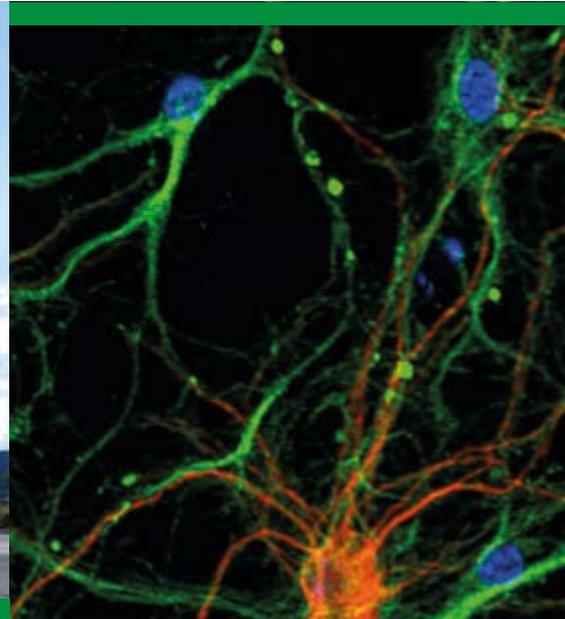




Leibniz-Institut  
für Alternsforschung –  
Fritz-Lipmann-Institut e.V.



**2019 – 2020**

Jahresbericht







**2019–2020**

---

Jahresbericht

**Leibniz-Institut für Altersforschung –  
Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI)**

Beutenbergstraße 11 • 07745 Jena  
Tel. +49 (3641) 65-6000 • Fax +49 (3641) 65-6351  
info@leibniz-flf.de  
[www.leibniz-flf.de](http://www.leibniz-flf.de)



# Inhaltsverzeichnis

<b>Willkommen</b>	5
<b>Mission &amp; Zielsetzung</b>	6
<b>Wegweisende Forschung am FLI</b>	6
<b>Zweijahresrückblick 2019 – 2020</b>	7
Forschungsbereiche (Teilbereiche 1 - 5)	8
Technologie- und Serviceeinrichtungen	18
Forschungskooperationen	20
Zahlen & Fakten im Überblick	22
Entwicklung der Publikationen	23
Auszeichnungen und Preise	25
Vorträge und Reden	27
Konferenzen und Workshops	28
<b>Forschungsbilanz</b>	30

## Forschungsgruppen

<b>Programmbereich I:</b>	
Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern	34
<hr/>	
<b>Programmbereich II:</b>	
Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns	52
<hr/>	
<b>Übergreifender Teilbereich:</b>	
Systembiologie und Bioinformatik des Alterns	68
<hr/>	

<b>Organisation</b>	76
Organisation und Struktur	78
Vereinsorgane	79
Personalentwicklung	80
Drittmittelprojekte	82
<b>Ausblick</b>	84

## Programmbereich I: Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern



Forschungsgruppe  
Rudolph



Forschungsgruppe  
Waskow



Forschungsgruppe  
von Maltzahn



Fellow-Gruppe  
González-Estévez



Assoziierte Forschungsgruppe  
Heidel



Forschungsgruppe  
Morrison



Forschungsgruppe  
von Eyss



Assoziierte Forschungsgruppe  
Herrlich



Assoziierte Forschungsgruppe  
Ploubidou

## Programmbereich II: Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns



Forschungsgruppe  
Englert



Forschungsgruppe  
Neri



Assoziierte Forschungsgruppe  
Bierhoff



Assoziierte Forschungsgruppe  
Cellerino



Assoziierte Forschungsgruppe  
Marz



Forschungsgruppe  
Wang



Forschungsgruppe  
Kaether



Forschungsgruppe  
Ermolaeva

## Übergreifender Teilbereich: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns



Forschungsgruppe  
Hoffmann



Forschungsgruppe  
Ori



Assoziierte Forschungsgruppe  
Kestler



**Der Vorstand des FLI.**  
Dr. Daniele Barthel und Prof. Dr. Alfred Nordheim.

# Willkommen

*Altern betrifft jede und jeden von uns als Einzelperson – aber auch als Gesellschaft insgesamt. Das Ziel der Forschung am Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) ist es, die genetischen, epigenetischen sowie molekularen und zellulären Prozesse zu entschlüsseln, die dem biologischen Alternsprozess zugrunde liegen. Dieser Forschungsfokus ist wegweisend – in Deutschland und darüber hinaus.*

*Im Alter verlieren die Stammzellen sukzessive ihre Funktionalität und häufen vermehrt Schäden an, wodurch die Regenerationsfähigkeit des Körpers und seiner Organe stetig abnimmt. Das macht ältere Menschen anfälliger für Krankheiten und kann ihre Lebensqualität beeinträchtigen. Unseren Forschungsschwerpunkt „Stammzellalterung und Organerhalt“ haben wir daher inhaltlich präzisiert und weiter ausgebaut. Um unsere in Experimenten und Analysen gewonnenen Daten noch besser auswerten zu können, wurde die Systembiologie in den letzten zehn Jahren zum Querschnittsbereich weiterentwickelt. Auf diese Expertise und Infrastruktur baut die Mikrobiomforschung auf, die in den kommenden Jahren als neuer Forschungsschwerpunkt etabliert wird. Ziel ist es zu klären, welche Rolle die Billionen Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln, bei der Entstehung und Vorbeugung von altersbedingten Krankheiten und Funktionsstörungen spielen.*

*Darüber hinaus haben wir in den letzten Jahren zahlreiche richtungsweisende Projekte initiiert. Dazu zählt der Leibniz-Forschungsverbund „Healthy Ageing“, den das FLI koordiniert und der die Alternsforschung in 21 Leibniz-Instituten disziplinübergreifend bündelt. Beim neu eingerichteten Forschungskonsortium IMPULS wird die molekularbiologische Perspektive auf das Altern vor allem mit Ansätzen der Psychologie verbunden. Mit solchen interdisziplinären Forschungsansätzen wollen wir sicherstellen, dass die biologische Alternsforschung einen nachhaltigen sozialen Effekt in einer alternden Gesellschaft erzielt.*

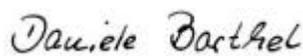
*Große Aufmerksamkeit genießt unsere Erforschung der genetischen Grundlagen des Alterns anhand des Türkisen Prachtgrundkärpflings. Seit der vollständigen Sequenzierung des Genoms dieser kurzlebigen Fischart durch FLI-Forscher haben sich neue Perspektiven bei der Untersuchung von Alternsprozessen für Forschende weltweit eröffnet.*

*Wir arbeiten am FLI mit großem Engagement daran, die Wissensbasis zu erweitern, so dass es in Zukunft möglich sein wird, die Gesundheitsspanne der Menschen im Alter zu verlängern und den demographischen Wandel somit für uns alle positiv zu gestalten.*

*Unseren Leserinnen und Lesern wünschen wir eine angenehme Lektüre und viele spannende Einblicke in die Forschung am FLI.*



**Prof. Dr. Alfred Nordheim**  
Wissenschaftlicher Direktor des FLI



**Dr. Daniele Barthel**  
Administrativer Vorstand des FLI

# Mission & Zielsetzung

Altern ist ein komplexer physiologischer Prozess – bestimmt von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Am FLI sollen die Mechanismen entschlüsselt werden, die im Alternsprozess zu einer Verschlechterung der Stammzellfunktion und des Organerhalts führen und somit die Dysfunktion von Organen und die Entstehung von Krankheiten begünstigen. Ziel ist es, eine Wissensgrundlage für

die Entwicklung neuartiger Therapieansätze zu schaffen, die dabei hilft, die Gesundheitsspanne zu verlängern – also die Zeit, in der Menschen gesund altern. Dies ist nicht nur für den einzelnen Menschen von Bedeutung, sondern für die Gesellschaft insgesamt. Es ist ein wichtiger Beitrag, um den demographischen Wandel und die damit einhergehende Alterung der Gesellschaft bewältigen zu können.

## Wegweisende Forschung am FLI

Der Verlust der Stammzellfunktion und des Organerhalts sind die Hauptursachen dafür, dass im Alter die Organfunktionen abnehmen, Organe anfälliger werden und Krankheiten entstehen. Häufig ist damit eine geringer werdende Lebensqualität verbunden. Mit der Erforschung der Stammzellalterung und des Organerhalts sowie der Konzentration auf deren molekulare, genetische und epigenetische Ursachen hat sich das FLI einen Spitzenplatz in der internationalen Altersforschung erarbeitet.

In den vergangenen Jahren sind mehrere Institute in Deutschland und Europa dem Beispiel des FLI gefolgt und haben sich auf Altersforschung fokussiert. Sie konzentrieren sich auf die Identifikation von Genen, die die Lebensspanne beeinflussen, auf zelluläre Stressantworten, neurodegenerative Alterserscheinungen, Veränderungen im Stoffwechsel, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder auf äußere Umwelteinflüsse. Auf europäischer Ebene gibt es ebenfalls zahlreiche Ansätze, das Altern zu erforschen – sei es in der Krebsforschung, der Erforschung der Zellalterung, bestimmter altersassoziierter Krankheiten

oder besonderer Tiermodelle. Der Fokus des FLI auf epigenetische und genetische Faktoren als Ursachen für die Stammzellalterung und den Organerhalt ist in dieser Forschungslandschaft richtungsweisend.

Das FLI unterhält mit vielen dieser Forschungsinstitute enge Kooperationen, um von deren Expertise und verschiedenartigen Perspektiven zu profitieren und um Synergien gemeinsam zu nutzen. Darüber hinaus fördert das FLI interdisziplinäre Forschungsansätze, die psychologische, politische und sozioökonomische Perspektiven mit einbeziehen. Denn nur so kann biologische Altersforschung einen nachhaltigen sozialen Effekt erzielen.

Alles in allem hat sich das FLI zu einem international anerkannten, wissenschaftlichen Treiber beim Ausbau neuer Forschungsschwerpunkte zur Gewinnung hochwertiger wissenschaftlicher Erkenntnisse entwickelt. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des FLI tragen mit ihren Forschungsergebnissen, den Netzwerkaktivitäten und ihrer Nachwuchsförderung dazu bei, den Forschungsbereich Altersforschung regional, national sowie international weiter zu stärken.

# Zweijahresrückblick 2019 – 2020

Seit der wissenschaftlichen Neuausrichtung 2012 gibt es am FLI folgende Programmbereiche:

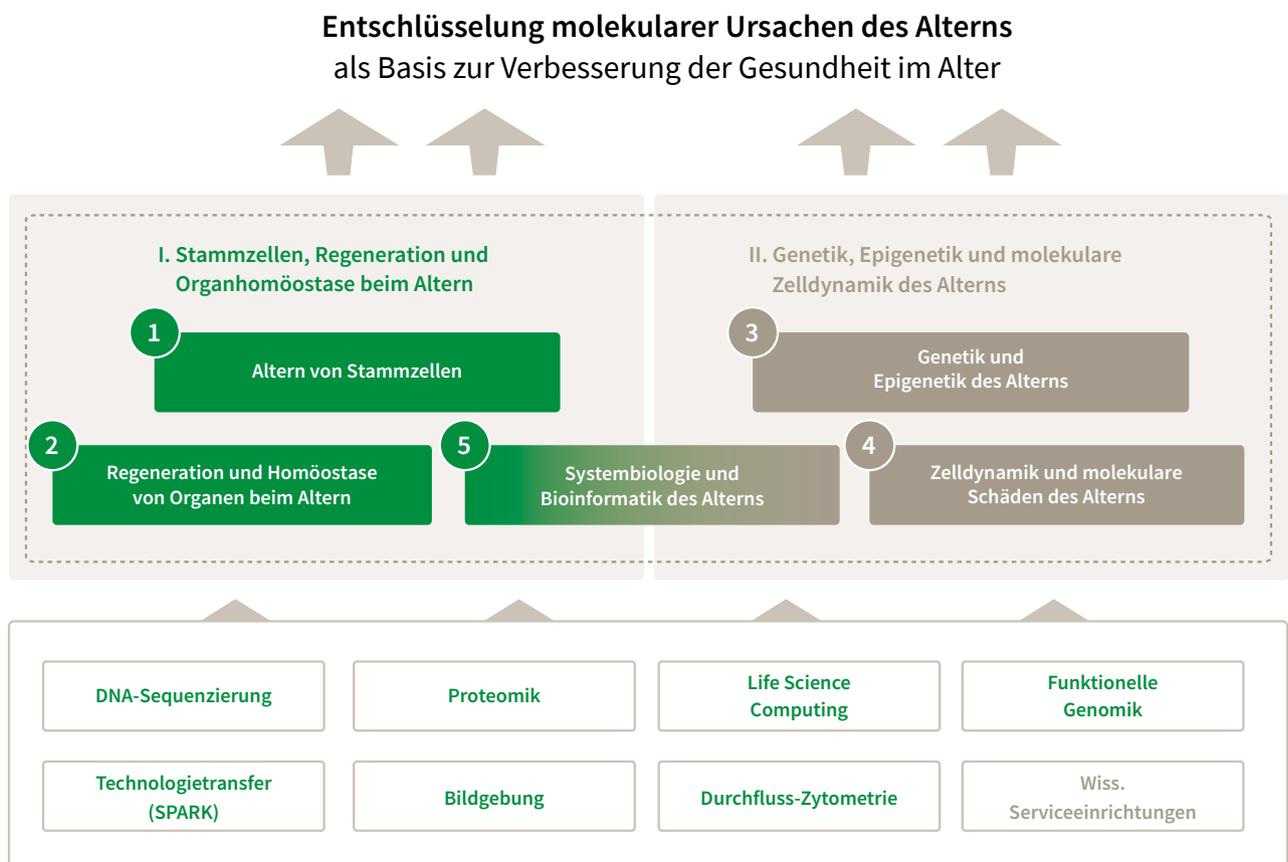
- (I) Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern**
- (II) Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns**

Die Forschungsgruppen arbeiten bereichsübergreifend zusammen. Um diese projektbezogenen Kooperationen auch organisatorisch abzubilden, wurden fünf Teilbereiche institutionalisiert. Der Teilbereich Systembiologie und Bioinformatik des Alterns fungiert dabei als Querschnittsbereich (siehe Grafik unten).

Nach der wissenschaftlichen Evaluation im Jahr 2016 wurde die Mikrobiomforschung als neuer Forschungsschwerpunkt bestimmt und 2018 eine entsprechende

Stelle für eine Senior-Forschungsgruppenleitung ausgeschrieben, verbunden mit einer Professur an der Universität Jena. Die neue Mikrobiom-Forschungsgruppe wird künftig beim Teilforschungsbereich „Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern“ angesiedelt sein.

Ferner hat das FLI 2018 begonnen ein Compliance-Management-System (CMS) aufzubauen, um die Einhaltung gesetzlicher und betrieblicher Richtlinien sicherzustellen. Schwerpunkt der Arbeit des CMS-Stabes und der Compliance-Sachverständigen aus acht Arbeitsbereichen – von Forschung, Tierhaltung und Arbeitssicherheit bis hin zu Datenschutz, Gesundheitsmanagement und Gleichstellung – ist die Überprüfung wissenschaftsbezogener Abläufe.



**Forschungsfokus am FLI.** Die Forschung am FLI ist in fünf Teilbereichen strukturiert, die eng zusammenarbeiten. Sie werden durch wissenschaftliche Technologie- und Serviceeinrichtungen unterstützt.

## Teilbereich 1: Altern von Stammzellen

Die altersbedingte Verschlechterung der Stammzellfunktion ist einer der Hauptgründe für den nachlassenden Organerhalt, für Fehlfunktionen von Organen, für verminderte Regenerationsfähigkeit und für die Krankheitsentwicklung im Alter. Der Teilbereich „Altern von Stammzellen“ ist seit 2013 am FLI mit der Etablierung der Forschungsgruppen um K. Lenhard Rudolph (Blut- und Darmstammzellen), Julia von Maltzahn (Muskelstammzellen) und Cristina González-Estévez (Stammzellen in Planarien) aufgebaut worden. Mit der Gruppe von Claudia Waskow konnte der Forschungsbereich um das Thema humaner Blutstammzellen im Mausmodell (Immunologie des Alterns: Regeneration in der Hämatopoese) erweitert werden. Forschungsgruppen aus den Teilbereichen 2 und 5 arbeiten ebenfalls an stammzellrelevanten Fragestellungen (Björn von Eyss: Identifizierung funktionell relevanter Subpopulationen in alternden Blutstammzellen; Alessandro Ori: Proteom-Altern von Stammzellen). Darüber hinaus gehört die Forschungsgruppe von Francesco Neri (Forschungsthema: Epigenom-Altern von Stammzellen) und die assoziierte Forschungsgruppe von Florian Heidel, stellvertretender Direktor der Klinik für Innere Medizin C am Universitätsklinikum Greifswald (Forschungsthema: Blutstammzell-Erkrankungen), zum Teilbereich 1.

Folgende übergeordnete Fragestellungen bilden den Schwerpunkt der Arbeiten des Forschungsbereichs:

- Metabolische Veränderungen und epigenetisches Gedächtnis alternder Stammzellen (K. Lenhard Rudolph, Francesco Neri, Alessandro Ori)
- Einfluss von Stammzellnische, intrinsischen Veränderungen und systemischen Faktoren auf das Altern der Muskelstammzellen (Julia von Maltzahn, Alessandro Ori, Christoph Kaether)

- Selektion von Subpopulationen von Stammzellen und mutierten Stammzellklonen im Alter (Florian Heidel, K. Lenhard Rudolph, Björn von Eyss, Claudia Waskow)
- Regenerationspfade im hämatopoetischen System und ihr Einfluss auf das alternde Immunsystem (Claudia Waskow)

Insgesamt setzt sich der Teilbereich „Altern von Stammzellen“ das Ziel, die grundlegenden Konzepte und Folgen der Stammzellalterung im Kontext alternder Organismen zu untersuchen. Der Teilbereich ist stark vernetzt mit dem Teilbereich 2 „Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern“, denn Stammzellen spielen beim Erhalt und der Regeneration von Organen eine zentrale Rolle. Umgekehrt beeinflussen Veränderungen in der Zellzusammensetzung und im Mikromilieu alternder Organe die Selbsterneuerungs- und Differenzierungsfähigkeit von Stammzellen. Die Zusammenhänge sind bidirektional und begründen daher die enge Zusammenarbeit zwischen den beiden Teilbereichen. Das strategische Konzept des Forschungsbereichs 1 ist es, die Kooperationen zwischen den Gruppen durch die Zusammenarbeit mit Forschenden des neu zu etablierenden Forschungsschwerpunkts „Mikrobiota- und Altern“ (Dario R. Valenzano) weiter zu intensivieren.



Ausschnitt aus einem bedruckten Vlies zu den Lebensphasen des Menschen – gestaltet von Kindern und Jugendlichen aus Thüringer Jugendkunstschulen. 2015 in Auftrag gegeben, ist es Teil der „Kunst am Bau“ im FLI (siehe auch S. 11, 13), die der Bildhauer und Grafiker Walter Sachs kuratiert hat.

## Teilbereich 2: Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern

Im Alter nimmt die Funktionstüchtigkeit aller Organe und Gewebe im Körper ab. Dieser Verschleißprozess trägt entscheidend zur Verringerung der Lebensqualität und zur Entstehung von Krankheiten während des Alterungsprozesses bei. Nach wie vor sind aber die Mechanismen, die dazu führen, dass der alternde Organismus in der postreplikativen Phase nicht mehr in der Lage ist, die Homöostase und Funktionstüchtigkeit der Organe aufrechtzuerhalten, wenig verstanden. Diese unbeantworteten Fragen sind seit der Gründung im Jahr 2004 ein Forschungsschwerpunkt des FLI. Auch wenn Stammzellen wie oben beschrieben (siehe S. 8) eine wesentliche Rolle bei diesem Prozess spielen, hat doch die altersassoziierte Veränderung des nicht von Stammzellen besiedelten Organ- und Gewebekompartiments eine gleichermaßen große Bedeutung. Die Forschung des Teilbereichs 2 konzentriert sich im Wesentlichen auf Mechanismen der Gewebeeralterung unter Berücksichtigung der Zellen ohne Stammzellfunktion, auf Mikromilieubedingungen und auf systemisch wirkende Signalwege, die alle zusammen zu Beeinträchtigungen des Organerhalts führen.

Folgende Themenschwerpunkte werden in Teilbereich 2 bearbeitet:

- altersbedingte Verschlechterung der Signalübertragung zwischen Zellen bei Regeneration und Krankheit (Helen Morrison)
- Hippo-Signalweg als zentraler Regulator der Gewebehomöostase, der Stammzellbiologie und der Krebsentstehung (Björn von Eyss)
- Protein CD44 und Metastasen; Protein TRIP6 und Hydrocephalus (Peter Herrlich)
- Immunalterung und Entzündungen bei Organerhalt und Organregeneration (Ronny Hänold, bis 2017)

Insgesamt beschäftigt sich der Teilbereich 2 „Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern“ mit zellintrinsic und interzellulären Signalen und Netzwerken, die den Erhalt und die Regeneration von Organen steuern. Gemeinsam mit dem Teilbereich 1 „Altern von Stammzellen“ bildet der Teilbereich 2 den Programmbereich I des Instituts „Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern“. Dieser Programmbereich profitiert sehr vom Teilbereich 5 „Systembiologie und Bioinformatik des Alterns“, der den Austausch der Programmbereiche I und II methodisch auf unterschiedlichen Ebenen befördert.



Das „Rollatornest“, geschaffen von der Künstlerin Liz Bachhuber, steht für die Mobilität und Rastlosigkeit der Menschen, die trotzdem versuchen, sich eine Heimat zu schaffen. Das „Nest“, konstruiert aus einem Rollator und aus Weidengeflecht, ist somit auch ein Andenken an das Vergangene, das Menschen immer und überall mit sich tragen.

### Teilbereich 3: Genetik und Epigenetik des Alterns

Ein erheblicher Teil der individuellen Unterschiede beim Altern geht auf genetische Faktoren zurück. Wenn es gelingt, die Gene zu identifizieren, die diese Unterschiede zwischen einzelnen Individuen oder Spezies ausmachen, wird das beträchtlichen Einfluss auf das Verständnis der grundlegenden molekularen Alternsprozesse haben.

Aufbauend auf der langjährigen Expertise bei der Erforschung von Genomen hatte das FLI 2004 den Forschungsbereich „Genomik des Alterns“ gebildet. Dieser Forschungsbereich wurde in der Folge als Teilbereich „Genetik und Epigenetik des Alterns“ weiterentwickelt.

- Christoph Englert und seine Gruppe untersuchen die genetischen Grundlagen von Entwicklungsverläufen und regenerativen Prozessen, unter anderem bezüglich der Niere.
- Die Gruppe „Genomanalyse“ um Matthias Platzer (bis 2018) hat zusammen mit der Gruppe um Christoph Englert und der früheren Juniorgruppe um Alessandro Cellerino (Kooperation mit der Scuola Normale Superiore di Pisa, Italien) die genomische und funktionelle Analyse des kurzlebigen Fisches *N. furzeri* als neues Modell in der Alternsforschung maßgeblich vorangetrieben.
- Welchen Einfluss das Epigenom – chemische Veränderungen an der DNA, die deren Aktivierung oder Deaktivierung steuern – auf das Altern und die Entstehung von Krebs hat, untersucht seit 2016 Francesco Neri.
- Epigenetische Veränderungen wie beispielsweise eine nachlassende DNA-Methylierung oder eine veränderte

Histonmodifikation erforscht das FLI in Kooperation mit Alessandro Cellerino (Scuola Normale Superiore di Pisa, Italien) und Holger Bierhoff (Friedrich-Schiller-Universität Jena). Die assoziierte Forschungsgruppe von Manja Marz (Friedrich-Schiller-Universität Jena) untersucht außerdem die Rolle langer, nicht codierender RNAs und Mikro-RNAs für die Gen-Aktivität.

- Die (bis 2018) assoziierte Forschungsgruppe von Heinrich Jasper (Buck Institute for Research on Aging, Novato, USA) verbindet die Teilbereiche 1, 2 und 3 mit seinen Forschungen zu Genen und Signalwegen, die bei *Drosophila melanogaster* den Stammzell- und Organerhalt beeinflussen.

Der Teilbereich 3 macht sich vergleichende genomische und funktionell genetische Analysen zunutze, um genetische und epigenetische Faktoren sowie Steuerungsmechanismen zu identifizieren, die zur Anhäufung molekularer Schäden und somit zur Verminderung der Stammzellfunktion und des Organerhalts während des Alterns beitragen. Die Forschung ist eng mit der Arbeit der Forschungsgruppen in anderen Teilbereichen verknüpft und profitiert stark von der Zusammenarbeit mit dem systembiologisch ausgerichteten Teilbereich 5.



Die Schönheit alter Gesichter zeigt der Fotograf und Autor Harald Wenzel-Orf in seinem Buch „Mit hundert war ich noch jung“ (2000). Sechs Handabzüge seiner Fotos hängen im Treppenhaus des FLI-Hauptgebäudes.

## Teilbereich 4: Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

Altern ist ein multifaktorieller Prozess, der durch die Ansammlung von Schäden in molekularen Strukturen und subzellulären Organellen gekennzeichnet ist. Bisher gibt es kaum Erkenntnisse darüber, warum diese Schäden in einem alternden Organismus zunehmend weniger gut vermieden oder repariert werden können.

