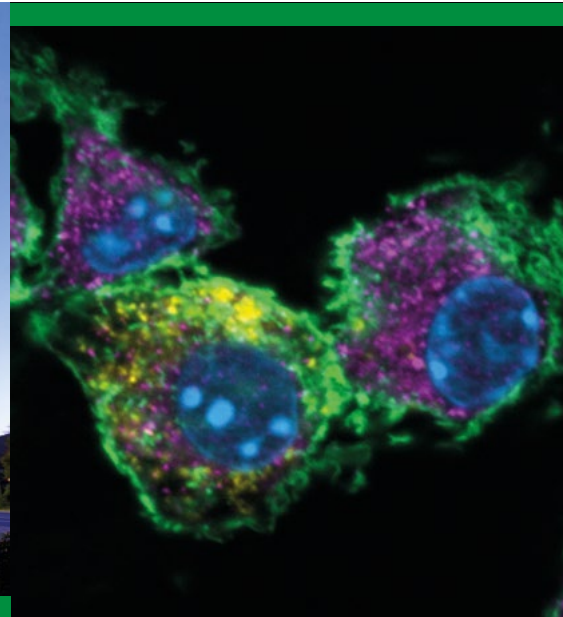


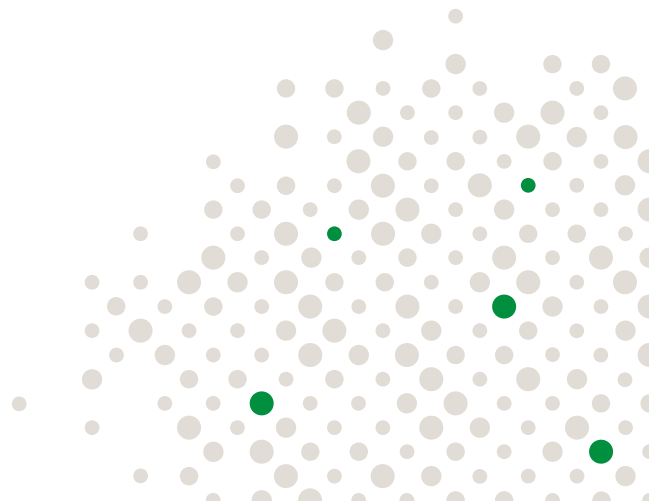


Leibniz-Institut  
für Alternsforschung –  
Fritz-Lipmann-Institut e.V.



**2021–2022**

Jahresbericht





**2021–2022**

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>	<b>7</b>
Überblick	<b>Mission &amp; Zielsetzung</b>	<b>8</b>
	<b>Zweijahresrückblick 2021 – 2022</b>	<b>10</b>
	Programmbereiche (Teilbereiche 1 – 5)	10
	Zahlen & Fakten im Überblick	13
	Zentrale Technologie- und Serviceeinrichtungen	14
	Forschungskooperationen	18
	Ausgewählte Publikationen	20
	Auszeichnungen und Preise	24
Konferenzen und Workshops	25	
	<b>Forschungsbilanz</b>	<b>27</b>
Forschungsbilanz	<b>Programmbereich I:</b>	
	Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern	31
	<b>Programmbereich II:</b>	
	Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns	53
	<b>Übergreifender Teilbereich 5:</b>	
Systembiologie und Bioinformatik des Alterns	71	
	<b>Organisation</b>	<b>79</b>
Struktur	Vereinsorgane	81
	Personalentwicklung	82
	Drittmittelförderung	84
	<b>Ausblick</b>	<b>86</b>



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

# Willkommen

*Am Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena erforschen wir die biologischen Vorgänge, die dem Altern zugrunde liegen. Ziel der Forschung ist es, die genetischen, epigenetischen und molekularen Prozesse zu entschlüsseln und den Weg zu neuen Therapien zu weisen, die das Risiko der Entstehung von altersassoziierten Erkrankungen, wie z. B. Muskelschwund oder Demenz, im Alter senken.*

*Um unsere in Experimenten und Analysen gewonnenen Daten noch besser auswerten zu können, haben wir in den letzten zehn Jahren die computergestützte Systembiologie zum Querschnittsbereich ausgebaut. Auf diese Expertise und Infrastruktur baut insbesondere die Mikrobiomforschung auf, die wir zuletzt durch die Einrichtung neuer Forschungsgruppen gestärkt haben. Ziel ist es zu klären, welche Rolle die Billionen von Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln, bei der Entstehung bzw. Vorbeugung von altersbedingten Krankheiten und Funktionsstörungen spielen.*

*Am FLI haben wir im Berichtszeitraum richtungsweisende Projekte und Kooperationen initiiert. Dazu zählt der Leibniz-Forschungsverbund „Altern und Resilienz“. Hier nehmen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 15 Leibniz-Instituten den individuellen biologischen Alternsprozess im Zusammenhang mit Lebensstil, Ernährung, Bildung und weiteren sozioökonomischen und sozialpolitischen Faktoren in den Blick. Mit solchen interdisziplinären Forschungsansätzen wollen wir sicherstellen, dass die biologische Alternsforschung einen nachhaltigen sozialen Effekt erzielt.*

*Große Aufmerksamkeit genießt unsere Erforschung der genetischen Grundlagen des Alterns anhand des Fischmodells Türkiser Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*). Seit der vollständigen Sequenzierung des Genoms dieser kurzlebigen Fischart durch FLI-Forscher (zeitgleich mit Forschern der Stanford University, USA) haben sich neue Perspektiven bei der Untersuchung von Alternsprozessen für Forschende weltweit eröffnet.*

*Wir arbeiten am FLI mit großem Engagement daran, die Wissensbasis zum Altern(sprozess) zu erweitern, um in Zukunft die Gesundheitsspanne der alternden Menschen verlängern und den demografischen Wandel für uns alle positiv gestalten zu können.*

