Target-Effekt äußert sich häufig als qualvolle Nebenwirkung oder Begleiterkrankung für Patient:innen. „Ein besseres Verständnis der Off-Target-Effekte könnte Krebsbehandlungen sicherer und verträglicher machen als bisher. So könnte man künftig Targets für neue Medikamente finden, die Metastasen stoppen oder sogar verhindern“, erläutert Verhelst.



Prof. Dr. Steven Verhelst (Foto oben) ist Projektleiter in der Arbeitsgruppe Proteomics, in der auch Dr. Daniel Krahn forscht.



Prof. Dr. Steven Verhelst und Dr. Daniel Krahn forschen in der Arbeitsgruppe Proteomics unter anderem an Methoden, mit denen man Wirkstoffe (z. B. Naturstoffe wie Taxol) auf molekularer Ebene optimieren kann.

Ein chemischer Werkzeugkasten

Die Wissenschaftler haben im Jahr 2021 am ISAS begonnen, an chemischen Werkzeugen zu forschen, mit denen sich erwünschte und unerwünschte Targets identifizieren lassen. Mit den Erkenntnissen aus dieser Entwicklung möchten sie Arzneimittel so verbessern, dass sie ausschließlich die richtigen Targets binden. Dafür benötigen die beiden Chemiker langfristig außer der interdisziplinären Zusammenarbeit mit anderen Teams eine ganze Bandbreite an neuen chemischen Komponenten (Sonden), mit denen sie ihre Werkzeugkästen füllen.

Zweifach erhöht ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Erwachsenen, die als Kind oder Jugendliche Krebs überlebt haben, im Vergleich zu Personen ohne Krebserkrankung im Kind- oder Jugendalter.¹

Die Forscher:innen in der Arbeitsgruppe Proteomics nutzen, ähnlich wie Werkzeugbauer, Rohmaterialien, aus denen sie maßgeschneiderte, präzise Werkzeuge herstellen wollen. Nur sind diese Materialien bei ihnen Wirkstoffe, bestehend aus winzigen komplexen Molekülen, anstatt großer Mengen Metall oder Kunststoff. Mit diesen spezifischen chemischen Sonden lassen sich bestehende Krebsmedikamente (etwa auf Basis von Taxol oder anderen Naturstoffen) näher erforschen und verbessern.

Kampf gegen »tödliche Töchter«

Obwohl Krebstherapien heute sehr weit fortgeschritten sind, existiert nach wie vor eine große Gefahr für Patient:innen: Die Streuung ►

¹ Faber J et al., *Burden of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in childhood cancer survivors: data from the German CVSS-study*, European Heart Journal, Vol. 39, Nr. 17, 2018, Seiten 1555–1562, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy026z>.

” **Ein besseres Verständnis von Off-Target-Effekten könnte die Krebstherapie sicherer & verträglicher machen.**

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

Projektleiter
Prof. Dr. Steven Verhelst
Chemical Proteomics
E: steven.verhelst@isas.de

von Tumoren, also Krebszellen, die sich vom Tumor lösen und in andere Bereiche des Körpers abwandern. Dort bilden sie Tochter-tumore, medizinisch Metastasen. Bei 90 Prozent der hiesigen Krebspatient:innen, die sterben, sind Metastasen die Ursache.

Verhelst und Krahn möchten die entwickelten chemischen Werkzeuge dafür einsetzen, um das Zusammenspiel von Wirkstoffen und beispielsweise Enzymen weiter zu untersuchen. Dadurch wollen sie die bislang wenig erforschten Netzwerke innerhalb der Krebszellen aufdecken. Die Kommunikation in den Krebszellen spielt eine entscheidende Rolle bei der Metastasierung. Die beiden Chemiker vermuten, dass Metastasen verhindert werden könnten, sobald diese Netzwerke ausgeschaltet oder gehemmt werden. Wenn die Dortmunder Forscher:innen gemeinsam mit Onkolog:innen es schaffen, dieses Zusammenwirken von Tumorzellen besser zu durchleuchten, könnte dies ein entscheidender Vorteil im Kampf gegen Krebs sein.

Aus Alt mach Neu?

An dieser Stelle könnte man sich fragen, warum es diese Idee braucht. Warum entwirft man nicht gleich neue Medikamente, deren Moleküle eben die richtigen Targets bzw. keine Off-Targets binden? Die Antwort ist einfach: Auf der einen Seite kennt man laut Krahn einen Großteil der Off-Targets bisher gar nicht. Auf der anderen Seite stünde man bei neuen Molekülen wiederum vor unbekanntem Off-Targets. Abgesehen davon dauert die Suche nach geeigneten Wirkstoffen für neue Arzneimittel mehrere Jahre. Und die Mühen versprechen noch lange keinen Erfolg. „Es kann sein, dass man mit dem reinen Ausschluss von Off-Targets in einer Sackgasse endet. Dann hätte man vielleicht ein Molekül, das zwar an keine Off-Targets andockt, das aber auch nicht an den richtigen Targets bindet“, sagt Krahn. Solche Moleküle nennt der Forscher eine »tote Kuh«. Wer das Sprichwort kennt, der weiß: Eine tote Kuh kann man nicht melken.

Die Arbeiten für die chemischen Sonden könnten dazu beitragen, einen etablierten Arzneimittelwirkstoff einfach, wirtschaftlich und vor allem schnell zu verändern. Hochkomplexe Naturstoffe für die Krebstherapie, deren Moleküle aktuell unerwünschte Off-Targets binden oder instabil sind, könnten sich mit den neuen chemischen Werkzeugen zum Wohle der Patient:innen verbessern lassen.

(CMP / SR) ■

Drug Discovery Hub – auf dem Weg zur Translation

Drei Jahre lang vereinte das Drug Discovery Hub Dortmund (DDHD) als Netzwerk verschiedene Kooperationspartner:innen für die frühe Wirkstoffforschung und -entwicklung. Die TU Dortmund koordinierte das Projekt, an dem das ISAS sowie das Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo), das Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, das BioMedizinZentrum sowie die Unternehmen Lead Discovery Center GmbH, Taros und PROvendis beteiligt waren. Von April 2018 bis September 2021 war der DDHD ein Inkubator für Projekte der Wirkstoffforschung aus ganz Nordrhein-Westfalen. Ziel des interdisziplinären Projekts: Die kritische Innovationslücke zwischen akademischer und angewandter Grundlagenforschung sowie industrieller Anwendung zu schließen.

„Wir blicken auf ein erfolgreiches Projekt zurück, bei dem es uns gemeinsam gelungen ist, beispielsweise neue prädiktive In-Vitro-Kardiotoxizitätsassays zu entwickeln und Kooperationspartner:innen zu gewinnen, die unsere Forschungsergebnisse für die Translation der klinischen Anwendung näherbringen“, resümiert Prof. Dr. Kristina Lorenz, Leiterin der ISAS-Abteilung Translationale Forschung zum Ende der Projektlaufzeit. Hervorzuheben seien auch der Austausch zwischen den Doktorand:innen und der insgesamt aus der interdisziplinären Zusammenarbeit resultierende Ausbau des regionalen Wirkstoffnetzwerks mit weiteren drittmittelfinanzierten Forschungsprojekten.

(SR) ■

Das Land Nordrhein-Westfalen förderte das Projekt unter Einsatz von Mitteln aus dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) 2014-2020 „Investitionen in Wachstum und Beschäftigung“, Förderkennzeichen EFRE-0200474.

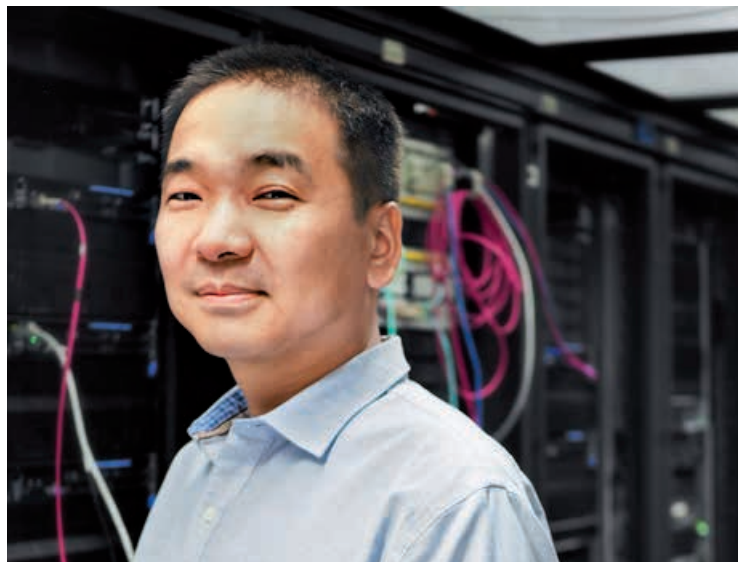


PERSONALIEN

Jianxu Chen will „Augen & Gehirne“ entwickeln

In der medizinischen Bildgebung fallen enorme Datenmengen an, die sich ohne künstliche Intelligenz (KI) weder effizient verwalten noch adäquat auswerten lassen. Das ISAS hat daher die Abteilung Biospektroskopie um eine neue Nachwuchsgruppe erweitert.

Ziel der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images – ist es, einen hohen analytischen Durchsatz von Mikroskop-Aufnahmen zu ermöglichen. Unter der Leitung von Dr. Jianxu Chen, einem ausgewiesenen Experten für biomedizinische Bildanalyse und Deep Learning, will die Arbeitsgruppe bis 2026 Algorithmen und Methoden (Open Source) entwickeln, mit denen sich weltweit unzählige Bilddaten automatisiert, schnell und wirtschaftlich analysieren lassen. „Meine Leidenschaft ist es, Augen und Gehirne für Computer zu entwickeln, um damit Bilderdaten in medizinischen oder biologischen Studien zu verstehen“, sagt Chen. So sollen die Arbeiten bei AMBIOM künftig beispielsweise breit angelegte neue Studien



Dr. Jianxu Chen hat seine Forschungsarbeit im September 2021 am ISAS aufgenommen.

zur Entstehung von Erkrankungen und ihren Folgen auf der Ebene ganzer Organe und Organsysteme erlauben. Außerdem sollen die am ISAS entwickelten KI-Analyseverfahren Ärzt:innen bei Diagnose- und Therapieentscheidungen unterstützen.

Fokus: große 3D-Mikroskopie-Bilddaten

Chen hat sich bei seiner Forschung auf die Entwicklung skalierbarer KI-basierter biomedizinischer Bildanalysealgorithmen konzentriert, insbesondere für große 3D-Mikroskopie-Bilddaten. Vor seinem Wechsel zum ISAS war der 33-jährige vier Jahre am Allen Institute for Cell Science in Seattle tätig. Für die neue Aufgabe in Dortmund ist er mit seiner vierköpfigen Familie ins benachbarte Bochum gezogen.

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

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

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium für Bildung und Forschung

(SR) ■

Prasad Phapale erforscht Raum & Zeit beim Metabolom

Zwar ermöglichen hochempfindliche und genaue Analysemethoden bzw. ihre Kombination heute schon quantitative Untersuchungen des Metaboloms – also aller Stoffwechselprodukte eines Organismus – auf zellulärer Ebene. Was derzeit jedoch fehlt, sind Analyseverfahren, mit denen sich das Metabolom auch räumlich und zeitlich aufgelöst vollständig abbilden lässt.



Dr. Prasad Phapale kam im Oktober 2021 nach Dortmund.

Diese räumlichen und zeitlichen Informationen sind wichtig, um krankhafte Veränderungen der Zellen zu erkennen, etwa um die zelluläre metabolische Heterogenität bei Herzerkrankungen oder Tumoren zu analysieren, damit man deren frühe Entwicklung versteht. Eine solche molekulare Analyse hochdynamischer Stoffwechselfvorgänge und -veränderungen in Gewebearealen stellt die Forschung vor große Herausforderungen.

Entwicklung eines Multimethoden-Ansatzes für die personalisierte Therapie

Daher hat das ISAS im Jahr 2021 die Nachwuchsgruppe Spatial Metabolomics unter der Leitung von Dr. Prasad Phapale (41) etabliert. Die vom Bundesministerium für

Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Nachwuchsgruppe wird in den folgenden fünf Jahren einen Multimethoden-Ansatz entwickeln, mit dem sich Stoffwechselprozesse parallel unter räumlichen und zeitlichen Aspekten analysieren lassen. Dafür wird das Team um den analytischen Chemiker Phapale die zwei komplementären Analyseverfahren Massenspektrometrie (MS) Imaging und Kernspinresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) für die Multi-Omics-Analysen (► S. 48) anwenden. Ziel ist es, mithilfe der künftigen Analytik neue und verbesserte personalisierte Therapien bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs zu ermöglichen.

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

Das BMBF fördert die
MSCoreSys-assozierte
Nachwuchsgruppe Spatial
Metabolomics unter dem
Förderkennzeichen 161L0271.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

(SR) ■



Klebstoff für Krebspatient:innen – Suyuan Chen gewinnt Merck Innovation Cup 2021

Suyuan Chen, Doktorand der Arbeitsgruppe Proteomics, hat mit seinem Team »Drug Discovery Technologies« den Merck Innovation Cup 2021 gewonnen. Gemeinsam mit sechs anderen Nachwuchswissenschaftler:innen aus Israel, Kanada, London und München hat er einen Plan ausgearbeitet, wie man molekularen Klebstoff erschaffen und in Zukunft noch besser in der Krebsbehandlung einsetzen kann.

Diese kleinen Moleküle stabilisieren eine Wechselwirkung zwischen Proteinen, die normalerweise kaum interagieren. So können Forscher:innen krankmachende Proteine an andere »kleben«, die der Körper anschließend zerstört. Über die Details ihrer Idee dürfen die Doktorand:innen und Postdocs aus den Disziplinen Biochemie, (Struktur-)Biologie, chemische Proteomik sowie medizinische und organische Chemie öffentlich nicht sprechen. Die Gewinner-Idee hat Merck aufgenommen, um sie im Konzern weiter zu verfolgen. „Ich freue mich nicht nur über den Gewinn, sondern vor allem auch darüber, dass unsere Idee dazu

Sein ungewöhnlicher Karriereweg führte den Doktoranden Suyuan Chen aus China nach Dortmund, zur anwendungsorientierten Grundlagenforschung. Am ISAS beschäftigt er sich mit chemischen Analysewerkzeugen.

beitragen könnte, die Wirkstoffentwicklung für Krebstherapien voranzutreiben“, sagt Chen.

Jedes Jahr können sich Nachwuchsforscher:innen für einen Platz im Summer Camp inklusive Wettbewerb des deutschen Wissenschafts- und Technologiekonzerns Merck KGaA bewerben. Nach einem zweistufigen Auswahlverfahren im Juni 2021, basierend auf Lebenslauf und Projektideen, wurden die Bewerber:innen in sechs Teams eingeteilt: Oncology, Immuno-Oncology, Immunology, Drug Discovery Technologies, Digitalization und Pandemic Threat. Innerhalb einer Woche Ende Juni mussten die Teams nicht nur gemeinsam ihre Ideen entwickeln, sondern auch einen vollständigen Businessplan ausarbeiten und vorstellen. Für Chen und seine Mitstreiter:innen hat sich die intensive Arbeit in der kurzen Zeit gelohnt: Das Team hat den ersten Platz belegt und 20.000 Euro gewonnen, über die es frei verfügen kann.

Perspektivwechsel & mehr als nur ein Wettbewerb

Das »Innovation Cup Summer Camp« – pandemiebedingt online stattfindend – bot

den Teilnehmer:innen mehr als nur einen Wettbewerb. In Vorträgen und Diskussionsrunden vermittelten ihnen Expert:innen die technische und ökonomische Sicht eines Konzerns auf neue Forschungsideen. Zusätzlich lernten die Nachwuchswissenschaftler:innen, wie man einem Konzernmanagement erfolgreich Vorhaben präsentiert. „Es ist sehr spannend zu lernen, wie die Industrie denkt und wie die Business-Seite für sie aussieht“, resümiert Chen. Besonders gefallen habe ihm außer dem Perspektivwechsel die Möglichkeit, so viele Gleichgesinnte aus der ganzen Welt kennenzulernen: „In einer so bunt zusammengewürfelten Gruppe lernt man viel über Teamwork und darüber, mit Kritik umzugehen.“ Zukünftig möchte der 30-Jährige über die Alumni-Gruppe weiter Kontakt mit seinen Mitstreiter:innen halten und sein Netzwerk um neue internationale Partner- und Freundschaften erweitern. Das Preisgeld wollen die Gewinner:innen nutzen, um sich, sobald es die Pandemie zulässt, endlich persönlich zu treffen.

(CMP) ■

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

Kristina Lorenz für Wirkstoff gegen Herzinsuffizienz ausgezeichnet



Prof. Dr. Kristina Lorenz bekam den PHOENIX Pharmazie Wissenschaftspreis in der Kategorie »Pharmakologie und Klinische Pharmazie«.

„Die Preiswürdigkeit dieser Forschung besteht darin, dass Professorin Lorenz die krankhafte Wirkung eines Signalproteins mit einem Peptid-Wirkstoff außer Kraft setzen konnte“, begründete Prof. Dr. Peter Ruth, Jurymitglied beim PHOENIX Pharmazie Wissenschaftspreis, die Auszeichnung im November 2021.

Lorenz und ihrem interdisziplinären Team aus Wissenschaftler:innen an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und am ISAS ist es gelungen, das krankhafte Wachstum des Herzens bis hin zur Herzschwäche (Herzinsuffizienz) durch einen Peptid-Wirkstoff experimentell zu hemmen. Dafür erhielt die Pharmakologin, die am ISAS die Abteilung Translationale Forschung leitet, den mit 10.000 Euro dotierten Preis in der Kategorie »Pharmakologie und Klinische Pharmazie«. „Wir hoffen, dass wir mit dem Peptid-Wirkstoff die Basis für eine neue, nebenwirkungsarme Therapie der Herzinsuffizienz legen können“, sagte Lorenz nach der Verleihung. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass sich das Peptid womöglich auch bei der Therapie von Tumorerkrankungen und genetischen Erkrankungen, bei denen dieser Signalweg eine Rolle spielt, einsetzen lässt.

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

Erster deutsch-serbischer Wissensaustausch am ISAS

Anfang Juni begrüßte das ISAS Dr. Jasmina Živanović und Dr. Marko Miler vom serbischen Institute for Biological Research »Sinisa Stankovic« als Gäste am Institut. Die Biologin Živanović gehört dem »Serbian Science and Diaspora Collaboration Program« an. Ziel des EU-geförderten Projektes ist es, die Zusammenarbeit zwischen serbischen Wissenschaftler:innen im Heimatland und jenen, die im Ausland leben, zu fördern. Am ISAS kollaborierte Živanović deswegen mit Dr. habil. Miloš Filipović, der seit 2020 am ISAS die Arbeitsgruppe ERC-Sulfaging leitet. Živanovićs und Milers Ziel für ihren Aufenthalt in Dortmund: Filipovićs Erkenntnisse aus der Forschung zur Persulfidierung (► S. 20) in ihr Projekt integrieren.



Die Biologin Dr. Jasmina Živanović beschäftigt sich mit dem zirkadianen Rhythmus.

Steuert die innere Uhr die Zellfunktionen?

Živanović beschäftigt sich damit, wie der zirkadiane Rhythmus, also der Tag-Nacht-Rhythmus, Strukturveränderungen an Proteinen beeinflusst. Dafür untersuchte sie am ISAS sogenannte Redox-Modifikationen (beispielsweise die Oxidation) der Aminosäure Cystein. „Die Redoxveränderung ist ein sehr interessanter Ansatz, mit dem sich beispielsweise auch herausfinden ließe, welche Rolle Alterungsprozesse beim Tag-Nacht-Rhythmus spielen“, kommentiert Filipović den Gastaufenthalt seiner Kollegin. Für ihre Zeit am ISAS hatte Živanović Protein-Proben aus verschiedenen Organen von Ratten mitgebracht. Für die Analyse in Dortmund nutzte sie proteomische Ansätze für den Ortsnachweis verschiedener posttranslati onaler Modifikationen – Veränderungen des Proteins, nachdem die Translation bereits stattgefunden hat – von Cysteinresten. Zurück in Belgrad, so hoffte die Biologin, sollte sie anhand der Daten

erkennen können, zu welchen Tages- oder Nachtzeiten diese Redoxveränderungen auftreten und wie sie die Zellfunktionen verändern. Živanovićs Forschung könnte dazu beitragen, Erkrankungen wie Schlafstörungen zukünftig besser verstehen und behandeln zu können.

Alte Bekannte im jungen Forschungsgebiet

Die Idee, für den Wissensaustausch nach Dortmund zu kommen, war kein Zufall. Bereits 2016 war Projektleiterin Živanović für zweieinhalb Jahre Teil eines Teams von Filipović. An der Universität Bordeaux forschten sie gemeinsam an der Signalübertragung durch Gasotransmitter wie Schwefelwasserstoff und Stickstoffmonoxid. Živanović freute sich im Sommer 2021 darüber, dass die serbische Regierung die Wissenschaft des Landes mit dem neu gegründeten Fonds stärker unterstützte als bis dato.

ERC-Sulfaging

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

(CMP) ■



BIOMARKER

Eine geöffnete High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ist für Ingo Feldmann kein seltener Anblick. Als Leiter des Technischen Service Bioanalytik kümmert er sich mit seinem Team um die hochempfindlichen Geräte.

Um zu verstehen, wann und wo im Körper die biologische Entscheidung zwischen Krankheit und Gesundheit fällt, bedarf es Analysemethoden, die zeitgleich Informationen zu unterschiedlichen Molekülklassen und deren räumlichen Verteilungsmustern abbilden. Ziel der Arbeiten im gleichnamigen Forschungsprogramm ist es, Biomarker für eine Frühdiagnostik oder personalisierte Therapie mithilfe der 4D-Analytik zu ermitteln. Zuverlässige Marker erweitern in der modernen Medizin die Möglichkeiten der evidenzbasierten Diagnostik, die eine differenzierte und individuelle Therapie erlaubt. Markerbasierte Diagnosen ermöglichen es, Erkrankungen in Subtypen zu unterteilen und dadurch Behandlungen für Patient:innen spezifisch anzupassen.

Biologische Marker können verschiedene kleine oder große Moleküle sein. So lassen sich zum Beispiel mit Aminosäuren, Lipiden und Metaboliten spezifische Aussagen über Stoffwechselveränderungen und die Modulation von Proteinfunktionen treffen. Proteine dienen häufig als Marker für die Veränderung von zellulären Strukturen,

Signalwegen innerhalb einer Zelle oder Zellverbänden. Am ISAS arbeiten Forscher:innen daran, Biomarker für verschiedene Krankheitsbilder und -stadien zu identifizieren, zu untersuchen und zu validieren. Im Fokus des Forschungsprogramms »Biomarker« stehen Marker für den Einsatz bei kardiovaskulären Erkrankungen, in der Kardio-

Onkologie sowie bei Krankheiten wie dem Metabolischen Syndrom oder Typ-2-Diabetes, die das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen.

Voraussetzung sind Messmethoden mit hoher Präzision

Die Wissenschaftler:innen widmen sich nicht nur der Entdeckung und Verifizierung der Biomarker, sondern forschen auch an Methoden, mit denen sich die Marker besser in komplexen biologischen Matrizen detektieren lassen. Angesichts der riesigen Anzahl potenzieller Analyten in biologischen Systemen bedarf es Messungen mit hoher Präzision.

Zum Forschungsprogramm gehört beispielsweise das Projekt »Targeted and Non-Targeted Metabolomics«. Hier setzen die Forscher:innen die Kernspinresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) ein, um das Metabolom dreidimensionaler Zellkulturen (Organoide) zu analysieren. Mittels NMR-Spektroskopie können die Wissenschaftler:innen festgelegte Metaboliten-Sets zur Frühdiagnose von Erkrankungen oder zur Überwachung von Therapieerfolgen gezielt betrachten. Darüber hinaus wenden sie nicht-gerichtete Analysen an, um metabolische Netzwerke zu untersuchen.

Neue BMBF-Nachwuchsgruppe Spatial Metabolomics

Mit dem Begriff Omics bezeichnet die Forschung molekularbiologische Methoden, beispielsweise Genomics, Lipidomics, Metabolomics oder Proteomics, mit denen sich Biomoleküle aus Gewebeproben oder anderen

biologischen Proben auf globaler Ebene untersuchen lassen. Omics-Technologien sind ein wichtiger Ansatzpunkt in der personalisierten Medizin (Präzisionsmedizin), da sie große Datenmengen produzieren, die Aufschluss über Krankheitsvorgänge und potenzielle Therapieansätze geben. Die im Jahr 2021 am ISAS etablierte und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Nachwuchsgruppe Spatial Metabolomics unter der Leitung von Dr. Prasad Phapale widmet sich der Entwicklung von Werkzeugen zur Integration der Omics-Datensätze. Dafür wird die Nachwuchsgruppe verschiedene Analysetechniken wie MALDI (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization bzw. matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisierung), Massenspektrometrie oder Licht- und Fluoreszenzmikroskopie kombinieren.

(SR) ■

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

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

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

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



4D-ANALYTIK

Wie viel von welcher Substanz ist wann an welchem Ort? Die Antwort auf diese Frage liefert die 4D-Analytik. Sie bildet am ISAS die technologische Basis für die umfassende Aufklärung pathologischer Prozesse. Das Institut entwickelt, verfeinert und kombiniert Messverfahren zu »vierdimensionalen« Analysemethoden, um damit simultan und zu jedem beliebigen Zeitpunkt Mengen und Arten verschiedener Stoffe sowie ihre Lokalisation innerhalb einer Probe zu bestimmen.



Die Proben, an denen Dr. Amol Fatangare forscht, werden bei minus 80 Grad Celsius gelagert.

Bluttest für eine sichere Diagnose von Arzneimittelallergien

Reagiert das Immunsystem einer Person in unerwünscht hohem Maße auf ein Medikament, sprechen Ärzt:innen von einer Arzneimittelallergie. Zwar machen Allergien nur einen kleinen Teil von Nebenwirkungen bei Medikamenten aus, doch die Symptome sind keineswegs lediglich juckender Hautausschlag oder Fieber. Im Ernstfall können Arzneimittelallergien schwere und potenziell lebensbedrohliche Reaktionen wie Atemnot, Organversagen und Kreislaufstillstand hervorrufen. Laut World Allergy Organization (WOA) gehören Medikamente zu den weltweit häufigsten Auslösern für einen anaphylaktischen Schock, der schwersten Form einer allergischen Reaktion. Deswegen ist es wichtig, Arzneimittelallergien ohne Risiko für die Patient:innen diagnostizieren zu können. Im Projekt »Analyse differenzieller Gen- und Proteinexpression zum In-Vitro-Nachweis einer Arzneimittelallergie« (INA) arbeiten Wissenschaftler:innen am ISAS zusammen mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Uniklinik RWTH Aachen und dem Bonner Biomedizin-Unternehmen Life & Brain GmbH daran, zukünftig einen einfachen Bluttest für die Diagnose von Medikamentenallergien zu ermöglichen.