Bereits seit 2004 konzentriert sich die Forschung am FLI auf die Analyse der Mechanismen, die zu einer Anhäufung molekularer Schäden in alternden Zellen und Geweben führen. Das Hauptaugenmerk des Teilbereichs „Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns“ liegt auf der Erforschung der Ursachen und Folgen der Anhäufung von Schäden in der DNA, in Proteinen und in subzellulären Organellen von alternden Zellen und Geweben:

- DNA-Schadensantwort bei Entwicklung und Erhalt von neuronalem Gewebe (Zhao-Qi Wang)
- Mechanismen der DNA-Replikation während des Alterns (Frank Große, bis 2018)
- Proteintransport, Proteostase und Organellen-Schadensantwort während des Alterns (Christoph Kaether)
- Erhalt der Stressreaktion und des Stoffwechsels im gesunden Alternsprozess (Maria Ermolaeva)

Um zu einem grundlegenden Verständnis der beim Alternungsprozess auftretenden zellulären und organismischen Fehlfunktionen zu kommen, ist es entscheidend, die altersbedingte Entstehung molekularer Schäden und die Reaktionen darauf zu analysieren – einschließlich der Reparaturmechanismen. Andererseits gilt auch das altersbedingte Nachlassen der Stammzell- und Gewebefunktion als mögliche Ursache für die Akkumulation molekularer Schäden. Dazu zählen etwa die nachlassende Immunfunktion, die geschädigte oder alte Zellen nicht mehr zuverlässig aussortiert, oder Veränderungen im Stoffwechsel, die zu molekularen Schäden führen können. Aus diesen funktionalen und in beide Richtungen weisenden Interaktionen ergibt sich, dass der Teilbereich 4 „Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns“ eng mit den Teilbereichen 1, 2 und 3 zusammenarbeitet. Seine Fragestellung ist zugleich zentral im Hinblick auf die Forschungsziele des Instituts.

Die funktionale Analyse molekularer Schäden hat außerdem die Kooperation mit der Friedrich-Schiller-Universität Jena befördert. In der Folge wurden zwei DFG-geförderte Graduiertenprogramme (Research Training Groups) ins Leben gerufen: RTG 1715 zur Stressantwort und RTG 2155 zu Proteinveränderungen im Alter.



Das FLI engagiert sich, um in einen Dialog mit der Öffentlichkeit zu treten. Bei der Langen Nacht der Wissenschaften 2019 in Jena haben sich Besucherinnen und Besucher bei Mitmach-Aktionen mit Altersforschung und dem Altern auseinandergesetzt (siehe auch S. 17).

## Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

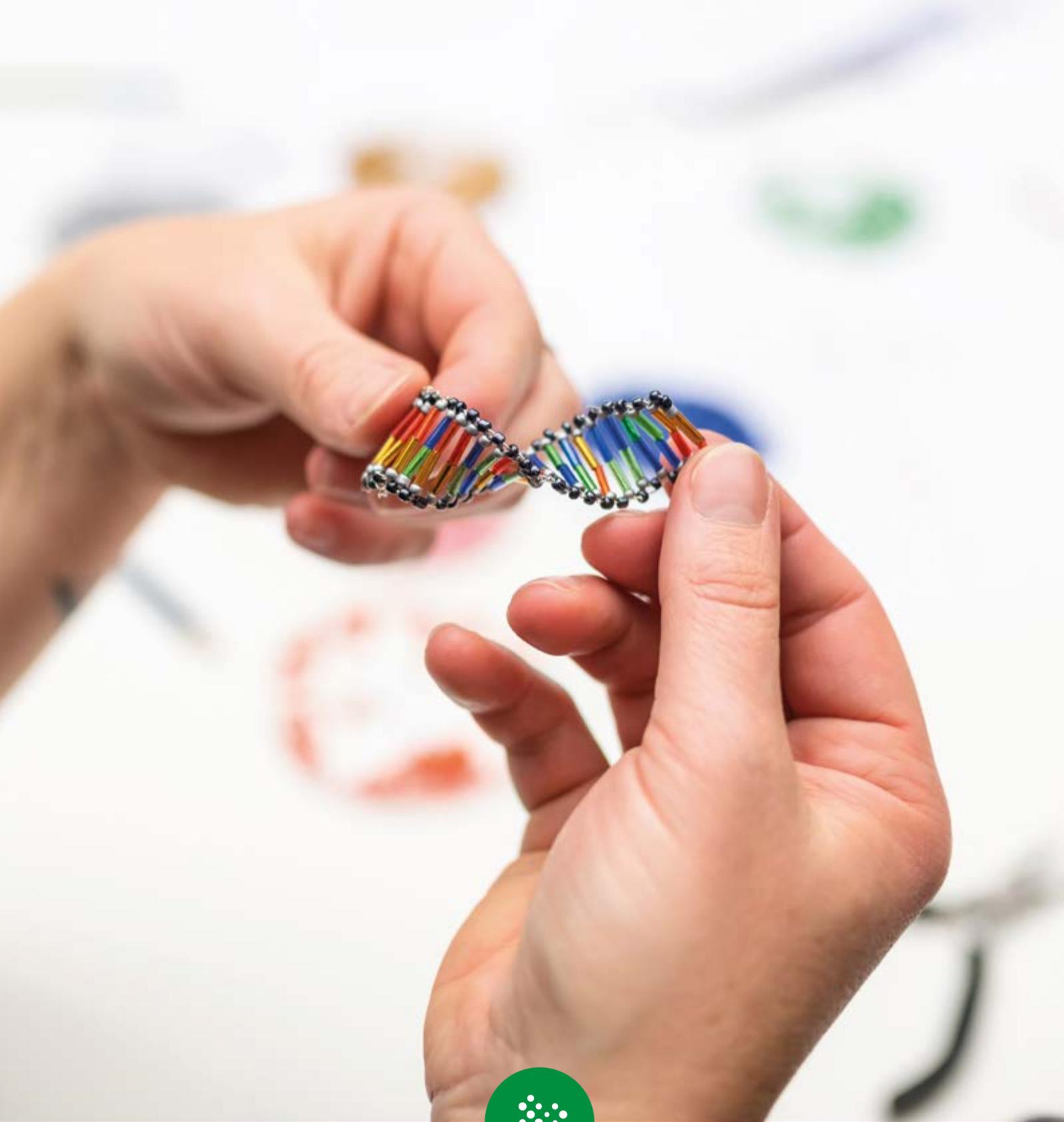
Mit dem Fokus auf der altersbedingten Verschlechterung der Stammzellfunktion und des Organerhalts sowie der zugrundeliegenden molekularen und genetischen Mechanismen ist das FLI national wie auch international wegweisend in der Altersforschung. Um die Zusammenhänge auf unterschiedlichen Ebenen des Gesamtorganismus aufzuklären, wurde am FLI der Forschungsbereich „Systembiologie und Bioinformatik des Alterns“ geschaffen.

Die Forscherinnen und Forscher in diesem Bereich untersuchen Verbindungen zwischen biologischen Netzwerken, die das Altern beeinflussen: auf der Ebene von Genen und molekularen Regelkreisen sowie auf der Ebene der Kommunikation zwischen Zellen und Organen. Die Bildung dieses Teilbereichs wurde durch das GerontoSys-Programm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert und mit einem Kooperationsprojekt zu bioinformatischen Analysen in Jena gefördert. Im Rahmen des Projekts wurden am FLI mittels funktionaler Genomanalysen die Gene und Signalwege verschiedener Spezies miteinander verglichen, um genetische Faktoren und molekulare Mechanismen zu identifizieren, die am Alternsprozess von Zellen und Organen beteiligt sind. Diesen Forschungsansatz hat das FLI zu einem neuen Teilbereich am Institut ausgebaut.

Der Teilbereich befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

- Die Forschungsgruppe von Steve Hoffmann entwickelt seit Ende 2017 eigene Methoden zur Analyse großer, multidimensionaler biologischer Datensätze mit dem Ziel, besser zu verstehen, wie das Epigenom Prozesse der Genexpression und Genreifung steuert.
- Mittels ultrasensitiver Verfahren wie beispielsweise Proteomanalyse erforscht die Gruppe um Alessandro Ori, wie Alter, Mutationen und Umweltfaktoren unsere Organe auf molekularer Ebene beeinflussen.
- Der Forschungsschwerpunkt der assoziierten Forschungsgruppe von Hans A. Kestler (Universität Ulm) bewegt sich im Spannungsfeld zwischen Computerwissenschaft, Statistik und Lebenswissenschaften und konzentriert sich unter anderem auf statistische Verfahren und Datenbankauswertungen für Daten aus Hochdurchsatz-Analysen.

Insgesamt ist die Etablierung des Teilbereichs 5 „Systembiologie und Bioinformatik des Alterns“ eine elementare Grundlage auf dem Weg, ein umfassendes Verständnis für die Komplexität des Alterns auf unterschiedlichen organismischen Ebenen zu entwickeln und die Forschungsansätze der Teilbereiche 1 bis 4 am FLI zu unterstützen und voranzubringen.



---

Ein einfaches Modell der DNA-Doppelhelix aus Perlen und Draht – hergestellt von Besucherinnen und Besuchern der Langen Nacht der Wissenschaften 2019 in Jena.

## Technologie- und Serviceeinrichtungen (Core Facilities)

Die Core Facilities und Services (CF und CS) wurden im Jahr 2016 am Leibniz-Institut für Alternsforschung (FLI) als zentrale Einrichtungen reorganisiert und seitdem kontinuierlich weiterentwickelt. Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern stellt das Institut hier die Hochtechnologie und Expertise zur Verfügung, die sie benötigen, um mit ihrer Arbeit im Bereich der molekularbiologischen und medizinischen Alternsforschung international sichtbar und konkurrenzfähig zu sein. Zu den bereitgestellten technologischen Verfahren zählen hochmoderne Licht- und Fluoreszenzmikroskopie, die Aufklärung des Proteoms mittels Massenspektrometrie, die Einzelzellanalytik in der Durchflusszytometrie (FACS), die Charakterisierung des Genoms und Epigenoms durch DNA-Sequenzierungen der zweiten und dritten Generation, die funktionelle Analyse zellulärer Prozesse durch RNAi- und CRISPR/Cas-Technologie sowie die Analytik hochkomplexer Datensätze unterschiedlichen Ursprungs durch fortschrittliche bioinformatische Methoden und eine leistungsfähige Rechner-Infrastruktur.

Ein herausragendes Ziel, das mit dieser Strategie am FLI verfolgt wird, ist die Fixierung und Entwicklung von Expertise in relevanten Schlüsseltechnologien. Um dies zu erreichen, ist das Personal der Core Facilities zum einen in den wissenschaftlichen Alltag des FLI integriert, bietet Seminare, Vorlesungen und Nutzertreffen an, und ist zum anderen über die Teilnahme an Konferenzen und Workshops national und international vernetzt. Alle Forschungsgruppen des FLI erhalten gleichberechtigt Zugang zur Technologie, werden individuell beraten und so befähigt, das jeweilige Forschungsziel zu erreichen. Dieser modus operandi stellt zudem sicher, dass die Forschungsgroßgeräte einerseits durch interne Nutzung sowie durch Nutzung der Kooperationspartner voll ausgelastet sind.

Die vergangenen Jahre haben gezeigt, dass die Core Facilities und Services maßgeblich zur Erreichung sowohl der institutseigenen als auch der übergreifenden Ziele der Leibniz-Gemeinschaft beitragen. An der Hälfte aller 2019/2020 erschienenen wissenschaftlichen Publikationen des FLI hat mindestens eine CF/CS mitgewirkt, 30%

der Publikationen weisen Co-Autoren aus den CF/CS aus. Die Drittmittelleistung des FLI konnte durch die Core Facilities über die Beteiligung an einem DFG-Schwerpunktprogramm (225 000 €), durch eine Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (34 000 €) und durch eine Infrastrukturmaßnahme der Thüringer Aufbaubank (TAB) (356 000 €) gesteigert werden. Eine Sonderrolle kommt hier der Core Facility Technologie Transfer zu, über welche ausgewählte Forschungsprojekte mit Transferpotenzial durch Anschubfinanzierung und Mentoring unterstützt werden, um diese für eine weiterführende Drittmittelfinanzierung fit zu machen. So wurde die Förderung für drei Forschungsprojekte durch BMBF und TAB erfolgreich eingeworben (BMBF: 1,272 Mio. €, TAB: 700 000 €). Nicht zuletzt leisten die Core Facilities auch einen Beitrag zur Gleichstellung der Geschlechter am FLI: 40 % des Führungspersonals sind Frauen.



Dr. Tobias Sperka  
Head of Core Facilities



Life Science Computing



Durchfluss-Zytometrie



Funktionelle Genomik



DNA-Sequenzierung



Proteomik



Zelluläre Lichtmikroskopie



Technologietransfer (SPARK)

Wissenschaftliche Serviceeinrichtungen:



Histologie, Pathologie & Elektronenmikroskopie



Proteinproduktion



Isotopenlabor



Gamma Bestrahlungsanlage



Kleintier-CT



Labore mit S2-Sicherheitsstufe



Medienküche

Tierhäuser:



Maushaltung



Fischhaltung  
*D. rerio / N. furzeri*

## Forschungskooperationen 2019 – 2020

In Zeiten eines schnellen technologischen Fortschritts nimmt auch das Tempo der wissenschaftlichen Forschung zu. Sich national wie auch international zu vernetzen, ist daher für das FLI von enormer Relevanz. Als Teil dieser Vernetzung fördert das FLI den interdisziplinären Austausch innerhalb der Altersforschung.

Das FLI kooperiert mit der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena und dem Jenaer Universitätsklinikum (UKJ) und ist über diese regionale Vernetzung hinaus in mehr als 329 nationalen Forschungskooperationen und Verbänden aktiv. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am FLI pflegen einen systematischen Austausch mit Forschungseinrichtungen in 27 Ländern der Welt. So ist gewährleistet, dass die Forschung immer auf dem neuesten Stand ist und das FLI im Bereich der Altersforschung einen maßgeblichen internationalen Beitrag leistet.

### Leibniz-Forschungsverbünde (LFV)

Mit dem Alter nehmen organische Dysfunktionen und altersassoziierte Erkrankungen stark zu. Dies kann die Lebensqualität älterer Menschen und ihre Teilhabe am gesellschaftlichen Leben stark einschränken. Ihr wachsender Anteil an der Bevölkerung kann wiederum zu sozialen und wirtschaftlichen Belastungen führen. Um dieses Problemfeld aus interdisziplinärer Sicht anzugehen, bündelt der Leibniz-Forschungsverbund Healthy Ageing (LFV Healthy Ageing) die wissenschaftliche Expertise von 21 Leibniz-Instituten aus den Bereichen Biologie, Medizin, Psychologie, Pädagogik, Soziologie und Ökonomie. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bearbeiten die grundlegenden Fragen des Alterns, planen gemeinsame Forschungsprojekte und tauschen Ressourcen und Know-how aus. Dadurch sollen Grundlagen für eine individuell verbesserte Lebensqualität im Alter geschaffen und ein nachhaltiger sozialer Effekt erzielt werden. Koordiniert wird der LFV Healthy Ageing am FLI. Altersassoziierte Pathologien erfordern auch angepasste Wirkstoffe – Moleküle, die in Zielorganismen bestimmte physiologische Veränderungen hervorrufen. Viele Wirkstoffe sind natürlichen Ursprungs und werden durch chemische und/oder

biotechnologische Verfahren so optimiert, dass sie bei der Anwendung eine bestmögliche Wirkung erzielen. In einem weiteren Leibniz-Forschungsverbund, dem LFV Wirkstoffe und Biotechnologie, leistet das FLI als eines von 16 Leibniz-Instituten einen wichtigen Beitrag zur breit angelegten Forschung an und zu Molekülen mit biologischer Wirkung.

### BMBF-Förderlinie zu präklinischen Studien: Nerventumore und Nervenregeneration

Am FLI wurde ein Protein identifiziert, das das Wachstum von Tumoren des peripheren Nervensystems hemmt und die Funktion der Nerven verbessert. Was im Mausmodell wirkte, wird im Rahmen einer präklinischen Studie weiterentwickelt. Kooperationspartner – unter anderem für Studiendesign und Datenauswertung – sind die Universitätskliniken Leipzig und Jena. Ziel der BMBF-Förderlinie zu präklinischen Studien ist es, Erkenntnisse der Grundlagenforschung schnell in geeignete Therapien zu überführen. Diese Idee verfolgt auch die Core Facility Technologie Transfer am FLI, im Rahmen derer das Projekt initiiert wurde.

### IMPULS – Identifizierung und Manipulation der physiologischen und psychologischen Uhren der Lebensspanne

Die Frage, wie sich das biologische Alter exakt bestimmen lässt und welche Faktoren die komplexen Alternsprozesse beim Menschen beeinflussen, wollen Forschende am FLI gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der FSU Jena beantworten. Seit September 2020 fördert die Carl-Zeiss-Stiftung das interdisziplinäre Forschungsvorhaben IMPULS, das den Brückenschlag zwischen Molekularbiologie und Psychologie versucht, mit rund 4,5 Millionen Euro über fünf Jahre.

### CanPathPro

Im März 2016 startete das von der EU im Rahmen des Programms Horizont 2020 mit fast 11 Millionen Euro geförderte Projekt CanPathPro. Sechs Jahre lang arbeiten Forschende aus sechs Ländern zusammen, um eine neue systembiologische Plattform für die prädiktive Modellierung von krebssassoziierten Signalprozessen zu entwickeln.

### ProExzellenz-Projekt RegenerAging

Das Zentrum für Altersforschung Jena (ZAJ) hat das Forschungsprojekt Altersinduzierte Hemmung der Regeneration und Gewebshomöostase – RegenerAging entwickelt. Dafür arbeitet das FLI eng mit der FSU Jena, dem Universitätsklinikum Jena sowie der Carl Zeiss Microscopy GmbH in Jena zusammen. Das Projekt wird im Rahmen der ProExzellenz-Initiative 2 des Landes Thüringen von 2015 bis 2021 mit 4,1 Millionen Euro gefördert. Im Zentrum steht die interdisziplinäre Erforschung altersabhängiger Veränderungen auf zellulärer Ebene mit Schwerpunkten in den Bereichen Epigenetik des Alterns, Stammzellalterung und Immunologie des Alterns.

### Leibniz-WissenschaftsCampus Jena – Regeneratives Altern

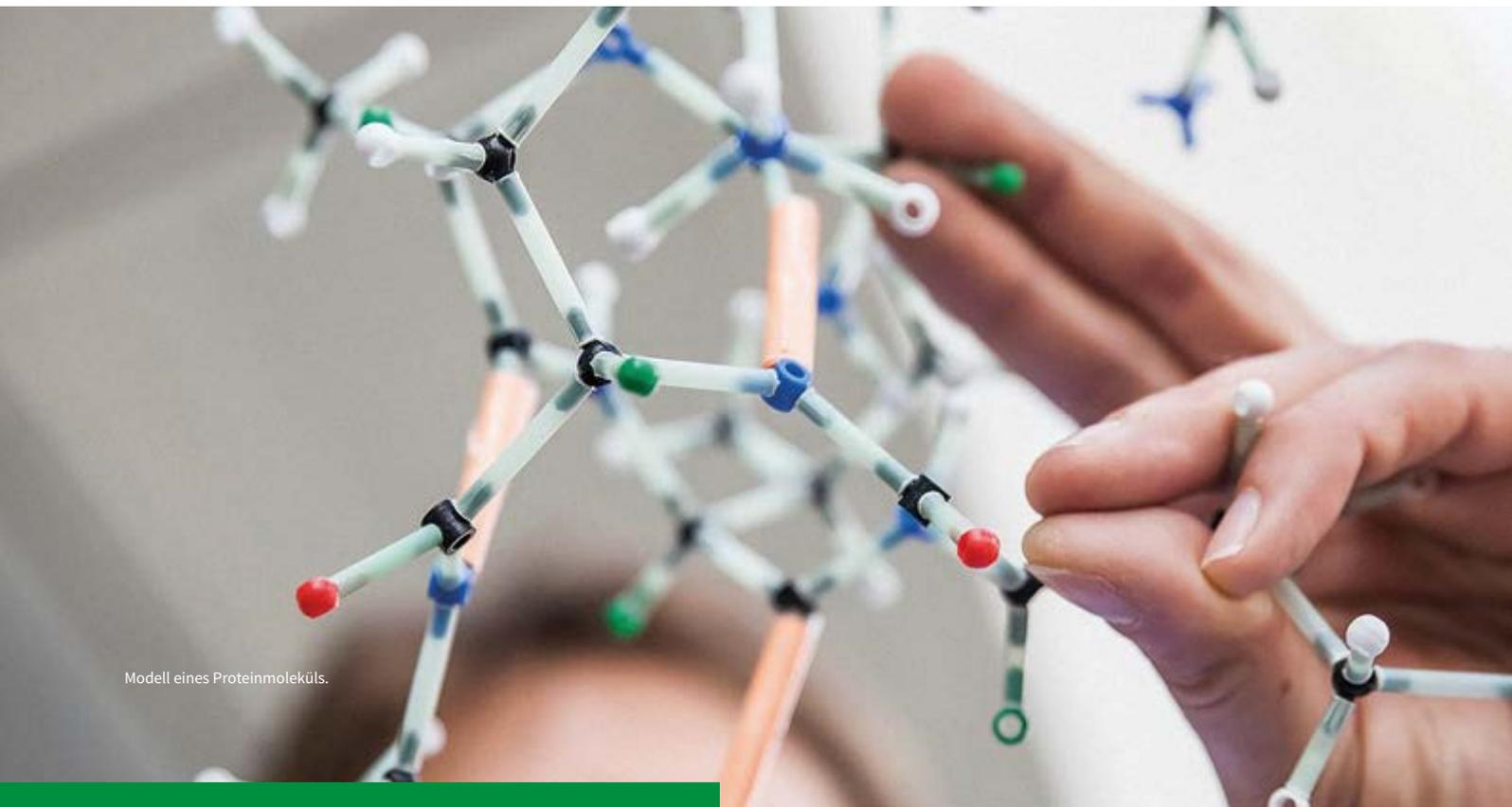
Mit dem Ziel, die Altersforschung am Standort Jena zu stärken und weiter zu vernetzen, fördert die Leibniz-Gemeinschaft von 2015 bis 2020 die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus Regeneratives Altern. Der WissenschaftsCampus wurde über die ProExzellenz-Initiative 2 des Landes Thüringen mitfinanziert.

### Weitere neue Kooperationen des FLI

- DFG-Graduiertenkolleg ProMoAge – Proteinmodifikationen: Schlüsselmechanismen des Alterns (zweite Förderperiode)
- Projekt im Rahmen der Chan Zuckerberg Initiative (CZI) – neue Ansätze zur Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen
- BMBF-Projekt: Targeting TRPS1 in Breast Cancer – Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung einer aggressiven Form von Brustkrebs
- Europäisches Graduiertenkolleg RESETageing – Herz-Kreislauf-Krankheiten
- Doktorandenprogramm der Jena School for Molecular Medicine (JSMM) mit der Universität Shenzhen, China

### Internationale Präsentationen

Um die Sichtbarkeit des Instituts und den wissenschaftlichen Austausch kontinuierlich zu stärken, unterstützt das FLI seine Forschenden dabei, ihre Forschungsergebnisse auf international renommierten Konferenzen und Kongressen zu präsentieren. 2019 und 2020 haben sie insgesamt 125 Vorträge auf wissenschaftlichen Konferenzen gehalten.



# Zahlen & Fakten im Überblick



\* jeweils zum Stichtag 31.12. – FLI-finanzierte Mitarbeitende  
\*\* inklusive extern verwaltete Drittmittel

## Entwicklung der Publikationen

In den Jahren 2019 und 2020 veröffentlichten die Forschenden am FLI insgesamt 218 Fachartikel in Peer-Reviewed Journals und in anderen Fachzeitschriften. Bei mehr als der Hälfte dieser Publikationen (119) waren sie federführend, bei weiteren 99 Publikationen leisteten sie als Co-Autorinnen und -Autoren einen wichtigen Beitrag. Um die Sichtbarkeit der Forschung am FLI zu erhöhen und um Forschungsergebnisse öffentlich zugänglich zu machen, finanziert das FLI die Open-Access-Gebühren für Veröffentlichungen in Zeitschriften mit einem hohen Impact Factor (IF  $\geq$  7). Dies hat dazu beigetragen, dass der Anteil der Open-Access-Publikationen an allen Veröffentlichung auf 68 % (2020) gestiegen ist und sich damit seit 2013 nahezu verdoppelt hat.

2020 ist das FLI außerdem dem Open-Access-Transformationsvertrag DEAL mit den Verlagen Wiley und Springer Nature beigetreten. Damit sollen die Kosten für den freien Zugang zu wissenschaftlichen Publikationen von den Abonnenten auf die Autorinnen und Autoren verlagert werden. Die Verträge ermöglichen es nun allen FLI-Angehörigen, sämtliche Artikel in den von Wiley herausgegebenen Zeitschriften und die meisten Artikel in den Zeitschriften von Springer Nature zu lesen.

## Ausgewählte Publikationen

2020

Gebert N, Cheng CW, Kirkpatrick JM, Di Fraia D, Yun J, Schädel P, Pace S, Garside GB, Werz O, Rudolph KL, Jasper H, Yilmaz ÖH, Ori A. Region-Specific Proteome Changes of the Intestinal Epithelium during Aging and Dietary Restriction. *Cell Rep* 2020, 31(4), 107565.

Jayavelu AK, Schnöder TM, Perner F, Herzog C, Meiler A, Krishnamoorthy G, Huber N, Mohr J, Edelmann-Stephan B, Austin R, Brandt S, Palandri F, Schröder N, Isermann B, Edlich F, Sinha AU, Ungelenk M, Hübner CA, Zeiser R, Rahmig S, Waskow C, Coldham I, Ernst T, Hochhaus A, Jilg S, Jost PJ, Mullally A, Bullinger L, Mertens PR, Lane SW, Mann M, Heidel FH. Splicing factor YBX1 mediates persistence of JAK2-mutated neoplasms. *Nature* 2020, 588(7836), 157-63.