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



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



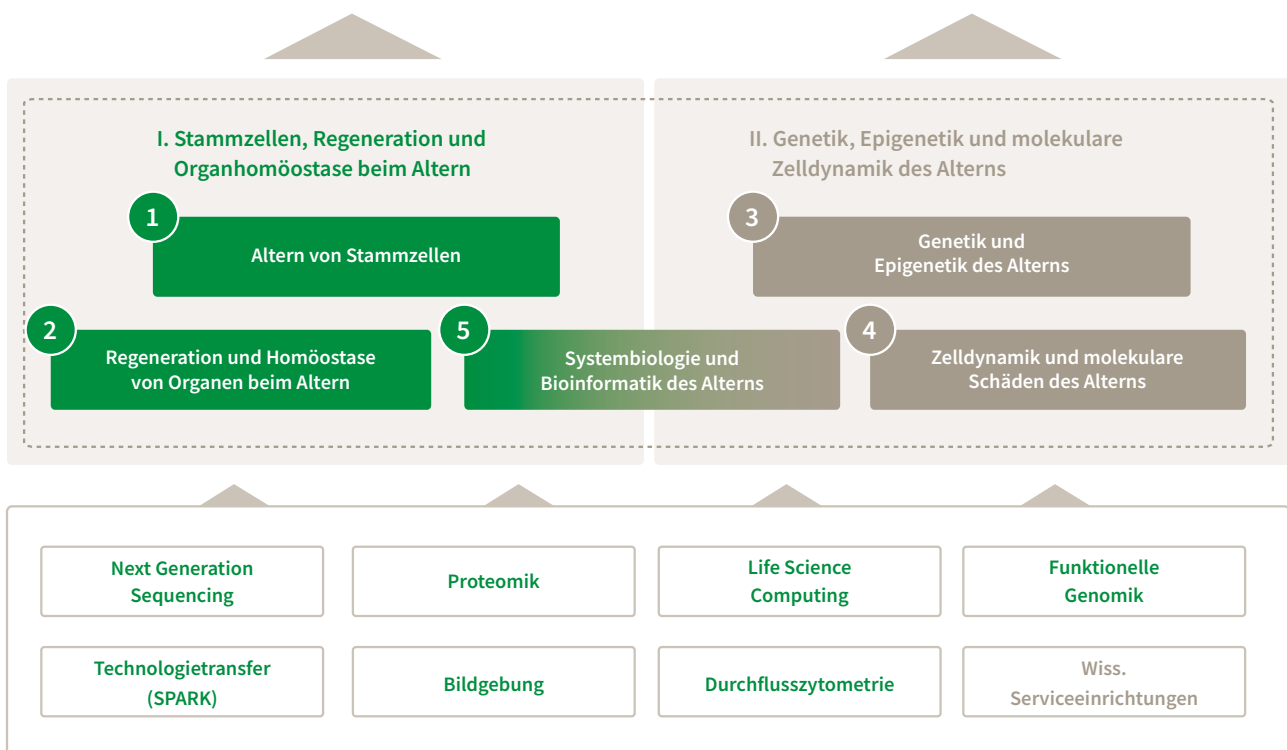
**Dr. Daniele Barthel**  
Administrativer Vorstand des FLI

# Mission & Zielsetzung

Altern ist ein multifaktorieller Prozess – bestimmt von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Das Leibniz-Institut für Altersforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena widmet sich der Erforschung der zugrundeliegenden biologischen Vorgänge.

Am FLI konzentrieren sich 14 interdisziplinär und international besetzte Forschungsgruppen – unterstützt von sieben assoziierten Forschungsgruppen – auf Fragen der Stammzellalterung und Regeneration, auf molekulare Schäden und epigenetische Alternsprozesse. Mit diesem Fokus belegt das FLI eine Spitzenposition innerhalb der internationalen Altersforschung.

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



**Forschungsfokus am FLI.** Die Forschung am FLI ist in fünf Teilbereiche strukturiert, die eng zusammenarbeiten (obere Hälfte). Sie werden durch wissenschaftliche Technologie- und Serviceeinrichtungen unterstützt (untere Hälfte)

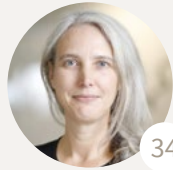


## Programmbereich I: Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

Teilbereich  
**1**



Senior-Forschungsgruppe  
Rudolph



Senior-Forschungsgruppe  
Waskow



Junior-Forschungsgruppe  
von Maltzahn

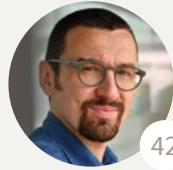


Assoziierte Forschungsgruppe  
Heidel

Teilbereich  
**2**



Senior-Forschungsgruppe  
Morrison



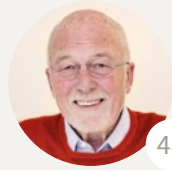
Senior-Forschungsgruppe  
Valenzano



Junior-Forschungsgruppe  
von Eyss



Junior-Forschungsgruppe  
Winek



Assoziierte Forschungsgruppe  
Herrlich



Assoziierte Forschungsgruppe  
Ploubidou

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

Teilbereich  
**3**



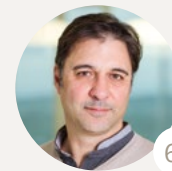
Senior-Forschungsgruppe  
Englert



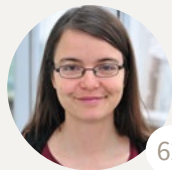
Junior-Forschungsgruppe  
Neri



Assoziierte Forschungsgruppe  
Bierhoff



Assoziierte Forschungsgruppe  
Cellerino



Assoziierte Forschungsgruppe  
Marz

Teilbereich  
**4**



Senior-Forschungsgruppe  
Wang



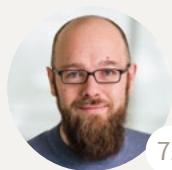
Senior-Forschungsgruppe  
Kaether



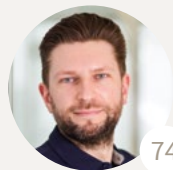
Junior-Forschungsgruppe  
Ermolaeva

## Übergreifender Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Teilbereich  
**5**



Senior-Forschungsgruppe  
Hoffmann



Junior-Forschungsgruppe  
Ori



Assoziierte Forschungsgruppe  
Kestler

# Zweijahresrückblick 2021 – 2022

Mit der wissenschaftlichen Neuausrichtung des Instituts 2012 wurden die folgenden zwei Programmbereiche etabliert:

## **(I) Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern**

## **(II) Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns**

Die Forschungsgruppen arbeiten bereichsübergreifend zusammen. Um diese projektbezogene Kooperation inhaltlich zu gliedern, wurden fünf Teilbereiche

### 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. Folgende übergeordnete Fragestellungen bilden aktuell den Schwerpunkt der Forschung im Teilbereich 1:

- altersabhängige Selektionsmechanismen von Subpopulationen der Stammzellen und der mutierten Stammzellklone im Alter (Björn von Eyss, Claudia Waskow)
- Einfluss von Wachstumssignalen und von metabolischer Aktivität während der Entwicklung auf das epigenetische Gedächtnis, auf die Selektion von Stammzell-Subpopulationen und auf das Altern (K. Lenhard Rudolph)
- 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 von Muskelstammzellen (Julia von Maltzahn, Alessandro Ori)

institutionalisiert. Der Teilbereich 5 „Systembiologie und Bioinformatik des Alterns“ fungiert dabei als Querschnittsbereich.