Es gibt verschiedene Wege, um Arzneimittelallergien zu diagnostizieren. Ärzt:innen können beispielsweise Hauttests wie einen Prick- oder Intrakutantest durchführen.

Außerdem können sie Patient:innen mittels Provokationstests dem verdächtigsten Arzneimittel auch direkt aussetzen. Dafür nehmen diese unter Beobachtung, meist bei

einem Krankenhausaufenthalt, das entsprechende Medikament ein, beispielsweise als Tablette. Allergietests direkt am Menschen (in vivo) durchzuführen, kann allerdings gefährlich sein. „Provokationstests und Intrakutantests können unangenehme bis schwere Reaktionen hervorrufen, deswegen lehnen Patient:innen sie oft ab“, sagt Dr. Amol Fatangare, der am ISAS für INA forscht. Derzeit verfügbare Tests im Labor (in vitro), beispielsweise Bluttests wie ein Nachweisverfahren für spezifische Antikörper bei Soforttypreaktionen, seien zwar ungefährlicher als Haut- und Provokationstests. Aber laut BfArM sind sie zurzeit nur für wenige Arzneimittel zugelassen oder für die Routinediagnostik ungeeignet.

” **Allergiesymptome wie Ausschlag, Schwindel oder Fieber können je nach Person & Arzneimittel stark variieren.**

Neuer Bluttest für eine breite Anwendung

Fatangare und seine Kolleg:innen arbeiten daran, einen bestehenden Bluttest so zu verbessern, dass dieser für viele verschiedene Arzneimittel und Allergieformen routinemäßig greifen kann. Dafür untersuchen die Wissenschaftler:innen die differenzielle Gen- und Proteinexpression bestimmter Immunzellen, sogenannter peripherer mononukleärer Zellen (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), von Patient:innen mit bekannten Arzneimittelallergien. Das heißt, sie analysieren, welche Gene und Biomoleküle sich in den PBMCs bei einer Reaktion verändern, und suchen für diese Arzneimittelallergien nach charakteristischen biologischen Gemeinsamkeiten, nach Biomarkern. „Allergiesymptome wie Ausschlag, Schwin-

del oder Fieber können je nach Person und Arzneimittel stark variieren“, erklärt Fatangare. Ganz gleich, wie das Allergiesymptom ausfällt – der körpereigene Mechanismus, der dieser Reaktion zugrunde liegt, ist bei den meisten Patient:innen ähnlich. Sobald die Wissenschaftler:innen einen oder mehrere Biomarker identifiziert haben, könnten sie diese mithilfe eines einfachen Bluttests bestimmen und eine Arzneimittelallergie schnell erkennen, ohne die Patient:innen einem gesundheitlichen Risiko auszusetzen.

Während sich ihre Bonner Kolleg:innen mit der Genexpression beschäftigen, konzentrieren sich die Forscher:innen am ISAS auf die Proteinexpression. Mittels Massenspektrometrie untersuchen sie das Proteom der PBMCs, die Gesamtheit aller Proteine zu einem bestimmten Zeitpunkt. Diese Methode, genannt Proteomics, erlaubt es den Wissenschaftler:innen, die Interaktionen zwischen den Proteinen und ihre Veränderungen zu untersuchen. Dabei haben sie einige potenzielle Biomarker wie den Botenstoff Interleukin 4 besonders im Blick. Gleichzeitig verfolgen sie insgesamt einen sogenannten nicht-zielgerichteten Ansatz: „Man könnte sagen, wir tragen bei der Suche nach den Biomarkern bewusst eine Augenbinde, damit wir nicht nur auf Interleukin 4 schauen“, scherzt Fatangare. Der Biochemiker will mit dieser Vorgehensweise offen bleiben für alle möglichen Entdeckungen, auch für die unerwarteten.

Suche nach intraindividuellen Unterschieden

Um zu erkennen, was sich nach einer allergischen Reaktion verändert hat, teilen die Wissenschaftler:innen die Blutproben der Patient:innen zunächst auf. Im BfArM behandeln sie die eine Hälfte mit dem nachweislich allergieauslösenden Medikament, während die andere Hälfte unbehandelt ▶

bleibt. Die Forscher:innen der Life & Brain GmbH und des ISAS suchen nach intraindividuellen Unterschieden in der Gen- und Proteinexpression, das bedeutet, nach Unterschieden im gleichen Individuum. Dieses Vorgehen bietet ihnen zwei entscheidende Vorteile: Zum einen benötigen sie insgesamt weniger Proben, da die Patient:innen alle- samt sowohl in der Kontroll- als auch in der Testgruppe sind. Das ist gerade während der Pandemie und dem damit einhergehen- den schwierigen Zugang zu Patient:innen- proben von Vorteil. Zum anderen umgehen die Wissenschaftler:innen so individuelle Unterschiede: „Wenn die Proben von un- terschiedlichen Personen stammen, ist es schwer zu sagen, ob Abweichungen in der Proteinexpression am Arzneimittel oder an den verschiedenen Personen liegen“, erklärt Fatangare. Um Auffälligkeiten sicher den einzelnen Arzneimitteln zuordnen zu

können, müssten die Forscher:innen Proben von Hunderten Patient:innen auswerten. So reichen ihnen bereits 20 Personen, um aussagekräftige Daten zu gewinnen.

Zeitpunkt zwischen Allergie & Blutabnahme

„2021 haben wir festgestellt, dass die Proben einiger Patient:innen eine sehr starke Reaktion auf die Arzneimittel zeigen, wäh- rend andere kaum darauf reagieren. Wir wollen herausfinden, ob dies etwas mit den unterschiedlichen Zeiträumen zwischen Allergie und späterer Blutabnahme zu tun haben könnte“, resümiert Fatangare. Ziel der Wissenschaftler:innen sei es deswegen, zunächst noch mehr Patientenproben auf mögliche Biomarker in den PBMCs zu un- tersuchen, bevor sie den Test für die breite Anwendung optimieren.

(CMP) ■



WIE FUNKTIONIEREN HAUTTESTS BEI ARZNEIMITTELALLERGIEN?



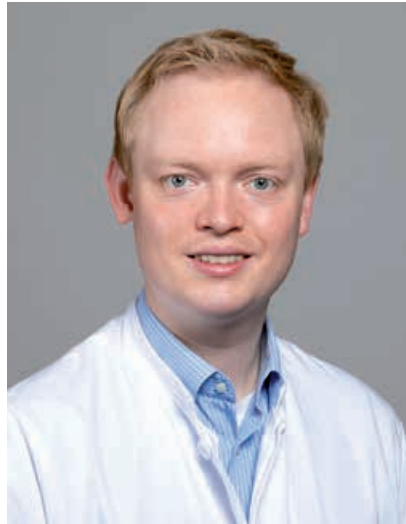
Allergische Reaktionen auf Arzneimittel treten meist innerhalb der ersten Stunde nach der Gabe auf. Um diese Soforttypreaktionen schnell zu diagnostizieren, verwenden Ärzt:innen häufig Hauttests. Für den sogenannten Pricktest tropfen sie eine Lösung mit dem verdächtigsten Allergen auf den Unterarm und ritzen die Haut an dieser Stelle leicht ein. Anhand rötender und juckender Quaddeln können die Mediziner:innen erkennen, ob das Immunsystem überreagiert – also eine allergische Reaktion zeigt. Ein Beispiel für einen sensitiven Hauttest ist der Intrakutantest. Statt nur oberflächlich zu testen, spritzen Ärzt:innen die Lösung mit dem Allergen direkt unter die Hautoberfläche der Patient:innen und beobachten, ob es zu einer Reaktion kommt. Dieser Test kommt auch bei Verdacht auf eine Spätreaktion, die noch Tage und Wochen nach der Einnahme eines Arzneimittels auftreten kann, zum Einsatz.

Das Projekt »Analyse differenzieller Gen- und Proteinexpression zum In-Vitro-Nachweis einer Arzneimittelallergie« wird aus Mitteln des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) gefördert.



Ein Schritt auf dem Weg zu verträglichen Immuntherapien

In den vorangegangenen zehn Jahren hat es deutliche Fortschritte in der Krebstherapie gegeben. Etliche neue Methoden stehen den Mediziner:innen nun zur Verfügung. Unter ihnen gibt es eine Reihe von Therapien, die das körpereigene Immunsystem gegen Krebszellen aktivieren. Dazu zählt die sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitortherapie. Die Krux bei dieser Form der Krebsbehandlung: Sie geht wie andere moderne Krebstherapien oft mit gravierenden Nebenwirkungen einher. Davon können verschiedene Organe betroffen sein. Häufig wird das Herz geschädigt und derart in Mitleidenschaft gezogen, dass sogar der Tod der Patient:innen nicht ausgeschlossen ist.



Dr. Lars Michel ist Assistenzarzt (Klinik für Kardiologie und Angiologie am UK Essen) und Forscher der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen.
© Universitätsklinikum Essen

Forschungsergebnisse eines Teams um Prof. Dr. Tienush Rassaf an der Klinik für Kardiologie und Angiologie am Universitätsklinikum Essen (UK Essen) und Wissenschaftler:innen am ISAS vermitteln erste Erkenntnisse, welche Veränderungen den Herzschäden als Nebenwirkung der Immuncheckpoint-Inhibitortherapie auf zellulärer und biochemischer Ebene zugrunde liegen – und wie sie sich möglicherweise vermeiden lassen. An dem translationalen Forschungsprojekt sind über 20 Wissenschaftler:innen an verschiedenen Instituten und Einrichtungen im In- und Ausland beteiligt. Die Ergebnisse aus dem Jahr 2021 erschienen im Januar 2022 im renommierten *European*

Heart Journal unter dem Titel *Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy*.

Für die Immuncheckpoint-Inhibitortherapie spielen die T-Lymphozyten oder T-Zellen eine zentrale Rolle. Sie sind wie die B-Lymphozyten wichtige Akteure des Immunsystems. T-Zellen sind im Körper unterwegs, um Zellen mit krankhaft veränderten Zellmembranen aufzuspüren, beispielsweise nach einer Virusinfektion. Je nach Art der T-Zelle kann sie die veränderte Körperzelle direkt vernichten, über lösliche Botenstoffe wie den Zytokinen Alarm geben oder sozusagen Verstärkung in Form von weiteren Immunzellen anfordern. ▶

Krebszellen auf der Flucht

Die bereits erwähnten Immuncheckpoints (IC) befinden sich auf der Membran der T-Lymphozyten. Sie bestehen aus Proteinen oder Proteinkomplexen und triggern die durch die T-Zellen vermittelte Immunantwort: Je nach Zellart können sie sie steigern oder aber dämpfen. Die hemmenden oder sogenannten co-inhibierenden Immuncheckpoints bewirken eine verminderte Aktivierung von T-Zellen und ihrer Effektorfunktion, im Gegensatz zu den entzündungsfördernden co-stimulatorischen Immuncheckpoints. Sie sind somit wichtige Faktoren im Immunsystem und maßgeblich an der Vermeidung von Autoimmunreaktionen sowie -erkrankungen beteiligt. Die Oberflächenrezeptoren sorgen mit Liganden (Moleküle, die an ein Zielprotein, etwa einen Rezeptor, binden) dafür, dass der Angriff auf körpereigenes Gewebe durch Autoaggression unterbleibt.

Leider können sich Krebszellen dem Immunsystem entziehen. Man spricht in diesem Fall von Immunflucht oder Immun-evasion – ein Phänomen, das bisher nur unzureichend verstanden ist. Den entarteten Zellen gelingt es über die inhibitorischen Immuncheckpoints, das Abwehrsystem des Organismus sozusagen abzuschalten. Sie werden daher von ihm nicht erkannt und eliminiert. Außerdem weiß man, dass in malignen Tumoren die co-inhibitorischen Rezeptoren auf den T-Zellen hochreguliert sind, was neben anderen Regulationsschritten zu einer supprimierten, also unterdrückten, Immunantwort führt.

Wenn man die inhibitorischen Immuncheckpoints ihrerseits hemmt, sollte sich das Immunsystem wieder aktivieren lassen. Genau diese Überlegung liegt der Entwick-

lung von Checkpoint-Inhibitoren zugrunde. Diese Moleküle, in der Regel monoklonale Antikörper, heben die Rezeptor-Liganden-Bindung auf der T-Zelle auf und ermöglichen es dem Immunsystem dadurch wieder, Tumorzellen zu identifizieren und zu bekämpfen. Sie setzen dazu entweder am IC-Rezeptor an (Beispiel: PD-1) oder an seinen Liganden (PD-L1).

„ In der Tumorthherapie erzielen wir durch die Blockade der Immuncheckpoints ein deutliches Mehr an Immunantwort.

Auf diesem Wissen und den daraus abgeleiteten Checkpoint-Inhibitoren basieren viele moderne Immuntherapien. Für die Onkologie war die Entwicklung gleichsam ein Quantensprung. Sie ermöglichte bei metastasierten Tumoren wie dem metastasierten Melanom, die bis dahin einer Behandlung nur schwer zugänglich und nicht operabel waren, erstmalig Therapiemöglichkeiten. „In der Tumorthherapie erzielen wir durch die Blockade der Immuncheckpoints ein deutliches Mehr an Immunantwort“, erklärt Dr. Lars Michel die Vorzüge der neuen Immuntherapie aus eigener Erfahrung. Die medikamentöse Tumorthherapie sei zudem auf mehrere Krebstypen anwendbar. Der Assistenzarzt (Klinik für Kardiologie und Angiologie am UK Essen) ist Forscher der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen und Erstautor der genannten Veröffentlichung.

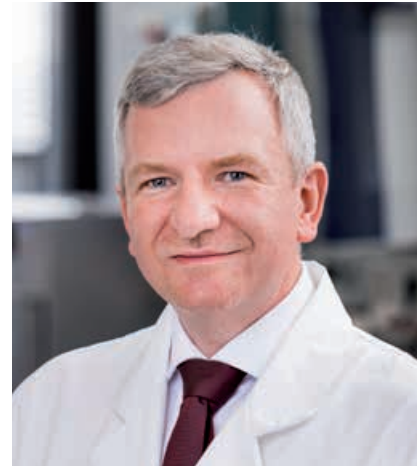
Zwar haben Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in zahlreichen klinischen Studien signifikante Behandlungsergebnisse erbracht, sie sind aber, wie eingangs erwähnt, ge-

paart mit „immunvermittelten Nebenwirkungen“, wie Michel die teils erheblichen Beeinträchtigungen verschiedener Organe während der Therapien nennt. Sie lassen sich durch überschießende Autoimmunreaktionen des Körpergewebes erklären. „Fast alle Patienten zeigen eine Herzbeteiligung bei der Therapie“, sagt der Mediziner. Ein bis zwei Prozent von ihnen tragen sogar schwere bis schwerste Herzschäden davon. Diese wirkten sich negativ sowohl auf die Herzfunktion als auch den Stoffwechsel und die Immunität aus.

” Unser mittelfristiges Ziel ist, Faktoren im Blutplasma als neue Biomarker nachweisbar zu machen, die bei der Schädigung eines Organs oder Gewebes unter der Immuncheckpoint-Inhibitortherapie freigesetzt werden.

Mit Omics-Analysen auf der Spur neuer Biomarker

Für ihre physiologischen und biochemischen Untersuchungen griffen die Forscher:innen unter anderem auf kombinierte Analyseverfahren zurück. „Bei unseren Multi-Omics-Analysen haben wir den Gesamtbestand an Lipiden, Proteinen und Metaboliten zeitlich innerhalb einer Probe analysieren können“, erklärt Co-Autor Prof. Dr. Albert Sickmann, ISAS-Vorstandsvorsitzender. Zeitersparnis und verminderte Fehlerrate seien weitere Vorteile der Omics-Analysen, denn die einzelnen Arbeitsgänge müssen nicht wie früher getrennt, sondern können kombiniert werden. Von der Omics-Methode versprechen sich



Das Team von Prof. Dr. Albert Sickmann führte bei der Studie die Multi-Omics-Analysen durch.

ihre Entwickler wie Sickmann zahlreiche neue und bessere Erkenntnisse, die die translationale Medizin – die Übertragung von Erkenntnissen aus dem Labor ans Krankenbett – voranbringen sollen, etwa beim Verständnis der Nebenwirkungen von Wirkstoffen. „Unser mittelfristiges Ziel ist, Faktoren im Blutplasma als neue Biomarker nachweisbar zu machen, die bei der Schädigung eines Organs oder eines Gewebes unter der Immuncheckpoint-Inhibitortherapie freigesetzt werden“, sagt Sickmann.

Hemmung von Tumornekrosefaktor- α durch einen Antikörper zeigt erste Erfolge

Um die Auswirkungen einer Therapie gegen den Hauptinhibitor PD-1 auf das Herz näher zu untersuchen, wählten die Wissenschaftler:innen am UK Essen und ISAS einen doppelten Versuchsansatz. Der eine lieferte per Omics-Analyse die notwendigen biochemischen Daten, der andere unter Verwendung von Melanom-Mäusen mit stimulierten T-Zellen die Ergebnisse in vivo. Mit Hemmung von PD-1 im Maus-Experiment kam

es zu einer deutlichen Beeinträchtigung von Funktion und Stoffwechsel des linken Herzventrikels. Analysen an einer parallel untersuchten Gruppe von Melanom-Patient:innen mit Anti-PD-1-Behandlung führten zu einem ähnlichen Funktionsabfall am linken Herzen. Zum Abschluss ihrer Untersuchungen gelang es den Forscher:innen, solche Herzschäden im Tierexperiment weitestgehend zu vermeiden, wenn sie zuvor den sogenannten Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) mit einem Antikörper blockierten, wobei die Wirksamkeit der

Anti-PD-1-Therapie erhalten blieb. Beim TNF handelt es sich um ein Zytokin, ein Signalstoff, der bei Entzündungen beteiligt ist.

Wie ist der TNF-Effekt zu erklären? „Wir vermuten, dass er mit der Aktivität der Lymphozyten und deren Modulation zusammenhängt“, erläutert Michel. Ob daraus einmal eine neue Therapieform hervorgeht? Dies zu beurteilen, sei zu früh, dazu brauche es „sicherlich mehr Studien“.

(TK) ■

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



WAS SIND OMICS-TECHNOLOGIEN?

Mit dem Begriff Omics bezeichnet die Forschung molekularbiologische Methoden, beispielweise Genomics, Lipidomics, Metabolomics oder Proteomics, mit denen sich Biomoleküle aus Gewebeproben oder anderen biologischen Proben auf globaler Ebene untersuchen lassen. Omics-Technologien sind ein wichtiger Ansatzpunkt in der personalisierten Medizin (Präzisionsmedizin), da sie große Datenmengen produzieren, die Aufschluss über Krankheitsvorgänge und mögliche Therapieansätze liefern.



**Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB,
Mincu R-I, Korste S, Mrotzek SM,
Spomer A, Odersky A, Rischpler C,
Herrmann K, Umutlu L, Coman C, Ahrends R,
Sickmann A, Löffek S, Livingstone E,
Ugurel S, Zimmer L, Gunzer M,
Schadendorf D, Totzeck M, Rassaf T**
*Targeting early stages of cardiotoxicity from
anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy*
European Heart Journal, Bd. 43, Nr. 4, S. 316–329
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab430>

„Es gilt, das Leben von Krebspatient:innen ohne zusätzliche Schäden zu verlängern“

Über die Hintergründe der Forschung rund um Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und deren Auswirkung auf das Herzen spricht Prof. Dr. Tienush Rassaf, Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Essen, im Interview.

Als Kardiologe diagnostizieren und behandeln Sie Menschen mit verschiedenen Herzerkrankungen. Gleichzeitig beschäftigen Sie sich seit mehreren Jahren auch mit Krebstherapien, die auf dem Einsatz von ICI beruhen. Worin besteht bei der Therapie von Krebs- und Herzerkrankungen ein Zusammenhang?

Rassaf: Die mit ICI behandelten Krebspatient:innen haben häufig mit mehr oder weniger starken Nebenwirkungen zu kämpfen, die verschiedene Organe betreffen können, nicht selten das Herz. Wir wollen verstehen, woran das genau liegt.

Wie häufig treten diese Nebenwirkungen auf?

Rassaf: Im ersten Jahr ihrer Behandlung zeigen bis zu zehn Prozent der Krebskranken solche schweren immunvermittelten Nebenwirkungen.

In der 2021 im European Heart Journal veröffentlichten Arbeit konnten Sie und Ihre Co-Autor:innen zeigen, dass sich Herzscheiden vermeiden lassen, wenn der Tumornekrosefaktor- α , kurz TNF- α , zuvor gehemmt wird. Wie sind Sie darauf gekommen, diesen Zusammenhang zu erforschen?

Rassaf: In früheren Studien gab es Hinweise auf die Beteiligung von TNF- α im Darmbereich und Versuche, die



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

„Im ersten Behandlungsjahr zeigen bis zu zehn Prozent der Krebskranken schwere immunvermittelte Nebenwirkungen.“

zu ähnlichen Ergebnissen führten. Diesem Ansatz sind wir beim Herzen in den letzten vier Jahren nachgegangen. Unser Ziel ist weiterhin vor allem, einen therapeutischen Ansatz zu entwickeln, mit dem wir einerseits den Krebs wirksam behandeln – etwa durch neue Medikamente – und andererseits die negative Seite der Behandlung mit Nebenwirkungen und Folgeschäden ausschließen. Es gilt, das Leben von Krebspatient:innen zu verlängern, ohne zusätzliche Schäden durch die Immuntherapie hervorzurufen. ▶

Haben Sie außer TNF weitere »Kandidaten« für Arzneimittel im Blick, um Schäden am Herzen oder an anderen Organen während der Tumorthherapie zu verhindern?

Rassaf: Ja, da gibt es schon weitere Überlegungen. Dazu wollen wir 2022 neue Untersuchungen im präklinischen Bereich, also etwa im Tiermodell oder in Zellkulturen, durchführen. Ergebnisse liegen daher naturgemäß noch nicht vor. Bei dieser Forschung arbeiten wir eng mit dem ISAS zusammen. Das Institut liefert uns durch seine Multi-Omics-Analysen wichtige biochemische und physiologische Daten, zum Beispiel für das Verständnis der Nebenwirkungen. Wir wollen uns in den nächsten Jahren der Frage widmen, wie Immuntherapien genau wirken.

Gibt es diesbezüglich weitere Forschungspartner?

Rassaf: Ja, außer mit dem ISAS kooperieren wir hier vor Ort mit der Tumorklinik und der Nuklearmedizin bzw. Radiologie. Darüber hinaus besteht ein Austausch mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Universitätsklinikum Köln.

An welchen weiteren Projekten forschen Sie gegenwärtig noch?

Rassaf: Bei uns laufen derzeit zwei Studien. Die erste geht der Frage nach, wie sich das Leben von Krebspatient:innen mit Herzschäden verlängern lässt. Bei der zweiten Studie geht es um Sport, genauer gesagt um sportliche Aktivität als mögliches Mittel zur Vorbeugung frühzeitiger Herzschäden.

Wie sehen Sie die wissenschaftliche Arbeit der nächsten Jahre?

Rassaf: Wir haben in Kooperation mit dem ISAS im Jahr

2021 zwei gemeinsame Professuren ausgeschrieben. Beide könnte man mit dem Titel »Individualisierung der Medizin« überschreiben. Eine dieser Professuren ist vollumfänglich beim ISAS in Dortmund angesiedelt. Die Aufgabe dort wird darin bestehen, Proben von Patient:innen mittels Multi-Omics-Analysen eingehend zu untersuchen, um daraus detaillierte und neue Informationen über den Stoffwechsel einzelner Patient:innen zu gewinnen. Darauf baut die andere Professur am Universitätsklinikum auf. Sie soll zur Entwicklung neuer Behandlungsverfahren in der Kardiologie führen. Unser gemeinsames Ziel ist letztlich eine Therapie nach Maß, individuell abgestimmt auf jede:n Patient:in.

(Das Interview führte TK.) ■

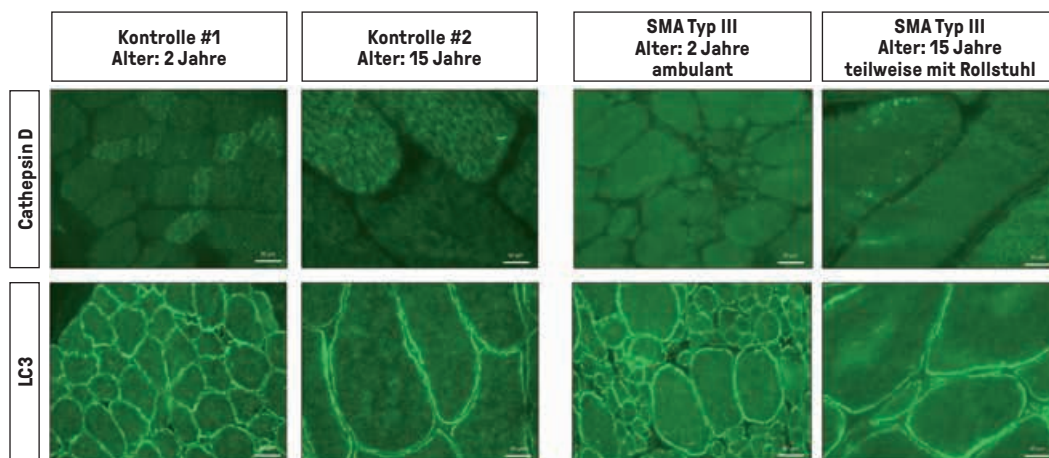


PROF. DR. TIENUSH RASSAF

ist seit 2015 Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie am Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum der Universität Duisburg-Essen. Zum Behandlungsspektrum seiner Klinik gehören alle Bereiche der kardiovaskulären Medizin inklusive sämtlicher Therapien bei koronarer Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Aortenerkrankungen, angeborenen Herzfehlern sowie die Notfall- und Intensivmedizin. Rassaf ist einer der Initiatoren der 2018 gegründeten bundesweiten Arbeitsgruppe Onkologische Kardiologie.

Biomarker für Babys mit seltenen Erkrankungen

Kleinkinder, die kaum sitzen, geschweige denn krabbeln oder laufen können: Obwohl sie mit Spinaler Muskelatrophie (SMA) an einer seltenen Erkrankung leiden, häuften sich die Patient:innenfälle in der medialen Berichterstattung in den vergangenen Jahren. Der Grund für das Medieninteresse lag und liegt in den hohen Kosten einer 2020 in Europa zugelassenen Gentherapie für SMA: Eine Dosis Zolgensma® (Onasemnogen-Abepravovec) kostet ca. zwei Millionen Euro und ist damit wesentlich teurer als das Alternativmedikament Spinraza® (Nusinersen). Zolgensma® soll bei Patient:innen unter zwei Jahren die fortschreitende Muskelschwäche nach einmaliger Gabe aufhalten. Um zu beurteilen, ob die SMA-Therapien anschlagen und wie sie verlaufen, kommen in der Praxis Biomarker als sogenannte Progressionsmarker ins Spiel. Am ISAS haben Wissenschaftler:innen 2021 beim Projekt »Gen- und Protein-Signaturen als GPS für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen« ein Protein identifiziert, mit dessen Hilfe sich die SMA-Therapie optimieren lassen könnte.