Kelmer Sacramento\* E, Kirkpatrick\* JM, Mazzetto\* M, Baumgart M, Bartolome A, Di Sanzo S, Caterino C, Sanguanini M, Papaevgeniou N, Lefaki M, Childs D, Bagnoli S, Terzibasi Tozzini E, Di Fraia D, Romanov N, Sudmant PH, Huber W, Chondrogianni N, Vendruscolo M, Cellerino\*\* A, Ori\*\* A. Reduced proteasome activity in the aging brain results in ribosome stoichiometry loss and aggregation. *Mol Syst Biol* 2020, 16(6), e9596 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Khaminets A, Ronnen-Oron T, Baldauf M, Meier E, Jasper H. Cohesin controls intestinal stem cell identity by maintaining association of Escargot with target promoters. *Elife* 2020, 9, e48160.

Köhnlein\* K, Urban\* N, Guerrero-Gómez D, Steinbrenner H, Urbánek P, Priebis J, Koch P, Kaether C, Miranda-Vizuete A, Klotz LO. A *Caenorhabditis elegans* ortholog of human selenium-binding protein 1 is a pro-aging factor protecting against selenite toxicity. *Redox Biol* 2020, 28, 101323 (\* equal contribution).

Napoli D, Lupori L, Mazziotti R, Sagona G, Bagnoli S, Samad M, Sacramento EK, Kirkpatrick J, Putignano E, Chen S, Terzibasi Tozzini E, Tognini P, Baldi P, Kwok JC, Cellerino\* A, Pizzorusso\* T. MiR-29 coordinates age-dependent plasticity brakes in the adult visual cortex. *EMBO Rep* 2020, 21(11), e50431 (\* equal contribution).

Njeru\* SN, Kraus\* J, Meena\* JK, Lechel A, Katz SF, Kumar M, Knippschild U, Azoitei A, Wezel F, Bolenz C, Leithäuser F, Gollowitz A, Omrani O, Hoischen C, Koeberle A, Kestler\*\* HA, Günes\*\* C, Rudolph\*\* KL. Aneuploidy-inducing gene knockdowns overlap with cancer mutations and identify Orp3 as a B-cell lymphoma suppressor. *Oncogene* 2020, 39(7), 1445-65 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Riege K, Kretzmer H, Sahn A, McDade SS, Hoffmann S, Fischer M. Dissecting the DNA binding landscape and gene regulatory network of p63 and p53. *Elife* 2020, 9, e63266.

Schulz A, Sekine Y, Oyeyemi MJ, Abrams AJ, Basavaraju M, Han SM, Groth M, Morrison H, Strittmatter SM, Hammarlund M. The stress-responsive gene *GDPGP1/mcp-1* regulates neuronal glycogen metabolism and survival. *J Cell Biol* 2020, 219(2), e201807127.

Winkler I, Bitter C, Winkler S, Weichenhan D, Thavamani A, Hengstler JG, Borkham-Kamphorst E, Kohlbacher O, Plass C, Geffers R, Weiskirchen R, Nordheim A. Identification of Ppar $\gamma$ -modulated miRNA hubs that target the fibrotic tumor microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, 117(1), 454-63.

Zhou ZW, Kirtay M, Schneble N, Yakoub G, Ding M, Rüdiger T, Siniuk K, Lu R, Jiang YN, Li TL, Kaether C, Barzilai A, Wang ZQ. NBS1 interacts with Notch signaling in neuronal homeostasis. *Nucleic Acids Res* 2020, 48(19), 10924-39.

## 2019

Behrendt L, Kurth I, Kaether C.

A disease causing ATLASTIN 3 mutation affects multiple endoplasmic reticulum-related pathways.

*Cell Mol Life Sci* 2019, 76(7), 1433-45.

Chen Z, Amro EM, Becker F, Hölzer M, Rasa SMM, Njeru SN, Han B, Di Sanzo S, Chen Y, Tang D, Tao S, Haenold R, Groth M, Romanov VS, Kirkpatrick JM, Kraus JM, Kestler HA, Marz M, Ori A, Neri F, Morita\*\* Y, Rudolph\*\* KL.

Cohesin-mediated NF- $\kappa$ B signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation.

*J Exp Med* 2019, 216(1), 152-75 (\*\* co-corresponding authors).

Fricke M, Gerst R, Ibrahim B, Niepmann M, Marz M.

Global importance of RNA secondary structures in protein coding sequences.

*Bioinformatics* 2019, 35(4), 579-83.

Hölzer M, Marz M.

De novo transcriptome assembly: A comprehensive cross-species comparison of short-read RNA-Seq assemblers.

*Gigascience* 2019, 8(5).

Jacome-Galarza\* CE, Percin\* GI, Muller\* JT, Mass\* E, Lazarov T, Eitler J, Rauner M, Yadav VK, Crozet L, Bohm M, Loyher PL, Karsenty G, Waskow\*\* C, Geissmann\*\* F.

Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts.

*Nature* 2019, 568(7753), 541-5.

(\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Korzelius\*\* J, Azami S, Ronnen-Oron T, Koch P, Baldauf M, Meier E, Rodriguez-Fernandez IA, Groth M, Sousa-Victor P, Jasper\*\* H. The WT1-like transcription factor Klumpfuss maintains lineage commitment of enterocyte progenitors in the *Drosophila* intestine.

*Nat Commun* 2019, 10(1), 4123 (\*\* co-corresponding authors).

Mende\* N, Jolly\* A, Percin\* GI, Günther M, Rostovskaya M, Krishnan SM, Oostendorp RAJ, Dahl A, Anastassiadis K, Höfer\*\* T, Waskow\*\* C.

Prospective isolation of non-hematopoietic cells of the niche and their differential molecular interactions with HSCs.

*Blood* 2019, 134(15), 1214-26

(\*\* co-senior authors, \* equal contribution).

Rodriguez-Fernandez IA, Qi Y, Jasper H.

Loss of a proteostatic checkpoint in intestinal stem cells contributes to age-related epithelial dysfunction.

*Nat Commun* 2019, 10(1), 1050.

Tracy Cai X, Li H, Safyan A, Gawlik J, Pyrowolakis G, Jasper H.

AWD regulates timed activation of BMP signaling in intestinal stem cells to maintain tissue homeostasis.

*Nat Commun* 2019, 10(1), 2988.

Viehweger\* A, Krautwurst\* S, Lamkiewicz K, Madhugiri R, Ziebuhr J, Hölzer M, Marz M.

Direct RNA nanopore sequencing of full-length coronavirus genomes provides novel insights into structural variants and enables modification analysis.

*Genome Res* 2019, 29(9), 1545-54 (\* equal contribution).

## Auszeichnungen und Preise

2020

Der Beitrag zum Reparaturprozess verletzter peripherer Nerven von **Dr. Michael Reuter** wird beim **Scientific Graphical Abstract-Wettbewerb** des Unternehmens BioRender als eine der 30 besten Einreichungen für besondere Kreativität ausgezeichnet. Michael Reuter ist wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Forschungsgruppe Morrison „Regeneration und Altern von peripheren Nerven“.

2019

Die Leibniz-Gemeinschaft ernennt **Dr. Alessandro Cellerino**, Professor an der Scuola Normale Superiore in Pisa, Italien, zum **Leibniz-Chair**. Damit wird der Neurowissenschaftler für seine erfolgreiche und langjährige Zusammenarbeit mit dem FLI geehrt. Ausgehend von seiner Idee hat er seit 2005 gemeinsam mit einem FLI-Team daran gearbeitet, den kurzlebigen Fisch Türkiser Prachtgrundkärpfling (*N. furzeri*) als Modell in der Altersforschung zu etablieren. Alessandro Cellerino leitet am FLI die assoziierte Forschungsgruppe „Biologie des Alterns“.

**Dr. Alessandro Ori** wird als bester Nachwuchswissenschaftler mit dem **Wissenschaftspreis „Lebenswissenschaften und Physik“** des Beutenberg-Campus Jena e. V. ausgezeichnet. Alessandro Ori leitet am FLI die Forschungsgruppe „Altern von Proteinkomplexen“.

Beim **Leibniz-Kolleg for Young Researchers** der Leibniz-Gemeinschaft in Erfurt gewinnt **Prerana Shrikant Chaudhari** mit ihrer Präsentation den Science Slam. Die Doktorandin in der Forschungsgruppe Ermolaeva „Stresstoleranz und Homöostase“ wird außerdem mit dem **Fritz-Boege-Preis** für den besten Kurzvortrag bei der Jahrestagung der Gesellschaft für Altersforschung (DGfA) geehrt.

Den Preis für das beste Poster in der Fachgruppe Evolutionsbiologie gewinnt **Dr. Jeanne Wilbrandt** bei der **112. Jahrestagung der Deutschen Zoologischen Gesellschaft (DZG)** in Jena. Jeanne Wilbrandt ist Postdoc in der Core Facility Life Science Computing am FLI und unterstützt als Data Steward die Forschenden beim nachhaltigen Forschungsdatenmanagement.

Beim Treffen der **Society for Muscle Biology** der US-amerikanischen Society for Developmental Biology in San Jose (Costa Rica) wird **Dr. Svenja Schüler** für das beste Poster ausgezeichnet (Trainee Poster Presentation). Svenja Schüler war Doktorandin in der Forschungsgruppe Ori „Altern von Proteinkomplexen“.



Dr. Alessandro Ori, Träger des Wissenschaftspreises des Beutenberg-Campus Jena e. V. 2019.

## Leibniz-Chair für den italienischen Altersforscher Alessandro Cellerino



Altersforscher Prof. Dr. Alessandro Cellerino.

Der international renommierte Altersforscher Prof. Dr. Alessandro Cellerino von der Scuola Normale Superiore in Pisa, Italien, wurde im Juli 2019 von der Leibniz-Gemeinschaft für seine langjährige Zusammenarbeit mit dem FLI zum „Leibniz-Chair“ ernannt. Dieser Titel wird für fünf Jahre an herausragende Forschungspersonlichkeiten verliehen und honoriert deren enge Bindung an ein Leibniz-Forschungsinstitut.

### **Killifisch als Modell für die Altersforschung**

Cellerino hatte 2003 als Erster die Idee, den mit einer Lebenserwartung von nur vier bis zwölf Monaten sehr kurzlebigen Fisch Türkiser Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*), auch Killifisch genannt, als neues

Tiermodell in der Altersforschung zu etablieren. Dieser kleine Fisch aus Südafrika altert ähnlich wie der Mensch – nur deutlich schneller. Seit den grundlegenden Arbeiten von Cellerino gilt *N. furzeri* als das Wirbeltier mit der kürzesten Lebensspanne, das unter Laborbedingungen gehalten werden kann. Weil der Fisch wie im Zeitraffer altert, eignet er sich besonders gut als Tiermodell für die Analyse von Altersprozessen.

Gemeinsam mit einem Forschungsteam des FLI arbeitete Cellerino seit 2005 an der wissenschaftlichen Einführung und Nutzung des kurzlebigen Fisches als Tiermodell. Dafür wurden er und seine Kollegen am FLI, die Forschungsgruppenleiter Prof. Dr. Christoph Englert und PD Dr. Matthias Platzer, 2010 mit dem Max-Bürger-Preis der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) ausgezeichnet. Ende 2015 gelang dem Team ein weiterer Durchbruch: Es sequenzierte das Genom des Fisches und identifizierte Gene, die mit dem schnellen Altersprozess im Zusammenhang stehen. Damit legten sie die Basis für zukünftige genetische Untersuchungen des Altersprozesses bei Wirbeltieren. Forschende weltweit können seither auf Grundlage des als Datensatz frei verfügbaren Genoms altersbedingte Krankheiten untersuchen.

### **Community der Killifisch-Forschenden wächst**

Der entscheidende Beitrag des Neurobiologen Cellerino wird durch die stetig wachsende internationale Community der Killifisch-Forschenden unterschiedlicher Fachrichtungen anerkannt. Ein Indiz dafür sind die zahlreichen Publikationen zum Thema in renommierten Fachzeitschriften. Das gesamte FLI-Forscherteam um Cellerino, Englert und Platzer wurde 2018 für diese Spitzenleistung mit dem „Thüringer Forschungspreis“ in der Kategorie Grundlagenforschung ausgezeichnet.

Alessandro Cellerino leitet die assoziierte Forschungsgruppe „Biologie des Alterns“, eine Kooperation zwischen der Scuola Normale Superiore di Pisa (Pisa, Italien) und dem FLI - angesiedelt in Pisa mit Gaststatus am FLI.



## Vorträge und Reden

Gastredner am FLI (nach Ländern und Kontinenten)

<b>2020 (gesamt: 18)</b>			
Deutschland	Europa	Asien	Amerika
9	1	1	7
<b>2019 (gesamt: 47)</b>			
Deutschland	Europa	Asien	Amerika
35	8	2	2

Vorträge von FLI-Forschenden

<b>2020 (gesamt: 29)</b>		
Vorträge auf wissenschaftlichen Konferenzen und Meetings	Gastvorträge in anderen wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in nicht-wissenschaftlichen Einrichtungen
15	14	0
<b>2019 (gesamt: 96)</b>		
Vorträge auf wissenschaftlichen Konferenzen und Meetings	Gastvorträge in anderen wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in nicht-wissenschaftlichen Einrichtungen
74	21	1

## Wissenschaftliche Konferenzen und Workshops

---

23.09.2020 – (online) The 8th Annual German Stem Cell Network (GSCN) Conference  
25.09.2020 Organisation: Claudia Waskow (FLI) und German Stem Cell Network (Berlin)

---

03.10.2019 – 3rd International Conference on Stem Cells, Chania, Kreta, Griechenland  
08.10.2019 Organisation: Claudia Waskow (FLI) und Laurie Boyer (MIT, US), Kursad Turksen (Springer Nature, Kanada),  
Jefferey Dillworth, Marjorie Brand (Ottawa Hospital Research Institute, Kanada), Jacob (Yaqub) Hanna (Weiz-  
mann Institute of Science, Israel), Magdalena Zernicka-Goetz (University of Cambridge, UK)

---

30.09.2019 – 9th International Meeting Jena – Beijing: Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses, Leipzig and Jena  
03.10.2019 Organisation: Zhao-Qi Wang (FLI), Thorsten Heinzel (FSU) und Xingzhi Xu (Shenzhen University)

---

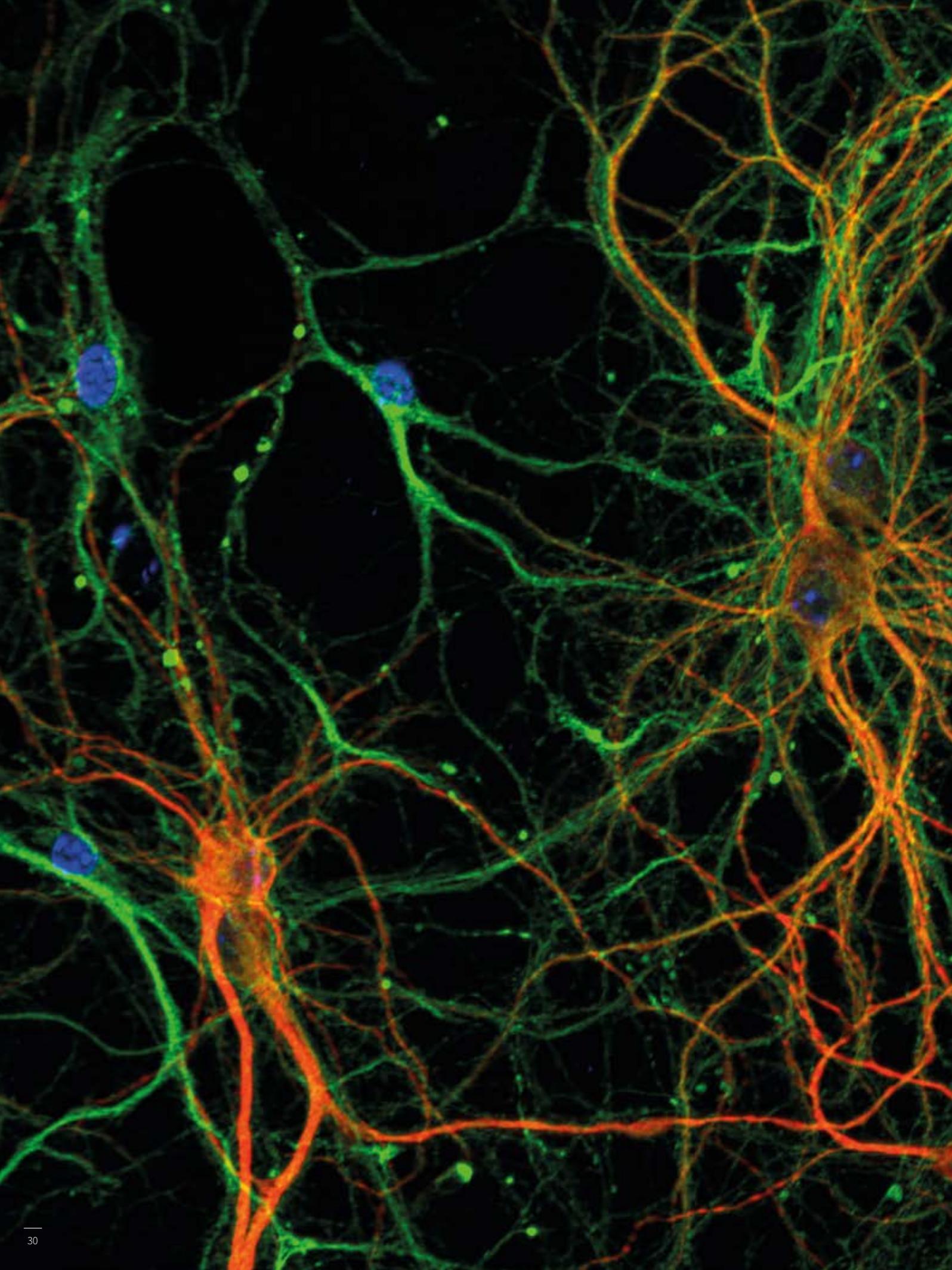
22.05.2019 – Workshop: Embryotransfer, Jena  
23.05.2019 Organisation: Antonina Klippert (FLI) und Tina Rüdiger (FLI)

---

06.03.2019 – de.NBI Meeting: Galaxy for linking Bisulfite sequencing with RNA sequencing, Rostock  
08.03.2019 Organisation: Steve Hoffmann (FLI) und Konstantin Riege (FLI)

---





A fluorescence microscopy image of a neural network. The image shows a dense web of fibers, likely axons and dendrites, stained with three different fluorescent dyes. The primary color is red, forming a complex, interconnected network. Green fibers are also visible, often branching off from the red network. Several cell bodies or nuclei are stained in blue, providing a clear contrast against the red and green fibers. The background is black, which makes the glowing fibers stand out prominently.

# Forschungsbilanz

---

# Forschungsbilanz

## Forschungsschwerpunkt

Um eine Grundlage für neue Therapien zu schaffen, die die Gesundheit im Alter verbessern, konzentriert sich das FLI – unterstützt durch bioinformatische Expertise – auf zwei Kernbereiche:

I.

Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

### Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

Im Alter nimmt der Erhalt des Körpergewebes ab. Dies führt zu Beeinträchtigungen von Organfunktionen und zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von altersassoziierten Krankheiten. Ein Grund hierfür liegt in der verminderten Leistungsfähigkeit von adulten Stammzellen, die für die lebenslange Selbsterneuerung und Regeneration von Organen und Geweben verantwortlich sind. Erforscht werden die molekularen Ursachen dieser altersassoziierten Hemmung der Stammzellfunktion und ihre Auswirkungen auf den Erhalt verschiedener Organsysteme.

Damit soll in Zukunft ermöglicht werden, Therapien zur Aufrechterhaltung der Funktion körpereigener Stammzellen zu entwickeln und somit das Risiko der Entstehung von Fehlfunktionen und Krankheiten im Alter zu senken. Zum Programmbereich I zählen die Teilbereiche 1 und 2.

II.

Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns

### Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns

Ein zentrales Phänomen des Alterns ist die Anhäufung von Schäden in den molekularen Bausteinen der Zellen. Dies betrifft unter anderem die Proteine und die Erbinformation, die DNA. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die Schädigung von Proteinen und DNA zur Fehlfunktion von Stammzellen und zur Störung des Gewebeerhalts beiträgt. Die Ursachen für die altersabhängige Anhäufung von DNA- und Protein-Schäden sind noch weitgehend unbekannt. Zusätzlich stellt sich die Frage, welche genetischen Faktoren die Geschwindigkeit des Alterns dieser molekularen Bausteine beeinflussen. Zur Beantwortung dieser Fragen werden vergleichende Analysen und gezielte Veränderungen von Genomen und Transkriptomen kurz- und langlebiger Modellorganismen angestellt. Ziel ist es, genetische und epigenetische Variationen zu finden, die auch beim Menschen die individuelle Veranlagung für gesundes Altern oder für altersbedingte Erkrankungen bestimmen. Zum Programmbereich II gehören die Teilbereiche 3 und 4.

## Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

### Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Systembiologische und bioinformatische Analysen vergleichen die in Modellorganismen und an menschlichen Proben gewonnenen Forschungsergebnisse, um daraus Hypothesen und Voraussetzungen zu den molekularen Ursachen des Alterns des Menschen abzuleiten. Diese Hypothesen werden in Zusammenarbeit mit Medizinerinnen und Medizinern im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Krankheitsentstehung im Alter geprüft. Systembiologie und Bioinformatik des Alterns (Teilbereich 5) ist ein Schnittpunktbereich zwischen den Programmbereichen I und II.

## Entschlüsselung molekularer Ursachen des Alterns als Basis zur Verbesserung der Gesundheit im Alter



### I. Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

1

#### Altern von Stammzellen

Forschungsgruppe Rudolph (Leiter)  
Forschungsgruppe Waskow  
Forschungsgruppe von Maltzahn  
Fellow-Gruppe González-Estévez – bis 06/2019  
Assoziierte Forschungsgruppe Heidel

2

#### Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern

Forschungsgruppe Morrison (Leiterin)  
Forschungsgruppe von Eyss  
Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich  
Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou

### II. Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns

3

#### Genetik und Epigenetik des Alterns

Forschungsgruppe Englert (Leiter)  
Forschungsgruppe Neri  
Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff  
Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino  
Assoziierte Forschungsgruppe Marz

4

#### Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

Forschungsgruppe Wang (Leiter)  
Forschungsgruppe Kaether  
Forschungsgruppe Ermolaeva

5

#### Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

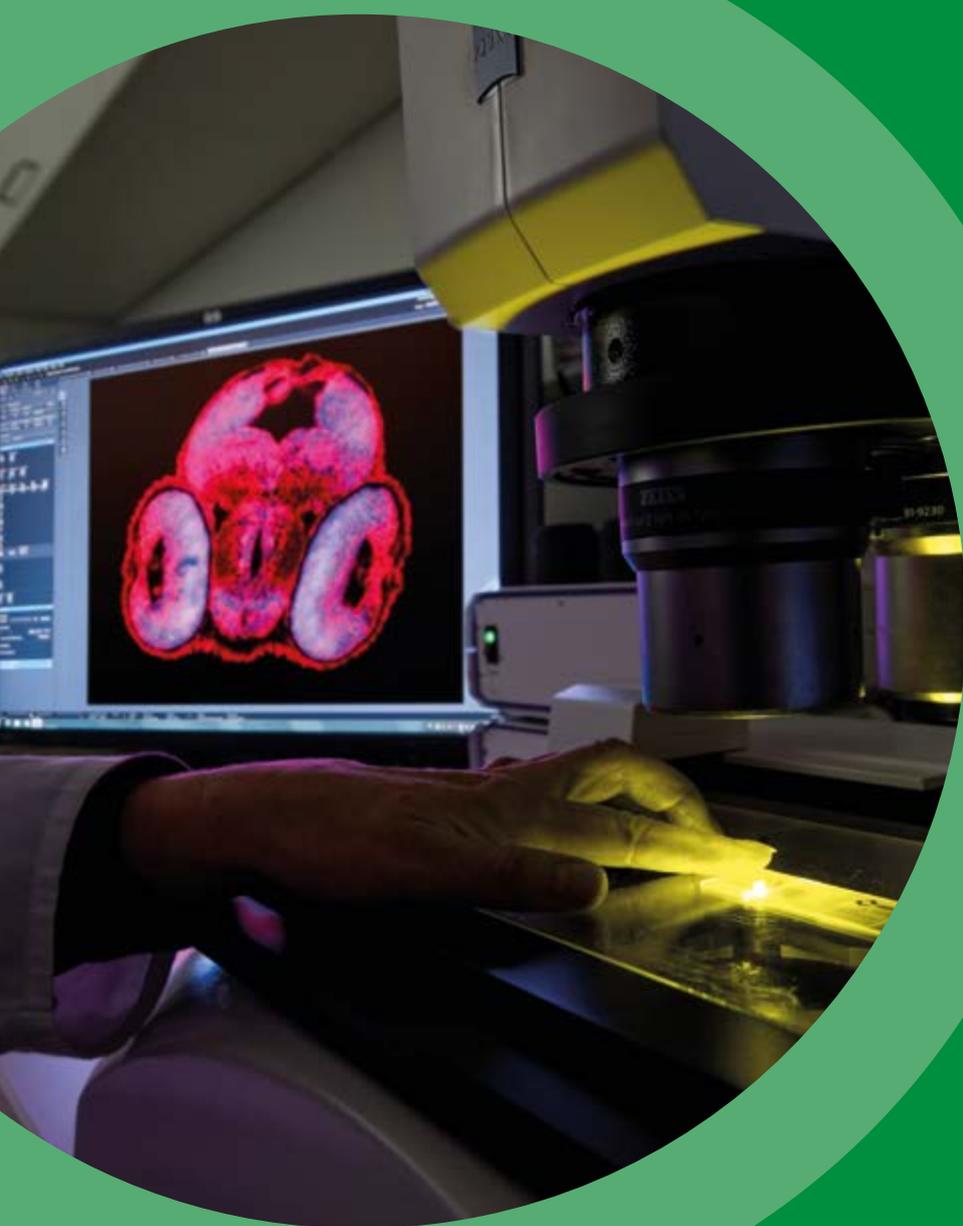
Forschungsgruppe Hoffmann (Leiter)  
Forschungsgruppe Ori  
Assoziierte Forschungsgruppe Kestler

Forschungsgruppen, die im Zeitraum 2019/2020 am FLI geforscht haben.