Nach der wissenschaftlichen Evaluierung 2016 wurde die Mikrobiomforschung als neuer Forschungsschwerpunkt bestimmt und 2021 durch die Einrichtung der Senior-Forschungsgruppe „Evolutionssystembiologie/Mikrobiom-Wirt-Interaktionen beim Altern“ und die Berufung des Forschungsgruppenleiters Dario R. Valenzano an die Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) initiiert.

- Regenerationspfade im hämatopoetischen System und ihr Einfluss auf das alternde Immunsystem (Claudia Waskow)
- Wechselwirkungen zwischen blutbildenden Stammzellen und ihrer Nische beim Altern (Claudia Waskow, Florian Heidel)
- Alter als Einflussfaktor auf die Immunantwort bei Sepsis (Claudia Waskow)
- Altersabhängige Auswirkungen von Diätrestriktion auf die Stammzellfunktion (K. Lenhard Rudolph).

Insgesamt setzt sich der Teilbereich 1 „Altern von Stammzellen“ das Ziel, die grundlegenden Konzepte und Folgen der Stammzellalterung im Kontext alternder Organismen zu untersuchen. Der Teilbereich 1 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 Teilbereichs 1 ist es, die Kooperationen zwischen den Gruppen

durch die Zusammenarbeit mit Forschenden des 2021 etablierten Forschungsschwerpunkts „Mikrobiota- und Altern“ weiter zu intensivieren.

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

Im Alter nimmt in unserem Körper die Funktionstüchtigkeit aller Organe und Gewebe ab. Dieser Verschleißprozess trägt entscheidend zur Verringerung der Lebensqualität und zur Entstehung von Krankheiten während des Alterns 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.

Die Forschung vom Teilbereich 2 konzentriert sich im Wesentlichen auf Mechanismen der Gewebeerholung unter Berücksichtigung der Zellen ohne Stammzellfunktion, auf Mikromilieubedingungen und systemisch wirkende Signalwege, die zusammen zu Beeinträchtigungen des Organerhalts führen. Folgende Themenschwerpunkte werden 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),
- Mikrobiom-Wirt-Interaktionen beim Altern (z. B. an Killifischen) – Einfluss der Immunalterung des Wirts auf das Mikrobiom und, umgekehrt, der Einfluss der Mikroflora auf die Immunfunktion und Gesundheit des Wirts (Dario R. Valenzano),
- Protein CD44 und Metastasen; Protein TRIP6 und Hydrocephalus (Peter Herrlich); Krebs und Zytoskelett (Aspasia Plobidou).

## Teilbereich 3: Genetik und Epigenetik des Alterns

Ein erheblicher Teil der individuellen Unterschiede beim Altern geht auf genetische und epigenetische Faktoren zurück. Wenn es gelingt, die Gene und epigenetischen Schalter zu identifizieren, die diese Unterschiede zwischen einzelnen Individuen oder unterschiedlichen Spezies ausmachen, wird das beträchtlichen Einfluss auf das Verständnis der grundlegenden molekularen Alternsprozesse haben. Schwerpunkte des Teilbereichs sind:

- Untersuchung der genetischen Grundlagen der Organentwicklung sowie von regenerativen Prozessen, vor allem am Zebrafisch und dem Türkisen Prachtgrundkärpfling (Christoph Englert),
- Einfluss des Epigenoms – chemische Veränderungen an der DNA, die deren Aktivierung oder Deaktivierung steuern – auf das Altern und die Entstehung von Krebs (Francesco Neri),
- Untersuchung epigenetischer Veränderungen wie beispielsweise eine nachlassende DNA-Methylierung oder eine veränderte Histonmodifikation (Alessandro Cellarino, Scuola Normale Superiore di Pisa, Italien, und Holger Bierhoff, Friedrich-Schiller-Universität Jena),
- die Rolle langer, nicht-kodierender RNAs und Mikro-RNAs für die Gen-Aktivität (Manja Marz, Friedrich-Schiller-Universität Jena).

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.

## Teilbereich 4: Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

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

Hauptaugenmerk des Teilbereichs 4 liegt auf der Erforschung der Ursachen und Folgen der Anhäufung von Schäden in der DNA, in Proteinen und subzellulären Organellen von alternden Zellen und Geweben:

- DNA-Schadensantwort bei der Entwicklung des Gehirns und die Vermeidung von altersbedingten Neuropathien (Zhao-Qi Wang),
- Proteintransport, Proteostase und Organellen-Schadensantwort während des Alterns (Christoph Kaether),
- Erhalt der Stressreaktion und des Stoffwechsels bei einem gesunden Alternsprozess (Maria Ermolaeva).

Um zu einem Verständnis der beim Altern auftretenden zellulären und organismischen Fehlfunktionen zu kommen, ist es entscheidend, die altersbedingten molekularen Schäden und die Reaktionen darauf zu untersuchen – einschließlich der Reparaturmechanismen. Werden geschädigte oder seneszente Zellen nicht zuverlässig aussortiert oder verändert sich der Stoffwechsel, kann dies beides zu molekularen Schäden an Stammzellen und am Gewebe führen. Aus diesen funktionalen und in beide Richtungen wirkenden Interaktionen ergibt sich, dass der Teilbereich 4 eng mit den Teilbereichen 1, 2 und 3 zusammenarbeitet. Seine Fragestellung ist zugleich zentral im Hinblick auf die übergeordneten Forschungsziele des Instituts.

## Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Mit dem Forschungsfokus auf die altersbedingte Verschlechterung der Stammzellfunktion und des Organerhalts sowie die zugrundeliegenden molekularen und genetischen Mechanismen hat das FLI national wie auch international ein Alleinstellungsmerkmal in der Altersforschung entwickelt. Um die Zusammenhänge auf unterschiedlichen Ebenen des Gesamtorganismus aufzuklären, wurde 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, Proteinen und molekularen Regelkreisen sowie auf der Ebene der Kommunikation zwischen Zellen und Organen.