Die Mikroskop-Aufnahmen zeigen gefärbte Muskelbiopsien von sieben SMA-Patient:innen im Alter von 2 und 15 Jahren, die keine medikamentöse Therapie erhalten hatten. Ergebnis: Im Vergleich zu den Kontroll-Proben von gesunden Personen war das Protein Cathepsin D als einheitliches Muster in allen Proben herabreguliert. Als Kontrolle führten die Wissenschaftler:innen eine weitere Immunfärbung eines anderen Proteins, LC3, durch. Hierbei zeigten sich keine Veränderungen in den Muskelzellen von SMA-Patient:innen.
© Neuromuskuläres Labor der Klinik für Kinderheilkunde 1 am Universitätsklinikum Essen

Bei der Erbkrankheit SMA handelt es sich um eine Erkrankung der Nerven des Rückenmarks, der Motoneuronen. Ausgelöst wird SMA durch eine Mutation im Gen für das überlebende Motoneuron 1 (SMN1). Dieses Gen ist für die Produktion des SMN-Proteins »Survival Motor Neuron« verantwortlich, das die Gesundheit und normale Funktion der Motoneuronen aufrechterhält.

Diese regulieren die Muskelaktivität, indem sie Signale aus dem zentralen Nervensystem senden – dem Teil des Nervensystems, das Gehirn und Rückenmark umfasst. Eine Degeneration der Motoneuronen führt zu einer allmählichen Abnahme der Muskelmasse und -stärke. Wenn es zu Schäden an den Neuronen kommt oder sie wie bei SMA absterben, setzt der Körper Strukturpro-

teine, die Neurofilamente, im Blutkreislauf oder in der sogenannten Zerebrospinalflüssigkeit (Gehirn und Rückenmark) frei. „Bei jungen SMA-Patient:innen ist die Anzahl der Neurofilamente erhöht. Während der Behandlung mit Spinraza® nehmen sie schneller ab als bei unbehandelten Patient:innen. Signifikante Veränderungen sind jedoch meist bei Kindern unter einem Jahr zu beobachten“, sagt Dr. Andreas Hentschel, Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Translationale Analytik.



Dr. Andreas Hentschel forscht unter anderem zu Biomarkern zur Kontrolle der Therapie und des Erkrankungsverlaufs bei SMA-Patient:innen.

Cathepsin D als Progressionsmarker

Wie könnte ein Protein dabei helfen, die Therapie bei SMA zu optimieren? „Wir haben festgestellt, dass die Cathepsin-D-Werte in Liquor-Proben in unserer Kohorte von SMA-Patient:innen unter der Therapie mit Spinraza® abnehmen“, erläutert Hentschel. Dieser Rückgang erschien laut dem Wissenschaftler bei allen SMA-Subtypen und Alterskategorien von zwei Monaten oder darüber. Zudem war die Abnahme bei Patient:innen, die eine positive motorische Reaktion auf die medikamentöse Behandlung zeigten, stärker ausgeprägt.

„Obwohl unsere Kohorte zu klein war, um Altersgruppen und SMA-Subtypen innerhalb der Gruppe der Therapie-Responder zu vergleichen, halten wir diese Ergebnisse für sehr vielversprechend. Sie deuten darauf hin, dass der Cathepsin-D-Spiegel als Biomarker auch bei älteren SMA-Patient:innen geeignet ist – in Kombination mit der Analyse des Proteins neurofilament light chain bei Jugendlichen oder als alleiniger Marker bei Erwachsenen“, resümiert Hentschel. Es seien weitere Validierungsstudien in größeren Kohorten und mit Serumproben erforderlich, um die Anwendbarkeit von Cathepsin D als Progressionsmarker für die verschiedenen SMA-Behandlungen zu überprüfen.

(SR) ■

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

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

Das Projekt »Gen- und Protein-Signaturen als GPS für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen« wurde vom Land Nordrhein-Westfalen unter Einsatz von Mitteln aus dem Europäischen Fonds für regionale Entwicklung (EFRE) 2014-2020 »Investitionen in Wachstum und Beschäftigung« gefördert (Förderkennzeichen EFRE-0801301).



WISSENSCHAFT- LICHER NACHWUCHS

Praktikant:in bis Postdoc – Förderung von Nachwuchswissenschaftler:innen

Um junge Forscher:innen 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, beinhalten ein Strukturiertes Graduiertenprogramm für Doktorand:innen 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. 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.

Enger Austausch mit kooperierenden Universitäten

Außerdem fördert das Institut die Karrierechancen exzellenter Nachwuchswissen-

schaftler:innen, 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) ■

Postdoc Pitch Day

Der Postdoc Pitch Day ist eine interne Veranstaltung, entwickelt von den Teams Forschungsförderung und Kommunikation. Sie richtet sich an alle Postdoktorand:innen am ISAS. Der Startschuss für den Postdoc Pitch Day fiel im Oktober 2021 am Standort ISAS Campus.

Die Resonanz der Teilnehmer:innen war nach dem ersten Postdoc Pitch Day so positiv, dass die Veranstaltung inzwischen am Institut etabliert ist und regelmäßig stattfindet. „Ziel ist es, den Postdocs als Instrument der Karriereentwicklung ein lockeres, gleichwohl vertrauliches Forum zu bieten, um erste Forschungsideen vorzustellen und ein Feedback von erfahrenen Forschenden zu erhalten“, erläutert Dr. Maria Gies, Teamleiterin Forschungsförderung. Der Postdoc Pitch Day möchte die Postdocs motivieren, eigene Forschungs-ideen so weiterzuentwickeln, dass diese idealerweise in Unterstützungsmaßnahmen, Drittmittelanträge oder weitere Aktivitäten der Karriereentwicklung (etwa interdisziplinäre Kooperationen mit internen bzw. externen Partner:innen oder Patentanmeldung) münden.



(SR) ■

Team Forschungsförderung

Dr. Maria Gies
T: +49 (0)231 1392-1084
E: maria.gies@isas.de

Team Kommunikation

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

” Ziel ist es, den Postdocs als Instrument der Karriereentwicklung ein lockeres, gleichwohl vertrauliches Forum zu bieten.



EINFÜHRUNG

1 bis 2 Minuten – Die Postdocs stellen sich vor und verraten, warum sie an der Veranstaltung teilnehmen. Geht es um eine finanzielle Unterstützung für einen Auslandsaufenthalt? Oder darum, ein Kooperationsprojekt zu betreuen? Oder ist der Wunsch, eine Förderung für die weitere Forschungskarriere einzuwerben?



PITCH

5 Minuten – Um ihre Forschungs idee zu präsentieren, dürfen die Teilnehmer:innen beispielsweise auf einem Flipboard zeichnen, einen Gegenstand mitbringen, eine Geschichte erzählen, ein Lied singen oder Bilder zeigen. Fast alles ist erlaubt! Einzige Ausnahme: Die Postdocs müssen ohne Powerpoint-Präsentation auskommen. Wichtig ist, nicht zu sehr in wissenschaftliche Details zu gehen. Denn weder forschen alle Mentor:innen – leitende Wissenschaftler:innen am ISAS – auf demselben Fachgebiet, noch sind potenzielle Fördermittelgeber:innen immer Expert:innen.

FEEDBACK

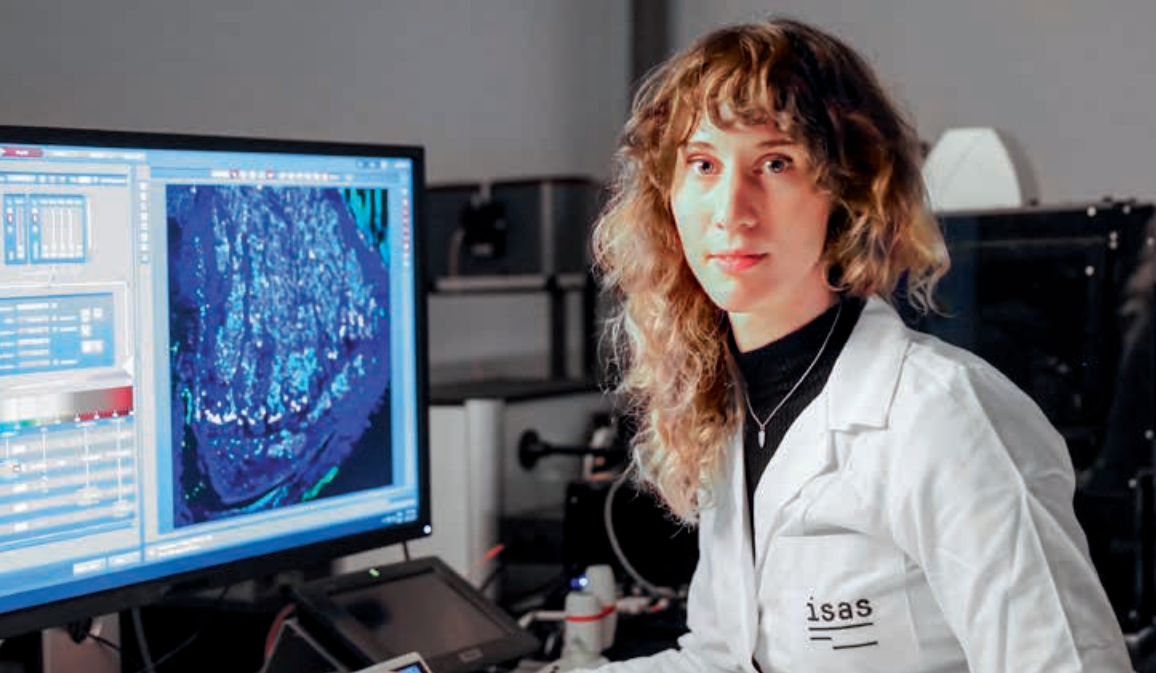
15 Minuten – Die Mentor:innen nehmen sich unter Ausschluss der Anwesenden Zeit, um den Pitch und den Round Table zu besprechen. Anschließend gibt eine:r der Mentor:innen das gemeinsame Feedback bekannt. Damit verbunden sind immer Tipps zur weiteren Vorgehensweise. Außer diesem mündlichen Feedback erhalten die Teilnehmer:innen nach der Veranstaltung eine schriftliche Rückmeldung und auf Wunsch ein Video ihres Pitches. Am Ende jedes Pitches erklären sich zwei bis drei Mentor:innen pro Postdoc bereit, für weitere Fragen und Unterstützung zur Verfügung zu stehen.



ROUND TABLE

25 Minuten – Nach dem Pitch stellen die Mentor:innen ihre Fragen. Auch die Postdocs können die Gelegenheit nutzen, um zu fragen.





Durch die Kombination verschiedener Imaging-Methoden für die Analyse von Zellen erhält Flora Weber Informationen über größere Zusammenhänge und spezifische Details.

„Beim Imaging muss ich bereit sein, Neues zu wagen“

Wenn Flora Weber ihre Proben unter dem Mikroskop anschaut, blendet sie alles um sich herum aus: Eine Fähigkeit, die sich die Doktorandin bei ihrem Hobby, dem Klettern, angeeignet hat. Seit dem 1. Juli 2021 forscht sie in der Arbeitsgruppe Bioimaging an einem durch Medikamente verursachten Absterben des Kieferknochens. Zuvor hat die 25-Jährige Biologie studiert und ihren Master im internationalen Programm »Integrated Immunology« an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg gemacht. Warum es wichtig ist, sich besonders in der Mikroskopie keineswegs nur auf die Details zu konzentrieren, erklärt die Biologin im Interview.

Wieso bist du ans ISAS gekommen?

Weber: Ich habe Prof. Dr. Anika Grüneboom, die inzwischen meine Arbeitsgruppe hier am ISAS leitet, schon während meiner Masterarbeit kennengelernt. Dort hat sie mich in die bildgebenden Methoden wie die Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie, die ich heute nutze, eingearbeitet. In meiner Arbeit ging es um den Knochenumbau in Mäusen. Ich habe mich viel mit Knochenzellen, also Osteoblasten und Osteoklasten, beschäftigt. Das Thema hat mir sehr gut gefallen, sodass ich für meine Promotion ans ISAS gekommen bin. Hier bekomme ich die Chance, in diesem Bereich weiter zu forschen.

Was ist das Ziel deiner Forschung?

Weber: Ich forsche an der medikamentenassoziierten Kieferosteonekrose (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ). Bei dieser Erkrankung sterben Teile des Kieferknochens ab – etwa durch Arzneimittel gegen eine Osteoporose. Die Medikamente, meist sogenannte Bisphosphonate, verhindern zwar den Knochenabbau durch die Osteoporose, aber wir wissen noch nicht, wieso sie MRONJ auslösen. Auch Krebspatient:innen, die durch eine Strahlentherapie ein hohes Osteoporose-Risiko haben, bekommen diese Medikamente in hoch dosierter Form. Daher leiden auch sie sehr häufig an MRONJ.

Um die Mechanismen der Erkrankung verstehen zu können, möchte ich herausfinden, wie die Zellen des Knochengewebes mit den Zellen der Blutversorgung interagieren. Dabei konzentriere ich mich auf die Verbindung zweier Vorgänge: wenn sich neue Knochen bilden (Osteogenese) und wenn Blutgefäße aus vorbestehenden Blutgefäßen entstehen (Angiogenese). Dieses sogenannte Osteogene-Angiogene Coupling im Kieferknochen vergleiche ich anschließend mit dem im Schienbeinknochen, da letzterer nicht von MRONJ betroffen ist. Warum MRONJ nur den Kieferknochen betrifft, ist unbekannt. Wenn es uns gelingt, die Unterschiede der Zellstrukturen in Kiefer und anderen Knochen wie etwa Schienbeinknochen zu bestimmen, wäre das eine Chance, der Entwicklung von MRONJ vorzubeugen oder therapeutische Ansätze gegen eine Osteoporose zu entwickeln, die keine der beschriebenen Nebenwirkungen hervorrufen.

Welche Analysemethoden spielen für deine Arbeit eine Rolle? Wie gehst du vor?

Weber: Um die Erkrankung beim Menschen besser verstehen zu können, schaue ich mir die Kiefer- und Schienbeinknochen von Mäusen mit MRONJ an. Dazu nutze ich verschiedene Mikroskope, beispielsweise das Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop oder das Konfokalmikroskop. Je nachdem welches Mikroskop ich einsetze, wende ich ein Clearing-Protokoll von Anika Grüneboom an, das Knochen transparent macht. Das ist notwendig, um die Lichtstreuung beim Mikroskopieren zu reduzieren und so optisch tiefer in das Gewebe einzudringen.

Weshalb arbeitest du an verschiedenen Mikroskopen?

Weber: Es ist sehr wichtig, nicht nur die Details, sondern auch größere Zusammenhänge unter die Lupe zu nehmen. Das Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop – oder Lightsheet, wie wir es nennen – ist zum Beispiel geeignet,

um ganze Organe oder einen kompletten Knochen abzubilden. Es macht viele einzelne Aufnahmen der jeweiligen Ebenen, die ich dann zu einem 3D-Modell zusammenfüge. So erhalte ich eine Gesamtübersicht und kann sehen, wie sich die Zellen beispielsweise zueinander abgrenzen. Mit dem Konfokalmikroskop schaue ich mir danach spezifische Details an. Dafür muss ich den Knochen in dünne Scheiben schneiden. Deswegen funktioniert diese Analyse ohne das Clearing. Der Vorgang ist übrigens reversibel, ich kann das Clearing also rückgängig machen und mir dieselbe Probe unter verschiedenen Mikroskopen anschauen. Das ist sehr wichtig, da ich viel Wert darauf lege, nachhaltig mit den Ressourcen umzugehen.

„Es ist sehr wichtig, nicht nur Details, sondern auch größere Zusammenhänge unter die Lupe zu nehmen.“

Wie wertest du die Bilder anschließend aus?

Weber: Ich nutze verschiedene Programme für die Auswertung. Das Hauptprogramm ist IMARIS, eine Software zur Bildanalyse. Damit ich die Zellen unterscheiden kann, färbe ich zelltypische Proteine mit fluoreszierenden Antikörpern als Marker an. Bei Oberflächenmarkern sehe ich zum Beispiel die Zellumrandung, bei intrazellulären Markern liegt der Fokus auf den inneren Strukturen. Je nach Marker wird das Signal in einem unterschiedlichen Wellenlängenbereich erkannt und erscheint auf dem Computer in einer anderen Farbe. So versuche ich, Unterschiede in der räumlich-zeitlichen Verteilung der Zellen zu finden. Im Idealfall kann ich sehen, wie die Strukturen aussehen und ob die Zellen miteinander kommunizieren. ▶

Was fasziniert dich am Imaging?

Weber: Imaging begeistert mich sehr, weil es sprichwörtlich so greifbar ist. Ein Bild zeigt mir auf einen Blick alle wichtigen Informationen. Die räumliche Verteilung der Zellen oder ihre Proteinprofile lassen sich beispielsweise in einem Funktionsgraphen nur schwer darstellen. Außerdem finde ich Knochen unglaublich spannend, weil sie komplex sind. Anfangs dachte ich immer, das Immunsystem besteht nur aus B-Zellen und T-Zellen. Also den Zellen, die eine Immunantwort erzeugen, wenn man zum Beispiel einen Infekt hat. Aber auch die Osteoklasten und andere knochenassoziierte Zellen gehören zum Immunsystem. Genau wie die anderen Immunzellen entstehen sie im Knochenmark und reagieren auf Entzündungen und Störungen.

Wie verbringst du deine Zeit außerhalb des Instituts?

Weber: Ich treffe Freunde und mache viel Sport. Am liebsten gehe ich Bouldern – wenn es das Wetter zulässt, bin ich auch gerne draußen am Felsen. Beim Klettern muss ich meine Ängste überwinden und dazu bereit sein, Grenzen auszutesten. Eigentlich genau wie in der Forschung. Auch beim Imaging im Labor muss ich Herausforderungen meistern und bereit sein, Neues zu wagen.

(Das Interview führte CMP.) ■

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

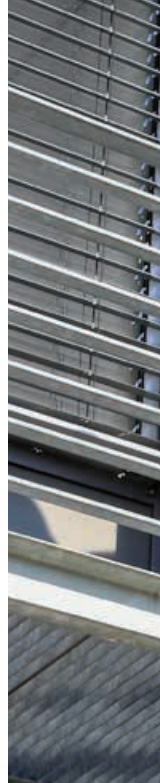
Neue Partnerschaft mit der Università Cattolica del Sacro Cuore

Am ISAS war im August 2021 erstmals eine Pharmazie-Studentin aus Italien zu Gast: Anna Percio von der Katholischen Universität vom Heiligen Herzen (Università Cattolica del Sacro Cuore) in Rom.

Zwei Monate ihrer vorlesungsfreien Zeit verbrachte die 22-Jährige in der Arbeitsgruppe ERC-Sulfating, um die Forschungsarbeit am ISAS kennenzulernen. „Wir sind sehr froh über diese Partnerschaft und darüber, unseren Studierenden diesen Austausch bieten zu können“, sagte Prof. Andrea Urbani, Direktor der Abteilung für biotechnologische Grundlagenwissenschaften, Intensiv- und perioperative Kliniken, der Percio in Dortmund besuchte und sich vor Ort ein Bild vom Austausch machte.

Neue Einblicke in die Biochemie am ISAS

Percio begann im Oktober 2020 das vierte und somit vorletzte Lehrjahr ihres Studiums. Über 250 Kilometer von ihrer Heimatstadt Avellino entfernt, tritt sie in der italienischen Hauptstadt in die Fußstapfen ihrer Mutter und Großmutter, die beide Apothekerinnen sind. Da Percio sich neben den gesundheitsökonomischen Aspekten der Pharmazie auch für die analytischen Metho-





“ *Wir sind sehr froh über diese Partnerschaft & darüber, unseren Studierenden diesen Austausch bieten zu können.* ”

Im Sommer 2021 begrüßte Prof. Dr. Albert Sickmann (links) am ISAS Campus Anna Percio und Prof. Dr. Andrea Urbani von der Università Cattolica del Sacro Cuore am ISAS.

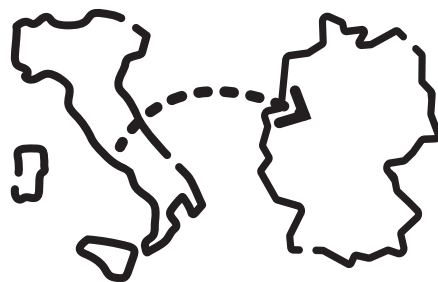
den aus der Biochemie interessiert, entschied sie sich für den Austausch am ISAS. „Am Anfang musste ich in Dortmund viel dazulernen, denn die Arbeitsabläufe in einem biochemischen Labor unterscheiden sich sehr von denen in den Laboren an der Universität“, berichtete die Studentin. In der Arbeitsgruppe ERC-Sulfaging kümmerte sie sich um Kulturen aus Bindegewebszellen (Fibroblasten) und neuronalen Zellen von Mäusen. Anhand dieser testete die Italienerin, inwieweit Schwefelwasserstoff die zelluläre Reaktion auf die Insulin-Signalgebung steuert und somit den Alterungsprozess von Zellen beeinflusst.

Pandemiebedingt ein späterer Start als geplant

Aufgrund des Infektionsgeschehens konnte Percio Rom erst einen Monat später als ursprünglich geplant verlassen. Um im Oktober den Start des neuen Semesters in Italien nicht zu verpassen, blieb sie statt der vorgesehenen drei Monate nur zwei am ISAS. Die Studentin war froh, dass sie überhaupt noch nach Deutschland

kommen konnte: „Bisher gab es für die Pharmazie-Studierenden wenige Möglichkeiten, ins Ausland zu gehen. Ich sehe das nicht nur als Chance, andere Kulturen kennenzulernen, sondern auch, um zu schauen, wie ich nach meinem Abschluss arbeiten möchte.“ Außer dem Interesse an der Forschung teilte Percio mit ihren Kolleg:innen in Dortmund die Liebe zum Fußball: Allerdings unterstützte sie zurück in der Heimat nicht den BVB, sondern ihren Lieblingsverein Juventus Turin.

(CMP) ■



„Sie haben mir das Gefühl gegeben, hier eine neue Familie zu haben“

Mitten in der Pandemie beschloss Susmita Ghosh, zum ersten Mal in ihrem Leben ihr Heimatland zu verlassen. Für ihre Dissertation zog es die 25-Jährige im Oktober 2021 von Kolkata nach Dortmund, ans ISAS. Inzwischen engagiert sich die Biologin neben ihrem Job in der Arbeitsgruppe Bio-Fluorescence und ihrer Promotion für die Doktorand:innen am Institut. Wie sie sich eingelebt hat und was sie anderen Nachwuchsforscher:innen aus dem Ausland rät, berichtet Ghosh im Interview.

Wie bist du auf das ISAS aufmerksam geworden?

Ghosh: Mich hat die Immunologie schon immer fasziniert, aber ich hatte in der Vergangenheit keine Gelegenheit, in diesem Forschungsfeld zu arbeiten. Deswegen habe ich beschlossen, mich bei meiner Promotion einem Thema aus der Immunologie zu widmen. Als ich auf der Suche nach einer PhD-Stelle in der Immunologie war, bin ich online auf die Stellenausschreibung am ISAS gestoßen. Ich fand die Forschung von Prof. Dr. Matthias Gunzer und den wissenschaftlichen Output am ISAS spannend.

Warum hast du dich dafür entschieden, Indien zu verlassen und am ISAS zu promovieren?

Ghosh: Es war in der Tat eine schwere Entscheidung für mich, meine Eltern und Freunde zu verlassen. Aber ich glaube immer daran, dass man ein großes Opfer bringen muss, um etwas Großartiges zu erreichen. Jetzt bin ich also in Dortmund, um mein Ziel zu erreichen. Hier kann ich mein Promotionsstudium absolvieren und gleichzeitig mein Wissen und meine Erfahrung in



Am ultrasensitiven Massenspektrometer analysiert Susmita Ghosh ihre Proben für ihre Dissertation zum Thema »Unraveling the molecular makeup of neutrophils invading tumors and inflammatory tissues«. Außerhalb des Labors schreibt die Biologin Kurzgeschichten in ihrer Muttersprache Bengali.

der Immunologie vertiefen. All das hilft mir, meinem Ziel, eine unabhängige Forscherin zu werden, einen Schritt näher zu kommen. Ich kann mir selbst nicht genug dafür danken, dass ich die richtige Entscheidung getroffen habe.

Wie war dein Bewerbungsgespräch?

Ghosh: Ich glaube, Vorstellungsgespräche machen jede:n Bewerber:in nervös. Ich war zusätzlich aufgeregt, weil ich mich gerade von COVID-19 erholt hatte. Das Vorstellungsgespräch fand 15 Tage nach einer schweren Infektion statt, bei der ich Atemprobleme hatte und ein Inhalationsgerät benutzen musste und mit anderen Komplikationen zu kämpfen hatte. Aber in dem Moment, als ich Matthias Gunzer und eine seiner Doktorandinnen kennenlernte, fühlte ich mich gleich viel wohler. Mein erstes Gespräch mit den beiden war eher eine wissenschaftliche Diskussion als ein Interview. Bei meinem zweiten Gespräch hatte ich dann die Gelegenheit, mit Prof. Dr. Albert Sickmann zu sprechen. Da wurde mir klar, dass ich am ISAS eine Menge aus verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen lernen werde.

Du hast während der Pandemie ein neues Kapitel in deinem Leben begonnen. Was war

das, rückblickend betrachtet, für ein Gefühl?

Ghosh: Für mich war es ein Wechselbad der Gefühle. Bevor ich hierhin kam, haben einige andere renommierte Forschungsinstitute meine Bewerbung wegen der Pandemie abgelehnt. Inmitten all dieser negativen Dinge um mich herum hat mich die positive Antwort vom ISAS wirklich glücklich gemacht. Die Zusage hat mein Selbstvertrauen gestärkt, wofür ich sehr dankbar bin. Gleichzeitig war es keineswegs einfach für mich, meine Familie in diesen schwierigen Zeiten zu verlassen.

Wie lange hast du gebraucht, um dich einzuleben?

Ghosh: Die ersten zwei Monate waren sehr schwierig. Ich habe etwas Zeit gebraucht, um mich einzugewöhnen. Im zweiten Monat hier in Deutschland ging es mir schlecht, bei mir wurden Rückenbeschwerden diagnostiziert. Aber auch diese Situation habe ich gemeistert – mithilfe meiner Kolleg:innen. Ich bin sehr dankbar, dass Fiorella, Ewelina, Amol und Laxmikanth mir sehr geholfen haben, wann immer ich ihre Unterstützung gebraucht habe. Sie haben mir das Gefühl gegeben, hier eine neue Familie zu haben.