## Programmbereich I

---

*Stammzellen, Regeneration und  
Organhomöostase beim Altern*



---

# Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

---

## **Teilbereich 1: Altern von Stammzellen** .....

1

- 38 *Forschungsgruppe Rudolph*
- 40 *Forschungsgruppe Waskow*
- 42 *Forschungsgruppe von Maltzahn*
- 44 *Fellow-Gruppe González-Estévez*
- 45 *Assoziierte Forschungsgruppe Heidel*

## **Teilbereich 2: Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern** .....

2

- 48 *Forschungsgruppe Morrison*
- 50 *Forschungsgruppe von Eyss*
- 52 *Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich*
- 53 *Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou*



Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Rudolph: Stammzellalterung

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche Ursachen und welche Folgen haben altersabhängige metabolische Veränderungen auf die Stammzellfunktion und können diese therapeutisch beeinflusst werden?**

### Forschungsschwerpunkt

Schwerpunkt der Forschungsarbeit ist der grundsätzliche Verlust der metabolischen Plastizität (Anpassungsfähigkeit) des alternden Organismus. Auf eine Verminderung der Nährstoffaufnahme oder auf sportliche Aktivität reagiert der Organismus mit der Aktivierung molekularer Stresssignale in Zellen und Geweben, was eine Erhöhung der metabolischen Effizienz bewirkt und dem Alternprozess entgegenwirkt. Dieses grundlegende Prinzip der Aktivierung von gesundheitsfördernden Signalen als Antwort auf milden Stress (Diät oder Sport) wird als Hormesis (aus dem Griechischen: Anregung, Anpassungsantwort) bezeichnet. Hormesis führt beispielsweise dazu, dass sich geschädigte Bestandteile der Zellen selbst verdauen (Autophagie), dass altersabhängige chemische Veränderungen der Erbinformation (epigenetisches Altern) wieder gelöscht werden oder dass sich die metabolische und funktionelle Leistungsfähigkeit von Stammzellen und Geweben verbessert.

Bei verschiedenen Tierarten kann als Folge einer Diätrestriktion (DR) eine deutliche Verlängerung der Lebensspanne beobachtet werden und auch bei Menschen kommt es zu einer Verbesserung von Gesundheitsparametern. Aktuelle Studien zeigen aber, dass DR nicht mehr so wirkungsvoll ist, wenn die

Behandlung erst im fortgeschrittenen Alter beginnt. Die Forschungsgruppe postuliert, dass diesem altersabhängigen Versagen von DR ein Verlust der metabolischen Anpassungsfähigkeit und eine eingeschränkte Aktivierung von Hormesis-Mechanismen zugrunde liegt.

### Aktuelle Projekte

1. Mechanismen des altersabhängigen Verlusts der Wirksamkeit von Diätrestriktion
2. Altersabhängige Veränderungen im Metabolismus von Vitaminen und deren Auswirkungen auf Stammzell- und Körperfunktionen
3. Mechanismen des epigenetischen Gedächtnisses bei alternden Stammzellen und Gewebe im Hinblick auf Entzündungssignale und metabolischen Stress

Basierend auf unseren mechanistischen Untersuchungen entwickeln und erproben wir diätetische, metabolische und epigenetische Interventionen zur Verbesserung der Stammzellfunktion, des Gewebeerhalts und der Gesundheit im Alter.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Njeru\* SN, Kraus\* J, Meena\* JK, Lechel A, Katz SF, Kumar M, Knippschild U, Azoitei A, Wezel F, Bolenz C, Leithäuser F, Gollowitzer A, Omrani O, Hoischen C, Koeberle A, Kestler\*\* HA, Günes\*\* C, Rudolph\*\* KL.  
 Aneuploidy-inducing gene knockdowns overlap with cancer mutations and identify Orp3 as a B-cell lymphoma suppressor. *Oncogene* 2020, 39(7), 1445-65  
 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Deb S, Felix DA, Koch P, Deb MK, Szafranski K, Buder K, Sannai M, Groth M, Kirkpatrick J, Pietsch S, Gollowitzer A, Groß A, Riemenschneider P, Koeberle A, González-Estévez\*\* C, Rudolph\*\* KL.  
 Tnfr2/exoc3-driven lipid metabolism is essential for stem cell differentiation and organ homeostasis. *EMBO Rep* 2021, 22(1), e49328 (\*\* co-corresponding authors).

Chen Z, Amro EM, Becker F, Hölzer M, Rasa SMM, Njeru SN, Han B, Di Sanzo S, Chen Y, Tang D, Tao S, Haenold R, Groth M, Romanov VS, Kirkpatrick JM, Kraus JM, Kestler HA, Marz M, Ori A, Neri F, Morita\*\* Y, Rudolph\*\* KL.  
 Cohesin-mediated NF- B signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation. *J Exp Med* 2019, 216(1), 152-75 (\*\* co-corresponding authors).

Tümpel S, Rudolph KL.  
 Quiescence: Good and Bad of Stem Cell Aging. *Trends Cell Biol* 2019, 29(8), 672-85.

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Claudia Waskow  
Gruppenleiterin

## Forschungsgruppe Waskow: Immunologie des Alterns – Regeneration in der Hämatopoese

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Zelluläre und molekulare regulatorische Mechanismen der Immunantwort und der Blutbildung – wie und warum verändern sich immunologische Reaktionen im Alter?**

### Forschungsschwerpunkt

Der Erhalt der Stammzellfunktionalität ist von entscheidender Bedeutung für die Erneuerung von Geweben, da die Funktion vieler Organe davon abhängt, dass Stammzellen lebenslang neue Zellen herstellen. Dies betrifft vor allem Organe und Gewebe wie Darm, Haut oder Blut, die einen hohen Zellumsatz haben. Nur wenn verstanden ist, wie Entscheidungsprozesse zwischen verschiedenen Aufgaben in Stammzellen – Ruhe stadium, Zellteilung oder Blutbildung – auf molekularer Ebene ablaufen, können in Zukunft Wege gefunden werden, gesundes Gewebe herzustellen, um geschädigtes zu ersetzen.

Im Alter nimmt die Leistungsfähigkeit des Immunsystems ab. Dies führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber infektionsbedingter Morbidität und Mortalität. Eine weitere wichtige Veränderung im Alter ist die erhöhte Beteiligung zellulärer Klone an der Blutbildung. Diese klonale Blutbildung ist strikt korreliert mit einer deutlich erhöhten allgemeinen Mortalitätsrate, dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und der Entstehung von (Blut-)Tumoren. Beide Phänomene rücken die Blutbildung ins Zentrum des Interesses der Altersforschung. Darüber hinaus können Fehler in der Hämatopoese zu lebensbedrohlichen Blutkrankheiten führen. Auf der anderen Seite wird die Tatsache, dass sich alle Blut- und Immunzellen lebenslang kontinuierlich aus blutbildenden Stammzellen bilden, klinisch genutzt. Spenderstammzellen entfalten nach einer Knochenmarkstransplantation im Empfänger ihr großes regeneratives

Potenzial, sie bilden über lange Zeit hinweg immer wieder neue Blutzellen, die die körpereigenen, defekten Blutzellen ersetzen. So etabliert und regeneriert sich ein neues Immunsystem aus den Spenderzellen. Doch obwohl Blutstammzellen bereits seit Jahrzehnten therapeutisch genutzt werden, sind Mechanismen wie beispielsweise das Zusammenspiel von Rezeptoren oder die Signalwege, die die Entscheidungsprozesse regulieren, weitgehend unbekannt. Die Forschungsgruppe untersucht daher zellintrinsische und zellextrinsische Signale, die die Entscheidungsfindung in Immunzellen und Blutstammzellen steuern.

### Aktuelle Projekte

Die Forschungen konzentrieren sich auf Immunantworten und auf die Immunzellbildung bei Mäusen und bei Menschen. Mit hochmodernen Verfahren wird untersucht, wie zellphysiologische Prozesse im Kontext des Organismus die Funktion von Immun-, Stamm- und Vorläuferzellen beeinflussen.

Zu den wichtigsten Fragestellungen gehören:

- Wie und warum ändert sich die Immunzellfunktion im Alter?
- Wann bleibt eine Stammzelle eine Stammzelle und wodurch wird sie zur Differenzierung angeregt?
- Ist es möglich, die Blutzellbildung und die Funktion von Immunzellen im Alter zu fördern?

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Jayavelu AK, Schnöder TM, Perner F, Herzog C, Meiler A, Krishnamoorthy G, Huber N, Mohr J, Edelmann-Stephan B, Austin R, Brandt S, Palandri F, Schröder N, Isermann B, Edlich F, Sinha AU, Ungelenk M, Hübner CA, Zeiser R, Rahmig S, Waskow C, Coldham I, Ernst T, Hochhaus A, Jilg S, Jost PJ, Mullally A, Bullinger L, Mertens PR, Lane SW, Mann M, Heidel FH. Splicing factor YBX1 mediates persistence of JAK2-mutated neoplasms. *Nature* 2020, 588(7836), 157-63.

Weinberger T, Esfandyari D, Messerer D, Percin G, Schleifer C, Thaler R, Liu L, Stremmel C, Schneider V, Vagnozzi RJ, Schwanenkamp J, Fischer M, Busch K, Klapproth K, Ishikawa-Ankerhold H, Klösges L, Titova A, Molkenin JD, Kobayashi Y, Engelhardt S, Massberg S, Waskow C, Perdiguero EG, Schulz C. Ontogeny of arterial macrophages defines their functions in homeostasis and inflammation. *Nat Commun* 2020, 11(1), 4549.

Jacome-Galarza\* CE, Percin\* GI, Muller\* JT, Mass\* E, Lazarov T, Eitler J, Rauner M, Yadav VK, Crozet L, Bohm M, Loyher PL, Karsenty G, Waskow\*\* C, Geissmann\*\* F. Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature* 2019, 568(7753), 541-5 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Mende\* N, Jolly\* A, Percin\* GI, Günther M, Rostovskaya M, Krishnan SM, Oostendorp RAJ, Dahl A, Anastassiadis K, Höfer\*\* T, Waskow\*\* C. Prospective isolation of non-hematopoietic cells of the niche and their differential molecular interactions with HSCs. *Blood* 2019, 134(15), 1214-26. (\*\* co-senior authors, \* equal contribution).

Garg S, Reyes-Palomares A, He L, Bergeron A, Lavallée VP, Lemieux S, Gendron P, Rohde C, Xia J, Jagdhane P, Müller-Tidow C, Lipka DB, Imren S, Humphries RK, Waskow C, Vick B, Jeremias I, Richard-Carpentier G, Hébert J, Sauvageau G, Zaugg J, Barabé F, Pabst C. Hepatic leukemia factor is a novel leukemic stem cell regulator in DNMT3A, NPM1, and FLT3-ITD triple-mutated AML. *Blood* 2019, 134(3), 263-76.

## Drittmittel (Auswahl)



Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft



Dr. Julia von Maltzahn  
Gruppenleiterin

# Forschungsgruppe von Maltzahn: Stammzellen im Skelettmuskel

1



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

## Warum regeneriert der Skelettmuskel im Alter schlechter?

### Forschungsschwerpunkt

Der Skelettmuskel erfüllt im Organismus vielfältige Aufgaben und weist dabei eine erstaunliche Fähigkeit zur Adaption und Regeneration auf. Für die Regeneration des Skelettmuskels sind die Muskelstammzellen – auch als Satellitenzellen bezeichnet – essenziell. Mit dem Alter nimmt allerdings nicht nur ihre Anzahl, sondern auch ihre Funktionalität stark ab. Dies ist zum einen durch intrinsische Veränderungen in den Muskelstammzellen aber auch durch Veränderungen in der Muskelstammzellnische sowie durch systemische Faktoren bedingt. Das Zusammenspiel dieser verschiedenen Veränderungen führt dazu, dass sich der Skelettmuskel mit steigendem Alter immer schlechter regenerieren kann.

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich sowohl mit den intrinsischen Unterschieden zwischen alten und jungen Muskelstammzellen als auch mit denen, die auf die Veränderungen in der Stammzellnische zurückgehen. Die Forschenden untersuchen Signalwege, die in alten Muskelstammzellen verändert sind, und sie suchen nach Wegen, den gealterten Muskel durch Eingriff in diese Signalwege zu „verjüngen“. Hierbei fokussieren sie sich auf die Frage, wie sich die intrinsischen Unterschiede und die Veränderungen in der Muskelstammzellnische wechselseitig bedingen. Ferner untersucht die Arbeitsgruppe Veränderungen in Muskelstammzellen und deren Nische bei Erkrankungen wie Kachexie oder veränderter Innervierung.

### Methodik

Um die Funktion der Muskelstammzellen besser zu verstehen, werden Muskelstammzellen aus adulten, alten und geriatrischen Mäusen isoliert und auf Veränderungen untersucht. Dafür werden folgende Methoden angewendet:

1. In isolierten und kultivierten Muskelfasern bildet sich aus einer Muskelstammzelle innerhalb von 72 Stunden ein Cluster, welches unterschiedliche Muskelstammzellpopulationen enthält. Die an diesem Prozess beteiligten Signalwege können in dem Experimentalsystem unabhängig von anderen Zellen aber assoziiert mit der Muskelfaser sehr gut untersucht werden.
2. Skelettmuskeln adulter, alter oder geriatrischer Mäuse werden durch Injektion des Schlangengifts Cardiotoxin geschädigt. Hier kann der gesamte Regenerationsprozess analysiert werden.

### Forschungsergebnisse

Wir konnten zeigen, dass der JAK/STAT-Signalweg und der Transkriptionsfaktor Hoxa9 in alten Muskelstammzellen stärker exprimiert werden als in denen adulter Mäuse, wodurch sich die Regenerationsfähigkeit deutlich verschlechtert. Ferner konnten wir nachweisen, dass sich die Muskelstammzellnische mit dem Alter stark verändert, was zu einer Aktivierung des ERK-Signalwegs in Muskelstammzellen führt. Dies wiederum beeinträchtigt die Funktionalität der Muskelstammzellen.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Schmidt M, Poser C, von Maltzahn J.  
Wnt7a Counteracts Cancer Cachexia.  
*Mol Ther Oncolytics* 2020, 16, 134-46.

Hahn A, Pensold D, Bayer C, Tittelmeier J, González-Bermúdez L, Marx-Blümel L, Linde J, Groß J, Salinas-Riester G, Lingner T, von Maltzahn J, Spehr M, Pieler T, Urbach A, Zimmer-Bensch G.  
DNA Methyltransferase 1 (DNMT1) Function Is Implicated in the Age-Related Loss of Cortical Interneurons.  
*Front Cell Dev Biol* 2020, 8, 639.

Stange K, Ahrens HE, von Maltzahn J, Röntgen M.  
Isolation and ex vivo cultivation of single myofibers from porcine muscle.  
*In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2020, 56(8), 585-92.

Weigel C, Hüttner SS, Ludwig K, Krieg N, Hofmann S, Schröder NH, Robbe L, Kluge S, Nierhaus A, Winkler MS, Rubio I, von Maltzahn J, Spiegel S, Gräler MH.  
S1P lyase inhibition protects against sepsis by promoting disease tolerance via the S1P/S1PR3 axis.  
*EBioMedicine* 2020, 58, 102898.

Ahrens\* HE, Henze\* H, Schüler SC, Schmidt M, Hüttner SS, von Maltzahn J.  
Analyzing Satellite Cell Function During Skeletal Muscle Regeneration by Cardiotoxin Injury and Injection of Self-delivering siRNA In Vivo.  
*J Vis Exp* 2019 (\* equal contribution).

## Drittmittel (Auswahl)





Cristina González-Estévez, PhD  
Fellow-Gruppenleiterin

## Fellow-Gruppe González-Estévez: Stammzellen / Regeneration von Planarien (bis 06/2019)

1

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

### Welchen Einfluss hat Nahrungsreduktion auf die Stammzellenregeneration bei Planarien?

#### Forschungsschwerpunkt

Die Fellow-Gruppe „Stammzellen/Regeneration von Planarien“ untersucht, wie Stammzellen bei Fastenperioden reguliert werden. Man vermutet, dass die vorteilhaften Effekte der Kalorienrestriktion und des Fastens auf die Verzögerung des Alterns zumindest teilweise auf eine verbesserte Stammzellfunktion zurückzuführen sind. Ziel der Forschung ist es, diejenigen Mechanismen zu identifizieren, die während einer Fastenperiode an der Stammzellregulierung mitwirken. Dafür arbeitet die Gruppe mit der Süßwasserplanarie *Schmidtea mediterranea*.

Alle Organe dieses Plattwurms sind in ein mesodermales Gewebe – das Parenchym – eingebettet, das zwar aus verschiedenen Zelltypen besteht, jedoch nur einen teilungsfähigen Zelltyp beinhaltet, das Neoblast. Neoblasten sind adulte Stammzellen, die etwa 15% bis 25% aller parenchymalen Zellen ausmachen, darunter auch pluripotente Stammzellen. Die Teilungsfähigkeit und Pluripotenz dieser Stammzellen sind der Grund für die bekanntermaßen extreme Gewebeplastizität und Regenerationsfähigkeit von Planarien. Für die Untersuchung von Stammzellen – insbesondere deren Regulierung in Fastenperioden – sind Planarien ein exzellentes Tiermodell, weil sie sehr lange Hungerphasen unbeschadet überstehen können.

#### Forschungsergebnisse

1. Es wurde festgestellt, dass das Chaperonin TRiC, ein Bestandteil des Proteostase-Netzwerks, bei ausgehungerten Planarienstammzellen hochreguliert ist und dass seine Herabregulation die Regenerationsfähigkeit von Planarien während einer Hungerphase aufhebt. Bei normaler Nahrungszufuhr ist TRiC hingegen entbehrlich für die Regeneration. In der Hungerphase wird TRiC benötigt, um Genomerhalt und mitotische Treue durch Aktivierung des UPR-Signalwegs (Unfolded Protein Response, UPR) sicherzustellen und um ATP-Pegel in ausgehungerten Planarien aufrechtzuerhalten. Teil der Forschungsarbeit war die Validierung dieses ganz neuen Regelkreises in einem experimentellen Säugetier-Regenerationssystem, genauer bei blutbildenden Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC) von Mäusen unter Glukose-Entzug.
2. Es wurde festgestellt, dass durch Hungerphasen der Anteil von Stammzellen mit langen Telomeren und auch die Telomerlänge selbst zunimmt. Die Daten zeigen, dass ein Stammzellpool dadurch im Hinblick auf Telomerlänge verjüngt werden kann und zwar durch Herabregulierung des mTOR-Signalweges.
3. Die Gruppe beteiligte sich an einem Projekt von K. L. Rudolph und konnte zeigen, dass das Planarienmodell geeignet ist, um die In-vivo-Funktion von Genen zu identifizieren, die zuvor bei einem Screening auf Pluripotenzinduktion in Zellkultur gefunden wurden.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Jordan PM, Gerstmeier J, Pace S, Bilancia R, Rao Z, Börner F, Miek L, Gutiérrez-Gutiérrez Ó, Arakandy V, Rossi A, Ialenti A, González-Estévez C, Löffler B, Tuchscher L, Serhan CN, Werz O. Staphylococcus aureus-Derived  $\alpha$ -Hemolysin Evokes Generation of Specialized Pro-resolving Mediators Promoting Inflammation Resolution. *Cell Rep* 2020, 33(2), 108247.

González-Estévez C, Flores I. Fasting for stem cell rejuvenation. *Aging* (Albany NY) 2020, 12(5), 4048–4049.

Iglesias M, Felix DA, Gutiérrez-Gutiérrez Ó, De Miguel-Bonet MDM, Sahu S, Fernández-Varas B, Perona R, Aboobaker AA, Flores\*\* I, González-Estévez\*\* C. Downregulation of mTOR Signaling Increases Stem Cell Population Telomere Length during Starvation of Immortal Planarians. *Stem Cell Reports* 2019, 13(2), 405-18 (\*\* co-corresponding authors).

Felix DA, Gutiérrez-Gutiérrez Ó, Espada L, Thems A, González-Estévez C. It is not all about regeneration: planarians striking power to stand starvation. *Semin Cell Dev Biol* 2019, 87, 169-81.



Prof. Dr. Florian Heidel  
Kooperation mit dem  
Universitätsklinikum Jena

# Assoziierte Forschungsgruppe Heidel: Stammzellalterung / Myeloische Neoplasien

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche Signalwege und Moleküle sind an der Selbsterneuerung und Differenzierung beim Alterungsprozess hämatopoetischer Stammzellen beteiligt und welche Veränderungen führen zur malignen Transformation?**



## Forschungsschwerpunkt

Die Arbeitsgruppe sucht nach Molekülen, die für Zellkompetition, Zellschicksal und Selbsterneuerung von Zellen bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung altersassoziierter Neoplasien verantwortlich sind. Dafür nutzen die Forschenden globale Transkriptom- und Proteom-Analysen in Kombination mit in vitro- und in vivo-CRISPR/Cas9-Genome-Editing-Ansätzen. Sie entwickeln Mausmodelle, um die Funktion von Signalmolekülen sowie epigenetischen und metabolischen Zielstrukturen zu validieren, die entscheidend für klonale Veränderungen der Blutbildung im Alter sind und bei der Entwicklung von Neoplasien und deren Transformation in akute Leukämien eine wichtige Rolle spielen. Um Erkenntnisse der Grundlagenforschung näher an die klinische Praxis zu bringen, werden für präklinische Studien künstlich reprogrammierte, sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen verwendet sowie Zellmodelle, die auf Proben von Patienten zurückgehen (Patient-derived Xenograft, PDX).

## Ausgewählte Publikationen

Jayavelu AK, Schnöder TM, Perner F, (...) Waskow C, Coldham I, Ernst T, Hochhaus A, Jilg S, Jost PJ, Mullally A, Bullinger L, Mertens PR, Lane SW, Mann M, Heidel FH.  
Splicing factor YBX1 mediates persistence of JAK2-mutated neoplasms.  
*Nature* 2020, 588(7836), 157-63.

Saliakoura M, Rossi Sebastiano M, Pozzato C, Heidel FH, Schnöder TM, Savic Prince S, Bubendorf L, Pinton P, A Schmid R, Baumgartner J, Freigang S, Berezowska SA, Rimessi A, Konstantinidou G.  
PLC 1 suppression promotes the adaptation of KRAS-mutant lung adenocarcinomas to hypoxia.  
*Nat Cell Biol* 2020, 22(11), 1382-95.

Vu T, (...) Heidel FH, Mukhopadhyay P, Cloonan N, Gröschel S, Mallm JP, Fröhling S, Scholl C, Lane SW.  
Hematopoietic stem and progenitor cell-restricted Cdx2 expression induces transformation to myelodysplasia and acute leukemia. *Nat Commun* 2020, 11(1), 3021.

Austin RJ, (...) Heidel FH, D'Andrea R, Hill GR, Mullally A, Milsom MD, Bywater M, Lane SW.  
Distinct effects of ruxolitinib and interferon-alpha on murine JAK2V617F myeloproliferative neoplasm hematopoietic stem cell populations.  
*Leukemia* 2020, 34(4), 1075-89.

Brandt S, (...) Heidel FH, Lindquist JA, Mertens PR.  
Fibrosis and Immune Cell Infiltration Are Separate Events Regulated by Cell-Specific Receptor Notch3 Expression.  
*J Am Soc Nephrol* 2020, 31(11), 2589-608.

## Kennzahlen



## Drittmittel (Auswahl)

**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Deutsche Krebshilfe**  
HILFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.



**Wilhelm Sander-Stiftung**  
fördert medizinische Forschung





Prof. Dr. Helen Morrison  
Gruppenleiterin

## Forschungsgruppe Morrison: Nervenregeneration

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wodurch werden während des Alterns die Signalwege beeinträchtigt, die dem Erhalt und der Regeneration des Nervensystems zugrunde liegen?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit den Vorgängen der Nervenregeneration, Eigenschaften der Zellkommunikation und Fehlverknüpfung von Signalwegen bei Krankheit und beim Alterungsprozess. Dabei konzentriert sie sich auf altersabhängige Beeinträchtigungen der Signalwege für den Erhalt und die Regeneration des Nervensystems sowie auf Krankheitsmechanismen, die zu Störungen der myelinbildenden Zellen und zur Bildung von Tumoren des Nervensystems führen. Bei beiden Krankheitsbildern besteht erheblicher medizinischer Handlungsbedarf. Daher beabsichtigt das Team translational zu arbeiten. Methodisch verfolgt es einen Ansatz, der Struktur-, Zell- und Mausmodelle umfasst.

### Wesentliche Forschungsergebnisse

Die Gruppe untersucht die strikte Kontrolle der Aktivierung kleiner GTPasen – Proteine, die die zentralen Schaltstellen vieler biologischer Prozesse sind. Dieses Interesse geht auf die Beobachtung zurück, dass das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin 2 (Merlin) und die mutmaßlich tumorfördernden Proteine Ezrin, Radixin und Moesin (ERM) als Gegenspieler bei der Ras-Aktivierung auftreten. Merlin hat eine hemmende Wirkung, während ERM-Proteine die Ras-Aktivierung offenbar verstärken. Diese Regulationsstrukturen zeigen einen neuen Aspekt der Signaltransduktion, der für Krebs und für alle physiologischen Prozesse, an denen Ras beteiligt ist, relevant ist.