Der Teilbereich befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

- Entwicklung eigener Methoden zur Analyse großer, multidimensionaler biologischer Datensätze mit dem Ziel, besser zu verstehen, wie das Epigenom Prozesse der Genexpression steuert (Steve Hoffmann),
- Untersuchung mittels ultrasensitiver Verfahren zur Proteomanalyse, wie Alter, Mutationen und Umweltfaktoren unsere Zellen und Organe auf molekularer Ebene beeinflussen (Alessandro Ori),
- Anwendung statistischer Verfahren und Datenbankauswertungen für Daten aus Hochdurchsatz-Analysen (Hans A. Kestler, Universität Ulm).

# Zahlen & Fakten im Überblick

Mitarbeiterinnen  
und Mitarbeiter\*

**290** | **286**

2021 | 2022

Pressemitteilungen

**37** | **34**

2021 | 2022

Wissenschaftliche  
Vorträge

**64** | **77**

2021 | 2022

Auszeichnungen für  
FLI-Forschende

**7** | **6**

2021 | 2022

Anzahl der  
Kooperationen

**371** | **254**

2021 | 2022

Fachartikel in Peer-  
Reviewed Journals pro Jahr

**91** | **93**

2021 | 2022

Assoziierte  
Forschungsgruppen\*\*

**7** | **5**

2021 | 2022

Lehrveranstaltungen

**112** | **87**

2021 | 2022

Habilitationen  
(intern)

2021 | **1**

2022 | **1**

Promotionen  
(intern/extern)

**13/0** | **11/4**

2021 | 2022

Junior-/Senior-  
Forschungsgruppen

**12**

2021 – 2022

Bachelor-/Masterabschlüsse  
(intern/extern)

**15/3** | **23/6**

2021 | 2022

\* jeweils zum Stichtag 31.12., Beschäftigte mit institutioneller und Drittmittel-Finanzierung, Honorarkräfte, Auszubildende

\*\* jeweils zum Stichtag 31.12.

## Zentrale Technologie- und Serviceeinrichtungen (Core Facilities/Core Services)

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Core Facilities und Services (CF/CS) stellen den Forschungsgruppen am FLI die Hochtechnologie und Expertise für ihre Arbeit im Bereich der molekularbiologischen und medizinischen Altersforschung zur Verfügung, die sie benötigen, um international sichtbar und konkurrenzfähig zu sein.

### Erhöhung von Durchsatz, Sensitivität und Komplexität

Zu den Technologien zählen hochmoderne Licht-, Fluoreszenz- und Elektronenmikroskopie, Proteomaufklärung mittels Massenspektrometrie, Einzelzellanalytik in der Durchflusszytometrie, DNA-Sequenzierung der zweiten und dritten Generation, die funktionelle Analyse zellulärer Prozesse durch RNAi- und CRISPR/Cas-Technologie sowie die Analytik hochkomplexer Datensätze durch fortschrittliche bioinformatische Methoden und eine leistungsfähige Rechnerinfrastruktur. Ein viele CFs überspannender Fokus liegt dabei auf der Erhöhung des Durchsatzes, der Sensitivität und der Komplexität einzelner Verfahren, um physiologische und pathologische Prozesse noch besser in ihrer Gesamtheit und Individualität verstehen zu können.

Alle Forschungsgruppen des FLI haben gleichberechtigt Zugang zur Technologie, freie Kapazitäten können zudem externen Kooperationspartnern zur Verfügung gestellt werden. Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der CF/CS vermitteln ihr Expertenwissen in Seminaren, bieten Workshops an und führen Nutzerbefragungen durch, um das Angebot, wenn notwendig, anzupassen. Ferner unterstützen sie Lehre und Ausbildung.

### Beitrag zu Drittmittel-Einwerbung und Publikationen

Zur Steigerung der Drittmittel-Einwerbung leisten die Core Facilities einen direkten Beitrag. So wurden beispielsweise CF-Projekte im Rahmen eines DFG-Schwerpunktprogramms sowie vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung und der Thüringer Aufbaubank gefördert (TAB). Ein indirekter Beitrag wird darüber hinaus durch die Core Facility Technologietransfer über Anschubfinanzierung und Mentoring für einzelne Projekte geleistet. Dadurch konnten neue Förderlinien erschlossen werden, beispielsweise bei der TAB und beim Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Das CF/CS-Personal ist durchschnittlich an der Hälfte aller wissenschaftlichen Publikationen des FLI beteiligt und stellt bei einem Drittel auch Co-Autoren. In den CF/CS-Bereichen wird die Gleichstellung von Männern und Frauen auf Leitungsebene vorangetrieben. Der Anteil von Frauen beträgt hier 43 % (Stand: Dezember 2022).

# Analytik-Plattform (CF/CS)

## Core Facilities:



Life Science Computing



Durchflusszytometrie



Funktionelle Genomik



Next Generation Sequencing



Proteomik



Bildgebung



Technologietransfer

## Serviceeinrichtungen (Core Services):



Histologie, Pathologie & Elektronenmikroskopie



Proteinproduktion



Isotopenlabor



Gamma-Bestrahlungsanlage



Kleintier-CT

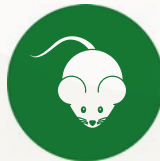


Labore mit S2-Sicherheitsstufe



Medienküche

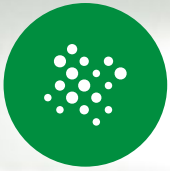
## Tierhäuser:



Maushaltung



Fischhaltung  
*D. rerio* / *N. furzeri*



Lange Nacht der Wissenschaften 2022







## Forschungskooperationen 2021 – 2022

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

Das FLI kooperiert mit der Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU) und dem Jenaer Universitätsklinikum (UKJ) und ist über diese regionale Vernetzung hinaus in mehr als 300 nationalen Forschungskooperationen und Verbänden aktiv. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler am FLI pflegen einen systematischen Austausch mit Forschungseinrichtungen in zahlreichen 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-Forschungsverbände (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, bündelte 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 bearbeiteten die grundlegenden Fragen des Alterns, planten gemeinsame Forschungsprojekte und tauschten Ressourcen und Know-how aus. Dadurch sollten Grundlagen für eine individuell verbesserte Lebensqualität im Alter geschaffen und ein nachhaltiger sozialer Effekt erzielt werden. Koordiniert wurde der LFV „Healthy Ageing“ am FLI.