Die Doktorand:innen am Institut haben dich zu einer ihrer beiden Sprecherinnen gewählt. Was wollen du und deine Co-Sprecherin Flora Weber erreichen?

Ghosh: Mit der Wahl geht für uns eine große Verantwortung einher. Das erste, was wir beide als wichtig empfunden haben, ist, dass wir die Kommunikation zwischen den Doktorand:innen an den Standorten City und Campus fördern möchten. In letzter Zeit gab es wenig persönlichen Kontakt, was natürlich vor allem an der Pandemie liegt. Wir möchten unsere Doktorand:innen über verschiedene Seminare, die ISAS Summer School, Workshops und Exkursionen untereinander noch mehr vernetzen. Wir sind gerade dabei, neue Ideen für unsere Summer School auf den Weg zu bringen. Dank unserer ehemaligen Doktoranden-Vertreter:innen und ihrer Arbeit ist es für uns einfacher, als wir erwartet haben.

Wie viel wusstest du über das strukturierte Doktorand:innen-Programm, bevor du ans ISAS gekommen bist?

Ghosh: Ich habe mich vorab mit dem Graduiertenprogramm vertraut gemacht, bevor ich die Entscheidung getroffen habe, überhaupt hierher zu kommen. An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner ehemaligen Kollegin Julia Lill (► S. 66), die jetzt in Boston ist, bedanken. Durch sie habe ich viel über die Arbeitskultur am Institut sowie das Doktorand:innen-Programm erfahren und weitere notwendige Informationen bekommen.

War es einfach, eine Wohnung in Dortmund zu finden? Hastest du Hilfe?

Ghosh: Nein, es war definitiv nicht einfach, von Indien aus eine Wohnung zu finden. Zunächst hatte ich für den ersten Monat über Airbnb eine Wohnung. Meine Kolleg:innen am ISAS waren mir bei meiner Ankunft eine große Hilfe. Über eine von ihnen habe ich dann die Wohnung gefunden, in der ich jetzt wohne.

Hast du Tipps für andere Doktorand:innen aus dem Ausland?

Ghosh: Ich habe das Gefühl, dass die meisten Promotionsstudierenden, die ich kenne, Zweifel haben, ob sie sich an ein neues Land und eine neue Kultur gewöhnen werden. Auch mir ging es so, als ich in Indien war. Mir ist jedoch klar geworden, dass man, wenn man sich für seine Arbeit begeistert, einfach seinem Traum folgen und sich bewerben sollte. Der Rest wird sich mit der Zeit von selbst regeln, und man gewöhnt sich an die neue Umgebung.

Gibt es etwas, das du am ISAS schätzt?

Ghosh: Ich genieße das freundliche Arbeitsumfeld und die Work-Life-Balance. Außerdem liebe ich die Gespräche mit den anderen Wissenschaftler:innen über mein eigenes oder ihr Forschungsprojekt. Ganz ehrlich? Wer würde sich nicht freuen, so freundliche Kolleg:innen und einen Vorgesetzten zu haben, der einen ermutigt, neuen Ideen nachzugehen?

(Das Interview führte SR.) ■

Zwei ISAS-Postdocs beim Leibniz-Mentoring angenommen



Dr. Elen Tolstik (Foto oben) und Dr. Fiorella Solari nehmen am Leibniz-Mentoring teil, um ihren Weg weiter erfolgreich in der Wissenschaft zu beschreiten.

Nach der Promotion weiter im Wissenschaftsbetrieb zu arbeiten, entweder an einer Hochschule oder außeruniversitären Forschungseinrichtung – mit ihrer Teilnahme am Programm Leibniz-Mentoring möchten Dr. Fiorella Solari und Dr. Elen Tolstik dafür sorgen, dass ihr Wunsch in naher Zukunft Wirklichkeit wird.

Die beiden Forscherinnen aus den Arbeitsgruppen Proteomics (Solari) und Kardiovaskuläre Pharmakologie (Tolstik) hatten sich 2021 für das 16-monatige Programm beworben. Auswahlkriterien der Leibniz-Gemeinschaft sind exzellente Forschungsleistungen und das erkennbar verfolgte Ziel, eine Führungsposition in Wissenschaft und Forschung zu erreichen. Seit ihrer Aufnahme arbeiten die beiden ISAS-Postdocs mithilfe erfahrener Mentor:innen an ihrem Weg in eine Professur oder Führungsposition. Sie nehmen zudem an Seminaren teil, um ihre Führungskompetenzen auszubauen und ihre Karrieren insgesamt bestmöglich weiterzuentwickeln. Zu ihrer Teilnahme am Mentoring-Programm gehört auch der Ausbau fachspezifischer Netzwerke.

„Egal, wie groß die Unterstützung im eigenen Institut ist, ein Blick von außen ist immer hilfreich. Deswegen bin ich umso dankbarer, dass ich meine beruflichen Ziele zusätzlich mithilfe von außenstehenden Expert:innen wie Prof. Dr. Felix Meißner von der Universität Bonn vorantreiben kann“, sagt Solari. Die 35-jährige Biologin ist seit 2013 am ISAS und forscht auf dem Gebiet der Proteomics mit besonderem Schwerpunkt auf der Biologie von Thrombozyten (Blutplättchen). Auch für Physikerin Tolstik ist das Mentoring-Programm eine Bereicherung. Die 37-Jährige forscht seit 2018 am ISAS nach Biomarkern, mit denen sich Herz-Kreislauf-Erkrankungen früher erkennen und künftig besser therapieren lassen können. Ihr bisheriges Fazit zum Mentoring-Programm: „Eine Laufbahn in der freien Wirtschaft kam für mich nie infrage. Ich setze alles daran, mich so zu qualifizieren, dass ich baldmöglichst eine reale Chance habe, den nächsten Karriereschritt in der Wissenschaft zu gehen. Dabei hilft mir die Unterstützung meiner Mentorin, Prof. Dr. Raluca Niesner von der Freien Universität Berlin, sehr.“

(SR) ■

Mit dem Looping-Plasma zur ausgezeichneten Promotion

Schon als Schüler fiel es Dr. Sebastian Brandt schwer, sich für nur eine Naturwissenschaft zu entscheiden. Nach dem Physikstudium an der TU Dortmund kam er deshalb für seine Masterarbeit zum ISAS. Darauf folgte seine Promotion, die er im März 2021 mit der Auszeichnung *summa cum laude* abschloss. Als Teil der Arbeitsgruppe Miniaturisierung am ISAS baut der 32-Jährige mit seiner Forschung eine Brücke zwischen Physik, Chemie und Bioanalytik.

Der Physiker optimiert und miniaturisiert plasmabasierte Ionisierungsquellen. Sie werden in der analytischen Chemie vor allem dazu gebraucht, um Proben beispielsweise für die Analyse mit dem Massenspektrometer aufzubereiten. Als Brandt vor einigen Jahren das erste Mal mit den gängigen Ionisierungsmethoden und zur Ionisierung genutzten dielektrisch behinderten Entladungen in Berührung kam, dachte er sofort: „Das muss noch besser klappen!“ Während seiner Promotion am ISAS hat er an einer neuen, leistungsfähigen Ionisierungsquelle geforscht. Entstanden ist das flexible Mikroröhrenplasma (Flexible Microtube Plasma, F μ TP), das erstmals in Kombination mit einem Nano-Elektrospray die Probenezufuhr und Ionisierung in einem Aufbau vereint. Das F μ TP, in der Arbeitsgruppe auch Looping-Plasma genannt, ist stark miniaturisiert, jedoch robust und vielseitig einsetzbar. Außerdem ist es mit verschiedenen Entladungsgasen wie Argon, Stickstoff oder Helium kompatibel. Komplexe Proben mit zahlreichen Analyten, darunter beispielsweise Cholesterin, lassen sich mit dem F μ TP sicher und effizient analysieren.

Das Thema von Brandts Dissertation ist nicht nur die Entwicklung des F μ TP, sondern auch der besondere Herstellungsprozess. Sein Doktorvater, PD Dr. Joachim Franzke, nennt Brandt einen 180-prozentigen Typ: „Sein Engagement zeigt sich in der Qualität und im Umfang



Dr. Sebastian Brandt wurde für seine Dissertation zum flexiblen Mikroröhrenplasma mit *summa cum laude* ausgezeichnet.

seiner Arbeit, die weit über die rein physikalische Charakterisierung des F μ TP hinausgeht.“

Wie geht es weiter?

Nach seiner Promotion gibt es für Brandt am ISAS weiterhin viel zu tun: Er arbeitet derzeit an der Integration des F μ TP auf einen Mikrochip, um die Technologie weiterzuentwickeln. Wenn er nicht gerade am Institut forscht, begeistert sich Brandt in seiner Freizeit für den 3D-Druck. Sein Wissen in diesem Bereich konnte er auch schon am ISAS einbringen und einen Erfolg verzeichnen: Brandt und seinen Kolleg:innen ist es gelungen, mittels 3D-Druck ein vollständiges Ionenmobilitätsspektrometer (► S. 27) herzustellen.

(CMP) ■

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

Was ist deine Aufgabe als Doktorandin, Kaja?

Kaja Reiffert (24) ist Doktorandin in der Arbeitsgruppe Bioimaging. In ihrer Dissertation erforscht sie die Effekte ultrakleiner Silbernanopartikel im menschlichen Körper. Um mehr über ihre Arbeit im Labor zu erfahren, hat die Redaktion sie gebeten, die folgenden Sätze zu vervollständigen.



Bei Kaja Reifferts Forschung spielen Bakterien wie *Escherichia coli* eine wichtige Rolle. Die Nachwuchswissenschaftlerin beobachtet unter anderem die Entwicklung der von ihr kultivierten und behandelten Bakterienstämme.

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

Am ISAS arbeite ich daran, ...

den Einfluss von ultrakleinen metallischen Nanopartikeln (1-2 nm klein) auf eukaryotische sowie prokaryotische Zellen zu untersuchen. Zu den Eukaryoten gehören beispielsweise Pilze, Tiere oder Pflanzen. Bakterien hingegen sind Prokaryoten.

Diese Forschungsfrage ist wichtig, weil ...

Nanopartikel möglicherweise in der Klinik zur Prävention von bakteriellen Infektionen in Zusammenhang mit Implantaten dienen können.

Meine Theorie ist, ...

dass ultrakleine Silbernanopartikel eine verstärkte antimikrobielle, aber eventuell auch zytotoxische Aktivität aufweisen. Es könnte also sein, dass sie Bakterien abtöten, dabei jedoch möglicherweise gleichzeitig unsere Zellen beschädigen. Ich möchte herausfinden, ob man diese »giftige« Aktivität durch die Kombination von verschiedenen Metallen modulieren und somit auf eukaryotische und prokaryotische Zellen abstimmen kann.

Das Equipment, das ich im Labor am meisten benutze, ist ...

das Konfokalmikroskop zur Analyse der fluoreszenzmarkierten Nanopartikel.

Zu meinen Experimenten gehören ...

sogenannte Vitalitätsassays, die Kultivierung von eukaryotischen und prokaryotischen Zellen sowie Analysen an Mikroskopen und am Durchflusszytometer. Ich plane stets neue Experimente.

Mein Highlight jeden Tag ist, ...

auf einen produktiven und abwechslungsreichen Tag zurückblicken zu können.

(Den Besuch im Labor begleitete NG.)

Proteogenomics-Methode ermöglicht Analysen für die Krebsmedizin & Meeresforschung

Von der Molekularbiologie zur Proteogenomics – einem analytischen Ansatz, der Informationen zu Genomics, Proteomics und Transkriptomics kombiniert: Bei seiner Doktorarbeit hat Dr. Bernhard Blank-Landeshammer am ISAS ein vielseitig anwendbares Peptidsequenzierungsverfahren entwickelt. Seine Proteogenomics-Methode ermöglicht es, Peptide in Gewebeproben mittels Massenspektrometrie zu identifizieren.

Der 31-jährige Molekularbiologe konnte das Analyseverfahren bei der Initiative »Cancer Moonshot« einbringen, um Punktmutationen in Gewebeproben von Dickdarmkrebspatienten zu finden und zu messen. Die 2016 von US-Präsident Joe Biden ins Leben gerufenen Initiative hat das Ziel, die Krebsforschung zu beschleunigen. Das ISAS arbeitet hierfür gemeinsam mit Forschungseinrichtungen aus Nordamerika an Proteogenomics-Methoden, um die Ursachen von Krebserkrankungen besser zu erforschen und neue personalisierte Therapien zu entwickeln.

Verfahren erlaubt Analysen für die Krebs- & Klimaforschung

Blank-Landeshammers Methode eignet sich nicht nur für die Krebsforschung, sondern auch für die Klimaforschung. In Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Zentrum für Marine Tropenforschung (ZMT) in Bremen hat er sein Verfahren eingesetzt, um *Foraminiferen*, einzellige Meeresbewohner, zu untersuchen. Die Organismen bieten Geowissenschaftler:innen zahlreiche Informationen, etwa zur Wassertemperatur, zum Salzgehalt oder pH-Wert. „Mithilfe der Proteogenomics-Analyse lässt sich beispielsweise die zelluläre Stressantwort der *Foraminiferen* auf die erhöhten Ozeantemperaturen als Folge des Klimawandels messen“, erklärt Blank-Landeshammer.



Dr. Bernhard Blank-Landeshammer hat in der Arbeitsgruppe Proteomics promoviert und eine Proteogenomics-Methode entwickelt, mit der man Peptide in Gewebeproben mittels Massenspektrometrie identifizieren kann.

Wie ging's nach der Promotion am ISAS weiter?

Im Zuge seiner Promotion arbeitete Blank-Landeshammer von April 2015 bis Dezember 2019 in der Arbeitsgruppe Proteomics (Abteilung Bioanalytik). Nach seiner Zeit am ISAS ging Blank-Landeshammer 2021 in seine Heimat Österreich zurück. Dort forscht er am Center of Excellence für Lebensmitteltechnologie und Ernährung an der Fachhochschule Wels.

(BW) ■

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

Auf der Spur von betrügerischen Immunzellen

Unser Immunsystem soll uns vor Krankheiten schützen. Doch wieso können ausgerechnet die eigenen Abwehrzellen manche Erkrankungen wie Krebs sogar verschlimmern? Diese Frage beschäftigt die Biologin Dr. Julia Lill. Im Januar 2020 begann sie, am ISAS in der Arbeitsgruppe Bio-Fluorescence an spezialisierten Immunzellen der angeborenen Immunantwort, den Neutrophilen Granulozyten (Neutrophile), zu forschen. Die Essenerin will verstehen, welche Rolle diese Zellen im Mikromilieu eines Tumors spielen und wieso sie dessen Wachstum mitunter begünstigen können.

Als Reaktion auf ein Tumorleiden bilden die Blutstammzellen im Knochenmark vermehrt Neutrophile, die dann in den Tumor gelangen. Anstatt diesen zu bekämpfen, entwickeln die Immunzellen jedoch oft tumorfördernde Eigenschaften. So können sie beispielsweise Stoffe produzieren, die die entarteten Zellen dabei unterstützen, andere Immunzellen, wie die T-Zellen des angeworbenen Immunsystems, »einschlafen« zu lassen. Die Folge: Der Tumor kann nahezu ungehindert wachsen. Um diesen Mechanismus mitsamt den Ursachen zu verstehen, hat Lill am ISAS aus Neutrophilen aus dem Knochenmark, Blut oder Tumor von Mäusen einen Datensatz aus 3.500 beteiligten Proteinen erstellt, um daraus die entscheidenden Moleküle zu identifizieren. „Wenn ich die Proteom-Daten unter die Lupe nehme, erzählen sie mir eine Geschichte. Ich kann sehen, welche Proteine der Neutrophilen im Tumor verglichen mit normalem Gewebe anders reguliert




Dr. Julia Lill forschte am ISAS an der Immunantwort durch Neutrophile Granulozyten.

sind“, berichtet die 28-Jährige. Auf Basis ihrer Daten können Forscher:innen herausfinden, welche Proteine sie genauer untersuchen sollten, um zukünftig passende Angriffspunkte für Medikamente (Targets) zu entwickeln. Eine gezielte Arzneimitteltherapie könnte so die tumorfördernden Eigenschaften der Neutrophile blockieren.

Neutrophile sind vielseitig relevant

Bereits für ihre Dissertation, die sie im Frühjahr 2021 mit der Auszeichnung *summa cum laude* abschloss, hat Lill die Immunantwort des Körpers durch Neutrophile untersucht. Im Fokus ihrer Arbeit am Universitätsklinikum Essen standen sogenannte enterohämorrhagische *Escherichia coli*, besser bekannt als EHEC-Erreger. Sie



” **Wenn ich die Proteom-Daten unter die Lupe nehme, erzählen sie mir eine Geschichte.**

produzieren ein zellschädliches Protein (Shigatoxin), das schwere Entzündungsreaktionen im Körper verursachen kann. Ähnlich wie bei einem Tumor können die Neutrophilen »überreagieren« und dem Körper dadurch mehr schaden, als ihn zu schützen.

Vom ISAS nach Harvard

Seit Juli 2021 forscht Lill an der Harvard University. „Julia hat sich am ISAS in kürzester Zeit in die für sie völlig neue Technik der Proteom-Analyse eingearbeitet. Die ersten Daten sind hoch spannend. Trotz gerade mal eineinhalb Jahren Aufenthalt hat sie sich bereits ein großes Netzwerk am ISAS aufgebaut. Sie wird uns fehlen, aber auf ihren Grundlagen können wir jetzt mit neuen Kräften weiterarbeiten“, sagt Prof. Dr. Matthias Gunzer, Leiter der Abteilung Biospektroskopie und der Arbeitsgruppe Bio-Fluorescence am ISAS. In den USA will Lill ihr Wissen aus ihrer Doktorarbeit und der Forschung am ISAS verbinden, um die Immunantwort im Tumormikromilieu mittels der Mikroskopie am lebenden Tier (Intravitalmikroskopie) besser zu verstehen.

(CMP) ■

Arbeitsgruppe Bio-Fluorescence
Prof. Dr. Matthias Gunzer
T: +49 (0)231 1392-1403
E: matthias.gunzer@isas.de



ANGEBORENE & ERWORBENE IMMUNANTWORT

Das Immunsystem ist das Abwehrsystem des Körpers. Es besteht aus zwei Teilen, die verschiedene Aufgaben haben: Die angeborene (unspezifische) Immunabwehr, zu der auch die Neutrophile gehören, reagiert schnell auf Fremdstoffe im Körper. Die beteiligten Immunzellen unterscheiden jedoch kaum zwischen einzelnen Erregern und sind oft nicht ausreichend wirksam. Die Zellen der erworbenen (adaptiven/spezifischen) Immunantwort, wie die T-Zellen, brauchen zwar deutlich länger, können aber gezielt gegen bestimmte Erreger vorgehen.



Dr. Alexander Knodel beim Umbau der Vorgängerversion des Laser-Desorptionaufbaus.

Alles andere als durchschnittlich: Alexander Knodel promoviert mit nur 27 Jahren

Nur zweieinhalb Jahre hat Dr. Alexander Knodel für seine Promotion in der Physik gebraucht. Somit war er dem Bundesbericht Wissenschaftlicher Nachwuchs 2021 zufolge nicht nur etwa zwei Jahre schneller als in den Naturwissenschaften üblich, sondern dabei auch außergewöhnlich jung. Mit seinen 27 Jahren liegt der Dortmunder ganze drei Jahre unter dem Durchschnittsalter bei Promotionen. Am ISAS ist der rasante Wissenschaftler Teil der Arbeitsgruppe Miniaturisierung und forscht an einer optimierten Probenzufuhr für die Massenspektrometrie. Denn bereits vor seiner Dissertation war Knodel klar: Er ist kein typischer Medizinerphysiker.

Da ihn außer der klassischen Physik die medizinischen Module und Anwendungsmöglichkeiten interessierten, entschied sich Knodel 2013 dazu, Medizinphysik an der TU Dortmund zu studieren. „In der Klinik später Menschen helfen zu können, hat mich anfangs stark

motiviert“, berichtet der Wissenschaftler. Medizinphysiker:innen arbeiten häufig eng mit Ärzt:innen zusammen, um beispielweise Bestrahlungspläne zu erstellen. Im Laufe des Studiums und nach einem Forschungsaufenthalt in den USA entdeckte er jedoch, dass sein Interesse besonders der Plasmaphysik und nicht nur der klinischen Medizinphysik gilt.

” ***Seine Methode könnte sich für zahlreiche biomedizinische Anwendungen eignen, beispielsweise um Karzinogene in Leberproben zu finden.***

Eine unkomplizierte Probenanalyse für den Laboralltag

Für seine Dissertation beschäftigte sich Knodel deswegen mit der Kopplung von Laser-Desorption mit der Plasma-Ionisierung, um analytische und biomedizinische Proben untersuchen zu können. Dabei handelt es sich beispielweise um in Chloroform gelöstes und anschließend getrocknetes Cholesterin. Bei der Laser-Desorption wird diese Probe auf einem speziell gefertigten Substrat mit einem Diodenlaser bestrahlt. Dadurch verflüchtigen sich die Moleküle in die Gasphase. Das entstandene neutrale Desorbat wird anschließend mit einem flexiblen Mikroröhrenplasma (Flexible Microtube Plasma, F_uTP) ionisiert, um es mit dem Massen-

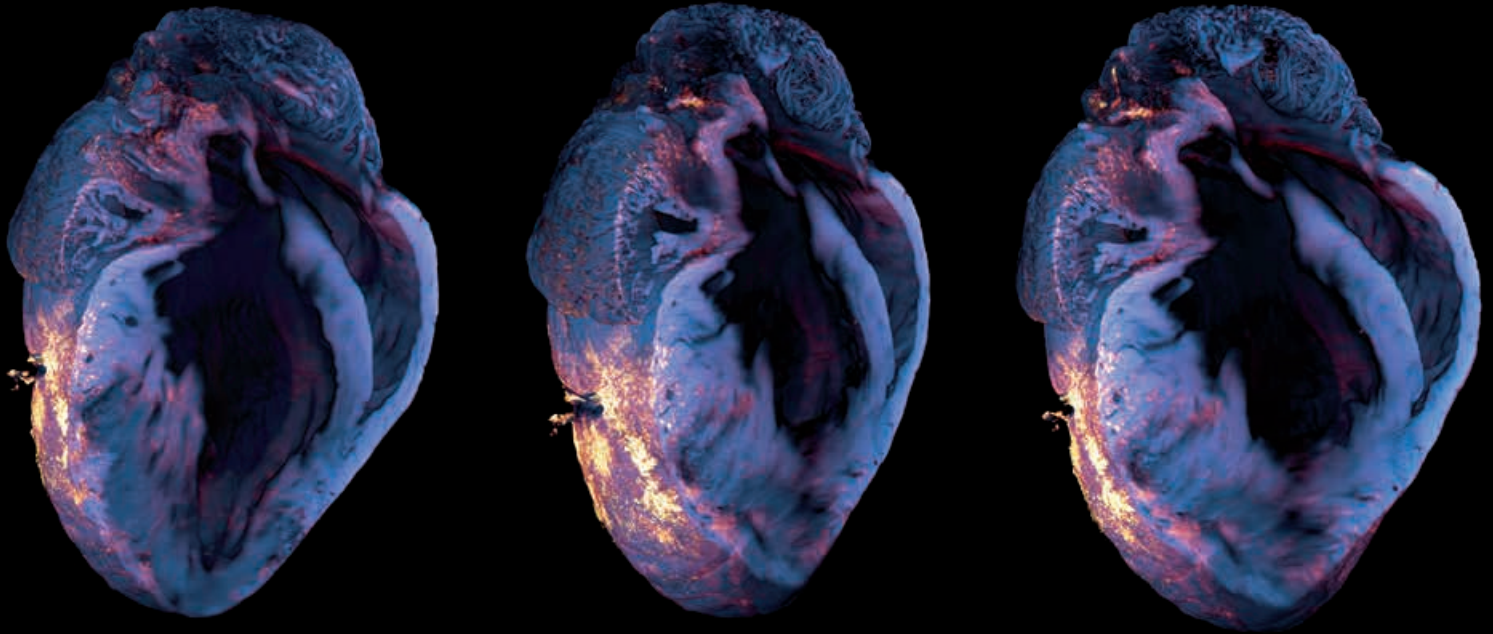
spektrometer analysieren zu können. Ergänzend zu seiner gekoppelten Methode hat Knodel ein Verfahren zur Bildgebung entwickelt. Er nutzt eine eigens entworfene Kupfer-Glas-Struktur mit reinen Kupferspots, auf die Forscher:innen ihre biologischen Proben direkt auftragen und untersuchen können. Das ist nicht nur einfach und schnell, sondern erlaubt es auch, die Proben im Laboralltag unter Umgebungsbedingungen und ohne chemische Matrix, also nur die reinen Analyten, zu analysieren.

In vielerlei Hinsicht eine besondere Promotion

Nach seinem Master zweifelte Knodel zunächst daran, überhaupt zu promovieren. Als Arbeitsgruppenleiter und später auch Doktorvater PD Dr. Joachim Franzke ihn ans ISAS einlud und ihm einen Themenvorschlag unterbreitete, fiel ihm die Entscheidung leicht. „Trotz der kurzen Zeit konnte Alexander beeindruckende Ergebnisse liefern. Seine Methode könnte sich für zahlreiche biomedizinische Anwendungen eignen, beispielsweise um Karzinogene in Leberproben zu finden“, erläutert Franzke. Das junge Alter des technikbegeisterten Forschers und die Dauer sind übrigens nicht das einzige Besondere an dieser Promotion: Von bisher acht Doktorarbeiten im Studiengang, den die TU Dortmund erst seit 2011 anbietet, ist Knodel der erste männliche Promovend.

(CMP) ■

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



3D-Rekonstruktion eines per Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie untersuchten murinen Herzens nach Herzinfarkt. Rot-gelb leuchten Immunzellen auf (hier Makrophagen), die als Entzündungsantwort auf den Herzinfarkt in das Gewebe eingewandert sind und vor Ort die Gewebeheilung regulieren.

BIO-IMAGING

Moderne bildgebende Verfahren gelten längst als eine Schlüsseltechnologie für eine erstklassige medizinische Forschung. Am ISAS konzentriert sich das Forschungsprogramm »Bio-Imaging« auf die Bildgebung der zeitlichen und räumlichen Moleküldynamik in der einzelnen Zelle bis hin zu Organen.