### Aktuelle Projekte

**Regeneration und Altern von peripheren Nerven** | Man geht davon aus, dass die Fähigkeit peripherer Nerven, sich nach einer Verletzung zu regenerieren, durch den Alterungsprozess stark beeinträchtigt wird. Allerdings ist unklar, welche molekularen Signalwege dies verhindern. Die Forschungsgruppe ist an mehreren Projekten zum peripheren Nervensystem (PNS) beteiligt. Dazu gehören:

- Untersuchung der Plastizität des Differenzierungsstatus von Schwann-Zellen,
- Erforschung der Interaktion von Schwann-Zellen und Axonen,
- Klärung der Rolle der Mikroumgebung, sowohl bei der Zellreparatur als auch bei der Krebsentstehung,
- Nutzung neuer Mausmodelle für die Untersuchung der Tumorentwicklung bei Neurofibromatose Typ 2 (NF2). Die Forschungsgruppe verfügt über umfassende Erfahrungen in der Erforschung von NF2, einschließlich der Analyse der NF2-Signalwege.

**Plastizität und Regeneration des Gehirns** | Die Gruppe konzentriert sich auf die Aktivitätskontrolle von Ras- und Ras-ähnlichen Proteinen als Teil der synaptischen und strukturellen Neuroplastizität – die zelluläre Grundlage der Gedächtnisbildung. Weiteres Ziel ist die Analyse zentraler Signalereignisse und von Zellkomponenten, um die an Schutz und Reparatur von Nervenzellen beteiligten molekularen Signalwege besser zu verstehen und dem Ziel einer gesunden Gehirnalterung und der Heilung von Gehirnerkrankungen ein Stück näher zu kommen.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Han S, Cui Y, Helbing DL.  
Inactivation of Horseradish Peroxidase by Acid for Sequential Chemiluminescent Western Blot.  
*Biotechnol J* 2020, 15(3), e1900397.

Schulz A, Sekine Y, Oyeyemi MJ, Abrams AJ, Basavaraju M, Han SM, Groth M, Morrison H, Strittmatter SM, Hammarlund M.  
The stress-responsive gene GDPGP1/mcp-1 regulates neuronal glycogen metabolism and survival.  
*J Cell Biol* 2020, 219(2), e201807127.

Cui\* Y, Groth\* S, Troutman S, Carlstedt A, Sperka T, Riecken LB, Kissil JL, Jin H, Morrison H.  
The NF2 tumor suppressor merlin interacts with Ras and RasGAP, which may modulate Ras signaling.  
*Oncogene* 2019, 38(36), 6370-81 (\* equal contribution).

Cui Y, Morrison H.  
Construction of cloning-friendly mini-genes for mammalian expression of full-length human NF1 isoforms.  
*Hum Mutat* 2019, 40(2), 187-92.

Han S, Cui Y, Helbing DL.  
Differential effects of hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) treatment on epitope recognition in western blotting.  
*Anal Biochem* 2019, 586, 113417.

## Drittmittel (Auswahl)





Dr. Björn von Eyss  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe von Eyss: Transkriptionelle Kontrolle der Gewebshomöostase

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche Rolle spielen die Transkriptionsregulatoren YAP und TAZ beim Geweberhalt, der Regeneration und der Entstehung von Krebs?**

### Forschungsschwerpunkt

Der menschliche Körper besteht aus ungefähr 30 Billionen Zellen und erneuert pro Sekunde etwa vier Millionen Zellen. Dies verdeutlicht, dass bei langlebigen Organismen selbst das kleinste Ungleichgewicht in der Gewebshomöostase früher oder später zu schwerwiegenden Konsequenzen führen kann – wie etwa zu vorzeitigem Altern oder Krebs. Ein zentraler Regulator für die Regeneration von Geweben ist der sogenannte Hippo-Signalweg. Dieser Signalweg besitzt zwei Effektorproteine: die transkriptionellen Koaktivatoren YAP und TAZ.

Da ein tiefgreifendes Verständnis der Regulation des Hippo-Signalwegs zu neuen Erkenntnissen über Alterung, Stammzellbiologie und Gewebshomöostase führen wird, konzentriert sich die Forschungsgruppe auf verschiedene Aspekte der Biologie von YAP/TAZ. Ziel ist es, neue Signalwege und somit Angriffspunkte zu identifizieren, welche die Aktivität von YAP/TAZ kontrollieren. Zudem zielt die Forschung darauf ab, solche YAP/TAZ-Zielgene zu identifizieren, die für die biologische Funktion von YAP/TAZ essentiell sind. Solche Zielgene und die damit assoziierten Signalwege könnten medizinisch von hohem Nutzen sein, indem sie beispielsweise

die Regeneration im Alter verbessern. Des Weiteren untersuchen die Forschenden, welche Rolle die beiden Transkriptionsregulatoren genau in der Gewebshomöostase, bei der Regeneration, in der Stammzellbiologie sowie bei der Entstehung von Krebs spielen. Diese Fragen werden in vivo mithilfe neuartiger Mausmodelle aufgeklärt.

### Methodik

Um die YAP/TAZ-vermittelte Transkription und deren Phänotypen in vivo zu untersuchen, werden modernste Methoden genutzt:

- Einzelzelltechnologien: scRNA-Seq, CITE-Seq, scATAC-Seq
- Gepoolte in vivo CRISPR-Screens in Verbindung mit Einzelzell-Transkriptomik: CROP-Seq, Perturb-Seq
- Genomweite Transkriptomik Cut & Run, ATAC-Seq, RNA-Seq, 4SU-Seq, SLAM-Seq, Capture Hi-C
- Gepoolte genomweite CRISPR-Screens und fokussierte Screens: CRISPR, shRNA, SAM und siRNA
- Induzierbare Mausmodelle

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Elster D, von Eyss B.  
Hippo Signaling in Regeneration and Aging.  
*Mech Ageing Dev* 2020, 189, 111280.

Tollot M, Cindric Vranesic A, von Eyss B.  
Der Hippo-Signalweg in der Regeneration und im Krebs.  
*BIOspektrum* 2020, 26, 154–157.

Haikala HM, Anttila JM, Marques E, Raatikainen T, Ilander M, Hakanen H, Ala-Hongisto H, Savelius M, Balboa D, Von Eyss B, Eskelinen V, Munne P, Nieminen AI, Otonkoski T, Schüler J, Laajala TD, Aittokallio T, Sihto H, Mattson J, Heikkilä P, Leidenius M, Joensuu H, Mustjoki S, Kovanen P, Eilers M, Levenson JD, Klefström J.  
Pharmacological reactivation of MYC-dependent apoptosis induces susceptibility to anti-PD-1 immunotherapy.  
*Nat Commun* 2019, 10(1), 620.

Pattschull G, Walz S, Gründl M, Schwab M, Rühl E, Baluapuri A, Cindric-Vranesic A, Kneitz S, Wolf E, Ade CP, Rosenwald A, von Eyss B, Gaubatz S.  
The Myb-MuvB Complex Is Required for YAP-Dependent Transcription of Mitotic Genes.  
*Cell Rep* 2019, 27(12), 3533-3546.e7.

Schmidt M, Schüler SC, Hüttner SS, von Eyss B, von Maltzahn J.  
Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle.  
*Cell Mol Life Sci* 2019, 76(13), 2559-70.

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Peter Herrlich  
Wissenschaftlicher Direktor Emeritus  
Gruppenleiter Emeritus

# Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich: Krebszellbiologie

2



## ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Was ist die molekulare Ursache für die Entwicklung eines durch Abwesenheit des Gens für TRIP6 verursachten Wasserkopfes? Wie fördert das multifunktionelle Protein CD44 die Metastasierung eines Osteosarkoms?**

## Forschungsschwerpunkt

TRIP6 (Thyroideahormon-Rezeptor-Interaktionsprotein) ist ein Protein, das, anders als Enzyme, keine katalytische Funktion hat. Es besitzt jedoch multiple Protein-Interaktionsstellen und kann deshalb als Assembly-Faktor wirken. Zum Beispiel kann es aktivierende Komponenten des Transkriptions-Initiationskomplexes zusammenbringen – eine Funktion, die zur ursprünglichen Entdeckung von TRIP6 führte. In einem anderen Zusammenhang kann es transkriptionshemmende Komponenten an den Komplex angliedern.

Auf der Suche nach dem Mechanismus, der zur Entstehung des Wasserkopfes (*Hydrocephalus*) führt, haben die Forschenden in Mäusen, bei denen das Trip6-Gen ausgeschaltet wurde, eine neue Assembly-Funktion entdeckt: TRIP6 fördert die Ausbildung der Zilien, welche für die Zirkulation der zerebrospinalen Flüssigkeit zuständig sind. Ist die Zirkulation durch nicht voll funktionstüchtige oder fehlende Zilien behindert, stoppt der Abfluss bei gleichbleibender Neubildung der Flüssigkeit.

Bei Mäusen mit einer Mutation im Tumorsuppressor-Gen Nf2 bilden sich verstärkt Osteosarkome, welche metastasieren. Wenn diesen Mäusen gleichzeitig das Gen für CD44 fehlt, ist die Metastasierung stark vermindert. Dies führt zur Frage, welchen Schritt das Gen CD44 bei der Ansiedlung von Krebszellen in anderen Geweben katalysiert.

Die systematische Suche ergab, dass CD44 die Bindung der Krebszellen an Endothelzellen und die Wanderung durch die Kapillarwände vermittelt.

## Ausgewählte Publikationen

Ma\* J, Klemm\* J, Gerardo-Ramírez M, Frappart L, Castven D, Becker D, Zoch A, Parent R, Bartosch B, Minnich K, Giovannini M, Danckwardt S, Hartmann N, Morrison H, Herrlich\*\* P, Marquardt\*\* JU, Hartmann\*\* M.  
CD44 (Cluster of differentiation 44) promotes osteosarcoma progression in mice lacking the tumor suppressor Merlin.  
*Int J Cancer* 2020, 147(9), 2564-77.  
(\*\* co-senior authors, \* equal contribution).

Li\* H, Shukla\* S, Frappart L, Herrlich\*\* P, Ploubidou\*\* A.  
CD44 deletion suppresses atypia in the precancerous mouse testis.  
*Mol Carcinog* 2019, 58(5), 621-6.  
(\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

## Kennzahlen



## Drittmittel (Auswahl)





Aspasia Ploubidou, PhD  
Assoziierte Gruppenleiterin

## Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou: Virusinduzierte Onkogenese

2

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Kann eine auf Krebsmodelle angewendete mathematische Modellierung zu neuen Hypothesen führen und Vorhersagen zur Krebsentstehung machen?**

### Forschungsschwerpunkt

Krebs, eine der Haupterkrankungen im Alter, wird durch genetische Defekte verursacht und weist zwei markante Merkmale auf: veränderte molekulare Signalwege und Störungen der Gewebe-Mikroarchitektur. Krebszellen unterwandern die Mikroarchitektur im Gewebe, in dem sie sich vermehren und einen Tumor bilden. Ein wichtiger Regulator der Zell- und Gewebearchitektur ist das Zytoskelett, das intra- und extrazelluläre Signale in strukturbildende und strukturmformende Prozesse umsetzt. Ziel ist es zu verstehen, wie diese Signalwege zu Zellerneuerung und Zelldifferenzierung beitragen und wie sie bei Krebs unterwandert werden. Mechanismen, die eine fehlgeleitete Verlagerung von Zellen aus Stammzellkompartimenten verursachen, konnten wir bereits identifizieren. Eine vorzeitige Abwanderung von Vorläuferzellen aus ihrer Nische könnte also per se krebserzeugend sein.

Die genetischen Defekte in Krebszellen können heute präzise gemessen werden (u. a. Genomik, Transkriptomik, Proteomik). Um den Krankheitsprozess zu verstehen, ist es jedoch erforderlich, den Fokus weg von einzelnen Komponenten hin auf Methodologien zu richten, mit denen Korrelationen zwischen Tausenden von Komponenten berechnet werden können. Daher hat die Gruppe einen interdisziplinären Ansatz für Aufbau und Validierung eines computergestützten mechanistischen Modells der Krebssignalisierung angestoßen (CanPathPro.eu). Der Input sind Daten zur Proteinzusammensetzung aus präklinischen Modellen zu virusinduziertem Krebs sowie zu Brust- und Lungenkrebs. In einem iterativen Prozess von In-silico-Modellierung und experimenteller Validierung hat

das Konsortium sowohl erwartete als auch unerwartete Signalisierungshypothesen zu einzelnen Komponenten und Signalwegen, die die Entstehung dieser Krebsarten fördern, identifiziert und verifiziert.

### Ausgewählte Publikationen

Li\* H, Shukla\* S, Frappart L, Herrlich\*\* P, Ploubidou\*\* A.  
CD44 deletion suppresses atypia in the precancerous mouse testis.  
*Mol Carcinog* 2019, 58(5), 621-6.  
(\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Kroll T, Ahmad M, Ploubidou A, Tuckermann J.  
RNAi-Screening in Knochenbildenden Zellen.  
*BIOSpektrum* 2019, 25, 523-526.

### Kennzahlen



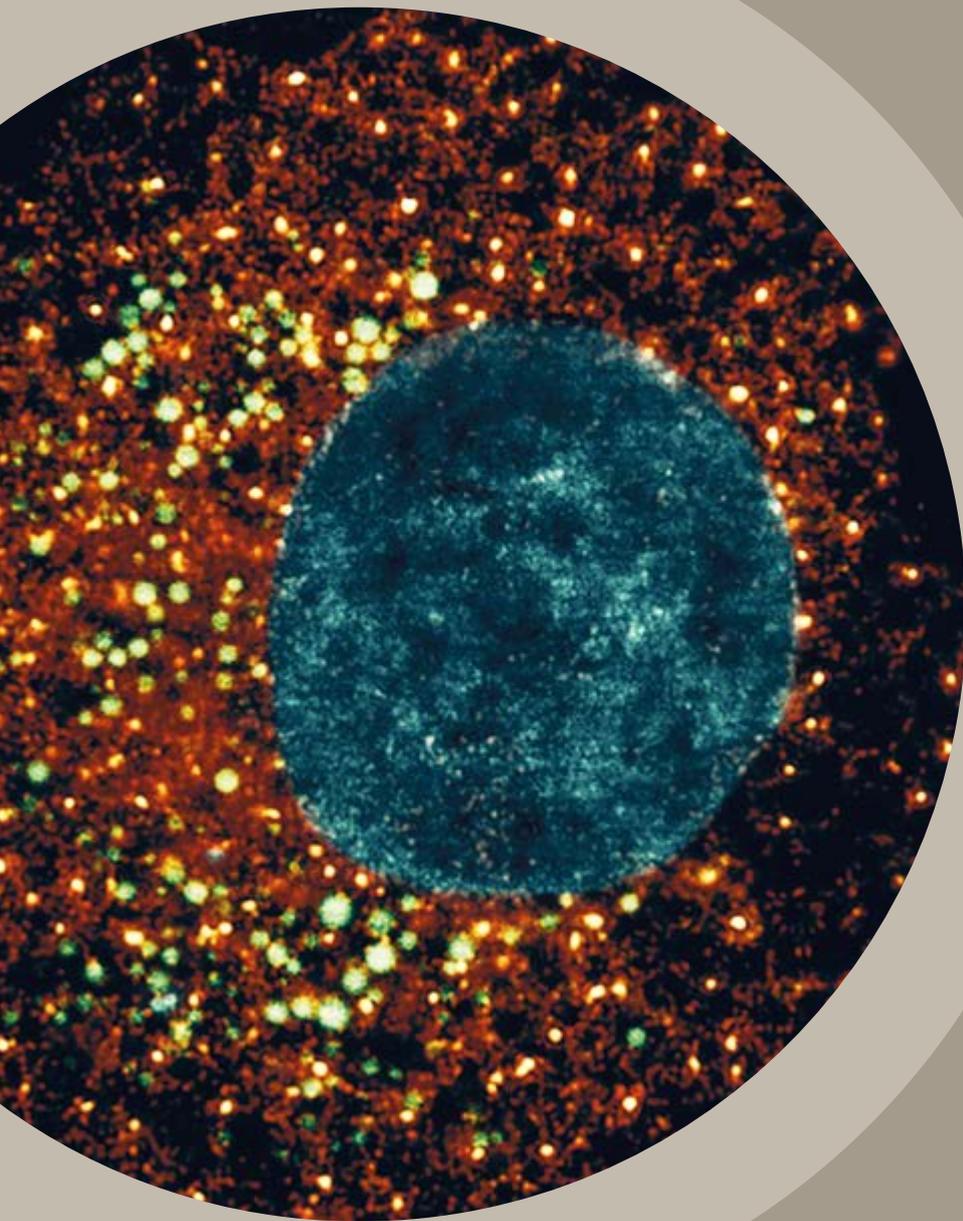
### Drittmittel (Auswahl)



## Programmbereich II

---

*Genetik, Epigenetik und molekulare  
Zelldynamik des Alterns*



---

# Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns

---

## **Teilbereich 3: Genetik und Epigenetik des Alterns .....**

**3**

- 58 *Forschungsgruppe Englert*
- 60 *Forschungsgruppe Neri*
- 62 *Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff*
- 63 *Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino*
- 64 *Assoziierte Forschungsgruppe Marz*

## **Teilbereich 4: Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns .....**

**4**

- 68 *Forschungsgruppe Wang*
- 70 *Forschungsgruppe Kaether*
- 72 *Forschungsgruppe Ermolaeva*



Prof. Dr. Christoph Englert  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Englert: Molekulare Genetik

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie steuern Gene die Entwicklung und  
Regeneration von Organen sowie das Altern?**

### Forschungsschwerpunkt

**Molekulare Basis der urogenitalen Entwicklung** | Viele „Krankheitsgene“ des Menschen spielen zugleich eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung bestimmter Organe. Ein Beispiel ist das Wilms-Tumorsuppressor-Gen *Wt1*. Es ist unabdingbar für die Entwicklung der Keimdrüsen und der Nieren bei Menschen wie bei Mäusen, verursacht in seiner mutierten Form jedoch im Kindesalter Nierenkrebs. Das Ziel der Forschungsgruppe ist es, zu verstehen, wie die Mutationen des Gens diese Fehlentwicklungen beim Menschen verursachen. Dazu untersuchen die Forschenden das *Wt1*-Protein und die molekularen Mechanismen, die seiner Funktion zugrunde liegen. Dies geschieht mithilfe biochemischer und zellbiologischer Methoden sowie anhand verschiedener Tiermodelle.

**Signalwege, die das Altern und die Lebensspanne kurzlebiger Wirbeltiere regulieren** | Die Identifizierung von Wirbeltier-Genen, die den Alternsprozess kontrollieren, wird durch die relativ lange Lebensspanne der bislang verfügbaren Tiermodelle erschwert. 2004 wurde eine einjährige Fischart mit einer außergewöhnlich kurzen Lebensspanne erstmals als Tiermodell beschrieben: Der Türkise Prachtgrundkarpfing (*Nothobranchius furzeri*). In Gefangenschaft hat er eine maximale Lebenserwartung von nur wenigen Monaten. Gene können in *N. furzeri* mittels der CRISPR/Cas9-Methode gezielt aus- und eingeschaltet werden. Die Gruppe nutzt diese Technologie, um genetische Programme und biochemische Signalwege, die das Altern von Wirbeltieren regulieren, zu identifizieren und zu charakterisieren.

**Regeneration von Organen** | Die Regenerationsfähigkeit der einzelnen Organe ist beim Menschen sehr unterschiedlich ausgeprägt. Blut- und Hautzellen besitzen ein hohes regeneratives Potenzial, während sich beispielsweise Gehirn- oder Nierenzellen kaum regenerieren können. Bei Amphibien und Fischen besitzen dagegen fast alle Organe ein sehr hohes Regenerationspotenzial. Als Tiermodell verwendet die Forschungsgruppe vor allem den Zebrafisch sowie den Türkisen Prachtgrundkarpfing, um die Regeneration verschiedener Organe wie Schwanzflosse, Herz und Niere zu analysieren. Die Forschenden interessiert besonders die Klärung der Frage, ob diese regenerative Kapazität altersabhängig ist und warum sich das Regenerationspotenzial zwischen den verschiedenen Tierarten so stark unterscheidet. Ziel der Forschung ist letztlich die Verbesserung der Regenerationsfähigkeit der Organe beim Menschen, beispielsweise die der Niere.

### Aktuelle Projekte

- Charakterisierung der Rolle des Wilms-Tumorproteins *Wt1* in der Entwicklung und Homöostase von Organen
- Analyse der Altersabhängigkeit der Regeneration am Beispiel der Niere und des Herzens
- Analyse der biochemischen Signalwege, die den Alterungsprozess beim kurzlebigen Wirbeltier *N. furzeri* regulieren
- Generierung von *N. furzeri*- und Zebrafisch-Mutanten bezüglich altersassoziierter Gene mittels CRISPR/Cas9
- Analyse der Bedeutung seneszenten Zellen für Altern und Regeneration

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Schnierwitzki\* D, Hayn\* C, Perner B, Englert C.  
 Wt1 Positive dB4 Neurons in the Hindbrain Are Crucial for Respiration  
*Front. Neurosci.* 2020, 14, 529487 (\* equal contribution).

Weiss AC, Rivera-Reyes R, Englert C, Kispert A.  
 Expansion of the renal capsular stroma, ureteric bud branching defects and cryptorchidism in mice with Wilms tumor 1 gene deletion in the stromal compartment of the developing kidney.  
*J Pathol* 2020, 252(3), 290-303.

Große A, Perner B, Naumann U, Englert C.  
 Zebrafish Wtx is a negative regulator of Wnt signaling but is dispensable for embryonic development and organ homeostasis.  
*Dev Dyn* 2019, 248(9), 866-81.

Kindermann B, Valkova C, Krämer A, Perner B, Engelmann C, Behrendt L, Kritsch D, Jungnickel B, Kehlenbach RH, Oswald F, Englert C, Kaether C.  
 The nuclear pore proteins Nup88/214 and T-ALL-associated NUP214 fusion proteins regulate Notch signaling.  
*J Biol Chem* 2019, 294(31), 11741-50.

Sanz-Morejón A, García-Redondo AB, Reuter H, Marques IJ, Bates T, Galardi-Castilla M, Große A, Manig S, Langa X, Ernst A, Piragyte I, Botos MA, González-Rosa JM, Ruiz-Ortega M, Briones AM, Salaices M, Englert C, Mercader N.  
 Wilms Tumor 1b Expression Defines a Pro-regenerative Macrophage Subtype and Is Required for Organ Regeneration in the Zebrafish.  
*Cell Rep* 2019, 28(5), 1296-1306.e6.

## Drittmittel (Auswahl)





Francesco Neri, PhD  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Neri: Epigenetik des Alterns / Schadensakkumulation

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie lassen sich die bei der Alterung von Stammzellen auftretenden epigenetischen Veränderungen funktionell charakterisieren?**

### Forschungsschwerpunkt

Altert ein Organismus, lassen Organerhalt und Gewebefunktionen nach. Gleichzeitig steigt das Risiko, dass sich Krankheitszustände entwickeln, unter anderem Krebs. Dickdarmkrebs ist dabei die häufigste und tödlichste Tumorerkrankung, die Wahrscheinlichkeit daran zu erkranken steigt mit dem Alter exponentiell. In zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass Stammzellen des Darms die Ursprungszellen (cells of origin) der Krebsentstehung darstellen und dass im Alter die klonale Dominanz mutierter Stammzellen besonders groß ist.

Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass genetische und epigenetische Faktoren die Funktionalität und Homöostase adulter Stammzellen im Alter beeinflussen, dadurch den Selektionsvorteil dominanter Stammzellklone stärken und somit die Krebsentstehung befördern. Insbesondere ein Faktor, die DNA-Methylierung (eine stabile und vererbare epigenetische Modifikation), wird mit altersbedingten Krankheiten und Krebsentstehung in Verbindung gebracht. Erst kürzlich wurde entdeckt, dass eine DNA-Methylierung durch TET-Proteine (ten-eleven translocation) aktiv rückgängig gemacht werden kann. Die entscheidende Rolle dieser epigenetischen Modifikation zeigte sich am Beispiel verschiedener biologischer Modelle.

### Forschungsziele

Der Forschungsfokus der Gruppe „Epigenetik des Alterns/ DNA-Schadensakkumulation“ liegt auf der funktionellen

Charakterisierung von Veränderungen des Transkriptoms und des Epigenoms, die beim Altern von Stammzellen im Darmtrakt auftreten. Die wesentlichen Ziele bestehen darin,

1. die transkriptionalen und epigenetischen Veränderungen alternder Stammzellen zu beschreiben (mit Schwerpunkt auf veränderten Methylierungsmustern der DNA im Zusammenhang mit Histonmodifikationen),
2. die mechanistischen Grundlagen für die Entstehung dieser Veränderungen zu charakterisieren und
3. die funktionellen Folgen altersbedingter epigenetischer Veränderungen für die Stammzellfunktion beim Organerhalt zu verstehen und ihre Rolle bei der Entstehung klonaler Dominanz und neoplastischer Transformation zu beschreiben.