Seit 2022 werden die Arbeiten im neuen LFV „Altern und Resilienz“ fortgeführt, diesmal unter der gemeinsamen

Leitung von FLI und dem Mainzer Leibniz-Institut für Resilienzforschung (LIR). Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 15 Forschungsinstituten nehmen hier den individuellen biologischen Alternsprozess im Zusammenhang mit Lebensstil, Ernährung, Bildung und weiteren sozioökonomischen und sozialpolitischen Faktoren in den Blick. Ziel der Forschung ist es, Strategien auf allen Ebenen zu entwickeln, damit mehr Menschen gesund alt werden können.



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 Technologietransfer am FLI, im Rahmen derer das Projekt initiiert wurde.



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

Die Fragen, 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, des UKJ und der Universität Leipzig beantworten. Zur Klärung dieser Fragen fördert die Carl-Zeiss-Stiftung seit September 2020 das interdisziplinäre Forschungsvorhaben IMPULS, das den Brückenschlag zwischen Molekularbiologie und Psychologie versucht, mit rund 4,5 Millionen Euro über fünf Jahre.



## CanPathPro

Von 2016 bis 2022 wurde das Projekt CanPathPro von der EU im Rahmen des Programms Horizont 2020 mit fast 11 Millionen Euro gefördert. Forschende aus sechs Ländern haben gemeinsam eine neue systembiologische Plattform für die prädiktive Modellierung von krebsassoziierten Signalprozessen entwickelt.



## ProExzellenz-Projekt RegenerAging

Von 2015 bis 2021 wurde das Forschungsprojekt „Alternsinduzierte Hemmung der Regeneration und Gewebshomöostase – RegenerAging“ mit Mitteln der ProExzellenz-Initiative 2 des Landes Thüringen gefördert. Das FLI hat in enger Kooperation mit der FSU, dem UKJ sowie der Carl Zeiss Microscopy GmbH gearbeitet. Im Zentrum stand die interdisziplinäre Erforschung altersabhängiger Veränderungen auf zellulärer Ebene mit Schwerpunkten in den Bereichen Epigenetik des Alterns, Stammzellalterung und Immunologie des Alterns.

## 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

## Ausgewählte Publikationen

2022

Bagnoli S, Fronte B, Bibbiani C, Terzibasi Tozzini E, Cellerino A. Quantification of noradrenergic-, dopaminergic-, and tectal-neurons during aging in the short-lived killifish *Nothobranchius furzeri*. *Aging Cell* 2022, 21(9), e13689.

Mazzetto M, Caterino C, Groth M, Ferrari E, Reichard M, Baumgart M, Cellerino A. RNA-seq analysis of brain aging in wild specimens of short-lived turquoise killifish. Commonalities and differences with aging under laboratory conditions. *Mol Biol Evol* 2022, 39(11), msac219.

Reuter H, Perner B, Wahl F, Rohde L, Koch P, Groth M, Buder K, Englert C. Aging activates the immune system and alters the regenerative capacity in the zebrafish heart. *Cells* 2022, 11(3), 345.

Ermolaeva M, Boyman L. Career pathways, part 8. *Nat Metab* 2022, 4(4), 407-9.

Demircan MB, Mgbecheta PC, Kresinsky A, Schnoeder TM, Schröder K, Heidel FH, Böhmer FD. Combined activity of the redox-modulating compound Setanaxib (GKT137831) with cytotoxic agents in the killing of acute myeloid leukemia cells. *Antioxidants (Basel)* 2022, 11(3), 513.

Ernst P, Schnöder TM, Huber N, Perner F, Jayavelu AK, Eifert T, Hsu CJ, Tubío-Santamaría N, Crodel CC, Ungelenk M, Hübner CA, Clement JH, Hochhaus A, Heidel FH. Histone demethylase KDM4C is a functional dependency in JAK2-mutated neoplasms. *Leukemia* 2022, 36(7), 1843-9.

Perner F, Schnoeder TM, Xiong Y, Jayavelu AK, Mashamba N, Santamaria NT, Huber N, Todorova K, Hatton C, Perner B, Eifert T, Murphy C, Hartmann M, Hoell JI, Schröder N, Brandt S, Hochhaus A, Mertens PR, Mann M, Armstrong SA, Mandinova A, Heidel FH. YBX1 mediates translation of oncogenic transcripts to control cell competition in AML. *Leukemia* 2022, 36(2), 426-37.

Schnoeder TM, Schwarzer A, Jayavelu AK, Hsu CJ, Kirkpatrick J, Döhner K, Perner F, Eifert T, Huber N, Arriba-Tutusaus P, Dolnik A, Assi SA, Nafria M, Jiang L, Dai YT, Chen Z, Chen SJ, Kellaway SG, Ptasinska A, Ng ES, Stanley EG, Elefany AG, Buschbeck M, Bierhoff H, Brodt S, Matziolis G, Fischer KD, Hochhaus A, Chen CW, Heidenreich O, Mann M, Lane SW, Bullinger L, Ori A, von Eyss B, Bonifer C, Heidel F. PLCG1 is required for AML1-ETO leukemia stem cell self-renewal. *Blood* 2022, 139(7), 1080-97.

Coronel\* L, Häckes\* D, Schwab\* K, Riege K, Hoffmann\*\* S, Fischer\*\* M. p53-mediated AKT and mTOR inhibition requires RFX7 and DDIT4 and depends on nutrient abundance. *Oncogene* 2022, 41(7), 1063-9 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Fischer M, Hoffmann S. Synthesizing genome regulation data with vote-counting. *Trends Genet* 2022, 38(12), 1208-16.

Fischer M, Schade AE, Branigan TB, Müller GA, DeCaprio JA. Coordinating gene expression during the cell cycle. *Trends Biochem Sci* 2022, 47(12), 1009-22.

Schwarz R, Koch P, Wilbrandt\* J, Hoffmann\* S. Locus-specific expression analysis of transposable elements. *Brief Bioinform* 2022, 23(1), bbab417 (\* equal contribution).

Mock F, Kretschmer F, Kriese A, Böcker S, Marz M. Taxonomic classification of DNA sequences beyond sequence similarity using deep neural networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022, 119(35), e2122636119.

Morales-Prieto DM, Murrieta-Coxca JM, Stojiljkovic M, Diezel C, Streicher PE, Henao-Restrepo JA, Röstel F, Lindner J, Witte OW, Weis S, Schmeer C, Marz M. Small extracellular vesicles from peripheral blood of aged mice pass the blood-brain barrier and induce glial cell activation. *Cells* 2022, 11(4), 625.