So verfolgen die Wissenschaftler:innen beispielsweise mithilfe der Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie (Light Sheet Fluorescence Microscopy, LSFM), Raman-Mikroskopie und Coherent-Anti-Stokes-Raman-Scattering-Mikroskopie (CARS-Mikroskopie) die Validierung von Biomarkern, um die Früherkennung verschiedener Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen zu beschleunigen. Damit die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung später in die Klinik translatierbar sind – sich vom Labor in die Patient:innenversorgung übertragen lassen –, besteht unter anderem

eine enge Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle Immunologie und Bildgebung am Universitätsklinikum Essen. Ferner arbeiten die ISAS-Forscher:innen tier- und humanexperimentell, nehmen Messungen an intakten Organen vor und integrieren Künstliche Intelligenz bei ihren Bildanalysen.

Kombination mit komplementären analytischen Technologien

Um in Zukunft die Arbeiten im Forschungsprogramm »Bio-Imaging« stärker voranzutreiben, hat das ISAS 2020 die Arbeitsgruppe Bioimaging etabliert. Im Jahr 2021 lag der Fokus auf dem Aufbau der Arbeitsgruppe. Diese hat das Ziel, molekulare und zelluläre Vorgänge, die sogenannten immuno-vaskulären Interaktionen unter entzündlichen Bedingungen zugrunde liegen, aufzuklären. Dabei untersuchen die Forscher:innen sowohl diese Zellinteraktionen in akuten entzündlichen Prozessen, wie beim Herzinfarkt und einer Thrombo-Inflammation, als auch bei chronischen Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis. Zum Einsatz kommen außer bildgebenden Verfahren wie der LSFM auch die Konfokal-Mikroskopie (Confocal Laser Scanning Microscopy, CLSM) oder Zwei-Photonen-Mikroskopie (Two-Photon Laser-Scanning Microscopy, TPLSM). Sie ermöglichen eine dreidimensionale Analyse biologischer Proben vom zellulären bis subzellulären Bereich. Um jedoch morphologische und funktionelle Veränderungen in entzündlichen Geweben über einen Zeitraum hinweg mit ihren zugrunde liegenden molekularen Mechanismen charakterisieren zu können, kombinieren die Wissenschaftler:innen am ISAS die LSFM, CLSM und TPLSM mit komplementären analytischen Technologien wie der Massenspektrometrie (MS).

Zerstörungsfreie, integrative Messstrategien

Da nicht nur die Menge eines Biomoleküls in einem System, sondern auch dessen genaue räumliche Lage für einen Krankheitsmechanismus ausschlaggebend sein kann, eröffnet die Kombination dieser optischen Verfahren mit allgemeiner und ortsaufgelöster MS künftig völlig neue Diagnosemöglichkeiten. Viele der genannten bildgebenden Methoden erfordern derzeit noch die Zerstörung der Proben, was deren Analyse oftmals auf eine einzelne Technik ▶

reduziert. Dies ist insbesondere bei seltenen Proben, beispielsweise humanen Gewebebiopsien, problematisch, da so umfassende Analysen unmöglich werden. Daher arbeitet das ISAS im Programm »Bio-Imaging« daran, komplementäre bildgebende und analytische Verfahren aufeinander abzustimmen und so miteinander zu kombinieren, dass neue, zerstörungsfreie, integrative Messstrategien entstehen. Die Entwicklung eines solchen skalenübergreifenden Multimethodenkonzepts – in Form der 4D-Analytik – soll die orts- und zeitaufgelöste, quantitative In-vivo-Analyse auf zellulärer bis molekularer Ebene erlauben. Diese technischen Weiterentwicklungen sind für eine umfassende multimodale und multidimensionale Analyse und somit für ein ganzheitliches Verständnis biomedizinisch relevanter Prozesse ausschlaggebend. Perspektivisch sollen diese neuen analytischen Technologien in die klinische Diagnostik integriert werden und somit eine verbesserte Prävention und Frühdiagnostik sowie personalisierte Therapieansätze ermöglichen.

Neue BMBF-Nachwuchsgruppe AMBIOM

Aus nur einer einzelnen Probe entstehen, je nach Mikroskop, durchschnittlich 500 Bilder. Ohne Künstliche Intelligenz (KI) würden sich die Informationen weder profund und schnell auswerten noch effizient verwalten lassen. Die Mikroskopie ist nur eines von vielen Anwendungsfeldern in der medizinischen Bildgebung, bei denen KI die Verarbeitung enormer Datenmengen kontinuierlich revolutioniert. Um heutigen und zukünftigen Datenmengen gerecht zu werden, hat das ISAS im Jahr 2021 die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Nachwuchsgruppe AMBIOM – Analysis of Microscopic BIOMedical Images etabliert. Die neue Gruppe unter der Leitung von Dr. Jianxu Chen verfolgt als Schwerpunkt die Auswertung und Modellierung von Bildgebungsdaten (► S. 34).

(SR) ■

Arbeitsgruppe
Bio-Fluorescence
Prof. Dr. Matthias Gunzer
T: +49 (0)231 1392-1403
E: matthias.gunzer@isas.de

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

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

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Leibniz HealthTech-Lecture: Anika Grüneboom öffnet den Werkzeugkoffer der Fluoreszenzmikroskopie

Man stelle sich vor, das Nerven- oder Herz-Kreislauf-System ließe sich während seiner Arbeit von außen beobachten. Ein transparenter Mensch wäre nicht nur unglaublich spannend, sondern könnte sicherlich auch viele medizinische Fragen zur Genese, Früherkennung oder Therapie von Erkrankungen klären. Denn biologische Strukturen sind unglaublich komplex. Sie bestehen aus verschiedenen Geweben mit unterschiedlichen Eigenschaften.

Transparenz ist das Ziel von Prof. Dr. Anika Grüneboom. „Wir brauchen zerstörungsfreie und sichere Methoden, die es uns erlauben, tief in den Körper hineinzuschauen“, erläuterte die Immunologin und Leiterin der Arbeitsgruppe Bioimaging am ISAS. Um die Herausforderungen und Chancen dieser Methoden ging es am 22. November 2021 in der HealthTech-Lecture »Der Werkzeugkasten der Fluoreszenzmikroskopie – Brückenschlag in die Immunologie« des Forschungsverbunds Leibniz Gesundheitstechnologien.

Kein »one size fits all« in der Mikroskopie

In Grünebooms Werkzeugkasten gibt es viel zu entdecken. Damit sie den diversen optischen Herausforderungen biologischer Strukturen gerecht werden, kombinieren die Forscherin und ihr Team verschiedene Mikroskopie-Techniken. „Es gibt bisher keine Methode, die sämtliche Größenordnungen in biologischen Proben umfasst“, sagte die Biologin. Um beispielsweise eine Infektion und die entsprechende Immunreaktion zu verstehen, ist es notwendig, den Prozess aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten. Eine der Imaging-Techniken, die Grüneboom nutzt, ist die Fluoreszenz-



Prof. Dr. Anika Grüneboom leitet am ISAS seit 2020 die Arbeitsgruppe Bioimaging und hat seitdem an der Universität Duisburg-Essen (UDE) eine Professur für »Experimentelle Biomedizinische Bildgebung« inne.

„ Grundsätzlich kann man mein Clearing auch auf menschliche Gewebeproben übertragen.“

mikroskopie. Zu dieser Form der Lichtmikroskopie zählt unter anderem die Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie. Hier beleuchtet ein Laser jeweils nur eine dünne Schicht der Probe, beispielsweise Gewebe, ohne sie dabei zu zerstören. Aus den vielen einzelnen Bildern entsteht später am Computer ein 3D-Modell der ganzen Probe. Doch ganz so einfach liefert die Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie allein kein »gläsernes« Ergebnis.

Grünebooms patentiertes Clearing ist weltweit im Einsatz

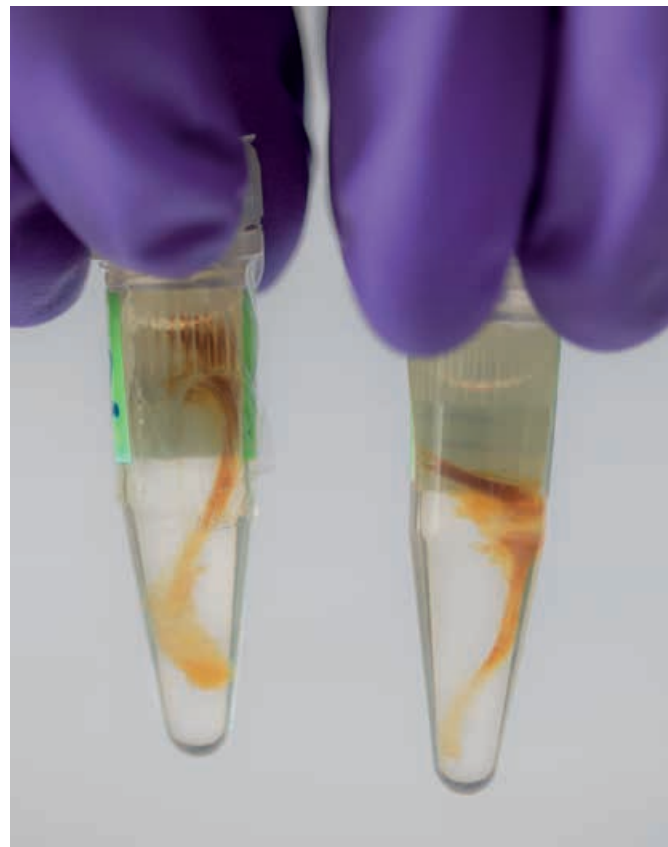
Da etwa Gewebe das Licht absorbieren, reflektieren oder streuen kann, verhindert es ohne chemische Behandlung eine tiefere Einsicht jenseits der Oberfläche. Deswegen arbeitet Grüneboom mit einem von ihr entwickelten Clearing-Verfahren. Mithilfe von Zimtsäureethylester, einem natürlich vorkommenden Aromastoff, macht sie ihre Proben transparent, bevor sie diese mikroskopiert. So gelang es der Biologin 2019, eine bis dato unbekannte anatomische Struktur zu entdecken: Blutgefäße, die den kortikalen Knochen von Mäusen durchziehen und als kleine »Autobahnen« für Immunzellen aus dem Knochenmark dienen. Das Besondere an Grünebooms Technik, die Forscher:innen weltweit nutzen: Das Clearing lässt sich rückgängig machen, sodass keine Proben zerstört werden. Außerdem ist ihr Verfahren für den Laboralltag ungefährlich, da es auf giftige und krebserregende sowie explosionsgefährliche Chemikalien verzichtet.

Transparenter Mensch – keine Science-Fiction?

Die Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie bietet mit den passenden »Werkzeugen« – in dem Fall Grünebooms Clearing – als Analyse-methode enorme Chancen. Um Immunerkrankungen oder Thrombosen besser verstehen und künftig schneller diagnostizierbar machen zu können, forscht die Arbeitsgruppe Bioimaging an Proben von Mäusen. Auf die Frage eines Teilnehmers, wie es mit menschlichen Proben aussähe, antwortete Grüneboom: „Grundsätzlich kann man das Clearing auch auf menschliche Gewebeproben übertragen.“

Künstliche Intelligenz revolutioniert die Auswertung

Nicht nur für die anwendungsorientierte Grundlagenforschung ist Grünebooms Methode relevant. Auch um diagnostische Verfahren



Zimtsäureethylester lässt die Knochen von Mäusen transparent erscheinen, sodass man bereits mit bloßem Auge die innen liegenden Strukturen erkennen kann.

A black rectangular box containing a white play button icon at the top center. Below the icon is a white horizontal line. Underneath the line, the text "HEALTHTECH-LECTURE" is written in white, bold, uppercase letters. Below this, the URL "www.youtube.com/watch?v=7-M6a8JR70g" is displayed in a smaller white font. At the bottom of the box, another white horizontal line is present.

zu optimieren, lässt sich die Fluoreszenzmikroskopie verwenden, beispielsweise um Veränderungen in kleinen Gefäßknäueln (Glomeruli) in der Niere festzustellen. Anstatt wie üblich histologische Schnitte der Niere anzufertigen und per Hand zu vermessen, kann ein Algorithmus aus den Bildern des Fluoreszenzmikroskops jedes einzelne der etwa 15.000 Glomeruli einer Niere erkennen, zählen und analysieren. „Künstliche Intelligenz erlaubt uns eine wesentlich präzisere Statistik, da wir nicht nur einen Ausschnitt, sondern das ganze Organ auswerten können“, sagte Grüneboom. Der Herausforderung, die so entstehenden enorm hohen Datenmengen zu analysieren, stellt sie sich gemeinsam mit der neuen, auf Künstliche Intelligenz spezialisierten ISAS-Nachwuchsgruppe AMBIOM (Analysis of Microscopic BIOMedical Images) unter der Leitung von Dr. Jianxu Chen.

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

(CMP) ■



WIE ENTSTEHT FLUORESZENZ?

Fluoreszenz beschreibt die Eigenschaft von Stoffen, kurzwelliges Licht zu absorbieren und in einer anderen Wellenlänge wieder abzustrahlen. Dabei werden die Elektronen des Moleküls kurzzeitig angeregt, bevor sie auf ihr ursprüngliches Energieniveau zurückfallen. So wird Energie frei, die wir als Licht wahrnehmen. Um bestimmte Strukturen mit einem Fluoreszenzmikroskop erkennen zu können, färben Forscher:innen Proben mit Fluoreszenzfarbstoffen an, die die oben genannten Eigenschaften besitzen. Es gibt auch Stoffe, die von Natur aus fluoreszieren, sie sind autofluoreszent.

Wo das menschliche Gehirn an seine Grenzen kommt

” *Die Zellen in unseren Blutgefäßen sprechen miteinander. Wie sie sich miteinander austauschen, wie weit sie voneinander entfernt sind, all das liefert uns wichtige Erkenntnisse zu entzündlichen Erkrankungen. Dabei kommunizieren die Zellen unseres Immunsystems sowohl miteinander als auch mit den Endothelzellen, die die innerste Schicht der Blutgefäße auskleiden. Diese Kommunikation steuert, wo sich die Immunzellen an die Blutgefäße heften, durch sie hindurchwandern und anschließend in das umliegende Gewebe gelangen, um dort die Entzündung zu bekämpfen. Bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis führt die Gewebeeinfiltration der Immunzellen allerdings nicht zum Abheilen der Entzündung, sondern verschlimmert diese und führt letztlich dazu, dass die Erkrankung chronisch wird. Wir möchten also Kriterien definieren, mit denen man in Zukunft im Blut oder Gewebe jedes einzelnen Menschen diese Prozesse vor dem eigentlichen Krankheitsausbruch erkennen kann – also lange bevor diese Entzündungen chronisch werden.*

Dafür untersuchen wir in meiner Arbeitsgruppe beispielsweise die Innenschicht der Blutgefäße unter dem Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop. Wir erforschen, welche Zellen an den Entzündungsprozessen beteiligt sind, wie die Zellwände aussehen, wie weit die Zellen voneinander entfernt sind und wie die Zellen untereinander kommunizieren. Das Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop weitet den Laserstrahl wie ein Blatt Papier auf. Diese dünne Lichtscheibe, die dabei entsteht, beleuchtet jede einzelne Ebene unserer Proben und macht von jeder Ebene eine Aufnahme. Die einzelnen Aufnahmen setzen wir später am Computer zu einem 3D-Modell zusammen. Aus einer einzelnen Probe

unter dem Mikroskop entstehen durchschnittlich weit über 500 Bilder. Im Schnitt arbeiten wir mit mehr als 20 Proben pro Versuchsreihe. Die vielen Aufnahmen, die das Mikroskop macht, sind für uns eine große Herausforderung. Obwohl es heute schon Computerprogramme gibt, verbringen wir Forscher:innen immer noch sehr viel Zeit damit, die ganzen Informationen aus diesen Bildern auszuwerten. Hier kann uns Künstliche Intelligenz sehr viel besser weiterhelfen als ein einzelnes Computerprogramm.

**Prof. Dr. Anika Grüneboom,
Leiterin Bioimaging**





Prof. Dr. Anika Grüneboom (links) und Dr. Jianxu Chen sprechen über Aufnahmen von Blutgefäßen im murinen Mandibel (Unterkiefer der Maus), die zuvor am Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop entstanden sind.



KOOPERATION BIOIMAGING & AMBIOM BEIM WISSENSCHAFTSTAG 2021

www.isas.de/kompakt/wo-das-menschliche-gehirn-an-seine-grenzen-kommt

Kommunikation ist der Schlüssel – nicht nur zwischen den Zellen in unserem Körper, sondern auch zwischen unseren Arbeitsgruppen. Mit Künstlicher Intelligenz (KI) können wir Unmengen an Daten zusammenführen. Es gibt hauptsächlich drei wichtige Dinge, die intelligente Maschinen beherrschen, die der Menschen einfach nicht schafft. Deshalb gibt es ein großes Potenzial für eine tiefere Synergie zwischen mikroskopischen Bildanalysen und KI.

Zunächst einmal können wir mithilfe von KI weitaus mehr Bilder analysieren und somit einen höheren Durchsatz erzielen als mit einem gewöhnlichen Computerprogramm. Intelligente Maschinen können große Mengen von Bildern mit einem präzisen Ergebnis analysieren. Zweitens ist es ein großer Vorteil, dass KI Dinge sehen kann, die für das menschliche Auge unsichtbar bleiben. KI ist in der Lage, jede Information in den Aufnahmen zu interpretieren. Zum Beispiel kann sich das menschliche Auge die Bilder ansehen und sich dabei auf die Dicke der Blutgefäße konzentrieren. KI hingegen kann dieselben Bilder betrachten, aber mehr auswerten: nicht nur die Dicke der Blutgefäße, sondern auch, wie rau ihre Oberfläche ist, was neben den Zellwänden passiert und noch viel mehr. Drittens: Unser menschliches Gehirn ist begrenzt aufnahmefähig, während intelligente Maschinen keine Einschränkung haben. Sie sind in der Lage, Informationen zu extrahieren und Wissen aufzubauen, das das menschliche Gehirn kaum verarbeiten kann. Deshalb programmiert meine Forschungsgruppe Algorithmen, die als Augen und Gehirne für Computer dienen.

Wenn wir unsere Algorithmen entwickeln, achten wir darauf, dass sie genau und gleichzeitig nachhaltig im Hinblick auf die Nutzung von Energieressourcen sind. Entscheidend ist auch, dass wir an eine transparente Wissenschaft glauben. Deshalb sind unsere Analysen vollständig reproduzierbar, denn die Arbeit meines Teams basiert auf Open Source. Für uns am ISAS ist es wichtig, dass Wissenschaftler:innen auf der ganzen Welt Zugang zu den KI-Methoden haben, die wir hier in Dortmund entwickeln.



Dr. Jianxu Chen,
Leiter AMBIOM

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

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

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

„In der Mikroskopie hat sich in den vergangenen 20 Jahren eine Revolution ereignet“

E-Mails erhält Prof. Dr. Matthias Gunzer pro Tag viele. Sie gehören für den Leiter der Abteilung Biospektroskopie am ISAS und Direktor des Instituts für Experimentelle Immunologie und Bildgebung / Imaging Center am Universitätsklinikum Essen zum Alltag. Doch im Februar 2021 hielt sein Postfach eine Überraschung für ihn bereit: eine Einladung für ein Review – von einem besonderen Adressaten. Wie es überhaupt dazu kam und was letztlich daraus wurde, erläutert der Immunologe im Interview.

Wie kam es dazu, dass Sie zu dem Review eingeladen wurden?

Gunzer: Die Einladung von Dr. Ronald Germain vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) in den USA kam per E-Mail und war für mich völlig unerwartet. Es ist eine Ehre, von einem so namhaften Forscher nach seiner Meinung gefragt zu werden. Hinzu kommt, dass Immunological Reviews eine renommierte Fachzeitschrift ist. Deswegen stand die Zusage für mich von der ersten Sekunde an fest. Ich hatte auch sofort einige Ideen im Kopf und wusste, dass ich für das Review gerne mit. Prof. Dr. Anika Grüneboom, die hier am ISAS die Arbeitsgruppe Bioimaging in meiner Abteilung leitet, zusammenarbeiten möchte. Gemeinsam haben wir dann überlegt, dass es schön wäre, auch unsere Doktorand:innen an dem Review zu beteiligen. Wir haben die Aufgaben untereinander aufgeteilt und uns regelmäßig über den neuesten Stand ausgetauscht. Dabei haben sich spannende Ideen und Denkanstöße ergeben. Ich glaube, am Ende konnten wir alle bei der Arbeit für das Review etwas Neues lernen.



Prof. Dr. Matthias Gunzer leitet am ISAS die Abteilung Biospektroskopie und ist Direktor des Instituts für Experimentelle Immunologie und Bildgebung / Imaging Center am Universitätsklinikum Essen.

In Ihrem Beitrag konzentrieren Sie sich auf die Analyse Neutrophiler Granulozyten und Makrophagen in sterilen und infektiösen Entzündungen mittels Bildgebung. Zu welchem Fazit sind Sie gekommen bzw. was ist hierbei »State of the Art«?

Gunzer: Die Entdeckung, dass sich die Zellen des Immunsystems bewegen können, hat der Arzt Rudolf Virchow schon vor etwa 150 Jahren gemacht. Seitdem sind wir unglaublich weit gekommen. Im Review haben wir uns beispielsweise auf aktuelle Erkenntnisse aus der Konfokalmikroskopie und der intravitalem Zwei-Photonen-Mikroskopie konzentriert. In Kombination mit modernen Mausmodellen, wie etwa der von uns entwickelten »Catchup Maus«, tragen diese Methoden erheblich dazu bei, die angeborene Immunantwort besser zu verstehen. Die Intravitalmikroskopie eignet sich hervorragend dazu, einzelne Zellen zu beobachten. So konnte die Forschung bisher genau aufschlüsseln, wie und warum sich Neutrophile Granulozyten (► S. 70) und Makrophagen bewegen. Auch können wir sie



**Grüneboom A, Aust O, Cibir Z, Weber F,
Hermann DM & Gunzer M**

Imaging innate immunity

Immunological Reviews, 2022; 306:293–303

<https://doi.org/10.1111/imr.13048>

zuverlässig messen und quantifizieren. Wenn es aber darum geht, größere Bereiche zu untersuchen, gelangt diese Methode schnell an ihre Grenzen. Um die angeborene Immunität umfassend zu verstehen, ist daher eine Bildgebung auf Gewebeebene oder sogenannter mesoskopischer Ebene mittels Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskop erforderlich. Diese umfasst den Bereich von einem Mikrometer bis zu mehreren Zentimetern. Das macht auch die Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskopie zu einem essenziellen Werkzeug der modernen Mikroskopie.

Wie sieht die Zukunft der Imaging-Verfahren in puncto angeborene Immunantwort aus?

Gunzer: Als die Entwicklung des Lichtmikroskops vor einigen Jahren an die technisch machbare Grenze gestoßen ist, dachten viele Menschen, dass die Forschung in diesem Bereich damit ein Ende gefunden hat. Zum Glück hat sich in den vergangenen 20 Jahren in der Mikroskopie eine Revolution ereignet mit Innovationen, die man sich einst kaum hätte vorstellen können. Daher fällt es mir schwer zu prognostizieren, welche technischen Möglichkeiten die Zukunft bereithält. Allerdings gibt es zwei Dinge, die mich brennend interessieren: Das ist zum einen, die Bewegung von Neutrophilen Granulozyten und Makrophagen im lebenden Menschen anschauen zu können. Diese sogenannte Intravitalmi-

kroskopie ist bei kleineren Säugetieren schon möglich. Daher wissen wir bereits, dass die Neutrophilen vermehrt in Tumore einwandern. Zum anderen bleibt die Frage, was wir mit dem neu gewonnenen Wissen tun. Noch haben wir keinerlei Gebrauch davon – zumindest ist mir keine diagnostische Methode bekannt, die eine Bewegung dieser Zellen als Parameter untersucht. Auch bleibt offen, was passiert, wenn man die Neutrophilen daran hindert, sich zu bewegen. Es gibt also noch jede Menge Fragen für die nächsten Jahre und Jahrzehnte (*lacht*). Eines ist aber gewiss: Solange es die biomedizinische Forschung gibt, werden sich Wissenschaftler:innen mit der Bewegung von Immunzellen beschäftigen.

(Das Interview führte CMP.) ■



INFEKTIÖSE & STERILE ENTZÜNDUNGEN

Eine Entzündung ist die Reaktion des körpereigenen Abwehrsystems, des Immunsystems, auf einen Reiz. Diese kann verschiedene Ursachen haben. Häufig sind Infektionen mit Krankheitserregern, wie Bakterien oder Viren, dafür verantwortlich.

Aber auch Fremdkörper, beispielsweise Splitter, mechanische Reize oder eine Gefäßverstopfung wie beim Herzinfarkt oder Schlaganfall, können eine entzündliche Reaktion hervorrufen. Letzteres Szenario nennen Fachleute sterile oder aseptische Entzündung, da keine Erreger an der Entstehung beteiligt sind. Dazu zählt zum Beispiel auch die rheumatoide Arthritis.

UNSER JAHR IN ZAHLEN

157

Beschäftigte

hatte das ISAS zum 31. Dezember 2021
an seinen Standorten.

65

Forscher:innen (m/w/d)

waren 2021 am ISAS beschäftigt,
darunter 28 Wissenschaftlerinnen
und 36 Wissenschaftler.

32

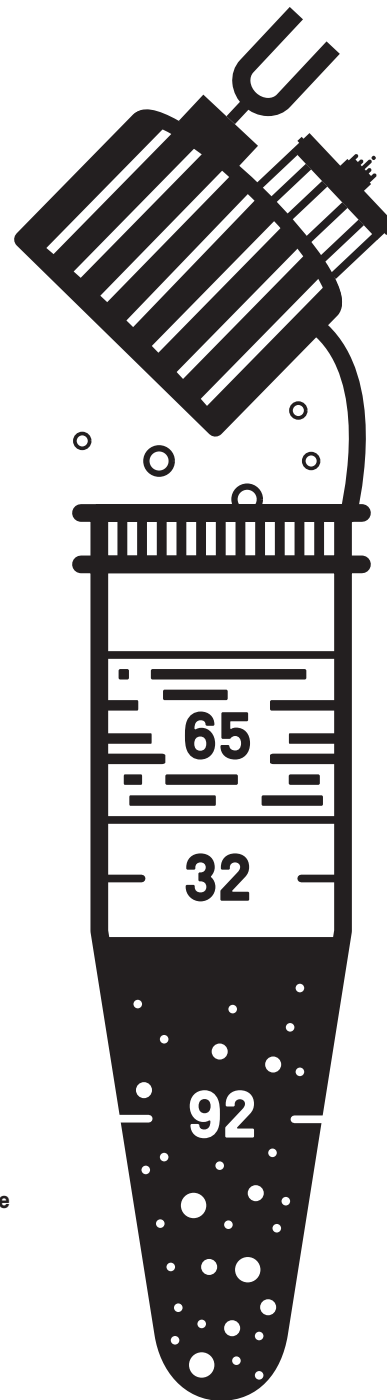
Promovierende (m/w/d)

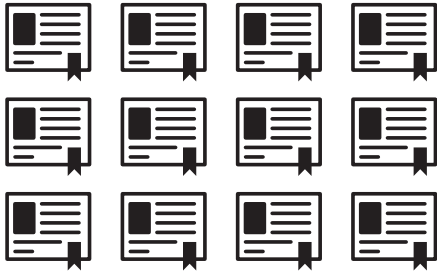
Zu den 65 wissenschaftlichen
Mitarbeiter:innen zählen 18 Doktorandinnen
und 14 Doktoranden.