### Methoden

Die Gruppe wendet genomweite und Einzelzell-Verfahren an, um Veränderungen der transkriptionalen und epigenetischen Landschaft in Dünn- und Dickdarmstammzellen von Mäusen zu analysieren. Funktionsexperimente werden unter Einsatz von In-vitro-Systemen (Darmorganoide) sowie - in vivo - an Mausmodellen durchgeführt. Darüber hinaus hat die Gruppe neue Werkzeuge entwickelt, um im Ruhezustand befindliche Stammzellen im Darm in vivo zu identifizieren, um Organoidsysteme in vitro zu charakterisieren und um die DNA-Methylierung in selten vorkommenden Zellen zu analysieren.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Bertacchi M, Romano AL, Loubat A, Tran Mau-Them F, Willems M, Faivre L, Khau van Kien P, Perrin L, Devillard F, Sorlin A, Kuentz P, Philippe C, Garde A, Neri F, Di Giarmo R, Oliviero S, Cappello S, D'Incerti L, Frassoni C, Studer M.  
 NR2F1 regulates regional progenitor dynamics in the mouse neocortex and cortical gyrfication in BBSOAS patients.  
*EMBO J* 2020, 39(13), e104163.

Sirvinkas\* D, Annunziata\* F, Neri F.  
 Intestinal stem cells heterogeneity and clonal dominance during aging: two faces of the same coin?  
*Mech Ageing Dev* 2020, 189, 111247 (\* equal contribution).

Cencioni\* C, Heid\* J, Krepelova A, Rasa SMM, Kuenne C, Guenther S, Baumgart M, Cellerino A, Neri F, Spallotta\*\* F, Gaetano\*\* C.  
 Aging Triggers H3K27 Trimethylation Hoarding in the Chromatin of Nothobranchius furzeri Skeletal Muscle.  
*Cells* 2019, 8(10) (\*\* co-senior authors, \* equal contribution).

Chen Z, Amro EM, Becker F, Hölzer M, Rasa SMM, Njeru SN, Han B, Di Sanzo S, Chen Y, Tang D, Tao S, Haenold R, Groth M, Romanov VS, Kirkpatrick JM, Kraus JM, Kestler HA, Marz M, Ori A, Neri F, Morita\*\* Y, Rudolph\*\* KL.  
 Cohesin-mediated NF- B signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation.  
*J Exp Med* 2019, 216(1), 152-75 (\*\* co-corresponding authors).

Doronzo G, Astanina E, Corà D, Chiabotto G, Comunanza V, Noghero A, Neri F, Puliafito A, Primo L, Spanpanato C, Settembre C, Ballabio A, Camussi G, Oliviero S, Bussolino F.  
 TFEB controls vascular development by regulating the proliferation of endothelial cells.  
*EMBO J* 2019, 38(3), e98250.

## Drittmittel (Auswahl)





Dr. Holger Bierhoff  
Kooperation mit der Friedrich-Schiller-Universität Jena

## Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff: Epigenetik des Alterns / Chromatin-Landschaft

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie tragen altersbedingte epigenetische Veränderungen, die insbesondere durch nicht codierende RNAs vermittelt werden, zur Fehlexpression und Destabilisierung des Genoms bei?**

### Forschungsschwerpunkt

Unser Erbgut liegt im Zellkern als Chromatin vor, einer makromolekularen Struktur, in der die DNA mit Proteinen und regulatorischen, nicht codierenden RNAs (ncRNAs), verbunden ist. Die Chromatinstruktur ermöglicht eine stabile Verpackung des Erbguts sowie die Regulation der Genexpression. Die Gruppe untersucht diese epigenetischen Regulationsmechanismen bei einer Genklasse (rRNA-Gene), die sich durch eine hohe Kopienzahl und durch starke Aktivität auszeichnet. Darüber hinaus stehen die Funktionen der ncRNAs im Fokus. Insbesondere soll erforscht werden, wie bestimmte ncRNAs direkt mit dem Genom durch die Bildung von RNA:DNA Triple Helices (Triplexe) interagieren können.

Mit ihrer Arbeit will die Gruppe zu einem breiteren Verständnis der Chromatin- bedingten Alternsprozesse beitragen. Dazu möchte sie die Mechanismen aufklären, die zur epigenetischen Deregelation von rRNA-Genen sowie zu Fehlfunktionen von ncRNAs im Alter führen.

### Aktuelle Projekte

- Einfluss der rRNA-Synthese auf die Lebens- und Gesundheitsspanne
- Zusammenhang zwischen Alterung und Stabilität der rRNA-Gene
- Regulation von rRNA-Genen durch die nicht codierende RNA PAPAS
- Steuerung des Kras-Proto-Onkogens durch das Zusammenspiel von G-Quadruplex- und RNA:DNA Triplex-Strukturen
- Genomweite Identifizierung von RNA:DNA Triplexen

### Ausgewählte Publikationen

Joshi\* G, Eberhardt\* AO, Lange L, Winkler R, Hoffmann S, Kosan C, Bierhoff H.  
Dichotomous Impact of Myc on rRNA Gene Activation and Silencing in B Cell Lymphomagenesis.  
*Cancers (Basel)* 2020, 12(10), 3009. (\* equal contribution).

Sharifi\* S, Costa\* HFRd, Bierhoff H.  
The circuitry between ribosome biogenesis and translation in stem cell function and ageing.  
*Mech Ageing Dev* 2020, 189, 111282 (\* equal contribution).

Kofuji S, Hirayama A, Eberhardt AO, Kawaguchi R, Sugiura Y, (...) Soga T, Grummt I, Bierhoff H, Sasaki AT.  
IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma.  
*Nat Cell Biol* 2019, 21(8), 1003-14.

### Kennzahlen



### Drittmittel (Auswahl)





Prof. Alessandro Cellerino, PhD  
Kooperation mit der Scuola Normale  
Superiore di Pisa, Italien

## Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino: Biologie des Alterns

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie steuern molekulare Mechanismen die Lebensdauer und Alterung des Gehirns?**

### Forschungsschwerpunkt

Das Hauptinteresse der assoziierten Forschungsgruppe „Biologie des Alterns“ liegt in der Nutzung des Türkisen Prachtgrundkärpflings (*Nothobranchius furzeri*) als Modellorganismus für die Entdeckung biologischer Mechanismen des Alterns. Diese Fischart ist das Wirbeltier mit der kürzesten Lebensspanne.

### Aktuelle Projekte

- **Proteomregulation, Proteinaggregation und Neurodegeneration während der Gehirnalterung**  
Untersuchung von posttranskriptionalen und posttranslationalen Mechanismen, die für Proteomveränderungen im Alter verantwortlich sind, unter besonderer Berücksichtigung der Proteinaggregation.
- **Alterung neuronaler Stammzellen**  
Funktionale Untersuchung neu entdeckter konservierter Gene, die in neuronalen Stammzellen exprimiert sind.
- **Längsschnittuntersuchungen zum Altern**  
Identifikation und funktionale Validierung früher molekularer Marker, die Prädiktoren für Langlebigkeit sind.

### Ausgewählte Publikationen

Kelmer Sacramento\* E, Kirkpatrick\* JM, Mazzetto\* M, (...) Cellerino\*\* A, Ori\*\* A.  
Reduced proteasome activity in the aging brain results in ribosome stoichiometry loss and aggregation.  
*Mol Syst Biol* 2020, 16(6), e9596.  
(\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Napoli D, Lupori L, (...) Cellerino\* A, Pizzorusso\* T.  
MiR-29 coordinates age-dependent plasticity brakes in the adult visual cortex.  
*EMBO Rep* 2020, 21(11), e50431 (\* equal contribution).

Dolfi L, Ripa R, Antebi A, Valenzano DR, Cellerino A.  
Cell cycle dynamics during diapause entry and exit in an annual killifish revealed by FUCCI technology.  
*Evodevo* 2019, 10, 29.

Montesano\* A, Baumgart\* M, Avallone L, Castaldo L, Lucini C, Terzibasi Tozzini E, Cellerino\*\* A, D'Angelo\*\* L, de Girolamo\*\* P.  
Age-related central regulation of orexin and NPY in the short lived African killifish *Nothobranchius furzeri*.  
*J Comp Neurol* 2019, 527(9), 1508-26.  
(\*\* co-senior authors, \* equal contribution).

Sahm A, Almáida-Pagán P, Bens M, Mutalipassi M, Lucas-Sánchez A, de Costa Ruiz J, Görlach M, Cellerino A.  
Analysis of the coding sequences of clownfish reveals molecular convergence in the evolution of lifespan.  
*BMC Evol Biol* 2019, 19(1), 89.

### Drittmittel (Auswahl)

**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft



### Kennzahlen





Prof. Dr. Manja Marz  
Kooperation mit der Friedrich-Schiller-  
Universität (FSU) Jena

## Assoziierte Forschungsgruppe Marz: Nicht-kodierende RNAs beim Altern

3



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

### Welchen Einfluss haben nicht-codierende RNAs auf den Alternsprozess?

#### Forschungsschwerpunkt

Ein Großteil der bekannten Gene von Wirbeltieren wird als nicht-codierende RNAs (ncRNAs) transkribiert: kleine Moleküle, die eine wichtige Rolle bei der Steuerung biologischer Signalwege spielen. Mikro-RNAs (miRNAs) sind ein Beispiel für diese kleinen genetischen Regler. Momentan sind etwa 2.400 ncRNA-Familien bekannt, ihre Funktion ist allerdings bislang kaum verstanden: Welche ncRNAs spielen beim Alternsprozess eine Rolle? Welche Funktionen haben sie und wie groß ist ihr Einfluss in verschiedenen Stadien des Alterns? Wie hängen ncRNAs und altersbedingte Erkrankungen wie beispielsweise Neurodegeneration zusammen?

Die assoziierte Forschungsgruppe „Nicht-codierende RNAs beim Altern“ nähert sich den Fragestellungen interdisziplinär, indem sie hochmoderne bioinformatische Hochdurchsatzverfahren mit Labor-Ansätzen kombiniert. Sie nutzt ihre Expertise in der Analyse von RNA-Sequenzierungsdaten, in der In-silico-Identifikation und in der Charakterisierung von ncRNA sowie der Virus-Bioinformatik. Die Gruppe beschäftigt sich auch mit RNA:DNA-Triplex- und G4-Quadruplex-Strukturen, die eine neue Ebene der genomischen Regulation durch die Kontrolle der Chromatin-Organisation darstellen.

#### Kennzahlen



#### Aktuelle Projekte

- Gewebsspezifische Alterung bei Mäusen
- Mikro-RNA-Regulation von Alterungsprozessen
- Altersrelevante RNA:DNA-Triplex-Strukturen
- ncRNAs als Ursache des X-linked Dystonia-Parkinson-Syndroms
- Veränderung des alternativen Spleißens/der Spleißmaschine im Alter
- Expressionsänderung von Entzündungs- und Immungenen während der Alterung
- Einfluss des Alters auf zirkadiane Rhythmen
- Änderung der Hämatopoese im Alter

#### Ausgewählte Publikationen

Barth\* E, Srivastava\* A, Stojiljkovic\* M, Frahm C, Axer H, Witte\*\* OW, Marz\*\* M.  
Conserved aging-related signatures of senescence and inflammation in different tissues and species.  
*Aging (Albany NY)* 2019, 11(19), 8556-72.  
(\* co-senior authors, \* equal contribution).

Fricke M, Gerst R, Ibrahim B, Niepmann M, Marz M.  
Global importance of RNA secondary structures in protein coding sequences.  
*Bioinformatics* 2019, 35(4), 579-83.

Hölzer M, Marz M.  
De novo transcriptome assembly: A comprehensive cross-species comparison of short-read RNA-Seq assemblers.  
*Gigascience* 2019, 8(5).

Morales-Prieto DM, (...) Marz\* M, Markert\* UR.  
Identification of miRNAs and associated pathways regulated by Leukemia Inhibitory Factor in trophoblastic cell lines.  
*Placenta* 2019, 88, 20-7 (\* equal contribution).

Chen Z, Amro EM, (...) Marz M, Ori A, Neri F, Morita\*\* Y, Rudolph\*\* KL.  
Cohesin-mediated NF- $\kappa$ B signaling limits hematopoietic stem cell self-renewal in aging and inflammation.  
*J Exp Med* 2019, 216(1), 152-75 (\*\* co-corresponding authors).



Fischhaltung am FLI: Der Zebrafisch ist ein wichtiger Modellorganismus, um die Entstehung von Krankheiten zu erforschen.



Prof. Dr. Zhao-Qi Wang  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Wang: Genomische Stabilität

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie beeinflusst eine fehlerhafte  
DNA-Schadensantwort die Gewebeerterung  
beim Menschen?**

### Forschungsschwerpunkt

Wird die DNA durch intrinsische oder extrinsische Faktoren geschädigt, folgt rasch eine zelluläre Reaktion. Diese DNA-Schadensantwort (DNA damage response, DDR) umfasst Schadensmeldung, DNA-Reparatur, Zellzyklussteuerung, Zelltod (Apoptose) und Transkription. Die Erforschung der Mechanismen ist entscheidend, um grundlegende zelluläre Prozesse zu verstehen, die den Erhalt der Stammzellfunktionen regulieren und eine einwandfreie Gewebe-Homöostase sicherstellen. Die Forschungsgruppe nutzt zelluläre und molekulare Instrumente sowie Tiermodelle, um Fehlfunktionen der DNA-Schadensantwort zu ermitteln. Ihre Forschung liefert Einblicke in die Mechanismen des vorzeitigen Alterns und in die Entstehung altersbedingter Krankheiten beim Menschen, beispielsweise neurodegenerativer Krankheiten.

### Aktuelle Projekte

#### Die zelluläre Antwort auf DNA-Schäden

Kommt es an der DNA zu Schäden, werden Schlüsselregulatoren, sogenannte Proteinkinasen, aktiviert: ATM bei Doppelstrangbrüchen und ATR bei Einzelstrangbrüchen oder Blockaden der Replikationsgabel. Der Proteinkomplex MRN (MRE11/RAD50/NBS1) fungiert dabei als Schadenssensor und Regulator: Er aktiviert ATM und ATR, regt dadurch die DNA-Reparatur an und trägt somit zum Erhalt der Genomstabilität bei. Ziel ist es, die Funktion der Moleküle zu verstehen, die bei krankhaften Entwicklungs- und Alterungsprozessen an der DNA-Schadensantwort beteiligt sind.

#### Die Rolle der Poly(ADP-Ribosyl)ierung

Die Poly(ADP-Ribosyl)ierung, auch PARylierung genannt, ist die schnellste Reaktion auf DNA-Schäden – vor allem bei Einzelstrangbrüchen und Replikationsstress. Die Polymerase 1 (PARP1) erkennt den DNA-Schaden, bindet an der Stelle und löst die Bildung von langen Polymerketten (PAR) aus. PARylierung und PARP1-Aktivität spielen bei vielen zellulären Prozessen eine wichtige Rolle, beispielsweise bei DNA-Reparatur, Transkription, Chromatin-Remodellierung, Zellvermehrung (Proliferation) und dem Zelltod (Apoptose) sowie bei Entzündungs- und Altersprozessen. Die Gruppe untersucht, wie PAR die Signale an andere Proteine sendet und eine zelluläre Antwort ausführt.

#### Neurogenese und Neurodegeneration

Für die normale Entwicklung des Gehirns ist die strenge Kontrolle neuraler Stammzellen enorm wichtig. Die genetischen und epigenetischen Mechanismen spielen während der Vermehrung und Differenzierung von Stammzellen (Neurogenese) sowie beim Erhalt von Nervenzellen eine bedeutende Rolle (um Neurodegenerationen zu verhindern). Ziel der Forschungsgruppe ist es, die epigenetische Modifikation von Histonen und die Regulierung des Ablaufs des Zellzyklus bei der Gehirnentwicklung und der Gehirnhomöostase während des Altersprozess zu verstehen. Damit soll die Grundlage geschaffen werden, um neuartige Therapiestrategien zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei älteren Menschen zu entwickeln.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Journiac N, Gilabert-Juan J, Cipriani S, Benit P, Liu X, Jacquier S, Faivre V, Delahaye-Duriez A, Csaba Z, Hourcade T, Melinte E, Lebon S, Violle-Poisier C, Oury JF, Adle-Biassette H, Wang ZQ, Mani S, Rustin P, Gressens P, Nardelli J.  
Cell Metabolic Alterations due to Mcph1 Mutation in Microcephaly.  
*Cell Rep* 2020, 31(2), 107506.

Husain RA, Grimmel M, Wagner M, Hennings JC, Marx C, Feichtinger RG, Saadi A, Rostásy K, Radelfahr F, Bevot A, Döbler-Neumann M, Hartmann H, Colleaux L, Cordts I, Kobeleva X, Darvish H, Bakhtiar S, Kruer MC, Besse A, Ng ACH, Chiang D, Bolduc F, Tafakhori A, Mane S, Ghasemi Firouzabadi S, Huebner AK, Buchert R, Beck-Woedl S, Müller AJ, Laugwitz L, Nägele T, Wang ZQ, Strom TM, Sturm M, Meitinger T, Klockgether T, Riess O, Klopstock T, Brandl U, Hübner CA, Deschauer M, Mayr JA, Bonnen PE, Krägeloh-Mann I, Wortmann SB, Haack TB.  
Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia.  
*Am J Hum Genet* 2020, 107(2), 364-73.

Kidiyoor GR, Li Q, Bastianello G, Bruhn C, Giovannetti I, Mohamood A, Beznoussenko GV, Mironov A, Raab M, Piel M, Restuccia U, Matafora V, Bachi A, Barozzi S, Parazzoli D, Frittoli E, Palamidessi A, Panciera T, Piccolo S, Scita G, Maiuri P, Havas KM, Zhou ZW, Kumar A, Bartek J, Wang ZQ, Foiani M.  
ATR is essential for preservation of cell mechanics and nuclear integrity during interstitial migration.  
*Nat Commun* 2020, 11(1), 4828.

Zhou ZW, Kirtay M, Schneble N, Yakoub G, Ding M, Rüdiger T, Siniuk K, Lu R, Jiang YN, Li TL, Kaether C, Barzilai A, Wang ZQ.  
NBS1 interacts with Notch signaling in neuronal homeostasis.  
*Nucleic Acids Res* 2020, 48(19), 10924-39.

Kamaletdinova\* T, Fanaei-Kahrani\* Z, Wang ZQ.  
The Enigmatic Function of PARP1: From PARylation Activity to PAR Readers.  
*Cells* 2019, 8(12).

## Drittmittel (Auswahl)



Dr. Christoph Kaether  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Kaether: Membrantransport beim Altern

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie werden Membranproteine im Innern  
von Zellen transportiert und lokalisiert?**

### Forschungsschwerpunkt

Schwerpunkt der Forschungsgruppe ist der Transport sowie die Lokalisation von Membranproteinen im Innern von Zellen. Zu diesen Membranproteinen gehören einerseits Rezeptoren, die für den korrekten Transport von Proteinen und damit für die konkrete Signalüberführung in das Innere von Zellen verantwortlich sind, aber andererseits auch Proteine, die an Alternsvorgängen beteiligt sind. Ziel ist es, grundlegende zellbiologische Prozesse aufzuklären und daraus Ansätze für die Therapie altersassoziierter Krankheiten abzuleiten.

### Aktuelle Projekte

**„Anti-Aging“-Hormon Klotho** | Das Membranprotein Klotho sitzt an der Oberfläche von Zellen und zirkuliert auch als „Anti-Aging-Hormon“ im Blutkreislauf. Mäuse, denen dieses Protein fehlt, altern extrem schnell. Sie zeigen bereits nach kurzer Lebenszeit Symptome und Krankheiten, die dem menschlichen Altern ähneln. Mäuse mit einem Übermaß an Klotho leben hingegen länger als üblich. Auch beim Menschen wurden bestimmte Varianten dieses Proteins mit längerer Lebensdauer und besseren kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht. Klotho wird in der Niere und im Gehirn produziert, wo es für unterschiedliche hormonelle Regulierungsprozesse zuständig ist. Die

Forschungsgruppe untersucht die Rolle von Klotho im Gehirn.

**Rer1, ein neuer Typ eines Rücktransport-Rezeptors** | Eine sehr wichtige Funktion des endoplasmatischen Retikulums (ER) ist es, den Transport korrekt gefalteter Proteinkomplexe zu garantieren. Die Forschungsgruppe untersucht den Rücktransport-Rezeptor Rer1, der Proteine vom cis-Golgi-Apparat zurück zum ER transportiert. Rer1 ist damit ein wichtiger Teil der Qualitätskontrolle des ER. Ziel der Forschungen ist es, die Funktion dieses Rezeptors zu verstehen und zu untersuchen, welche Proteine von Rer1 transportiert werden.

**Export aus dem endoplasmatischen Retikulum** | Das ER ist das größte Membranorganell in der Zelle und essenziell an Herstellung und Sortierung eines Drittels aller Proteine beteiligt. Wie diese Proteine sortiert und aus dem ER exportiert werden sowie die Qualitätskontrolle dieser Prozesse ist Gegenstand unserer Forschung.

**Axonopathien und das endoplasmatische Retikulum** | Es gibt eine Reihe sensorischer und motorischer Neuropathien, bei denen die Membranproteine des ER mutiert sind. Diese Proteine sind für die Struktur des ER verantwortlich, es ist jedoch unklar, wieso die Mutationen zur Degeneration der längsten Axone in unserem Körper führen. Die Forschungsgruppe will herausfinden, wie die Axonopathie-assoziierten Mutationen auf molekularer Ebene funktionieren.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Köhnlein\* K, Urban\* N, Guerrero-Gómez D, Steinbrenner H, Urbánek P, Priebis J, Koch P, Kaether C, Miranda-Vizuete A, Klotz LO. A *Caenorhabditis elegans* ortholog of human selenium-binding protein 1 is a pro-aging factor protecting against selenite toxicity. *Redox Biol* 2020, 28, 101323 (\* equal contribution).

Zhou ZW, Kirtay M, Schneble N, Yakoub G, Ding M, Rüdiger T, Siniuk K, Lu R, Jiang YN, Li TL, Kaether C, Barzilai A, Wang ZQ. NBS1 interacts with Notch signaling in neuronal homeostasis. *Nucleic Acids Res* 2020, 48(19), 10924-39.

Behrendt L, Kurth I, Kaether C. A disease causing ATLASTIN 3 mutation affects multiple endoplasmic reticulum-related pathways. *Cell Mol Life Sci* 2019, 76(7), 1433-45.

Kindermann B, Valkova C, Krämer A, Perner B, Engelmann C, Behrendt L, Kritsch D, Jungnickel B, Kehlenbach RH, Oswald F, Englert C, Kaether C. The nuclear pore proteins Nup88/214 and T-ALL-associated NUP214 fusion proteins regulate Notch signaling. *J Biol Chem* 2019, 294(31), 11741-50.

Kerp H, Engels K, Kramer F, Doycheva D, Sebastian Hönes G, Zwanziger D, Christian Moeller L, Heuer H, Führer D. Age effect on thyroid hormone brain response in male mice. *Endocrine* 2019, 66(3), 596-606.

## Drittmittel (Auswahl)





Dr. Maria Ermolaeva  
Gruppenleiterin

## Forschungsgruppe Ermolaeva: Stresstoleranz und Homöostase

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie verändern sich Stoffwechsel und Proteostase im Alter und wie können diese nachteiligen Veränderungen abgeschwächt werden?**

### Forschungsfokus

Die Forschungsgruppe „Stresstoleranz und Homöostase“ nutzt den Fadenwurm *C. elegans* sowie Säugetierzellen und kurzlebige Killifische (*N. furzeri*) als Modelle. Anhand dieser Modelle werden Veränderungen des Stoffwechsels und Stressreaktionen während des Alterns identifiziert, auch im Hinblick darauf, das Vermögen jugendgerechter Stressreaktionen im späteren Leben wiederherzustellen. Gegenwärtig liegt der Fokus auf dem Verlust der mitochondrialen Homöostase im Alter. So konnte in einer Studie kürzlich nachgewiesen werden, dass eine altersbedingte Fehlfunktion der Mitochondrien die lebensverlängernde Wirkung des Kalorienrestriktions-Mimetikums Metformin außer Kraft setzt. Um diesem Befund weiter auf den Grund zu gehen, wendet die Gruppe Einzelzellsequenzierung vollständiger Exemplare des *C. elegans* sowie Proteinanalysen bei Killifischen an. Ziel ist es, gewebespezifische und geschlechtsspezifische Reaktionen auf einzelne Bestandteile der Kalorienrestriktions-Mimetika bei jungen und alten Organismen zu untersuchen.

#### Rolle externer Stressoren

Ein weiteres Hauptaugenmerk der Forschung liegt auf der Rolle externer Stressoren wie Umweltgiften (Arsen) oder der Störung der zirkadianen Uhr für die Entstehung systemischer Proteostasefehler; darunter solche, die durch die Exprimierung von zur Aggregation neigenden Proteine ausgelöst werden. Um diese wichtigen Wechselwirkungen zu untersuchen, nutzt die Gruppe die *C. elegans*-Modelle für Alzheimer- und Huntington-Krankheit.

#### Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobiom

Ein weiteres wichtiges Thema ist die Nutzung von *C. elegans* als Modell für Nicht-Wirbeltiere, um Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobiom während des Alterungsprozesses zu untersuchen. Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen vom Hans-Knöll-Institut (HKI) führt die Gruppe Screenings auf Mikrobenisolate durch, die die Lebensdauer des Wirts verlängern. Darüber hinaus hat die Gruppe eine neue Methode der anaeroben Mikrobeübertragung auf keimfreie *C. elegans*-Wirte entwickelt. Diese setzt sie in Zusammenarbeit mit Kolleginnen und Kollegen am Universitätsklinikum Jena und am HKI ein, um Wirkungen von Mikroorganismenstämmen auf den Wirt zu untersuchen, die sich bei Erkrankungen des Menschen, beispielsweise bei einer Sepsis, unterschiedlich stark anreichern.