Wollny D, Vernot B, Wang J, Hondele M, Safrastyan A, Aron F, Micheel J, He Z, Hyman A, Weis K, Camp JG, Tang TYD, Treutlein B. Characterization of RNA content in individual phase-separated coacervate microdroplets. *Nat Commun* 2022, 13(1), 2626.

Žarković\* M, Hufsky\* F, Markert\*\* UR, Marz\*\* M. The role of non-coding RNAs in the human placenta. *Cells* 2022, 11(9), 1588 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Schacke S, Kirkpatrick J, Stocksdales A, Bauer R, Hagel C, Riecken LB, Morrison H. Ezrin deficiency triggers glial fibrillary acidic protein upregulation and a distinct reactive astrocyte phenotype. *Glia* 2022, 70(12), 2309-29.

Lu J, Annunziata F, Sirvinskas D, Omrani O, Li H, Rasa SMM, Krepelova A, Adam L, Neri F. Establishment and evaluation of module-based immune-associated gene signature to predict overall survival in patients of colon adenocarcinoma. *J Biomed Sci* 2022, 29(1), 81.

Suo M, Rommelfanger MK, Chen Y, Amro EM, Han B, Chen Z, Szafranski K, Chakkarappan SR, Boehm BO, MacLean AL, Rudolph KL. Age-dependent effects of Igf2bp2 on gene regulation, function, and aging of hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2022, 139(17), 2653-65.

Bradshaw WJ, Poeschla M, Placzek A, Kean S, Valenzano DR. Extensive age-dependent loss of antibody diversity in naturally short-lived turquoise killifish. *eLife* 2022, 11, e65117 (published during change of institution).

Izgi H, Han D, Isildak U, Huang S, Kocabiyyik E, Khaitovich\*\* P, Somel\*\* M, Dönertaş\*\* HM. Inter-tissue convergence of gene expression during ageing suggests age-related loss of tissue and cellular identity. *eLife* 2022, 11, e68048 (\*\* co-corresponding authors).

Kim\* KM, Mura-Meszaros\* A, Tollot\* M, Krishnan MS, Gründl M, Neubert L, Groth M, Rodriguez-Fraticelli A, Svendsen AF, Campaner S, Andreas N, Kamradt T, Hoffmann S, Camargo FD, Heidel FH, Bystrykh LV, de Haan G, von Eyss B. Taz protects hematopoietic stem cells from an aging-dependent decrease in PU.1 activity. *Nat Commun* 2022, 13(1), 5187 (\* equal contribution).

Gschwind\* A, Marx\* C, Just MD, Severin P, Behring H, Marx-Blümel L, Becker S, Rothenburger L, Förster M, Beck JF, Sonnemann J. Tight association of autophagy and cell cycle in leukemia cells. *Cell Mol Biol Lett* 2022, 27(1), 32 (\* equal contribution).

Kristofova M, Ori A, Wang ZQ. Multifaceted microcephaly-related gene MCPH1. *Cells* 2022, 11(2), 275.

Marx C, Sonnemann J, Maddocks ODK, Marx-Blümel L, Beyer M, Hoelzer D, Thierbach R, Maletzki C, Linnebacher M, Heinzel T, Krämer OH. Global metabolic alterations in colorectal cancer cells during irinotecan-induced DNA replication stress. *Cancer Metab* 2022, 10(1), 10.

Wang Y, Zong W, Sun W, Chen C, Wang\*\* ZQ, Li\*\* T. The central domain of MCPH1 controls development of the cerebral cortex and gonads in mice. *Cells* 2022, 11(17), 2715 (\*\* co-corresponding authors).

Wu\* X, Xu\* S, Wang P, Wang ZQ, Chen H, Xu X, Peng B. ASPM promotes ATR-Chk1 activation and stabilizes stalled replication forks in response to replication stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022, 119(40), e2203783119 (\* equal contribution).

Publikationen gesamt  
pro Jahr

111 | 115

2021 | 2022

Kumulativer  
Impact-Faktor

798 | 907

2021 | 2022

## Ausgewählte Publikationen

2021

Greifenstein\* AA, Jo\* S, Bierhoff H.  
RNA:DNA triple helices: from peculiar structures to pervasive chromatin regulators.  
*Essays Biochem* 2021, 65(4), 731-40 (\* equal contribution).

Marfil-Sánchez A, Zhang L, Alonso-Pernas P, Mirhakkak M, Mueller M, Seelbinder B, Ni Y, Santhanam R, Busch A, Beemelmans C, Ermolaeva\*\* M, Bauer\*\* M, Panagiotou\*\* G.  
An integrative understanding of the large metabolic shifts induced by antibiotics in critical illness.  
*Gut Microbes* 2021, 13(1), 1993598 (\*\* co-corresponding authors).

Coronel L, Riege K, Schwab K, Förste S, Häckes D, Semerau L, Bernhart SH, Siebert R, Hoffmann\*\* S, Fischer\*\* M.  
Transcription factor RFX7 governs a tumor suppressor network in response to p53 and stress.  
*Nucleic Acids Res* 2021, 49(13), 7437-56 (\*\* co-corresponding authors).

Fischer M.  
Mice are not humans: The case of p53.  
*Trends Cancer* 2021, 7(1), 12-4.

Sahm\*\* A, Koch P, Horvath S, Hoffmann\*\* S.  
An analysis of methylome evolution in primates.  
*Mol Biol Evol* 2021, 38(11), 4700-14 (\*\* co-corresponding authors).

Sahm\* A, Platzer M, Koch P, Henning Y, Bens M, Groth M, Burda H, Begall S, Ting S, Goetz M, Van Daele P, Staniszewska M, Kloze J, Costa PF, Hoffmann\*\* S, Szafranski\*\* K, Dammann\*\* P.  
Increased longevity due to sexual activity in mole-rats is associated with transcriptional changes in HPA stress axis.  
*eLife* 2021, 10, e57843 (\* corresponding author, \*\* co-senior authors).

Woodstock DL, Sammons MA, Fischer M.  
p63 and p53: Collaborative partners or dueling rivals?  
*Front Cell Dev Biol* 2021, 9, 701986.