92

Nicht-wissenschaftliche und wissenschaftlich-technische Beschäftigte (m/w/d)

arbeiten aktuell am ISAS, darunter
43 Frauen und 49 Männer.





27

Wissenschaftliche Abschlüsse

Von den 27 Abschlussarbeiten waren 13 interne Arbeiten.*



16

Promotionen

Dazu gehörten 16 Dissertationen, von denen neun am ISAS entstanden.*

15

B.Sc., M.Sc.

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

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

99

Publikationen

wurden am ISAS in referierten Zeitschriften veröffentlicht.



8,8

Impact-Faktor

Der durchschnittliche Impact-Faktor der Publikationen in referierten Zeitschriften lag bei 8,8.



49

Paper

mit ISAS-Erst- oder korrespondierenden Autorenschaften wurden 2021 publiziert.



8

Wissenschaftliche Veranstaltungen

hat das ISAS 2021 (mit)organisiert.



10

Posterpräsentationen

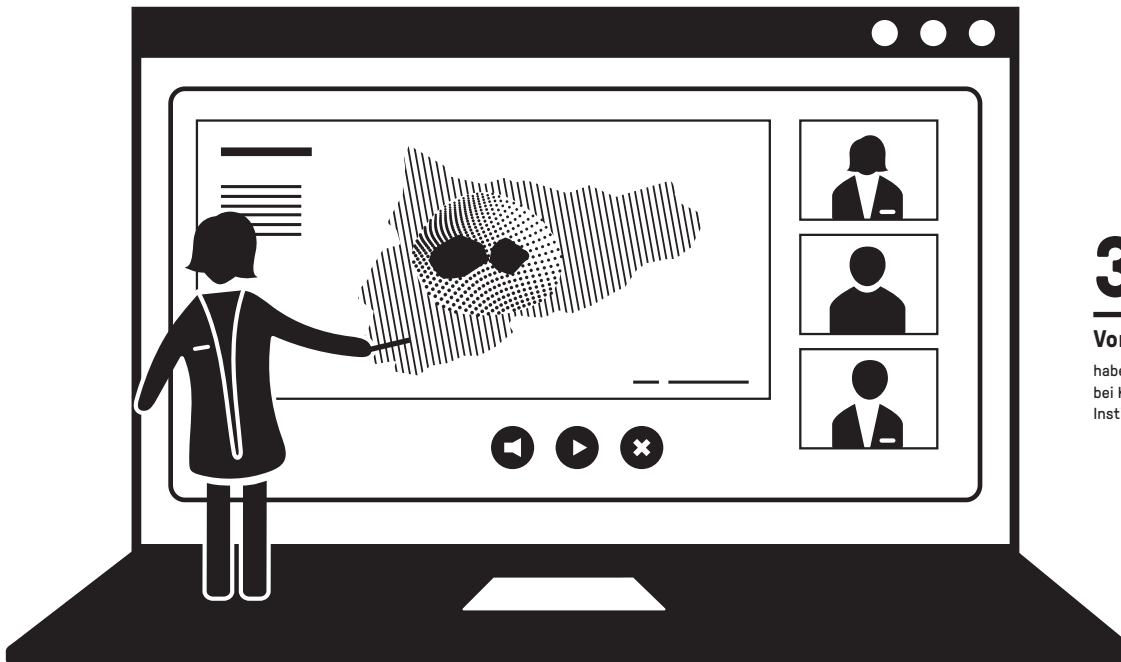
hielten die Wissenschaftler:innen
im Jahr 2021.



32

Konferenzen

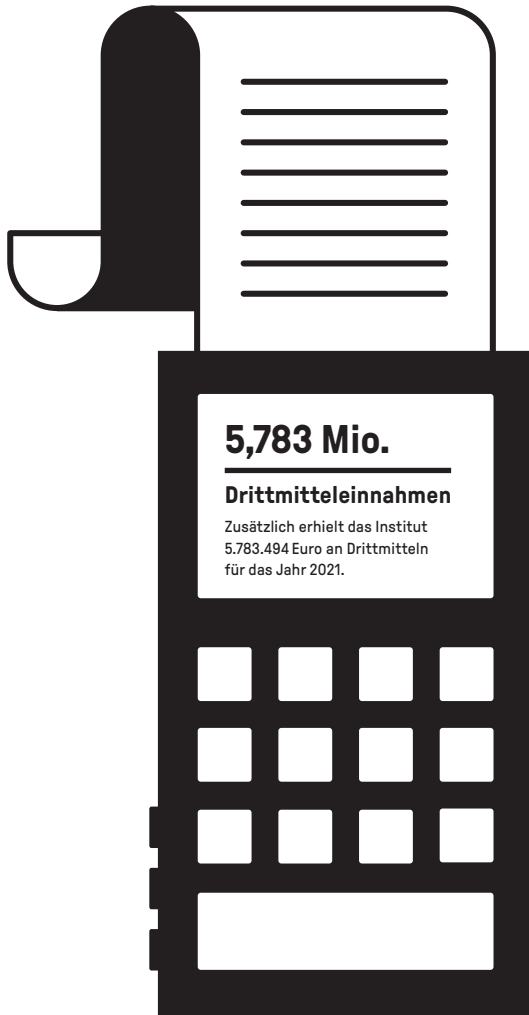
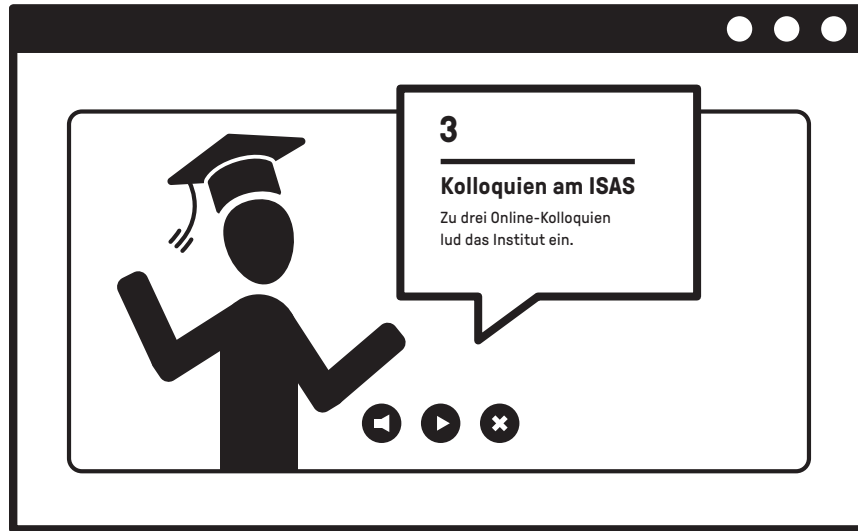
ISAS-Forscher:innen
brachten sich 2021 bei
32 Fachkonferenzen ein.



31

Vorträge

haben ISAS-Forscher:innen
bei Konferenzen und anderen
Institutionen gehalten.



13,538 Mio.

Fördersumme für das ISAS

Das ISAS erhielt von Bund und Ländern 13.538.000 Euro an institutionellen Zuwendungen zum Kernhaushalt.

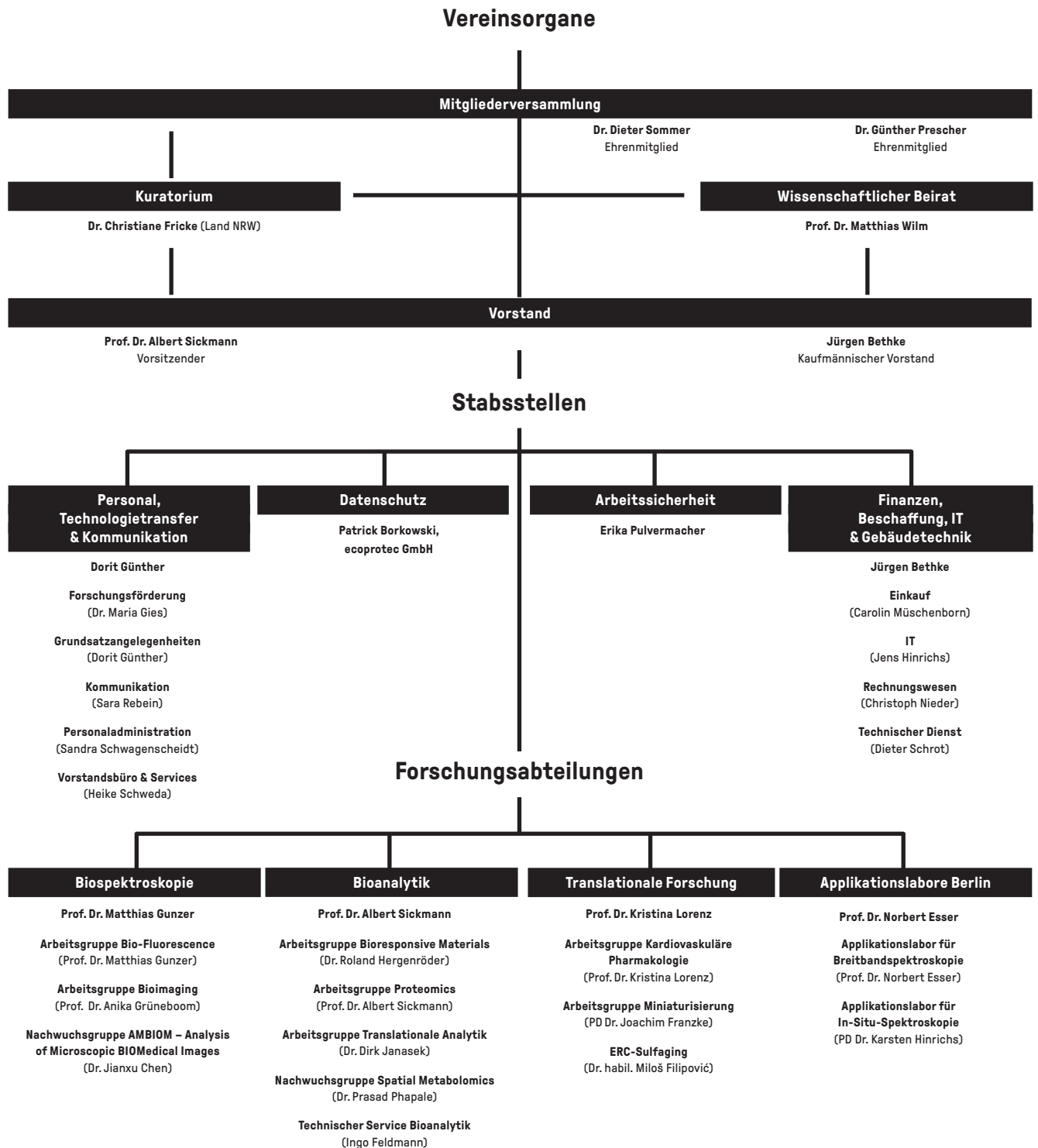
ORGANISATION



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. Britta Brügger
*Biochemistry Center (BZH),
Ruprecht-Karls-Universität*
Heidelberg

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

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

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

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

Prof. Dr. Matthias Wilm
*Conway Institute,
University College Dublin (UCD)*
Irland

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. Christian Thomsen

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

Gewählte Mitglieder

Guido Baranowski
TechnologieZentrumDortmund GmbH

Dr. Susanne Eickemeier
Hochschule für Gestaltung
 Offenbach am Main

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

Dr. Jörg Schneider
DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft e. V.
 Bonn

Prof. Dr. Alfred Wittinghofer
Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie
 Dortmund

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

Siemens AG

Stadt Dortmund

Technische Universität Dortmund

TechnologieZentrumDortmund GmbH

Thermo Fisher Scientific GmbH (Bremen)

Thermo Fisher Scientific GmbH (Dreieich)

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

AKTIVITÄTEN 2021

ACTIVITIES 2021



Publikationen Publications

Publikationen in referierten Zeitschriften Peer-reviewed Papers

Bioanalytik

Ahmad AA, Khazaleh MH, Mohammad Alsaad A, Al-Bataineh QM & Telfah A

Characterization of As-prepared PVA-PEO/ZnO-AI2O3-NPs hybrid nanocomposite thin films
Polymer Bulletin.
<https://doi.org/10.1007/s00289-021-03969-3>

Al-Bataineh QM, Ahmad AA, Alsaad A, Aljarrah I, Qattan I & Telfah A

Effect of Iodine Filler on Photoisomerization Kinetics of Photo-Switchable Thin Films Based on PEO-BDK-MR
Polymers, Jg. 13, Nr. 5, 841, S. 841.
<https://doi.org/10.3390/polym13050841>

Al-Bataineh QM, Ahmad AA, Mohammad Alsaad A & Telfah A

Optical characterizations of PMMA/metal oxide nanoparticles thin films: bandgap engineering using a novel derived model
Heliyon, Jg. 7, Nr. 1, 05952, S. e05952.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05952>

Al-Gharram, M, Jum'h, I, Telfah, A & Al-Husseini, M

Highly crystalline conductive electrodeposited films of PANI-CSA/CoFe2O4 nanocomposites
Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Jg. 628, 127342, S. 127342.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127342>

Bahti A, Telfah A, Lambert J, Hergenröder R & Suter D

Optimal control pulses for subspectral editing in low field NMR
Journal of Magnetic Resonance, Jg. 328, Nr. 1090-7807, 106993.
<https://doi.org/10.1016/j.jmr.2021.106993>

Barniol-Xicota M & Verhelst S

Lipidomic and in-gel analysis of maleic acid co-polymer nanodiscs reveals differences in composition of solubilized membranes
Communications Biology, Jg. 4, Nr. 1, 218.
<https://doi.org/10.1038/s42003-021-01711-3>

Beard HA, Korovesis D, Chen S & Verhelst SHL

Cleavable linkers and their application in MS-based target identification
Molecular omics, Jg. 17, Nr. 2, S. 197-209.
<https://doi.org/10.1039/d0mo00181c>

Beck S, Stegner D, Loroeh S, Baig AA, Goeb V, Schumbrutzki C, Eilers E, Sickmann A, May F, Nolte MW, Panousis C & Nieswandt B

Generation of a humanized FXII knock-in mouse-A powerful model system to test novel anti-thrombotic agents
Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, Jg. 19, Nr. 11, S. 2835-2840.
<https://doi.org/10.1111/jth.15488>

Beckmann L, Berg V, Dickhut C, Sun C, Merkel O, Bloehdorn J, Robrecht S, Seifert M, da Palma Guerreiro A, Claassen J, Loroeh S, Oliverio M, Underbayev C, Vaughn LT, Thomalla D, Huelsemann MF, Tausch E, Fischer K, Fink AM, Eichhorst B, Sickmann A, Wendtner C-M, Stilgenbauer S, Hallek M, Wiestner A, Zahedi RP & Frenzel LP

MARCKS affects cell motility and response to BTK inhibitors in CLL
Blood, Jg. 138, Nr. 7, S. 544-556.
<https://doi.org/10.1182/blood.202009165>

Borgmeyer M, Coman C, Has C, Schött H-F, Li T, Westhoff P, Cheung YFH, Hoffmann N, Yuanxiang, P, Behnisch, T, Gomes, GM, Dumenieu, M, Schweizer, M, Chocholoušková M, Holčápek M, Mikhaylova M, Kreutz MR & Ahrends R 2021

Multimics of synaptic junctions reveals altered lipid metabolism and signaling following environmental enrichment
Cell Reports, Jg. 37, Nr. 1, 109797, S. 109797.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109797>

Braun F, Hentschel A, Sickmann A, Marteau T, Hertel S, Foerster F, Prokisch H, Wagner M, Wortmann S, Della Marina A, Koebel H, Roos A & Schara-Schmidt U

*Muscular and Molecular Pathology Associated with SPATA5 Deficiency in a Child with EHLERS International Journal of Molecular Sciences, Jg. 22, Nr. 15, 7835.
<https://doi.org/10.3390/ijms22157835>*

Cheung HYF, Coman C, Westhoff P, Manke M, Sickmann A, Borst O, Gawaz M, Watson SP, Heemskerck JWM & Ahrends R

Targeted Phosphoinositides Analysis Using High-Performance Ion Chromatography-Coupled Selected Reaction Monitoring Mass Spectrometry
Journal of Proteome Research, Jg. 20, Nr. 6, S. 3114-3123.
<https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00017>

Cirksena K, Hutte HJ, Shcherbakova A, Thumberger T, Sakson R, Weiss S, Jensen LR, Friedrich A, Todt D, Kuss AW, Ruppert T, Wittbrodt J, Bakker H & Buettner FFR
The C-Mannosylome of Human Induced Pluripotent Stem Cells Implies a Role for ADAMTS16 C-Mannosylation in Eye Development
Molecular & Cellular Proteomics, Jg. 20, 100092, S. 100092.
<https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2021.100092>

Farhat J, Pandey I & AlWahsh MI
Transcending toward Advanced 3D-Cell Culture Modalities: A Review about an Emerging Paradigm in Translational Oncology Cells, Jg. 10, Nr. 7, 1657, S. 1657.
<https://doi.org/10.3390/cells1007165>

Fatangare A, Glässner A, Sachs B & Sickmann A
Future perspectives on in-vitro diagnosis of drug allergy by the lymphocyte transformation test
Journal of immunological methods, Jg. 495, 113072, S. 113072.
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113072>

Hamadneh, L, Bahader M, Abuarqoub R, AlWahsh MI, Alhusban A & Hikamat S
PI3K/AKT and MAPK1 Molecular Changes Preceding Matrix Metalloproteinases Overexpression during Tamoxifen Resistance Development are Correlated to Poor Prognosis in Breast Cancer Patients
BMC Breast Cancer Research, Jg. 28, Nr. 6, S. 1358–1366.
<https://doi.org/10.1007/s12282-021-01277-2>

Hamouda NN, Van den Haute C, Vanhoutte R, Sannerud R, Azfar M, Mayer R, Cortés Calabuig Á, Swinnen JV, Agostinis P, Baekelandt V, Annaert W, Impens F, Verhelst SHL, Eggermont J, Martin S & Vangheluwe P
ATP13A3 is a major component of the enigmatic mammalian polyamine transport system
Journal of Biological Chemistry, Jg. 296, 100182, S. 100182.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013908>

Heestermans M, Naudin C, Mailer RK, Konrath S, Klaetschke K, Jämsä A, Frye M, Deppermann C, Pula G, Kuta P, Friese MA, Gelderblom M, Sickmann A, Preston RJS, Nofer J-R, Rose-John S, Butler LM, Salomon O, Stavrou EX & Renne T
Identification of the factor XII contact activation site enables sensitive coagulation diagnostics
Nature Communications, Jg. 12, Nr. 1, 5596.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25888-7>

Hentschel A, Czech AA, Münchberg U, Freier E, Schara-Schmidt U, Sickmann A, Reimann J & Roos A
Protein Signature of Human Skin Fibroblasts Allows the Study of the Molecular Etiology of Rare Neurological Diseases
Orphanet journal of rare diseases, Jg. 16, 73.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-48014/v1>

Hesse J, Rosse MK, Steckel B, Blank-Landeshammer B, Idel S, Reinders Y, Sickmann A, Sträter N & Schrader J
Mono-ADP-ribosylation sites of human CD73 inhibit its adenosine-generating enzymatic activity
Purinergic Signalling.
<https://doi.org/10.1007/s11302-021-09832-4>

Hoene M, Kappler L, Kollipara L, Hu C, Irmiler M, Bleher D, Hoffmann C, Beckers J, Hrabě de Angelis M, Häring H-U, Birkenfeld AL, Peter A, Sickmann A, Xu G, Lehmann R & Weigert C
Exercise prevents fatty liver by modifying the compensatory response of mitochondrial metabolism to excess substrate availability
Molecular metabolism, Jg. 54, 101359, S. 101359.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101359>

Huang J, Swieringa F, Solari FA, Provenzale I, Grassi L, De Simone I, Baaten CCFMJ, Cavill R, Sickmann A, Frontini M & Heemskerk JWM
Assessment of a complete and classified platelet proteome from genome-wide transcripts of human platelets and megakaryocytes covering platelet functions
Scientific reports, Jg. 11, Nr. 1, 12358.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-91661-x>

Huang J, Zhang P, Solari FA, Sickmann A, Garcia A, Jurk K & Heemskerk JWM
Molecular Proteomics and Signalling of Human Platelets in Health and Disease
International Journal of Molecular Sciences, Jg. 22, Nr. 18, 9860.
<https://doi.org/10.3390/ijms22189860>

Jender M, Höving S, Novo P, Freier E & Janasek D
Coupling Miniaturized Free-Flow Electrophoresis to Mass Spectrometry via a Multi-Emitter ESI Interface
Analytical Chemistry, Jg. 93, Nr. 19, S. 7204–7209.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c00200>

K Verma S, Kumar Panda P, Kumari P, Patel P, Arunima A, Jha E, Husain S, Prakash R, Hergenröder R, Kumar Mishra Y, Ahuja R, Varma RS & Suar M
Determining factors for the nano-biocompatibility of cobalt oxide nanoparticles: proximal discrepancy in intrinsic atomic interactions at differential vicinage
Green Chemistry, Jg. 23, Nr. 9, S. 3439–3458.
<https://doi.org/10.1039/D1GC00571E>

Kahler JP & Verhelst SHL
Phosphinate esters as novel warheads for activity-based probes targeting serine proteases
RSC chemical biology, Jg. 2, Nr. 4, S. 1285–1290.
<https://doi.org/10.1039/d1cb00117e>

Knitsch R, AlWahsh MI, Lambert J, Raschke H & Hergenröder R
In vitro spatio-temporal NMR metabolomics of living 3D cell models
Analytical Chemistry, Jg. 93, Nr. 40, S. 13485–13494.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c02221>

Korovesis D, Beard HA, Méritat C & Verhelst SHL
Probes for Photoaffinity Labelling of Kinases
ChemBioChem, Jg. 22, Nr. 13, S. 2206–2218.
<https://doi.org/10.1002/cbic.202000874>

Liang Y, Piao C, Beuschel CB, Toppe D, Kollipara L, Bogdanow B, Maglione M, Lützkendorf J, See JCK, Huang S, Conrad TOF, Kintscher U, Madeo F, Liu F, Sickmann A & Sigrist SJ
eIF5A hypusination, boosted by dietary spermidine, protects from premature brain aging and mitochondrial dysfunction
Cell Reports, Jg. 35, Nr. 2, 108941, S. 108941.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108941>

Manke M-C, Geue S, Coman C, Peng B, Kollotzek F, Münzer P, Walker B, Huber SM, Rath D, Sickmann A, Stegner D, Duerschmied D, Lang F, Nieswandt B, Gawaz M, Ahrends R & Borst O

ANXA7 Regulates Platelet Lipid Metabolism and Ca²⁺ Release in Arterial Thrombosis
Circulation Research, Jg. 129, Nr. 4, S. 494–507.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319207>

Migdadi LYH, Lambert J, Telfah A, Hergenröder R & Wöhler C

Automated Metabolic Assignment: Semi-Supervised Learning in Metabolic Analysis Employing Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance (NMR)
Computational and Structural Biotechnology Journal, Jg. 19, S. 5047–5058.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.08.048>

Mohammed Y, Bhowmick P, Michaud SA, Sickmann A & Borchers, CH

Mouse Quantitative Proteomics Knowledge-base: reference protein concentration ranges in 20 mouse tissues using 5000 quantitative proteomics assays
Bioinformatics, Jg. 37, Nr. 13, S. 1900–1908.
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btab018>

Pech S, Rehberg M, Janke R, Benndorf D, Genzel Y, Muth T, Sickmann A, Rapp E & Reichl U

Tracking changes in adaptation to suspension growth for MDCK cells: cell growth correlates with levels of metabolites, enzymes and proteins
Applied Microbiology and Biotechnology, Jg. 105, Nr. 5, S. 1861–1874.
<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11150-z>

Rufo N, Korovesis D, Van Eygen S, Derua R, Garg AD, Finotello F, Vara-Perez M, Rozanc J, Dewaele, M, de Witte, PA, Alexopoulos, LG, Janssens, S, Sinkkonen, L, Sauter, T, Verhelst SHL & Agostinis P

Stress-induced inflammation evoked by immunogenic cell death is blunted by the IRE1 α kinase inhibitor KIRA6 through HSP60 targeting
Cell Death and Differentiation.
<https://doi.org/10.1038/s41418-021-00853-5>

Sachs B, Fatangare A, Sickmann A & Glassner A

Lymphocyte transformation test: History and current approaches
Journal of immunological methods, Jg. 493, 113036.
<https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113036>

Shevchuk O, Begonja AJ, Gambaryan S, Totzeck M, Rassaf T, Huber TB, Greinacher A, Renne T & Sickmann A

Proteomics: A Tool to Study Platelet Function
International Journal of Molecular Sciences, Jg. 22, Nr. 9, 4776.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094776>

Stein V, Blank-Landeshammer B, Marker R, Sickmann A & Kueck U

Targeted Quantification of Phosphorylation Sites Identifies STRIPAK-Dependent Phosphorylation of the Hippo Pathway-Related Kinase SmKIN3
mBio, Jg. 12, Nr. 3, ARTN e00658-21.
<https://doi.org/10.1128/mBio.00658-21>

Straka T, Schröder C, Roos A, Kollipara L, Sickmann A, Williams MPI, Hafner M, Khan MM & Rudolf R

Regulatory Function of Sympathetic Innervation on the Endo/Lysosomal Trafficking of Acetylcholine Receptor
Frontiers in Physiology, Jg. 12, 626707, S. 626707.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626707>

Telfah A, Al-Akhras M-A, Al-Izzy KA, Ahmad AA, Ababneh R, Ahmad MJA, Tavares C & Hergenröder R

Dielectric relaxation, XPS and structural studies of polyethylene oxide/iodine complex composite films
Polymer Bulletin.
<https://doi.org/10.1007/s00289-021-03593-1>

Telfah A, Essaoud SS, Baaziz H, Charifi Z, Alsaad A, Ahmad MJA, Hergenröder R & Sabirianov R

Density Functional Theory Investigation of Physical Properties of KCrZ (Z = S, Se, Te) Half-Heusler Alloys
Physica Status Solidi (b), Jg. 258, Nr. 10, 2100039, S. 2100039.
<https://doi.org/10.1002/pssb.202100039>

Topf A, Pyle A, Griffin H, Schon K, Solve-RD SNV-Indel Working Grp, Solve-RD DITF-EuroNMD, Sickmann A, Schara-Schmidt U, Hentschel A, Chinnery PF, Koelbel H, Roos A & Horvath R

Exome reanalysis and proteomic profiling identified TRIP4 as a novel cause of cerebellar hypoplasia and spinal muscular atrophy (PCH1)
European journal of human genetics, Jg. 29, Nr. 9, S. 1348–1353.
<https://doi.org/10.1038/s41431-021-00851-8>

Van Kersavond T, Konopatzki R, van der Plassche MAT, Yang J & Verhelst SHL
Rapid synthesis of internal peptidyl α -ketoamides by on resin oxidation for the construction of rhomboid protease inhibitors
RSC Advances, Jg. 11, Nr. 7, S. 4196–4199.
<https://doi.org/10.1039/d0ra10614c>

Walter C, Marada A, Suhm T, Ernsberger R, Muders V, Kücükköse C, Sánchez-Martín P, Hu Z, Aich A, Loroch S, Solari FA, Poveda-Huertes D, Schwierzok A, Pommerening H, Matic S, Brix J, Sickmann A, Kraft C, Dengler J, Dennerlein S, Brummer T, Vögtle F-N & Meisinger C

Global kinome profiling reveals DYRK1A as critical activator of the human mitochondrial import machinery
Nature Communications, Jg. 12, Nr. 1, 4284.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24426-9>

Yang J, Mendowicz RJ & Verhelst SHL

Tagged benzoxazin-4-ones as novel activity-based probes for serine proteases
ChemBioChem, Jg. 22, Nr. 9, S. 1578–1581.
<https://doi.org/10.1002/cbic.202000848>

Bioanalytik + Biospektroskopie

Della Marina A, Arlt A, Schara-Schmidt U, Depienne C, Gangfuß A, Köbel H, Sickmann A, Freier, E, Kohlschmidt N, Hentschel A, Weis J, Czech AA, Grüneboom A & Roos A
Phenotypical and Myopathological Consequences of Compound Heterozygous Missense and Nonsense Variants in SLC18A3
Cells, Jg. 10, Nr. 12, 3481.
<https://doi.org/10.3390/cells10123481>

Michel L, Helfrich I, Hendgen-Cotta UB, Mincu R-I, Korste S, Mrotzek SM, Spomer A, Odersky A, Rischpler C, Herrmann K, Umutlu L, Coman C, Ahrends R, Sickmann A, Löffek S, Livingstone E, Ugurel S, Zimmer L, Gunzer M, Schadendorf D, Totzeck M & Rassaf T
Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy
European heart journal, Jg. ehab430.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab430>

Bioanalytik + Biospektroskopie + Translationale Forschung

Jennings MJ, Hathazi D, Nguyen CDL, Munro B, Munchberg U, Ahrends R, Schenck A, Eidhof I, Freier E, Synofzik M, Horvath R & Roos A

Intracellular Lipid Accumulation and Mitochondrial Dysfunction Accompanies Endoplasmic Reticulum Stress Caused by Loss of the Co-chaperone DNAJC3

Frontiers in cell and developmental biology, Jg. 9, 710247.