#### Biomarker der Stoffwechselgesundheit

Schließlich führte die Gruppe Omics-Untersuchungen an lang- und kurzlebigen *C. elegans*-Stämmen durch, um konservierte Biomarker der Stoffwechselgesundheit zu entdecken. Diese lassen sich in menschlichen Zellen und Blutproben mit Antikörper- und qPCR-Methoden nachweisen. Gegenwärtig baut die Gruppe eine Kooperation mit mehreren Kliniken auf. Dort sollen diese Biomarker dahingehend untersucht werden, ob sie Stoffwechselstörungen beim Menschen auf Einzelzellebene früher vorhersagen können als dies mithilfe von konventionellen Diagnoseverfahren wie BMI und Blutserummarkern (Cholesterin, Insulin, Glucose) möglich ist.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Espada\* L, Dakhovnik\* A, Chaudhari\* P, Martirosyan A, Miek L, Poliezhaeva T, Schaub Y, Nair A, Döring N, Rahnis N, Werz O, Koeberle A, Kirkpatrick J, Ori A, Ermolaeva MA.  
Loss of metabolic plasticity underlies metformin toxicity in aged *Caenorhabditis elegans*.  
*Nat Metab* 2020, 2(11), 1316-31 (\* equal contribution).

Chin-Chan M, Cobos-Puc L, Alvarado-Cruz I, Bayar M, Ermolaeva M.  
Early-life Pb exposure as a potential risk factor for Alzheimer's disease: are there hazards for the Mexican population?  
*J Biol Inorg Chem* 2019, 24(8), 1285-303.

Felix DA, Gutiérrez-Gutiérrez Ó, Espada L, Thems A, González-Estévez C.  
It is not all about regeneration: planarians striking power to stand starvation.  
*Semin Cell Dev Biol* 2019, 87, 169-81.

## Drittmittel (Auswahl)

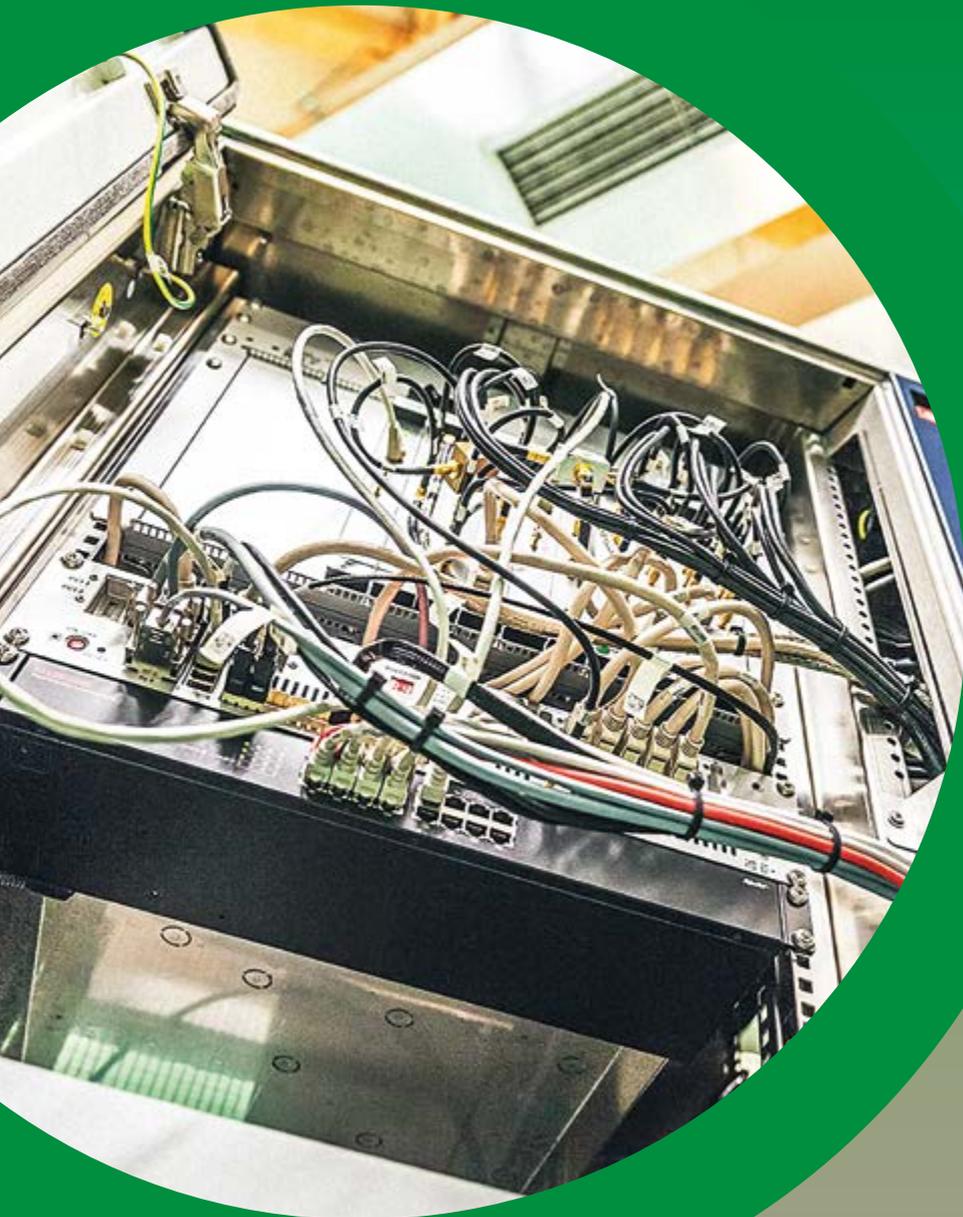
**DFG** Deutsche  
Forschungsgemeinschaft

**DAAD**  
Deutscher Akademischer Austauschdienst  
German Academic Exchange Service

**Thüringer Aufbaubank**  
Die Förderbank.

Übergreifender Teilbereich

*Systembiologie und Bioinformatik des Alterns*



---

# Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

---

**Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns .....**

5

- 78 *Forschungsgruppe Hoffmann*
- 80 *Forschungsgruppe Ori*
- 82 *Assoziierte Forschungsgruppe Kestler*



Prof. Dr. Dr. Steve Hoffmann  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Hoffmann: Bioinformatik für Alterungsprozesse

5

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

### Wie steuert das Epigenom Prozesse der Genexpression und der Genreifung?

### Forschungsschwerpunkt

Seit Ende 2017 konzentriert sich die Gruppe auf die Entflechtung von Netzwerken, die die Genomaktivität während des Alterns und bei Krankheiten steuern. Untersucht werden Mechanismen, die für die epigenomische (Dys-)Regulation relevant sind. Ihre Expertise in der Entwicklung computergestützter Methoden für Epigenomik und Transkriptomik wird durch Nass-Labor-Arbeiten zur Untersuchung der Genomregulation ergänzt. Ein Augenmerk liegt auf der Rolle epigenomischer Modifikationen wie der Cytosin-Methylierung (5mC) und der Hydroxymethylierung (5hmC). Die Gruppe kooperiert mit zahlreichen Forschungsgruppen weltweit und ist an verschiedenen hochkarätigen internationalen Konsortien beteiligt.

#### Methoden zur Bestimmung differenzieller

##### Hydroxymethylierung

Die stark altersabhängige DNA-Hydroxymethylierung spielt eine entscheidende Rolle in der Embryonalentwicklung, bei der zellulären Reprogrammierung und bei Krebserkrankungen. Trotz ihrer anerkannten Rolle fehlen robuste Ansätze zur computergestützten Analyse von wichtigen Messmethoden wie der oxidativen Bisulfit-Sequenzierung. Die Forschungsgruppe arbeitet verstärkt an der Entwicklung derartiger Verfahren.

#### Aktivierung und Rolle springender Gene

Die Expression transposabler Elemente (TEs), sogenannter springender Gene, steht im Zusammenhang mit Alterungsprozessen. Daher interessiert sich die Gruppe für die epigenomischen Mechanismen, die zu einer Aktivierung dieser Elemente führen. Aufgrund ihrer repetitiven DNA-Sequenz ist

es jedoch schwer, die Expression von TEs genau zu messen und diese Daten mit spezifischen epigenomischen Mechanismen zu verknüpfen. Die Gruppe widmet sich daher der verbesserten Quantifizierung von TEs. Auf diese Art sollen ursächliche epigenomische Störungen und Transkriptionsfaktoren gefunden werden, die neue Einblicke in die Regulation der springenden Gene ermöglichen.

#### Das Netzwerk des Tumorsuppressors p53

Sowohl in der Alters- als auch in der Krebsforschung spielt der Tumorsuppressor p53 eine zentrale Rolle. Trotz jahrzehntelanger Forschung ist nicht eindeutig geklärt, wie p53 seine Wirkung entfaltet und auf welche direkten und indirekten Zielgene p53 dabei zugreift. Um diese Wechselwirkungen besser zu verstehen, neue Zielgene, Netzwerke und epigenomische Konsequenzen zu charakterisieren, verbinden die Forschenden computergestützte Verfahren mit verschiedenen Nasslabor-Protokollen.

#### Evolution des Epigenoms

Die evolutionäre Konservierung eines biologischen Merkmals kann ein Anhaltspunkt für eine wichtige Funktion sein. Daher interessiert sich die Gruppe verstärkt für die Frage, ob es gelingen kann, epigenomische Merkmale zu finden, die über mehrere Spezies und damit über Millionen von Jahren konserviert sind. Als ersten Schritt zur Entwicklung eines Modells der epigenomischen Evolution haben die Forschenden klassische sequenzbasierte phylogenetische Methoden auf die Ebene des Epigenoms übertragen. Diese zunächst bioinformatische Arbeit wird durch Aktivitäten im Nasslabor ergänzt.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Campbell PJ, Getz G, Korbel Jea, ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium.  
Pan-cancer analysis of whole genomes.  
*Nature* 2020, 578(7793), 82-93.

Riege K, Kretzmer H, Sahn A, McDade SS, Hoffmann S, Fischer M.  
Dissecting the DNA binding landscape and gene regulatory network of p63 and p53.  
*Elife* 2020, 9, e63266.

López C, Kleinheinz K, Aukema SM, Rohde M, Bernhart SH, Hübschmann D, Wagener R, Toprak UH, Raimondi F, Kreuz M, Waszak SM, Huang Z, Sieverling L, Paramasivam N, Seufert J, Sungalee S, Russell RB, Bausinger J, Kretzmer H, Ammerpohl O, Bergmann AK, Binder H, Borkhardt A, Brors B, Claviez A, Doose G, Feuerbach L, Haake A, Hansmann ML, Hoell J, Hummel M, Korbel JO, Lawrenz C, Lenze D, Radlwimmer B, Richter J, Rosenstiel P, Rosenwald A, Schilhabel MB, Stein H, Stilgenbauer S, Stadler PF, Szczepanowski M, Weniger MA, Zapotka M, Eils R, Lichter P, Loeffler M, Möller P, Trümper L, Klapper W, ICGC MMML-Seq Consortium, Hoffmann S, Küppers R, Burkhardt B, Schlesner M, Siebert R.  
Genomic and transcriptomic changes complement each other in the pathogenesis of sporadic Burkitt lymphoma.  
*Nat Commun* 2019, 10(1), 1459.

Schade AE, Fischer M, DeCaprio JA.  
RB, p130 and p107 differentially repress G1/S and G2/M genes after p53 activation.  
*Nucleic Acids Res* 2019, 47(21), 11197-208.

Uxa S, Bernhart SH, Mages CFS, Fischer M, Kohler R, Hoffmann S, Stadler PF, Engeland K, Müller GA.  
DREAM and RB cooperate to induce gene repression and cell-cycle arrest in response to p53 activation.  
*Nucleic Acids Res* 2019, 47(17), 9087-9103.

## Drittmittel (Auswahl)

**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft



Klaus Tschira Stiftung  
gemeinnützige GmbH





Alessandro Ori, PhD  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Ori: Altern von Proteinkomplexen

5

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche molekularen Ereignisse führen bei älteren Menschen zu einer Verschlechterung der Organfunktion, einer nachlassenden Regenerationsfähigkeit und einem höheren Erkrankungsrisiko?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Altern von Proteinkomplexen“ untersucht, wie das Altern und wie Mutationen und Ernährung auf molekularer Ebene auf unsere Organe einwirken. Ziel ist es, funktional relevante Proteomveränderungen zu identifizieren, um die Mechanismen des Organverfalls aufzudecken, die die gesunde Lebensspanne beeinträchtigen und ältere Menschen anfälliger für Erkrankungen machen.

### Aktuelle Projekte

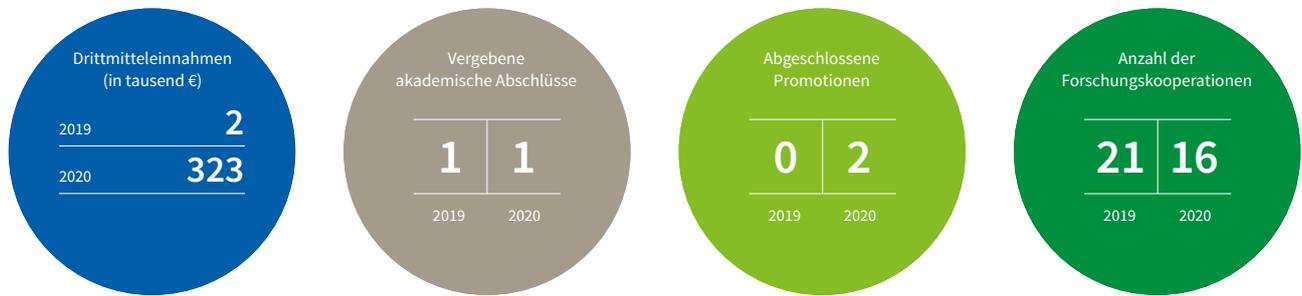
**Stammzellaltern** | Adulte (somatische) Stammzellen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Organfunktion und der Organregeneration. Ihre Funktionsfähigkeit und Anzahl nehmen jedoch während des Alterns ab. Ein besonderes Augenmerk der Gruppe liegt auf der Erforschung der molekularen Mechanismen, die zum Verlust der Regenerationsfähigkeit dieser Zellen führen. Mit Blick auf das Darmepithel und auf Skelettmuskeln werden die Proteomprofile von Stammzellen und des sie umgebenden Gewebes bei unterschiedlichen Altersgruppen sowie nach Verletzungen untersucht und die Folgen von alternsverzögernden Interventionen wie einer Kalorienreduktion bewertet.

**Mechanismen der Proteostase-Beeinträchtigung während des Alterns und bei Neurodegeneration** | Eine Beeinträchtigung der Proteostase und die daraus resultierende Aggregation falsch gefalteter Proteine stehen im Zusammenhang mit alternsassozierten Krankheiten wie neurodegenerativen

Störungen und Diabetes Typ 2. Die Forschung der Gruppe konzentriert sich darauf herauszufinden, (i) wie der Alternsprozess wichtige, an der Proteinsynthese (Ribosomen) sowie am Proteinabbau (Proteasome) beteiligte Proteinkomplexe stört, (ii) wie Proteinlokalisierung und posttranslationale Modifikationen die Proteinfunktion während des Alterungsprozesses beeinflussen und (iii) wie Mutationen, die mit einem erhöhten Risiko für Neurodegeneration einhergehen, mit dem Alternsprozess in Wechselwirkung stehen.

**Organellenerhalt während des Alterns und bei altersbedingten Erkrankungen** | Lysosomen spielen eine zentrale Rolle bei der Autophagie und damit bei der Qualitätskontrolle von Proteinen und der Beseitigung von Protein-Aggregaten. Außerdem haben Lysosomen Anteil an der intrazellulären Signalweiterleitung und der Regulierung der Zellphysiologie über den Proteinkomplex mTORC1 (ein wichtiger Regulator des Alternsprozesses) als Reaktion auf Veränderungen der Nährstoffverfügbarkeit. Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der Stanford University und des Massachusetts Institute of Technology (MIT) folgt die Forschungsgruppe Ori hier hauptsächlich zwei Forschungsrichtungen: (i) Kartierung der Zusammensetzung von Lysosomen in unterschiedlichen Gehirnzelltypen und in einem Modell der Batten-Krankheit; (ii) Untersuchung der Auswirkungen von alternsbeschleunigenden und -verzögernden Maßnahmen auf die Zusammensetzung von Lysosomen in verschiedenen Geweben.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Gebert N, Cheng CW, Kirkpatrick JM, Di Fraia D, Yun J, Schädel P, Pace S, Garside GB, Werz O, Rudolph KL, Jasper H, Yilmaz ÖH, Ori A. Region-Specific Proteome Changes of the Intestinal Epithelium during Aging and Dietary Restriction. *Cell Rep* 2020, 31(4), 107565.

Kelmer Sacramento\* E, Kirkpatrick\* JM, Mazzetto\* M, Baumgart M, Bartolome A, Di Sanzo S, Caterino C, Sanguanini M, Papaevgeniou N, Lefaki M, Childs D, Bagnoli S, Terzibasi Tozzini E, Di Fraia D, Romanov N, Sudmant PH, Huber W, Chondrogianni N, Vendruscolo M, Cellerino\*\* A, Ori\*\* A. Reduced proteasome activity in the aging brain results in ribosome stoichiometry loss and aggregation. *Mol Syst Biol* 2020, 16(6), e9596 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Buczak K, Kirkpatrick JM, Truckenmueller F, Santinha D, Ferreira L, Roessler S, Singer S, Beck\*\* M, Ori\*\* A. Spatially resolved analysis of FFPE tissue proteomes by quantitative mass spectrometry. *Nat Protoc* 2020, 15(9), 2956-79 (\*\* co-corresponding authors).

Muntel\* J, Kirkpatrick\* J, Bruderer R, Huang T, Vitek O, Ori\*\* A, Reiter\*\* L. Comparison of protein quantification in a complex background by DIA and TMT workflows with fixed instrument time. *J Proteome Res* 2019, 18(3), 1340-51 (\*\* co-senior authors, \* equal contribution).

Romanov N, Kuhn M, Aebersold R, Ori A, Beck M, Bork P. Disentangling Genetic and Environmental Effects on the Proteotypes of Individuals. *Cell* 2019, 177(5), 1308-18.

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Hans Kestler  
Kooperation mit der Universität Ulm

## Assoziierte Forschungsgruppe Kestler: Bioinformatik und Systembiologie des Alterns

5



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie können statistische und mathematische Methoden helfen, molekularbiologische Daten zu analysieren und zu verstehen?**

### Forschungsschwerpunkt

Die wachsende Bedeutung der Molekularbiologie erfordert den Ausbau statistischer und mathematischer Methoden zur Analyse der Forschungsergebnisse. Insbesondere die Bioinformatik spielt bei der Extraktion und Integration der zentralen Untersuchungsergebnisse von Hochdurchsatz-Experimenten eine große Rolle. Die Systembiologie liefert darüber hinaus Ansätze zur Modellierung und Simulierung der Abläufe in biologischen Systemen.

Der Forschungsschwerpunkt der assoziierten Forschungsgruppe „Bioinformatik und Systembiologie des Alterns“ bewegt sich im Spannungsfeld zwischen Computerwissenschaft, Statistik und Lebenswissenschaften und fokussiert sich auf drei Bereiche:

- Statistische Verfahren und Datenbankauswertungen für Daten aus Hochdurchsatz-Analysen, vor allem Funktionsauswahl, Klassifikation und Clusteranalyse
- Modellierung, Simulation und Analyse von regulatorischen Netzwerken, vor allem Differenzialgleichungen, Boole'sche und regelbasierte Ansätze
- Visualisierung und funktionelle Kommentierung

### Ausgewählte Publikationen

Lausser\* L, Schäfer\* LM, Kühlwein SD, Kestler AMR, Kestler HA.  
Detecting Ordinal Subcascades  
*Neural Process Lett* 2020, 52, 2583–2605 (\* equal contribution).

Lausser\* L, Szekely\* R, Kestler HA.  
Chained correlations for feature selection  
*Adv Data Anal Classif* 2020, 14, 871–884 (\* equal contribution).

Lausser L, Szekely R, Klimmek A, Schmid F, Kestler HA.  
Constraining classifiers in molecular analysis: invariance and robustness.  
*J R Soc Interface* 2020, 17(163), 20190612.

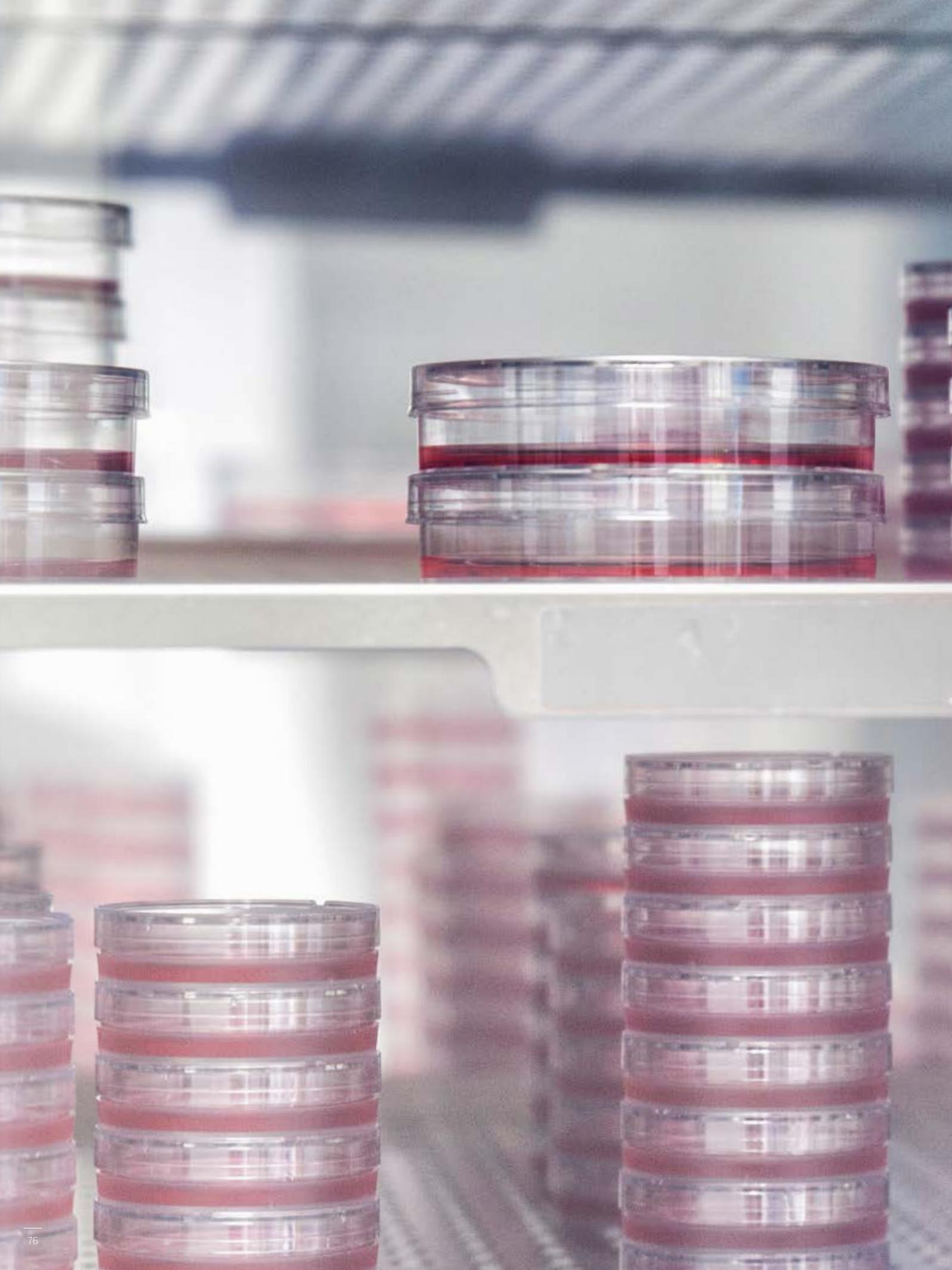
Dammann\* P, Scherag\* A, Zak N, Szafranski K, Holtze S, Begall S, Burda H, Kestler HA, Hildebrandt T, Platzer M.  
Comment on 'Naked mole-rat mortality rates defy Gompertzian laws by not increasing with age'.  
*Elife* 2019, 8 (\* corresponding author).

Schwörer S, Becker F, Feller C, Baig AH, Köber U, Henze H, Kraus JM, Xin B, Lechel A, Lipka DB, Varghese CS, Schmidt M, Rohs R, Aebersold R, Medina KL, Kestler HA, Neri F, von Maltzahn\*\* J, Tümpel\*\* S, Rudolph\*\* KL.  
Author Correction: Epigenetic stress responses induce muscle stem-cell ageing by Hoxa9 developmental signals.  
*Nature* 2019, 572(7769), E11-5 (\*\* co-corresponding authors).