Shomron O, Nevo-Yassaf I, Aviad T, Yaffe Y, Erez Zahavi E, Dukhovny A, Perlson E, Brodsky I, Yeheskel A, Pasmanik-Chor M, Mironov A, Beznoussenko GV, Mironov AA, Sklan EH, Patterson GH, Yonemura Y, Sannai M, Kaether\*\* C, Hirschberg\*\* K.  
COPII collar defines the boundary between ER and ER exit site and does not coat cargo containers.  
*J Cell Biol* 2021, 220(6), e201907224 (\*\* co-corresponding authors).

Völkel\* G, Laban\* S, Fürstberger\* A, Kühlwein SD, Ikonomi N, Hoffman TK, Brunner C, Neuberger DS, Gaidzik V, Döhner H, Kraus\*\* JM, Kestler\*\* HA.  
Analysis, identification and visualization of subgroups in genomics.  
*Brief Bioinform* 2021, 22(3), bbaa217 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Collatz M, Mock F, Barth E, Hölzer M, Sachse K, Marz M.  
EpiDope: A deep neural network for linear B-cell epitope prediction.  
*Bioinformatics* 2021, 37(4), 448-55.

Hölzer M, Marz M.  
PoSeiDon: a Nextflow pipeline for the detection of evolutionary recombination events and positive selection.  
*Bioinformatics* 2021, 37(7), 1018-20.

Mock F, Viehweger A, Barth E, Marz M.  
VIDHOP, viral host prediction with Deep Learning.  
*Bioinformatics* 2021, 37(3), 318-25.

Di Sanzo\* S, Spengler\* K, Leheis A, Kirkpatrick JM, Rändler TL, Baldensperger T, Dau T, Henning C, Parca L, Marx C, Wang ZQ, Glomb MA, Ori\*\* A, Heller\*\* R.  
Mapping protein carboxymethylation sites provides insights into their role in proteostasis and cell proliferation.  
*Nat Commun* 2021, 12(1), 6743 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Schüler SC, Kirkpatrick\* JM, Schmidt\* M, Santinha D, Koch P, Di Sanzo S, Cirri E, Hemberg M, Ori\*\* A, von Maltzahn\*\* J.  
Extensive remodeling of the extracellular matrix during aging contributes to age-dependent impairments of muscle stem cell functionality.  
*Cell Rep* 2021, 35(10), 109223 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Becker F, Rudolph KL.  
Targeting enzyme aging.  
*Science* 2021, 371(6528), 462-3.

Chen Y, Rudolph KL.  
Granulocyte colony-stimulating factor acts on lymphoid-biased, short-term hematopoietic stem cells.  
*Haematologica* 2021, 106(6), 1516-8.

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.  
Tnfaip2/exoc3-driven lipid metabolism is essential for stem cell differentiation and organ homeostasis.  
*EMBO Rep* 2021, 22(1), e49328 (\*\* co-corresponding authors).

Yi\* W, Zhang\* Y, Liu B, Zhou Y, Liao D, Qiao X, Gao D, Xie T, Yao Q, Zhang Y, Qiu Y, Huang G, Chen Z, Chen C, Ju Z.  
Protein S-nitrosylation regulates proteostasis and viability of hematopoietic stem cell during regeneration.  
*Cell Rep* 2021, 34(13), 108922 (\* equal contribution).

Schmidt M, Weidemann A, Poser C, Bigot A, von Maltzahn J.  
Stimulation of non-canonical NF- $\kappa$ B through lymphotoxin- $\beta$ -receptor impairs myogenic differentiation and regeneration of skeletal muscle.  
*Front Cell Dev Biol* 2021, 9, 721543.

Schüler SC, Kirkpatrick\* JM, Schmidt\* M, Santinha D, Koch P, Di Sanzo S, Cirri E, Hemberg M, Ori\*\* A, von Maltzahn\*\* J. Extensive remodeling of the extracellular matrix during aging contributes to age-dependent impairments of muscle stem cell functionality. *Cell Rep* 2021, 35(10), 109223 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Kirtay M, Sell J, Marx C, Haselmann H, Ceanga M, Zhou ZW, Rahmati V, Kirkpatrick J, Buder K, Grigaravicius P, Ori A, Geis\*\* C, Wang\*\* ZQ. ATR regulates neuronal activity by modulating presynaptic firing. *Nat Commun* 2021, 12(1), 4067 (\*\* co-corresponding authors).

Liu\* X, Schneble-Löhnert\* N, Kristofova M, Qing X, Labisch J, Hofmann S, Ehrenberg S, Sannai M, Jörß T, Ori A, Godmann M, Wang ZQ. The N-terminal BRCT domain determines MCPH1 function in brain development and fertility. *Cell Death Dis* 2021, 12(2), 143 (\* equal contribution).

Marx C, Schaarschmidt MU, Kirkpatrick J, Marx-Blümel L, Halilovic M, Westermann M, Hoelzer D, Meyer FB, Geng Y, Buder K, Schadwinkel HM, Siniuk K, Becker S, Thierbach R, Beck JF, Sonnemann\* J, Wang\* ZQ. Cooperative treatment effectiveness of ATR and HSP90 inhibition in Ewing's sarcoma cells. *Cell Biosci* 2021, 11(1), 57 (\* equal contribution).

Marx C, Sonnemann J, Beyer M, Maddocks ODK, Lilla S, Hauzenberger I, Piée-Staffa A, Siniuk K, Nunna S, Marx-Blümel L, Westermann M, Wagner T, Meyer FB, Thierbach R, Mullins CS, Kdimati S, Linnebacher M, Neri F, Heinzel T, Wang ZQ, Krämer OH. Mechanistic insights into p53-regulated cytotoxicity of combined entinostat and irinotecan against colorectal cancer cells. *Mol Oncol* 2021, 15(12), 3404-29.

Tapias\* A, Lázaro\* D, Yin\* BK, Rasa SMM, Krepelova A, Kelmer Sacramento E, Grigaravicius P, Koch P, Kirkpatrick J, Ori A, Neri F, Wang ZQ. HAT cofactor TRRAP modulates microtubule dynamics via SP1 signaling to prevent neurodegeneration. *eLife* 2021, 10, e61531 (\* equal contribution).