<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.710247>

Kohlschmidt N, Elbracht M, Czech A, Häusler M, Phan V, Töpf A, Huang K-T, Bartok A, Eggermann K, Zippel S, Eggermann T, Freier E, Groß C, Lochmüller H, Horvath R, Hajnóczky G, Weis J & Roos A

Molecular pathophysiology of human MICU1-deficiency

Neuropathology and applied neurobiology, Jg. 47, Nr. 6, S. 840–855.

<https://doi.org/10.1111/nan.12694>

Bioanalytik + Translationale Forschung

Hathazi D, Cox D, D'Amico A, Tasca G, Charlton R, Carlier R-Y, Baumann J, Kollipara L, Zahedi RP, Feldmann I, Deleuze J-F, Torella A, Cohn R, Robinson E, Ricci F, Jungbluth H, Fattori F, Boland A, O'Connor E, Horvath R, Barresi R, Lochmüller H, Urtizbera A, Jacquemont M-L, Nelson I, Swan L, Bonne G & Roos A

INPP5K and SIL1 associated pathologies with overlapping clinical phenotypes converge through dysregulation of PHGDH

Brain, Jg. 144, Nr. 8, S. 2427–2442.

<https://doi.org/10.1093/brain/awab133>

Kopczynski D, Hentschel A, Coman Grande V, Hathazi D, O'Connor E, Marteau T, Scharschmidt U, Hentschel A, Gourdon G, Nikolenko N, Lochmüller H & Roos A

Dysregulation of GSK3 β -Target Proteins in Skin Fibroblasts of Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) Patients

Journal of Neuromuscular Diseases, Jg. 2021, Nr. vol. 8, no. 4, S. 603–619.

<https://doi.org/10.3233/JND-200558>

Biospektroskopie

Andes FT, Adam S, Hahn M, Aust O, Frey S, Grueneboom A, Nitschke L, Schett G & Steffen U

The human sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin Siglec-9 and its murine homolog Siglec-E control osteoclast activity and bone resorption

Bone, Jg. 143, 115665, S. 115665.

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115665>

Andreev D, Liu M, Kachler K, Llerins Perez M, Kirchner P, Kölle J, Gießl A, Rauber S, Song R, Aust O, Grüneboom A, Kleyer A, Cañete JD, Ekici A, Ramming A, Finotto S, Schett G & Bozec A

Regulatory eosinophils induce the resolution of experimental arthritis and appear in remission state of human rheumatoid arthritis

Annals of the rheumatic diseases, Jg. 2021, Nr. 4, S. 451–468.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218902>

Dalal PJ, Sullivan DP, Weber EW, Sacks DB, Gunzer M, Grumbach IM, Heller Brown J & Muller WA

Spatiotemporal restriction of endothelial cell calcium signaling is required during leukocyte transmigration

Journal of Experimental Medicine, Jg. 218, Nr. 1, 20192378.

<https://doi.org/10.1084/jem.20192378>

Dümig M, Binder J, Gaculenko A, Daul F, Winandy L, Hasenberg M, Gunzer M, Fischer R, Künzler M & Krappmann S

The infectious propagules of Aspergillus fumigatus are coated with antimicrobial peptides

Cellular Microbiology, Jg. 23, Nr. 3, 13301, S. e13301.

<https://doi.org/10.1111/cmi.13301>

Faas M, Ipseiz N, Ackermann J, Culemann S, Grüneboom A, Schröder F, Rothe T, Scholtyssek C, Eberhardt M, Böttcher M, Kirchner P, Stoll C, Ekici A, Fuchs M, Kunz M, Weigmann B, Wirtz S, Lang R, Hofmann J, Vera J, Voehringer D, Michelucci A, Mougiakakos D, Uderhardt S, Schett G & Krönke G

IL-33-induced metabolic reprogramming controls the differentiation of alternatively activated macrophages and the resolution of inflammation

Immunity, Jg. 54, Nr. 11, S. 2531–2546.e5.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.010>

Friščić J, Böttcher M, Reinwald C, Bruns H, Wirth B, Popp S-J, Walker KI, Ackermann JA, Chen X, Turner J, Zhu H, Seyler L, Euler M, Kirchner P, Krüger R, Ekici AB, Major T, Aust O, Weidner D, Fischer A, Andes FT, Stanojevic Z, Trajkovic V, Herrmann M, Korb-Pap A, Wank I, Hess A, Winter J, Wixler V, Distler J, Steiner G, Kiener HP, Frey B, Kling L, Raza K, Frey S, Kleyer A, Bäuerle T, Hughes TR, Grüneboom A, Steffen U, Krönke G, Croft AP, Filer A, Köhl J, Klein K, Buckley CD, Schett G, Mougiakakos D & Hoffmann MH

The complement system drives local inflammatory tissue priming by metabolic reprogramming of synovial fibroblasts

Immunity, Jg. 54, Nr. 5, S. 1002–1021.e10.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.03.003>

Henneberg S, Hasenberg A, Maurer A, Neumann F, Bornemann L, Gonzalez-Menendez I, Kraus A, Hasenberg M, Thornton CR, Pichler BJ, Gunzer M & Beziere N

Antibody-guided in vivo imaging of Aspergillus fumigatus lung infections during antifungal azole treatment

Nature Communications, Jg. 12, Nr. 1, 1707, S. 1707.

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21965-z>

Hermann DM & Gunzer M

Modulating Microglial Cells for Promoting Brain Recovery and Repair

Frontiers in cellular neuroscience, Jg. 14, S. 627987.

<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.627987>

Jansen P, Mueller H, Lodde GC, Zaremba A, Moeller I, Sucker A, Paschen A, Esser S, Schaller J, Gunzer M, Standl F, Bauer S, Schadendorf D, Mentzel T, Hadaschik E & Griewank KG

GNA14, GNA11, and GNAQ Mutations Are Frequent in Benign but Not Malignant Cutaneous Vascular Tumors

Frontiers in genetics, Jg. 12, 663272.

<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.663272>

Kienle K, Glaser KM, Eickhoff S, Mihlan M, Knöpper K, Reátegui E, Epple MW, Gunzer M, Baumeister R, Tarrant TK, Germain RN, Irimia D, Kastenmüller W & Lämmermann T

Neutrophils self-limit swarming to contain bacterial growth in vivo

Science, Jg. 372, Nr. 6548, S. 1303.

<https://doi.org/10.1126/science.abe7729>

Klopfenstein N, Brandt SL, Castellanos S, Gunzer M, Blackman A & Serezani CH
SOCS-1 inhibition of type I interferon restrains Staphylococcus aureus skin host defense
PLoS Pathogens,
Jg. 17, Nr. 3, 1009387, S. e1009387.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009387>

Lill JK, Thiebes S, Pohl J-M, Bottek J, Subramaniam N, Christ R, Soun C, Gueler F, Zwanziger D, Hoffmann F, von Eggeling F, Bracht T, Sitek B, Hickey MJ, Hofnagel O & Engel DR
Tissue-resident macrophages mediate neutrophil recruitment and kidney injury in shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome
Kidney international, Jg. 100, Nr. 2, S. 349–363.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.039>

Mahajan A, Hasiková L, Hampel U, Grüneboom A, Shan X, Herrmann I, Garreis F, Bock F, Knopf J, Singh J, Schauer C, Mahajan S, Leppkes M, Paulsen F, Schlötzer-Schrehardt U, Krenn V, Jünemann A, Hohberger B, Schett G, Herrmann M & Muñoz, LE
Aggregated neutrophil extracellular traps occlude Meibomian glands during ocular surface inflammation
The ocular surface, Jg. 20, Nr. 20, S. 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.12.005>

Merz SF, Jansen P, Ulankiewicz R, Bornemann L, Schimming T, Griewank K, Cibir Z, Kraus A, Stoffels I, Aspelmeier T, Brandau S, Schadendorf D, Hadaschik E, Ebel G, Gunzer M & Klode J
High-resolution three-dimensional imaging for precise staging in melanoma
European Journal of Cancer, Jg. 159, S. 182–193.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.09.026>

Mohamud Yusuf A, Hagemann N, Schulten S, Rausch O, Wagner K, Hussner T, Qi Y, Totzeck M, Kleinschnitz C, Squire A, Gunzer M & Hermann DM
Light Sheet Microscopy Using FITC-Albumin Followed by Immunohistochemistry of the Same Rehydrated Brains Reveals Ischemic Brain Injury and Early Microvascular Remodeling
Frontiers in cellular neuroscience,
Jg. 14, 625513, S. 625513.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.625513>

Mülling K, Fischer AJ, Siakaeva E, Richter M, Bordbari S, Spyra I, Köster C, Hermann DM, Gunzer M, Felderhoff-Müser U, Bendix I, Jablonska J & Herz J
Neutrophil dynamics, plasticity and function in acute neurodegeneration following neonatal hypoxia-ischemia
Brain behavior and immunity, Jg. 92, S. 232–242.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.012>

Rassaf T, Totzeck M, Mahabadi AA, Hendgen-Cotta U, Korste S, Settelmeier S, Luedike P, Dittmer U, Herbstreit F, Brenner T, Klingel K, Hasenberg M, Walkenfort B, Gunzer M, Schlosser T, Weymann A, Kamler M, Schmack B & Ruhparwar A
Ventricular assist device for a coronavirus disease 2019-affected heart
ESC heart failure, Jg. 8, Nr. 1, S. 162–166.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.13120>

Rolfes L, Riek-Burchardt M, Pawlitzki M, Minnerup J, Bock S, Schmidt M, Meuth SG, Gunzer M & Neumann J
Neutrophil granulocytes promote flow stagnation due to dynamic capillary stalls following experimental stroke
Brain behavior and immunity,
Jg. 93, Nr. 93, S. 322–330.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.011>

Schneidereit D, Bröllochs A, Ritter P, Kreiß L, Mokhtari Z, Beilhack A, Krönke G, Ackermann JA, Faas M, Grüneboom A, Schürmann S & Friedrich O
An advanced optical clearing protocol allows label-free detection of tissue necrosis via multiphoton microscopy in injured whole muscle
Theranostics, Jg. 11, Nr. 6, S. 2876–2891.
<https://doi.org/10.7150/thno.51558>

Singh V, Beer A, Kraus A, Mang F, Zhang X, Xue J, Hagemann N, Hermann DM & Gunzer M
Stroke increases the expression of ACE2, the SARS-CoV-2 binding receptor, in murine lungs
Brain behavior and immunity, Jg. 94, S. 458–462.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.039>

Winneberger J, Schoels S, Lessmann K, Randez-Garbayo J, Bauer AT, Yusuf AM, Hermann DM, Gunzer M, Schneider SW, Fiehler J, Gerloff C, Gelderblom M, Ludwig P & Magnus T
Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 is a gatekeeper of neutrophil transendothelial migration in ischemic stroke
Brain behavior and immunity, Jg. 93, S. 277–287.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.026>

Translationale Forschung

Castilla-Fernandez D, Moreno-Gonzalez D, Garcia-Reyes JF, Ballesteros E & Molina-Diaz A
Determination of atropine and scopolamine in spinach-based products contaminated with genus Datura by UHPLC-MS/MS
Food Chemistry, Jg. 347, 129020.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129020>

Drees C, Höving S, Vautz W, Franzke J & Brandt S
3D-PRINTING OF A COMPLETE MODULAR ION MOBILITY SPECTROMETER
Materials Today, Jg. 44, S. 58–68.
<https://doi.org/10.1016/j.mattod.2020.10.033>

Drees C, Knieb M, Fechner A, Franzke J, Herweg C & Vautz W
Detection of illegal treatment of table tennis rackets using gas chromatography coupled to ion mobility spectrometry – A feasibility study
Analytica Chimica Acta, Nr. 1154, 338227.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338227>

Gazeli O, Lazarou C, Niu G, Anastassiou C, Georgiou GE & Franzke J
Propagation dynamics of a helium micro-tube plasma: Experiments and numerical modeling
Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy, Jg. 182, 106248.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2021.106248>

Giovino D, Bursac B, Sbodio J, Nalluru S, Vignane T, Snowman AM, Albacarys LM, Sedlak TW, Torregrossa R, Whiteman M, Filipović MR, Snyder SH & Paul BD
Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Jg. 118, Nr. 4, 2017225118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2017225118>

Gregorius J, Wang C, Stambouli O, Hussner T, Qi Y, Tertel T, Börger V, Yusuf AM, Hagemann N, Yin D, Dittrich R, Mouloud Y, Mairinger FD, Magraoui FE, Popa-Wagner A, Kleinschnitz C, Doepfner TR, Gunzer M, Meyer HE, Giebel B & Hermann DM
Small extracellular vesicles obtained from hypoxic mesenchymal stromal cells have unique characteristics that promote cerebral angiogenesis, brain remodeling and neurological recovery after focal cerebral ischemia in mice
Basic Research in Cardiology, Jg. 116, Nr. 1, 40, S. 40.
<https://doi.org/10.1007/s00395-021-00881-9>

Gungor S, Oktay Y, Hiz S, Aranguren-Ibáñez Á, Kalafatçılar I, Yaramis A, Karaca E, Yis U, Sonmezler E, Ekinci B, Aslan M, Yilmaz E, Özgör B, Balaraju S, Szabo N, Laurie S, Beltran S, MacArthur D, Hathazi D, Töpf A, Roos A, Lochmuller H, Vernos I & Horvath R
Autosomal recessive variants in TUBGCP2 alter the γ -tubulin ring complex leading to neurodevelopmental disease
iScience, Jg. 24, Nr. 1, S. 101948.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101948>

Kerp H, Hönes GS, Tolstik E, Hönes-Wendland J, Gassen J, Moeller LC, Lorenz K & Führer D
Protective Effects of Thyroid Hormone Deprivation on Progression of Maladaptive Cardiac Hypertrophy and Heart Failure
Frontiers in cardiovascular medicine, Jg. 8, 683522, S. 683522.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.683522>

Klute D, Brandt S & Franzke J
Spatiotemporal characterization of different dielectric barrier discharges designed for soft ionization
Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy, Nr. 176, 106037, S. 106037.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2020.106037>

Knodel A, Marggraf U, Hoffmann-Posorske E, Burhenn S, Brandt S, Ahlmann N, Foest D, Lorenz K & Franzke J
Pulsed Blue Laser Diode Thermal Desorption Microplasma Imaging Mass Spectrometry
Journal of the American Society for Mass Spectrometry, Jg. 33, Nr. 1, S. 45–53.
<https://doi.org/10.1021/jasms.1c00221>

Moreno-Gonzalez D, Castilla-Fernandez D, Vogel P, Niu G, Brandt S, Drees C, Garcia-Reyes JF, Molina-Diaz A & Franzke J
Evaluation of a novel controlled-atmosphere flexible microtube plasma soft ionization source for the determination of BTEX in olive oil by headspace-gas chromatography/mass spectrometry
Analytica Chimica Acta, Jg. 1179, 338835.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338835>

Niu G, Knodel A, Burhenn S, Brandt S & Franzke J
Review: Miniature dielectric barrier discharge (DBD) in analytical atomic spectrometry
Analytica Chimica Acta, Jg. 2020, S. 221–239.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.11.034>

Ok K, Filipović MR & Michel, SLJ
Targeting Zinc Finger Proteins with Exogenous Metals and Molecules: Lessons Learned from Tetrakis(4-methylpyridyl)borate, a CCH type Zinc Finger
European journal of inorganic chemistry, Jg. 2021, Nr. 37, S. 3795–3805.
<https://doi.org/10.1002/ejic.202100402>

Petrovic D, Kouroussis E, Vignane T & Filipović MR
The Role of Protein Persulfidation in Brain Aging and Neurodegeneration
Frontiers in aging neuroscience, Jg. 13, 674135, S. 674135.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.674135>

Pfeiffer J & Lorenz K
Murine models for heart failure: Their creation and applicability to human still require critical and careful considerations
IJC Heart & Vessels, Jg. 34, Nr. 34, 100781, S. 100781.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100781>

Rhoden A, Friedrich FW, Brandt T, Raabe J, Schweizer M, Meisterknecht J, Wittig I, Ulmer BM, Klampe B, Uebeler J, Piasecki A, Lorenz K, Eschenhagen T, Hansen A & Cuello F
Sulfuraphane exposure impairs contractility and mitochondrial function in three-dimensional engineered heart tissue
Redox biology, Jg. 41, 101951, S. 101951.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101951>

Rodríguez-Soacha DA, Fender J, Ramírez YA, Collado JA, Muñoz E, Maitra R, Sotriffer C, Lorenz K & Decker M
"Photo-Rimonabant": Synthesis and Biological Evaluation of Novel Photoswitchable Molecules Derived from Rimonabant Lead to a Highly Selective and Nanomolar "Cis-On" CB1R Antagonist: Synthesis and Biological Evaluation of Novel Photoswitchable Molecules Derived from Rimonabant Lead to a Highly Selective and Nanomolar "Cis-On" CB1R Antagonist
ACS chemical neuroscience, Jg. 12, Nr. 9, S. 1632–1647.
<https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.1c00086>

Sueiro-Olivares M, Scott J, Gago S, Petrovic D, Kouroussis E, Zivanovic J, Yu Y, Strobel M, Cunha C, Thomson D, Fortune-Grant R, Thusek S, Bowyer P, Beilhack B, Carvalho A, Bignell E, Filipović MR & Amich J
Fungal and host protein persulfidation are functionally correlated and modulate both virulence and antifungal response
Plos biology, Jg. 19, Nr. 6, 3001247, S. e3001247.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001247>

Tian C, Ahlmann N, Brandt S, Franzke J & Niu G
Optical characterization of miniature flexible micro-tube plasma (F μ TP) ionization source: A dielectric guided discharge
Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy, Nr. 181, S. 106222.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2021.106222>

Wagner M, Sadeck MS, Dybkova N, Mason FE, Klehr J, Firneburg R, Cachorro E, Richter K, Klapproth E, Künzel S, Lorenz K, Heijman J, Dobrev D, El-Armouche A, Sossalla S & Kämmerer S
Cellular Mechanisms of the Anti-Arrhythmic Effect of Cardiac PDE2 Overexpression
International Journal of Molecular Sciences, Jg. 22, Nr. 9, 4816.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094816>

Applikationslabore Berlin

Abad C, Minus S, Recknagel S, Jakubowski N, Panne U, Becker-Roß H & Huang M-D

Determination of organic chlorine in water via AICI derivatization and detection by high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry
Analytical Methods, Jg. 13, Nr. 33, S. 3724–3730.
<https://doi.org/10.1039/D1AY00430A>

Franz M, Chandola S, Koy M, Zielinski R, Aldahhak H, Das M, Freytag M, Gerstmann U, Liebig D, Hoffmann AK, Rosin M, Schmidt WG, Hogan C, Glorius F, Esser N & Dähne M

Controlled growth of ordered monolayers of N-heterocyclic carbenes on silicon
Nature Chemistry, Jg. 13, Nr. 9, S. 828.
<https://doi.org/10.1038/s41557-021-00721-2>

Huang M-D, Esser N, Hinrichs K, Tan Q, Rappich J, Nickel N & Dittrich T

Determination of residual dimethyl sulfoxide by high-resolution continuum source graphite furnace molecular absorption spectrometry
Spectrochimica Acta Part B-Atomic Spectroscopy, Jg. 177, 106050.
<https://doi.org/10.1016/j.sab.2020.106050>

Levine I, Al-Ashouri A, Musiienko A, Hempel H, Magomedov A, Drevilkauskaitė A, Getautis V, Menzel D, Hinrichs K, Unold T, Albrecht S & Dittrich T

Charge Transfer Rates and Electron Trapping at Buried Interfaces of Perovskite Solar Cells
Joule, Jg. 5, Nr. 11, S. 2915–2933.
<https://doi.org/10.1016/j.joule.2021.07.016>

Merk V, Speiser E, Werncke W, Esser N & Kneipp J

pH-Dependent Flavin Adenine Dinucleotide and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Ultraviolet Resonance Raman (UVR) Spectra at Intracellular Concentration
Applied Spectroscopy, Jg. 75, Nr. 8, S. 994–1002.
<https://doi.org/10.1177/00037028211025575>

Plaickner J, Speiser E, Braun C, Schmidt W-G, Esser N & Sanna S

Surface localized phonon modes at the Si(553)-Au nanowire system
Physical Review B, Jg. 103, Nr. 11, 115441, S. 115441.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.103.115441>

Sanna S, Plaickner J, Holtgrewe K, Wettig VM, Speiser E, Chandola S & Esser N

Spectroscopic Analysis of Rare-Earth Silicide Structures on the Si(111) Surface
Materials, Jg. 14, Nr. 15, 4104, S. 4104.
<https://doi.org/10.3390/ma14154104>

Unterumsberger R, Beckhoff B, Gross A, Stosnach H, Nowak S, Stenzel YP, Kramer M & von Bohlen A

A round robin test for total reflection X-ray fluorescence analysis using preselected and well characterized samples
Journal of Analytical Atomic Spectrometry, Jg. 36, Nr. 9, S. 1933–1945.
<https://doi.org/10.1039/d1ja00103e>

Andere Publikationen Other Publications

Bioanalytik

Pagel O, Kollipara L & Sickmann A

Quantitative Proteome Data Analysis of Tandem Mass Tags Labeled Samples
Methods in Molecular Biology.

Bd. 2228, Methods in Molecular Biology,
Bd. 2228, S. 409–417.

https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1024-4_28

Pagel O, Kollipara L & Sickmann A

Tandem Mass Tags for Comparative and Discovery Proteomics

Quantitative Methods in Proteomics.

Bd. 2228, Methods in molecular biology
(Clifton, N.J.), S. 117–131.

https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1024-4_9

Biospektroskopie

Hasenberg A, Otto L & Gunzer M

Intravital 2-Photon Microscopy of Diverse Cell Types in the Murine Tibia

Methods in Molecular Biology.

Bd. 2236, Methods in molecular biology
(Clifton, N.J.), S. 189–201.

https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1060-2_15

Huang Y, Mill L, Stoll R, Kling L, Aust OP,

Wagner F, Grüneboom A, Schett G,

Christiansen S & Maier A

Semi-permeable Filters for Interior Region of Interest Dose Reduction in X-ray Microscopy

in Informatik aktuell: Bildverarbeitung für

die Medizin 2021. Informatik aktuell,

Springer, S. 61–66.

https://doi.org/10.1007/978-3-658-33198-6_16

Translationale Forschung

Tolstik E, Ali N, Saeidi T, Grahovac M, Guo S, Arias Loza PA, Nordbeck P, Debus J, Bocklitz T & Lorenz K

Nonlinear spectroscopy for Fabry Disease characterization based on cardiomyocytes
Proceedings of the Society of Photo-Optical

Instrumentation Engineers (SPIE).

<https://doi.org/10.1117/12.2614591>

Applikationslabore Berlin

Hinrichs K, Shaykhtudinov T, Rappich J, Kratz C & Furchner A

IR laser polarimetry: breaking limits of FTIR polarimetry for thin film studies

Proceedings of the Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE).