### Kennzahlen









# Organisation

---

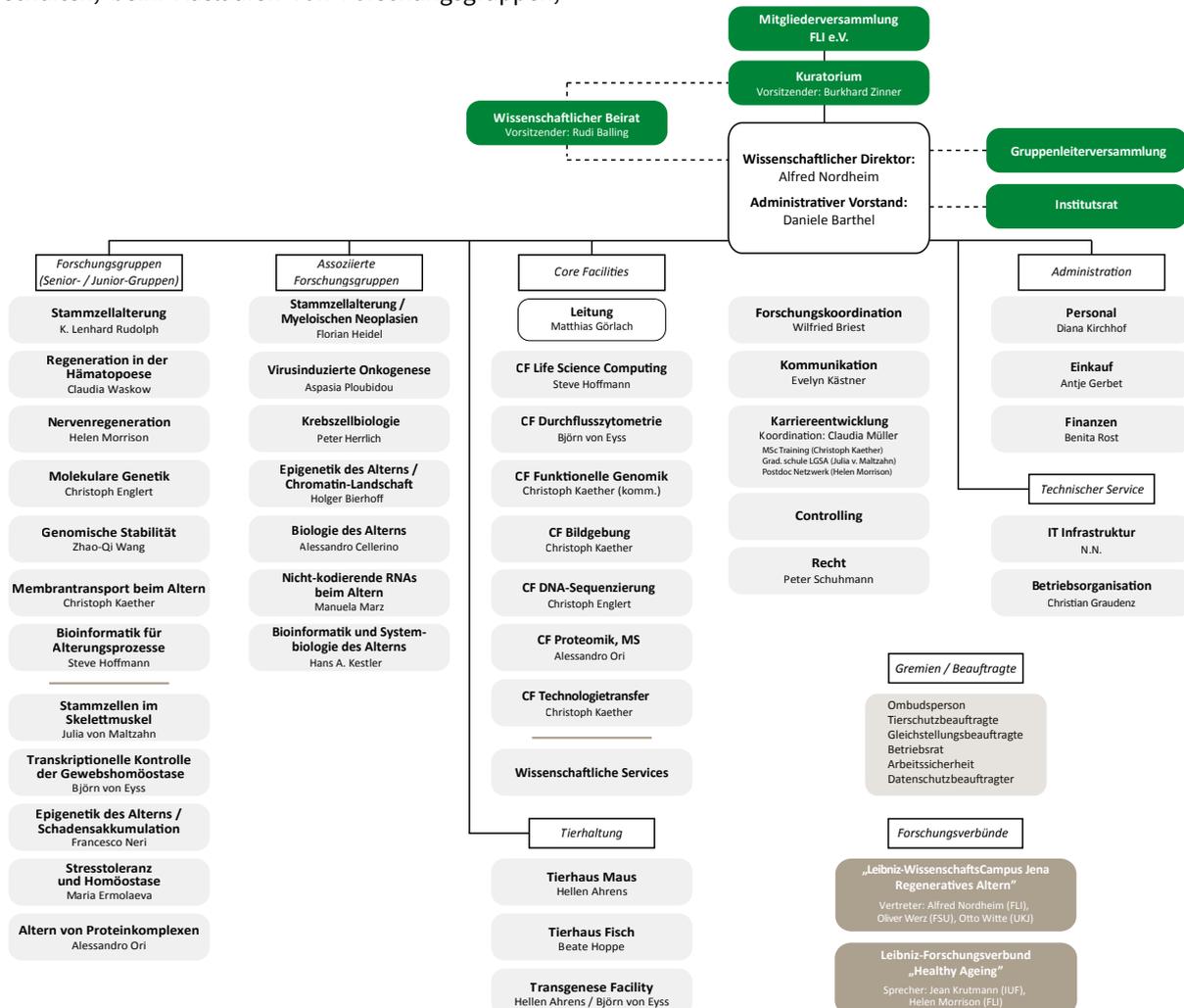
# Organisation und Struktur

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung (FLI) ist eine von 97 Forschungseinrichtungen der Leibniz-Gemeinschaft. Diese werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der jeweiligen Landesregierung finanziert. Das FLI ist seit 1992 ein eingetragener Verein und verfolgt seit 2004 das Ziel, Forschung, Wissenschaft, Bildung und Ausbildung im akademischen Bereich der Alternsforschung zu fördern.

Das FLI ist ein Institut mit flachen Hierarchien. Die Leitung haben der Wissenschaftliche Direktor und der Administrative Vorstand inne. Die grundlegende Organisationsstruktur ergibt sich durch die Forschungsgruppenleitungen, denen keine weiteren Abteilungen untergeordnet sind. Das Institute Council (IC) berät die Institutsleitung bei strategischen Entscheidungen, insbesondere bei Evaluierungen, Kooperationsprojekten, strategischen Partnerschaften, beim Auslaufen von Forschungsgruppen,

Budgetveränderungen in den Forschungsgruppen sowie hinsichtlich der generellen wissenschaftlichen Entwicklung des FLI. Dem IC gehören bis zu vier Seniorgruppenleitende an, die vom Wissenschaftlichen Direktor für zwei Jahre benannt werden, sowie ein gewählter Vertreter oder eine gewählte Vertreterin der Juniorgruppen und die Leitung der Core Facilities & Services.

Externes Kontrollorgan des Instituts ist das Kuratorium. Es bestimmt die allgemeinen Forschungsziele und entscheidet über die mittelfristige Finanz- und Investitionsplanung. Daneben hat das Scientific Advisory Board (SAB) beratende Funktion. Teil der Organisation sind ferner Stabsstellen, eine Kernadministration sowie technische und wissenschaftliche Serviceeinrichtungen und wissenschaftliche Koordinatorinnen und Koordinatoren.



## Vereinsorgane

### Kuratorium

#### Mitglieder

Burkhard Zinner (Vorsitzender)	Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft (TMWWDG), Ref. 51 Grundsatzangelegenheiten der Forschungspolitik, Erfurt
RD Ralf Mytzek-Zühlke, bis 30.9.2020 MinR'in Andrea Spelberg, bis 22.10.2020 Dr. Joachim Klein, seit 23.10.2020	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Ref. 615 Gesundheitsforschung, Berlin
Prof. Dr. Thorsten Heinzel, bis 23.10.2020 Prof. Dr. Georg Pohnert, seit 24.10.2019	Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena, Vizepräsident für Forschung
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus	Universitätsklinikum Jena, Direktor der Abteilung Hämatologie / Internistische Onkologie
Prof. Dr. med. Nisar P. Malek	Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere Medizin I
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Th. Rietschel	Hamburg
Prof. Dr. Rudi Balling (Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats)	University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine
Prof. Dr. Magdalena Götz (Stellv. Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats)	Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Stammzellforschung, Neuherberg

### Scientific Advisory Board (SAB)

#### Mitglieder

Prof. Dr. Rudi Balling (Vorsitzender)	University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine
Prof. Dr. Magdalena Götz (Stellv. Vorsitzende)	Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Stammzellforschung, Neuherberg
Dr. Asifa Akhtar	Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, Freiburg
Prof. Dr. Cedric Blanpain	Université Libre de Bruxelles, Interdisciplinary Research Institute, Brüssel, Belgien
PhD Anne Ephrussi	EMBL Heidelberg
Prof. Dr. Marco Foiani	IFOM-IEO Campus, Mailand, Italien
Prof. Dr. Volker Haucke	Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin e.V. (FMP)
Prof. Dr. med. Christian Hübner	Universitätsklinikum Jena, Leiter des Instituts für Humangenetik
Prof. Dr. Stephan Sigrist	Freie Universität Berlin
Prof. Dr. Didier Stainier	Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim
Sir Richard Treisman, PhD	The Francis Crick Institute, London, Großbritannien
Prof. Dr. med. Lars Zender	Universität Tübingen, Medizinische Fakultät, Bereichsleiter Onkologie

### Mitgliederversammlung

Vereinsmitglieder	Vertreten durch
Ernst-Abbe-Hochschule Jena, University of Applied Sciences	Prof. Dr. Steffen Teichert, Rektor
Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft, Erfurt	Dr. Sebastian Stark, Ref. 54 Institutionelle Forschung
Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena	Prof. Dr. Georg Pohnert, Vizepräsident für Forschung
Stadt Jena	Dr. Thomas Nitzsche, Oberbürgermeister

(Stand: Dezember 2020)

## Personalentwicklung

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung (FLI) hat sich personell und räumlich in den letzten zehn Jahren stetig weiterentwickelt. Die Zahl der durch das FLI finanzierten Mitarbeitenden stieg von 272 (2010) auf 290 (2020). 2020 waren außerdem 53 Personen als Gäste mit Arbeitsplatz am FLI tätig.

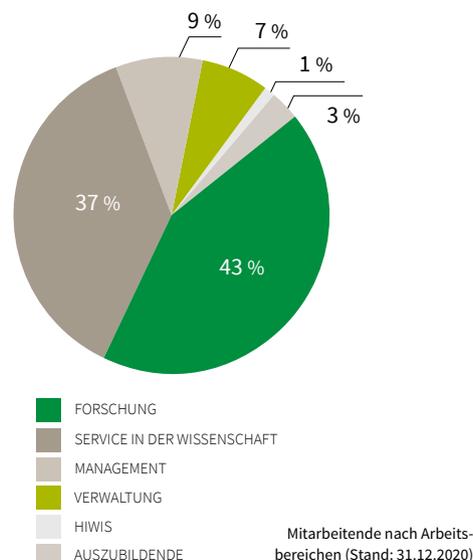
Mit der Inbetriebnahme des Laborneubaus 2013 vergrößerte sich die Nutzungsfläche des Instituts von 4.500 auf etwa 10.000 qm. 2017 haben umfangreiche Sanierungsarbeiten am Altbaubestand des Institutes begonnen.

## Gleichstellung & Familienfreundlichkeit

Für das FLI gehören Chancengleichheit und Familienfreundlichkeit zum Selbstverständnis einer zeitgemäßen Personalpolitik. Der Frauenanteil konnte weiter erhöht werden, vor allem beim wissenschaftlichen Personal gab es einen deutlichen Anstieg: 2020 betrug der Anteil von Frauen am gesamten Personal 58,6% (2010: 56,2%), beim wissenschaftlichen Personal konnte mit 45,5% nahezu Parität erreicht werden (2010: 37,2%).

Bei der Rekrutierung der Mitarbeitenden und bei der Personalentwicklung folgt das FLI den Gleichstellungsstandards der DFG und der Leibniz-Gemeinschaft. Mit zahlreichen Maßnahmen unterstützt das FLI seine Beschäftigten, um Beruf und Familie sowie Beruf und Pflege miteinander vereinbaren zu können.

Dazu zählen unter anderem ein modern eingerichtetes Eltern-Kind-Arbeitszimmer, Kooperationsverträge mit nahegelegenen Kindertagesstätten in Form von Belegplatzfinanzierungen, die Durchführung von Gesundheitstagen(-wochen) und (Pflege-)Workshops, Mentoring-Programme und Betriebsvereinbarungen, die beispielsweise die erforderlichen Rahmenbedingungen zur flexiblen Arbeitszeit- und Arbeitsortgestaltung festschreiben. Die „Betriebsvereinbarung zur Wiedereingliederung von Wissenschaftlerinnen“ (Welcome-Back-Fellowship) und die Promotionsabschlussförderung für Doktorandinnen unterstützen die Wiedereingliederung nach einer Familienphase.



Das FLI ist Mitglied im „Jenaer Bündnis für Familie“ und engagiert sich in den Arbeitsgruppen „Vereinbarkeit von Familie und Beruf“, „Führungskräfte in Familie“ und „Vielfalt in Bildung“, die sich zum regelmäßigen Informationsaustausch treffen. Da bei Stellenneubesetzungen die Unterstützung des Lebenspartners/der Lebenspartnerin bei der Suche nach einer geeigneten Arbeitsstelle am Arbeitsort oder in der Region immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist das FLI seit mehreren Jahren Mitglied im Dual-Career-Netzwerk des „Jenaer Bündnis für Familie“ sowie in weiteren (über)regionalen Dual-Career-Netzwerken. Die „Charta der Vielfalt“ dient dem FLI als Leitbild für eine Organisationskultur, innerhalb derer Vielfalt, Fairness, Toleranz und Wertschätzung am Institut gelebt werden. Das FLI bekennt sich dazu offen und transparent auf seiner Homepage und nimmt regelmäßig an Diversity-Tagen teil. Im FLI-Gleichstellungsplan sind flexible Zielquoten zur Erhöhung des Frauenanteils in Wissenschaft und Forschung analog dem Kaskadenmodell der „Forschungsorientierten Gleichstellungsstandards“ der DFG verankert und seit 2015 verbindlich im Programmbudget festgeschrieben. Diese Zielquoten werden jährlich geprüft.

Zu den jüngsten Erfolgen zählt, dass das FLI eine neu etablierte W3-Professur „Neurobiologie des Alterns“ an der Fakultät für Biowissenschaften der FSU Jena mit der FLI-Gruppenleiterin Dr. Helen Morrison besetzen konnte. Des Weiteren gelang es durch gezielte

Bleibeverhandlungen eine weitere Gruppenleiterin an das Institut zu binden. Im Rahmen eines Berufungsverfahrens erfolgte hier die Umsetzung von einer W2- auf eine W3-Professur.

In Anerkennung seiner erfolgreichen Gleichstellungsarbeit wurde das FLI im Jahr 2019 bereits zum dritten Mal mit dem „Total-E-Quality-Prädikat“ (TEQ) ausgezeichnet; zum zweiten Mal zusätzlich auch mit dem Add-On „Diversity“. Nach Re-Zertifizierung erhielt das FLI 2018 erneut das regionale „Jenaer Familiensiegel“. Beide Zertifikate honorieren die vielfältigen Gleichstellungsmaßnahmen am Institut.

### Internationalisierung der Forschung

Am FLI treffen Menschen aus 40 verschiedenen Nationen zusammen, um hier gemeinsam zu forschen, zu arbeiten oder zu studieren. Nahezu jeder vierte ist aus dem Ausland nach Jena gekommen. Wegen der internationalen Belegschaft und weil die Sprache der Wissenschaft Englisch ist, wird am FLI vorwiegend auf Englisch kommuniziert.

Innerhalb der letzten zehn Jahre erhöhte sich der Anteil der aus dem Ausland kommenden Mitarbeitenden am gesamten FLI-Personal stetig: von 16,2% in 2010 auf 23,1% in 2020.

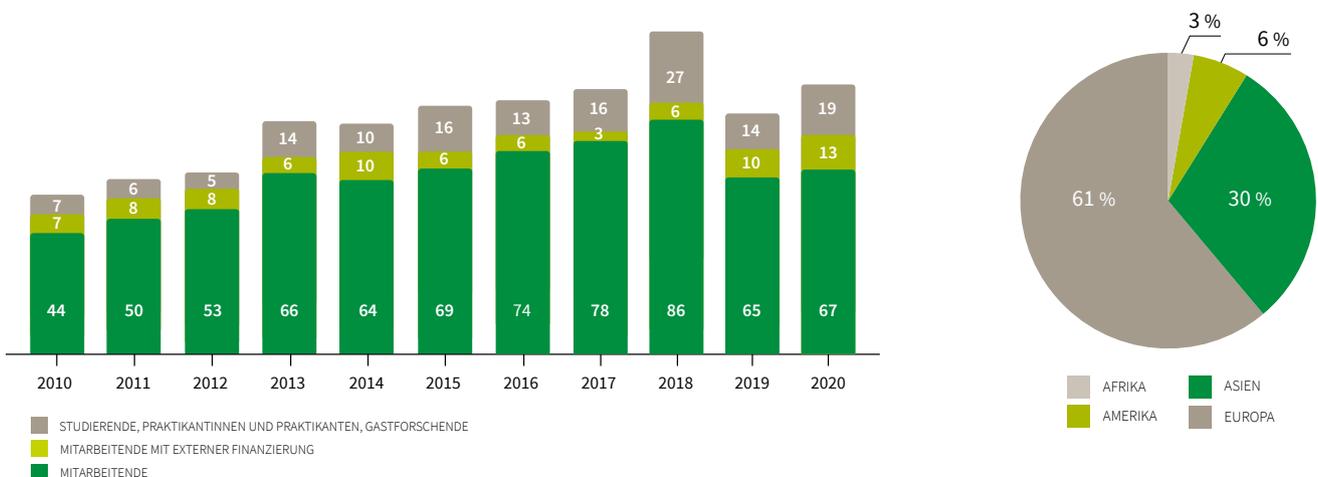
in 2020. Bei den Doktorandinnen und Doktoranden hat sich der Anteil seit 2010 sogar mehr als verdoppelt, auf 63,2% in 2020. Ähnlich stellt sich die Entwicklung bei den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern dar: mittlerweile kommt knapp die Hälfte aus dem Ausland – gegenüber einem guten Viertel vor zehn Jahren.

Um Forschende aus dem Ausland auf ihrem Weg nach Deutschland noch besser unterstützen zu können, ist das FLI seit 2010 ein lokaler Service Point im EURAXESS Germany-Netzwerk. 2015 wurde das Institut auch Mitglied des Europäischen EURAXESS Service-Networks. Hier bekommen Forschende individuelle Beratung und praktische Hilfe rund um das Thema internationale Forschenden-Mobilität.

Am FLI wird eine ausgeprägte Willkommenskultur gepflegt. Von neuen Mitarbeitenden, vor allem von denjenigen, die aus dem Ausland kommen, wird das hoch geschätzt, denn es erleichtert den Start am FLI und in Jena. Mit dem institutsinternen Relocation Service unterstützt das FLI die neuen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unter anderem bei Ämter- und Behördengängen, informiert sie über Kinderbetreuungsmöglichkeiten und das Schulsystem vor Ort oder ist bei der Wohnungssuche behilflich.

### Anzahl der Mitarbeitenden aus dem Ausland (Anzahl und Herkunft)

Stand: 31.12.2020



## Drittmittelprojekte (Auswahl)

### Sofja Kovalevskaja-Preis / Alexander von Humboldt-Stiftung

Die Alexander von Humboldt-Stiftung verleiht Dr. Francesco Neri den Sofja Kovalevskaja-Preis und fördert damit seine Forschung zu den molekularen Ursachen der Krebsentstehung im Alter (2016 – 2021).



### Rahmenprogramm der Europäischen Union (Horizont 2020)

Initiiert von Dr. Aspasia Ploubidou fördert die EU das Konsortium CanPathPro mit knapp 11 Mio. Euro. Ziel ist der Aufbau und die Validierung eines computergestützten mechanistischen Modells der Krebsignalisierung. Den größten Anteil der Förderung erhält unter den acht teilnehmenden Institutionen das FLI (2016 – 2021).



### Emmy Noether-Programm der DFG

Gefördert durch das DFG-Programm für herausragend qualifizierte junge Forschende, leitet Dr. Julia von Malczahn seit 2013 die Forschungsgruppe zur Regeneration der Skelettmuskulatur (2013 – 2020).



### DFG-Forschungsgruppe

Das FLI ist mit dem Forschungsprojekt „Zelluläre und molekulare Komponenten einer funktionalen Nische für murine und humane hämatopoetische Stammzellen“ (Prof. Dr. Claudia Waskow) Teil der DFG-geförderten Forschungsgruppe „Die hämatopoetischen Nischen“ (2013 – 2021).



### DFG-Sonderforschungsbereich 1278 PolyTarget

Das Projekt „Multikomponenten-Nanopartikel zur effizienten Beeinflussung von Entzündungssignalen und -gedächtnis in hämatopoetischen Stamm- und Myeloidzellen“ (Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph) ist Teil des Sonderforschungsbereichs PolyTarget an der FSU Jena. Dort werden polymerbasierte, nanopartikuläre Trägermaterialien zur zielgerichteten Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen entwickelt (seit 2019).



### DFG-Graduiertenkollegs

Das FLI ist mit mehreren Forschungsprojekten an den Graduiertenkollegs „Molekulare Signaturen adaptiver Stressreaktionen“ (RTG 1715) sowie „Proteinmodifikationen: Schlüsselmechanismen des Alterns – ProMoAge“ (RTG 2155) beteiligt (2016 – 2020).



### BMBF

Teilprojekt A im Verbundprojekt „Radiometabolom: Outside in: Wie wird die Strahlenresistenz in der S-Phase durch den Metabolismus moduliert?“ (Forschungsgruppe Englert, 2020 – 2022)  
Präklinische Studie in Kooperation mit den Unikliniken Leipzig und Jena für eine Proteinersatztherapie zur Behandlung von Nervenscheidentumoren (Forschungsgruppe Morrison, 2020 – 2023)



**RegenerAging /  
Freistaat Thüringen**

Das Projekt „Altersinduzierte Hemmung der Regeneration und Gewebshomöostase“ (RegenerAging) an der FSU Jena, dem UKJ und dem FLI wird durch die ProExzellenz-Initiative 2 des Freistaates Thüringen gefördert (2015 – 2020). Eine der drei neu eingerichteten Forschungsgruppen ist am FLI ansässig.



**Leibniz-  
WissenschaftsCampus /  
Leibniz-Gemeinschaft**

Um die Altersforschung am Standort Jena weiter zu vernetzen, fördert die Leibniz-Gemeinschaft die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus „Regeneratives Altern“. In den Leibniz-WissenschaftsCampus sind die Forschungsgruppen des RegenerAging-Projektes integriert (2015 – 2020).



**Chan Zuckerberg  
Initiative**

Im Rahmen des Programms „Neurodegeneration Challenge“ wird ein Verbundprojekt von Dr. Alessandro Ori (FLI) und Dr. Michael E. Ward vom National Institutes of Health (NIH), USA, gefördert, um neue Ansätze für einen besseren Einblick in neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und ALS zu entwickeln. (2020 – 2022)



**PostDoc Network /  
Leibniz-Gemeinschaft**

Zur Verbesserung der PostDoc-Ausbildung wird das erste Leibniz-PostDoc-Netzwerk zum Thema „Aging induced impairments of regeneration and stem cell functionality (RegenerAging)“ am FLI gegründet (2015 – 2019).



**Stiftungen & Verbände**

Zahlreiche Forschungsprojekte am FLI werden zusätzlich durch Stiftungen und Verbände gefördert. Dazu zählen unter anderem die:



VELUX STIFTUNG

# Ausblick

Der Forschungsfokus des FLI wurde in den letzten Jahren durch intensive Umstrukturierungen und durch Neuzugänge von Forschungsgruppen weiter geschärft. Die inhaltliche Ausrichtung ist im nationalen wie internationalen Forschungsumfeld wegweisend.

## **Neuer Bereich „Mikrobiom und Altern“**

Mit der Genehmigung zusätzlicher Mittel über den Sondertatbestand der Leibniz-Gemeinschaft, um den sich das FLI im Rahmen der Evaluierung 2016 beworben hatte, wird es in den kommenden Jahren möglich sein, einen neuen Forschungsbereich „Mikrobiom und Altern“ aufzubauen. Es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass sich im Alter auch die Zusammensetzung symbiotischer Bakterien auf unseren Körperoberflächen wie dem Darm oder der Haut verändert, was wiederum den Alternsprozess beeinflusst. Die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom wird dabei von bakteriellen Stoffwechselfsignalen und epigenetischen Antworten in den Zielgeweben kontrolliert. Mit dem neuen Forschungsbereich „Mikrobiom und Altern“ soll das Altern des Mikrobioms und seine Auswirkungen auf den Alternsprozess des gesamten Organismus erforscht werden.

## **Forschungsbereich Systembiologie wächst**

Das kontinuierlich wachsende Forschungsfeld der Systembiologie des Alterns ermöglicht es, aus gezielten Vergleichen zwischen kurz- und langlebigen Organismen und dem Menschen neue Erkenntnisse zum Alternsprozess abzuleiten und Großdatensätze immer besser auszuwerten. Dieses Wissen wird dabei helfen, neue therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Gesundheit des alternden Menschen zu entwickeln.

## **Neubesetzung des Wissenschaftlichen Vorstands**

Mit der anstehenden Neubesetzung der Position des Wissenschaftlichen Direktors/der Wissenschaftlichen Direktorin soll die langfristige Perspektive des Instituts



wissenschaftsstrategisch weiterentwickelt und vorangetrieben werden. So kann es dem FLI auch in Zukunft gelingen, seine im internationalen Vergleich exzellente Position in der Altersforschung weiter auszubauen, neue Forschungsgruppen und -themen am Institut zu etablieren und international hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an das Institut zu holen.

Auch die Infrastruktur des Instituts unterliegt wichtigen Veränderungen. In den kommenden Jahren werden notwendige Modernisierungsmaßnahmen in den Gebäudekomplexen aus den 50er Jahren vorgenommen.

Insgesamt ist das FLI auf einem sehr guten Weg, die grundlegenden Prozesse der Stammzellalterung und des nachlassenden Organerhalts im Alter immer besser zu verstehen. Es leistet damit einen wichtigen Beitrag, um zukünftig Therapieansätze zur Verbesserung der Gesundheit im Alter entwickeln zu können.



#### **BILDNACHWEIS:**

Jörg Hempel: U1, S. 84/85 · Thomas Müller: U2, S. 13, S. 15, S. 17 · Augenwerke Fotografie Nadine Grimm: S. 4, S. 26/59, S. 34, S. 38/3, 40/3, 44/3, 45/3, S. 48/3, S. 54/3, S. 60/3, S. 58/3, S. 62/3, S. 64/3, S. 66/3, S. 70/3, S. 72/3 · Gerhard Müller: S. 9, S. 11 · Anna Schroll Fotografie: S. 21, S. 29, S. 45, S. 46/3, S. 50/3, S. 51/3, S. 61, S. 68, S. 75; S.76/77 · FLI/ Kerstin Wagner: S. 18, S. 25, S. 74/3 · ICAD Organizing Committee 2016: S. 29 · FLI/Laura Behrendt: S. 30/31, S. 52 · FLI/Evelyn Kästner: S. 39/3 · Manja Marz (privat): S. 60/3

#### **IMPRESSUM:**

Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)  
Beutenbergstraße 11 • 07745 Jena  
Phone +49 (3641) 65-6000 • Fax +49 (3641) 65-6351  
[www.leibniz-fli.de](http://www.leibniz-fli.de) • [info@leibniz-fli.de](mailto:info@leibniz-fli.de)

Auflage: 250 Deutsch/150 Englisch  
Redaktionsschluss: April 2022

Design: timespin – Digital Communication GmbH, [www.timespin.de](http://www.timespin.de)

## Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann-Institut e. V. (FLI)

Beutenbergstraße 11 • 07745 Jena

Tel. +49 (3641) 65-6000 • Fax +49 (3641) 65-6351

[info@leibniz-flf.de](mailto:info@leibniz-flf.de)

[www.leibniz-flf.de](http://www.leibniz-flf.de)