<https://doi.org/10.1117/12.2580709>



Vorträge Lectures

Konferenzvorträge Conference Talks

Bioanalytik

Yvonne Reinders

Translational Analytics

Online Symposium of the Leibniz Research
Network Immune-Mediated Diseases
Online

Albert Sickmann

Platelet Phosphoproteomics

ISTH Masterclass
Online

*Proteogenomics/Proteomics: Complementing
Precision Medicine with Phenotypic Data*
HUPO 2021 Reconnect
Online

*Proteogenomics/Proteomics: Complementing
Precision Medicine with Phenotypic Data*
International Conference on Multi-omics
technologies in Precious Medicine and the
10th Symposiums on Structural Proteomics
at Skoltech

Proteomics Introduction & Application
TICARDIO Masterclass
Online

*Proteomics-Strategien und deren Anwendung
bei seltenen Erkrankungen*
25. Kongress des Medizinisch-Wissenschaft-
lichen Beirats der Deutschen Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.
Online

*Towards Highly Recipible, Time- and Cost-
efficient Proteomics Sample Preparation of
Larger Sample Cohorts*
37th MSB 2021 (International Symposium on
Microscale Separations and Bioanalysis)
Online

Translationale Forschung

Theresa Brand, Kristina Lorenz

Defects in Ca²⁺ handling in phospholamban-

*R9C mice impact on excitation/contraction
coupling but also on mitochondria and ER*
ISHR 2021 – 36th Annual Meeting of the
International Society for Heart Research
European Section
Online

Sebastian Brandt

3D PRINTING FOR ION MOBILITY SPECTROMETRY

International Conference on Ion Mobility
Spectrometry
Memphis, USA / Vereinigte Staaten

Annika Fechner

Sample Treatment And Analysis Using

GC-Ion Mobility Spectrometry

International Caparica Christmas Conference
on Sample Treatment 2021
Research, ISOFRR 2021
Lissabon, Portugal

*Seamless analysis of liquid samples using
TDC-FuTP-IMS*

ISIMS International Conference on Ion Mobility
Spectrometry
Memphis, USA / Vereinigte Staaten

Miloš Filipović

*Does fountain of youth smells like sulfide:
the role of protein persulfidation*

Israel Society for Oxygen and Free Radical
Research, ISOFRR 2021
Israel
Online

*Protein persulfidation: the oldest solution
for oxidative stress*

SFRR-Europe Annual Meeting, Belgrade, Serbia
Serbia
Online

*The role of protein persulfidation in brain
aging and neurodegeneration*

S-Bio & Glucosinate 2021 Meeting
Sevilla, Spain

Kristina Lorenz

Myokardiale Erkrankungen

87. Jahrestagung der

Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Online

*Krebstherapie kann Herzprobleme fördern –
welche Ansätze gibt es?*

15. Phar^{MS}chool-Symposium
Online

Constanze Schanbacher

*Interference with ERK-dimerization provides
a cardio-safe strategy to protect from*

pathological ERK1/2 signaling

87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.
Online

Elen Tolstik

*Nonlinear spectroscopy for Fabry Disease
characterization based on cardiomyocytes*
European Conferences on Biomedical Optics
München, Deutschland

*Spektroskopische Methoden für die
Erforschung und Diagnostik von Herz-Kreis-
lauf-Erkrankungen*

CVD.NRW Mini-Symposium: Gesundheitsdaten
für die Herz-Kreislauf-Forschung
Online

Applikationslabore Berlin

Karsten Hinrichs

IR laser polarimetry: breaking limits of FTIR

polarimetry for thin film studies

SPIE Photonics West BIOS

Online

Ultrathin functionalization of silicon surfaces
ACS Fall 2021

Atlanta, USA / Vereinigte Staaten

*Infrared spectroscopic polarimetry of
anisotropic thin films and structured surfaces*
SciX 2021

Providence, USA

Sonstige Vorträge Other Lectures

Bioanalytik

Yvonne Reinders

Effects of cholinergic inflammation modulation on micro- and macrocirculation disorders in murine sepsis using high-resolution multi-organ sonography
Winterseminar Interdisziplinär Reloaded
Essen

Yvonne Reinders, Fiorella Solari

Functional, Metabolic and Multi-OMICS phenotyping in acute myocardial infarction
4. Retreat des SFB 1116/2
»Master Switches bei kardialer Ischämie«
Online

Biospektroskopie

Jianxu Chen

When AI meets biomedical imaging at scale
Graduate School of Biomedical Science,
Universität Duisburg-Essen
Essen

Anika Grüneboom

Der Werkzeugkasten der Fluoreszenzmikroskopie – Brückenschlag in die Immunologie
Leibniz HealthTech-Lecture
22.11.2021
Online

Fluorescence microscopy in translational cancer research
Graduate School of Biomedical Science,
Universität Duisburg-Essen
Essen

3D mapping of the vasculature using multimodal microscopy approaches
Graduate School of Biomedical Science,
Universität Duisburg-Essen
Essen

From tissue clearing to cleared immunological processes
Miltenyi Biotec Cell Therapy Analytics Day 2021
Bergisch-Gladbach

Light sheet fluorescence microscopy in biomedical research
Imaging Facility CECAD Köln
Köln

A revised view on mononuclear phagocytes
Graduate School of Biomedical Science,
Universität Duisburg-Essen
Essen

Matthias Gunzer

The impact of sterile inflammation on tissue infiltration and function of neutrophil granulocytes
Gastvortrag am Vanderbilt Institute for Infection, Immunology and Inflammation –
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, USA

Translationale Forschung

Sebastian Brandt

3D-Druck eines kompletten modularen Ionenmobilitätsspektrometers
IMS-Anwendertreffen
Potsdam

3D-printing of a complete modular ion mobility spectrometer – Design transformation, evaluation and prospective chances
Workshop on Plasma Science and Applications
Nikosia, Zypern

Annika Fechner

Analyse von flüssigen Proben mittels FμTP-TDC-IMS
IMS-Anwendertreffen
Potsdam

Miloš Filipović

Does fountain of youth smells like sulfide: the role of protein persulfidation
DFG RTG 2155 »ProMoAge«, Jena School of Molecular Medicine
Online

SULFAGING: living longer and healthier with H₂S
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e. V.
Online

Applikationslabore Berlin

Karsten Hinrichs

IR polarimetry of thin films and surfaces: Field manipulated bands and Berreman modes
11th Workshop Ellipsometry (WSE 11)
Steyr, Österreich

Veranstaltungen

Events

Mit-Organisation & Organisation wissenschaftlicher Veranstaltungen

Co-organisation & Organisation of Scientific Events

Bioanalytik

de.NBI LIFS Tools Training

26.01.21 – 27.01.21

Online

**2021 micro Flow and Interfacial
Phenomena Conference**

07.06.21 – 09.06.21

Washington University St. Louis, USA

**Online Symposium of the Leibniz Research
Network Immune-Mediated Diseases**

27.09.21 – 28.09.21

Online

**de.NBI Summer School 2021 – Analysis and
integration of Mass Spectrometry based
omics data in Proteomics, Metabolomics and
Lipidomics**

27.09.21 – 30.09.21

Online

Translationale Forschung

**Herztage 2021 – Deutsche Gesellschaft
für Kardiologie – Herz- und
Kreislaufforschung e. V.**

30.09.21 – 02.10.21

Bonn

Wissenstransfer & Öffentlichkeitsarbeit

Knowledge Transfer & Public Relations

Personal, Technologietransfer & Kommunikation

Leibniz im Bundestag

20.05.21

Online

DIGITAL LUNCH BREAK**»Urlaub machen, aber sicher? (Bis) wann
uns die Corona-Impfungen gegen neue
Virusvarianten schützen«**

28.07.21

Online

POSTDOC PITCH DAY

18.10.21

Dortmund

Leibniz im Landtag

03.12.21

Online

Lehrveranstaltungen

Teaching Activities

Bioanalytik

Dirk Janasek

Analytische Anwendungen von »Lab-on-a-Chip«-Systemen
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 20/21

Physiologie & Anatomie
Fachhochschule Dortmund,
Wintersemester 20/21

Biochemie
Fachhochschule Dortmund,
Sommersemester 21

Analytische Anwendungen von »Lab-on-a-Chip«-Systemen
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 21/22

Physiologie & Anatomie
Fachhochschule Dortmund,
Wintersemester 21/22

Albert Sickmann

Biochemie I.
Ruhr-Universität Bochum,
Wintersemester 20/21

Proteomik und Metabolomik
Hochschule Hamm-Lippstadt,
Wintersemester 20/21

Biochemie II.
Ruhr-Universität Bochum,
Sommersemester 21

Biochemie I.
Ruhr-Universität Bochum,
Wintersemester 21/22

Proteomik und Metabolomik
Hochschule Hamm-Lippstadt,
Wintersemester 21/22

Albert Sickmann, Dirk Janasek

Bioanalytik
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 20/21

Chemische Analytik
Technische Universität Dortmund,
Sommersemester 21

Bioanalytik
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 21/22

Steven Verhelst

*Skills in Biomedical Research 2:
Information and Communication Skills 2*
Katholieke Universiteit Leuven, Belgien,
Sommersemester 21

*Skills in Biomedical Research 3:
Information and Communication Skills 3*
Katholieke Universiteit Leuven, Belgien,
Wintersemester 21/22

*Skills in Biomedical Research 1:
Information and Communication Skills 1*
Katholieke Universiteit Leuven, Belgien,
Wintersemester 21/22

Translationale Forschung

Joachim Franzke

Angewandte Laserspektroskopie
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 20/21

Joachim Franzke, Sebastian Brandt
Grundlagen analytischer Methodik
South Westphalia University of Applied
Sciences Iserlohn,
Wintersemester 21/22

Angewandte Laserspektroskopie
Technische Universität Dortmund,
Wintersemester 21/22

Applikationslabore Berlin

Andreas Furchner, Kasten Hinrichs

IR Ellipsometrie, Fortgeschrittenenpraktikum
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 20/21

**Andreas Furchner, Kasten Hinrichs,
Christoph Kratz**

*Hyperspektrale Infrarot Polarimetrie –
Fortgeschrittenenpraktikum*
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 20/21

Karsten Hinrichs

Ellipsometrie
Technische Universität Dresden,
Wintersemester 20/21

Spektroskopische Ellipsometrie
Technische Universität Berlin,
Sommersemester 21

Norbert Esser

*Festkörperspektroskopie:
Grundlagen und Methoden*
Technische Universität Berlin,
Wintersemester 20/21

Kolloquien Colloquia

Dortmund

Dr. Cajetan Neubauer

Creating a super-targeted mass spectrometry

University of Colorado Boulder, Institute of
Arctic & Alpine Research (INSTAAR), USA

15.11.2021

Ali Zahraei

*Mapping glucose uptake, transport, and
metabolism in the bovine lens*

University of Auckland, Faculty of Medical
and Health Sciences, Neuseeland

23.11.2021

Karl Smith

*Mass spectrometry imaging advances to
aid exploration of biochemical processes*

Florida State University, National High Mag-
netic Field Laboratory, USA

09.12.2021

Drittmittelprojekte

Third-Party-Funded Projects

Bioanalytik

A synaptoneurolipidomics view on neuronal plasticity in insulin resistance and Alzheimer's disease

Januar 2017 – Juni 2021
Leibniz Wettbewerb

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

INA
Januar 2020 – Dezember 2022
EFRE.NRW

Gen und Protein Signaturen als GPS für Patienten mit Neuromuskulären Erkrankungen

NME-GPS
Januar 2019 – Dezember 2021
EFRE.NRW

Modellbasierte Optimierung der Anämiebehandlung für den einzelnen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

NephRESA
Juni 2019 – November 2023
BMBF

Modernization and enabling advance research/higher education via transferring and implementing planar waveguide NMR spectroscopy for real-time investigation of living 3D cardiomyocyte stem cells

STEMCARDIONMR
Januar 2021 – Dezember 2022
DAAD

Modernization and transferring higher education, research and instrumentation in the field of nanoplasmonic optics and real-time remoting laboratory platform

Januar 2021 – Dezember 2022
DAAD

Nachwuchsgruppe Spatial Metabolomics
Oktober 2020 – März 2026
BMBF

Novel testing strategies for SARS-CoV-2 virus surveillance and determination of immunity

Januar 2021 – Juni 2022
Volkswagen Stiftung

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

Teilprojekt: Analyse von Signalmolekülen und Protein-Modifikationen von Thrombozyten mit Hilfe von Proteomik, Lipidomik und Bioinformatik
TRR 240
Juli 2018 – Juni 2022
DFG

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

SyMetAge
Juli 2019 – Dezember 2023
Leibniz Wettbewerb

Raman-Sonden zur systematischen Bestimmung der Bioverfügbarkeit und Verteilung von Wirkstoffen in Pflanzen (»Lipinsky for Plants«)

Juli – Dezember 2021
Leibniz Forschungsverbund Wirkstoffe und Biotechnologie

»Service Center – Structural Bio- & Chemoinformatics«

Etablierungsphase – Leistungszentrum Biolnfraprot im Rahmen des de.NBI Konsortium »BioInfraProt«
de.NBI SBCI
März 2015 – Dezember 2021
BMBF

Service Unit »Lipidomics Informatics for Life Sciences«

de.NBI LIFS
November 2016 – Dezember 2021
BMBF

Targeting Platelet Adhesion Receptors in Thrombosis

TAPAS
Januar 2018 – Juni 2022
EU

Thrombo-inflammation in cardiovascular disease

TICARDIO
April 2019 – März 2023
EU

Sonderforschungsbereich SFB 876: Verfügbarkeit von Information durch Analyse unter Ressourcenbeschränkung

Teilprojekt: Ressourcen-optimierte Echtzeitanalyse stark Artefakt-behafteter Bildsequenzen zur Detektion von Nanoobjekten
SFB 876
Januar 2011 – Dezember 2022
DFG



Bioanalytik +

Translationale Forschung

Sonderforschungsbereich SFB 1116:

Master switches bei kardialer Ischämie

Teilprojekt S01: Funktionelles, Metabolisches und Multi-Omics Phänotypisierung bei akutem Myokardinfarkt (A. Sickmann)

Teilprojekt A09: Kinasemodulator RKIP:

Protektive Mechanismen bei Myokardinfarkt

(K. Lorenz)

SFB 1116

Januar 2019 – Dezember 2022

DFG

Biospektroskopie

Nachwuchsgruppe Analysis of Microscopic

BIOMedical Images / Analyse von mikroskopischen biomedizinischen Bildern

AMBIOM

Oktober 2020 – März 2026

BMBF

Synthese, Struktur und biologische Effekte

von ultrakleinen (1-2 nm) bimetallic Silber-Platin-Nanopartikeln

SE 2449/2-1

Dezember 2021 – November 2024

DFG

Translationale Forschung

Aufklärung von

Dissoziationsmechanismen dielektrisch behinderter Entladungen für flüchtige Elementspezies

FR 1192/27-1

Juli 2016 – Juli 2021

DFG

Cardio Save Targeting of ERK

ERK-CASTing

August 2020 – Februar 2023

BMBF

Decoding protein persulfidation signaling

SULFAGING

Oktober 2020 – September 2025

EU ERC Consolidator Grant

Drug Discovery Hub Dortmund am ZIW – Translation akademischen Know-hows in die Anwendung

Teilprojekt: Kardiotoxizität

DDHD

April 2018 – September 2021

EFRE.NRW

Entwicklung eines Schnellnachweissystems für die Detektion von *Listeria monocytogenes* in Milch

QS-*Listeria*

Dezember 2017 – August 2021

BMWi

Früher adäquate Sepsis-Therapie mittels Ionenmobilitätsspektrometrie-basierter Diagnostik

Teilprojekt: Referenzanalytik für die Keimidentifikation und sterile Probenahme FAST-IMS

September 2017 – Februar 2021

BMBF

Sonderforschungsbereich / Transregio 296: Lokale Kontrolle der Schilddrüsenhormonwirkung (LocoTact)

Teilprojekt P10: Lokale TH-Wirkung in der akuten und chronischen kardialen Ischämie

TRR 296

Juli 2020 – Juni 2024

DFG

Nicht-Radioaktive Ionisierung für Spektrometrie und Spektroskopie

NORISC

Juli 2020 – Juni 2023

BMBF VIP+

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

ChInValue

Januar 2020 – Dezember 2022

BMBF

The Role of Zinc Fingers in H2S Signaling

September 2020 – Juli 2024

University of Maryland

Twinning in atmospheric Plasma science and applications

TImPANI

November 2018 – April 2022

EU



Schutzrechte

Industrial Property Rights

Patente

Patents

Anordnung und Verfahren zur Wellenlängenkalibration bei einem Echelle-Spektrometer

EP-Patent: EP1472512 (validiert in Großbritannien, Schweden, Schweiz, Frankreich und Deutschland)
US-Patent: US7215422
AU-Patent: AU2003210190
CN-Patent: ZL03803518.9
JP-Patent: JP4534487B2

Anordnung zur Erfassung von Reflexions-Anisotropie

EP-Patent: EP3035034
(erteilt und validiert in Deutschland)

Spektrometer

DE-Patentanmeldung: DE102016110210

Detektor für die kernmagnetische Resonanzspektroskopie

»Mehrfachresonanzkopf mit Hilfsinduktivität«
DE-Patent: DE102014115572

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

DE-Patent: DE102014107296

Ionenbeweglichkeitsspektrometer

DE-Patent: DE102009008266

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

Echelle-Spektrometeranordnung mit interner Vordispersion

EP-Patent: EP2384424 (validiert in Großbritannien, Österreich, Deutschland, Frankreich und Schweiz)
CN-Patent: CN102378904
US-Patent: US8681329
DE-Patent: DE102009003413

Ellipsometervorrichtung und Ellipsometrieverfahren zur Untersuchung einer Probe – »Einzelerschussellipsometer«

DE-Patentanmeldung: DE102016202971

Verfahren zur Herstellung eines dreidimensionalen, einen elektrischen Widerstand bildenden Körpers »Filament«

DE-Patentanmeldung: DE102020109649.6

Verfahren und Vorrichtung zur Erzeugung von positiv und/oder negativ ionisierten Gasanalyten für die Gasanalyse

EP-Patent: EP2082221 (validiert in Großbritannien, Frankreich, Spanien und Deutschland)
US-Patent: US7973279
JP-Patent: JP5315248

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

DE-Patent: DE102016101001

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

Verfahren zur Detektion und Quantifizierung von einzelnen Analyten in flüssigen Analytmischungen »Pocket-NMR«

DE-Patentanmeldung: DE102016124177
US-Patent: US10782256

Verfahren zur optischen Erfassung einzelner Nanoobjekte »SPR-Blende«

DE-Patentanmeldung: DE102017116055

Verfahren zur hochaufgelösten Erfassung von Nanopartikeln auf zweidimensionalen Messflächen

DE-Patentanmeldung: DE102009003548
US-Patent: US8587786

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 Entnahme einer Probe und zur Zuführung in ein analytisches Auswertesystem

EP-Patent: 2977741 (validiert in Deutschland und Großbritannien)
US-Patent: US9874578

Spektrometeranordnung »SuZee«

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

Verfahren zur Anreicherung N-terminaler Peptide »ChaFRAtip«

DE-Patentanmeldung: DE102017104774

Verfahren zur Auswertung von Echelle-Spektren / Mike-Patent 1 »Binning«

DE-Patent: DE10055905
US-Patent: US7319519
EP-Patent: EP1783468 (validiert in Irland, Niederlande, Großbritannien, Frankreich und Deutschland)

Verfahren zur Auswertung von Echelle-Spektren / Mike-Patent 2

»Wellenlängenanbindung«
US-Patent: US7876435
EP-Patent: EP2068134 (validiert in Irland, Niederlande, Großbritannien, Frankreich und Deutschland)

Verfahren zur Auswertung von Echelle-Spektren / Mike-Patent 3

»Untergrund-Korrektur«
EP-Patent: EP2068134 (validiert in Großbritannien, Frankreich, Österreich, Schweiz und Deutschland)

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 Ionisierung von gasförmigen Proben mittels dielektrisch behinderter Entladung und zur nachfolgenden Analyse der erzeugten Probenionen in einem Analysegerät

DE-Patent: DE102016104852

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

DE-Patentanmeldung: DE102017112726
EP-Patentanmeldung: EP187306501
US-Patent: US 16/615172

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 Analyse des Metaboloms dreidimensionaler lebender Zellkulturen mittels NMR-Spektroskopie »SLRO-NMR«

DE-Patentanmeldung: DE102021103574

Absolvent:innen Graduates

Dissertationen Dissertations

Bioanalytik

Bernhard Blank-Landeshammer

Studies on intracellular metabolism of pharmacological chaperones and the role of yeast as model organism

Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen,
Technische Universität Dortmund

Eva Eilers

Mitochondrien als Signalplattformen: Funktionale Analyse linearer Ubiquitinketten an Mitochondrien

Fakultät für Chemie und Biochemie,
Ruhr-Universität Bochum

Matthias Jender

Entwicklung eines mikrofluidischen Systems zur kontinuierlichen elektrophoretischen Auftrennung und Analyse von Enzymreaktionen

Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen,
Technische Universität Dortmund

Biospektroskopie

Julia Lill

Renal macrophages promote Shiga toxin-induced Hemolytic Uremic Syndrome through TNF α and CXCR2- dependent neutrophil recruitment

Fakultät für Biologie, Universität
Duisburg-Essen

Translationale Forschung

Bettina Baumgarten

Kardiotoxische Effekte von Chemotherapeutika – Evaluierung eines impedanzbasierten in vitro Testsystems und Bestimmung der Kardiotoxizität niedermolekularer Kinaseinhibitoren.

Fakultät für Biologie, Universität
Duisburg-Essen

Sebastian Brandt

Entwicklungen und Kombinationen miniaturisierter Probenzufuhr- und Ionisierungssysteme

Fakultät Physik, Technische Universität
Dortmund

Carolin Drees

Analyse mikrobiologischer Proben auf Basis der Ionenmobilitätsspektrometrie

Fakultät Physik, Technische Universität
Dortmund

Alexander Knodel

Coupling diode laser desorption with plasmaionization in mass spectrometry for analytical and biomedical applications.

Fakultät Physik, Technische Universität
Dortmund

Applikationslabore Berlin

Timur Shaykhutdinov

Infrarot-Nanopolarimetrie: Anisotropie von strukturierten Biooberflächen, dünnen Polymerfilmen und Oxidschichten

Fakultät II – Mathematik und Naturwissenschaften, Technische Universität
Berlin

Abschlussarbeiten Degree Theses

Bioanalytik

Katharina Kaufmann, M. Sc.

Developing cell-carrying SPR sensor chip for the detection of individual extracellular vesicles and soluble proteins produced by HT29 cells.

Fakultät für Chemie und Chemische Biologie,
Technische Universität Dortmund

Kudrat-E Khoda, M. Sc.

The development of a magnetometer for the NMR spectroscopy based on optical heterodyne detection and construction of a mechanical string oscillator in a magnetic field.

Fakultät für Elektrotechnik und Informations-
technik, Ruhr-Universität Bochum

Maedeh Nadertejrani, M. Sc.

Assessing Optimal Fluorescence Parameters for Staining of 3D Cell Culture in Confocal Fluorescence Microscopy

Fakultät für Elektrotechnik und Informations-
technik, Ruhr-Universität Bochum

Adriana Schneider, M. Sc.

Enhancing throughput in LC-MS-based proteomics

Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen,
Technische Universität Dortmund

Maja Stahl, B. Sc.

Optimierung der Arbeitsabläufe zur Erstellung einer spektralen Bibliothek für die DIA-Bestimmung des Thrombozytenphosphoproteoms

Biotechnologie/Bioinformatik, Hochschule
Emden/Leer

Rahat Talukder, M. Sc.

Analytical performance of the improved version of the PAMONO-sensor.

Fakultät für Elektrotechnik und Informations-
technik, Ruhr-Universität Bochum

Translationale Forschung

Christopher Borg, B. Sc.

Analytische Charakterisierung einer durch Sinus- und Rechteckspannung betriebenen, plasmabasierten Ionenquelle für die Ionenmobilitätsspektrometrie

Hochschule Hamm-Lippstadt

Moritz Pernecker, M. Sc.

Untersuchung der Kardiotoxizität verschiedener Chemotherapeutika an H9C2-Zellen mittels Fluoreszenzmikroskopie und konfokaler Ramanspektroskopie.

Hochschule Hamm-Lippstadt

Stipendien Scholarships

Mohammad Ibrahim AlWahsh

*Faculty of Pharmacy,
Al-Zaytoonah University of Jordan, Jordanien*
März 2018 – März 2021

Ahmed Bahti

*An-Najah N. University, Nablus,
West Bank, Palästina*
Juli 2017 – Dezember 2022

Qais Al Bateineh

*Jordan University of Science and Technology,
Jordanien*
April 2021 – März 2024

Suyuan Chen

*Chengdu Institute, University of
Chinese Academy of Sciences, China*
September 2017 – September 2021

Dr. Guanghui Niu

Sichuan University, Chengdu, China
September 2019 – Februar 2021

Nour Sharar

*Jordan University of Science and Technology,
Jordanien*
Juli 2021 – Dezember 2021

Mahmoud Telfah

*Jordan University of Science and Technology,
Jordanien*
Juli 2021 – Dezember 2021

Robert Zielinski

Technische Universität Berlin
Juli 2017 – Juni 2021

Auszeichnungen Awards

Bioanalytik

Mohammad Ibrahim AlWahsh

*NTop Poster at the Society of Toxicology Annual
Meeting 2021*
15.03.2021

Suyuan Chen

1. Platz beim Merck Innovation Cup
02.07.2021

Translationale Forschung

Kristina Lorenz

Aufnahme in die Expertendatenbank SPRIND
11.03.2021

*PHOENIX Pharmazie Wissenschaftspreises
in der Kategorie Pharmakologie und Klinische
Pharmazie*
18.11.2021

Constanze Schanbacher

*Rudi-Busse-Young Investigator Award für
experimentelle Herz- und Kreislaufforschung*
01.04.2021

ISAS-Mitgliedschaften in Fachverbänden

ISAS Memberships in Scientific Associations

**Deutsche Vereinte 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



Weitere Fördermittelgeber:

GEFÖRDERT VOM



Gefördert durch:



DAAD

DFG

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages



Ministerium für
Kultur und Wissenschaft
des Landes Nordrhein-Westfalen



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

info@isas.de · www.isas.de

Vorstand | Executive Board

Prof. Dr. Albert Sickmann

Jürgen Bethke

Chefredaktion | Chief editorship

Sara Rebein (SR)

Redaktion | Editorial staff

Nadine Gode (NG), Dr. Thomas Krämer (TK), Cheyenne Moon Peters (CMP), Bianca Weber (BW)

presse@isas.de

Bildredaktion | Picture editorial staff

Carolin Jordan

Gestaltung & Illustration | Design & Illustration

labor b designbüro · www.laborb.de

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

S. 23 | P. 23: Backwoodsdesign, AdobeStock

S. 45 | P. 45: Universitätsklinikum Essen

S. 49 | P. 49: Universitätsklinikum Essen

S. 51 | P. 51: Neuromuskuläres Labor der Klinik für Kinderheilkunde 1 am Universitätsklinikum Essen

Alle bei den Fotoshootings anwesenden Personen am ISAS waren vollständig gegen SARS-CoV-2 immunisiert (inkl. Booster-Impfung) und konnten zudem einen tagesaktuellen negativen Antigentest vorweisen. | *All persons present at the ISAS' photo shoots were fully immunised against SARS-CoV-2 (incl. booster vaccination) and had a negative antigen test from the same day.*

Der ISAS-Jahresbericht wurde klimaneutral auf dem Recyclingpapier Enviro®Polar gedruckt. | *ISAS' annual report has been printed climate neutrally on the recycled paper Enviro®Polar.*

GERMAN PART