Coppin\* E, Sundarasetty\* BS, Rahmig S, Blume J, Verheyden NA, Bahlmann F, Ravens S, Schubert U, Schmid J, Ludwig S, Geissler K, Guntinas-Lichius O, von Kaisenberg C, Groten T, Platz A, Naumann R, Ludwig B, Prinz I, Waskow\*\* C, Krueger\*\* A. Enhanced differentiation of functional human T cells in NSGW41 mice with tissue-specific expression of human interleukin-7. *Leukemia* 2021, 35(12), 3561-7 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Fröbel J, Landspersky T, Percin G, Schreck C, Rahmig S, Ori A, Nowak D, Essers M, Waskow C, Oostendorp RAJ. The hematopoietic bone marrow niche ecosystem. *Front Cell Dev Biol* 2021, 9, 705410.

## Auszeichnungen und Preise

2022

Für das außerordentliche Engagement des FLI beim Ausbau von Chancengleichheit und Vielfalt nimmt die Gleichstellungsbeauftragte Kerstin Wagner am 25. Oktober 2022 in Erfurt das **Prädikat TOTAL E-QUALITY (TEQ)** mit dem Add-On Diversity entgegen. Die Auszeichnung erhält das FLI bereits zum vierten Mal.

Für die **Ausstellung „Micro Macro – Life Sciences in Jena“** (30. Mai bis 11. Juni 2022) werden wissenschaftliche Fotos von Birgit Perner (Forschungsgruppe Englert), Gülce Itir Percin Schulz (Forschungsgruppe Waskow) und Asya Martirosyan (Forschungsgruppe Ermolaeva) ausgewählt.

Am 10. Juni 2022 werden Maria Ermolaeva, Leiterin der Forschungsgruppe „Stresstoleranz und Homöostase“, und ihre Doktorandin Asya Martirosyan von der Deutschen Gesellschaft für Alternforschung (DGfA) mit dem **„Dieter Platt Förderpreis für experimentelle Gerontologie“** geehrt. Den mit 10.000 Euro dotierten Preis erhalten sie für ihre Untersuchungen zur metabolischen Stressreaktion auf UV-Strahlung.



Das FLI wird 2022 erneut mit dem Total E-Quality-Prädikat ausgezeichnet.

2021

Francesca Bruno (Forschungsgruppe Kaether) bekommt im November 2021 den **Scientific Exchange Grant der European Molecular Biology Organization (EMBO)** zugesprochen.

Bei der **9. GSCN-Konferenz des German Stem Cell Networks** in Dresden (6. bis 8. Oktober 2021) gewinnt Ellen Späth (Forschungsgruppe Ori) einen Preis für ihr **Poster** mit dem Titel: „Proteome dynamics during myogenesis identify the cytoskeletal protein Leiomodin 1 as a promoter of muscle stem cell differentiation“.

Stephan Culemann (Forschungsgruppe Waskow) erhält das **DMM Conference Travel Stipendium** von der Company of Biologists für die Teilnahme an der 4th International Conference on Stem Cells in Kos, Griechenland (30. September bis 5. Oktober 2021).

Das **4. Nothobranchius Symposium**, eine Plattform für Forschende, die sich für biologische, biomedizinische und ökologische Fragen rund um die Fischart *Nothobranchius furzeri* interessieren, fand vom 3. bis 4. Juni 2021 online statt. Bei der Veranstaltung wurden **drei FLI-Nachwuchsforscher ausgezeichnet**: Johannes Krug (Forschungsgruppe Englert) belegt den ersten Platz für den besten Vortrag, Asya Martirosyan (Forschungsgruppe Ermolaeva) den Platz 3. Chiara Gianuzzi (Forschungsgruppe Cellerino) bekommt den Preis für das beste Poster.



## Wissenschaftliche Konferenzen und Workshops

- 19.09.2022 – 3rd German p53 Workshop, Jena  
23.09.2022 – Organisation: Christine Blattner (Karlsruher Institut für Technologie) und Martin Fischer (FLI)
- 
- 06.04.2022 – DGDR-Krupp 2022 Symposium, Jena  
09.04.2022 – Organisation: Zhao-Qi Wang (FLI) und Julian Stingele (Ludwig-Maximilians-Universität München)
- 
- 20.10.2021 – Groningen-Jena Aging Meeting (G-JAM), Jena  
23.10.2021 – Organisation: Alessandro Ori, Helen Morrison, Lenhard Rudolph (FLI) und Cornelis Calkhoven, Gerald de Haan (European Research Institute for the Biology of Ageing - ERIBA) Groningen, Niederlande, in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Altersforschung Jena (ZAJ), dem Jena Zentrum für Gesundes Altern (ZGA) und dem Leibniz-Forschungsverbund „Healthy Ageing“
- 
- 06.09.2021 – (online) EMBO|FEBS Lecture Course, Jena  
10.09.2021 – Organisation: Christoph Englert (FLI), Frank Madeo (Universität Graz, Österreich) und Julia von Maltzahn (FLI)

**3rd German p53 Workshop**  
SEPTEMBER 19-20, 2022

**SPEAKERS**  
Volker Dötsch : Goethe University Frankfurt  
Kurt Engeland : University of Leipzig  
Martin Fischer : Leibniz Institute on Aging  
Sabrina Gerber : University of Göttingen  
Heiko Hermeking : Ludwig Maximilians University Munich  
Carsten Herskind : Heidelberg University  
Andreas Jörger : Goethe University Frankfurt  
Alexander Lower : Technical University of Darmstadt  
Thomas Meyer : Christian-Albrechts University of Kiel  
Ramona Schulz-Heddergott : University of Göttingen  
Thorsten Stiewe : Philipps University Marburg  
Zhao-Qi Wang : Leibniz Institute on Aging  
Lisa Wiesmüller : University of Ulm

**ORGANIZERS**  
Christine Blattner : Karlsruhe Institute of Technology  
Martin Fischer : Leibniz Institute on Aging

**VENUE**  
Leibniz Institute on Aging - Fritz Lipmann Institute (FLI),  
Beutenbergstr. 11, 07745 Jena, Seminar Room „Nucleus“

**CONTACT & REGISTRATION**  
Martin.Fischer@leibniz-flf.de

Leibniz Institute on Aging - Fritz Lipmann Institute

**DGDR-KRUPP 2022 SYMPOSIUM**  
**DNA REPAIR AND HUMAN DISEASE**  
6 - 9 APRIL 2022  
JENA, GERMANY

**KEYNOTE SPEAKERS:**  
Julian Stingele : LMU Munich Medical Center  
Zhao-Qi Wang : Leibniz Institute on Aging, Germany

**KEYNOTE SPEAKERS:**  
Kerlan Patel : MIT, Massachusetts Institute of Technology, USA  
Johannes Weller : Harvard Medical School, USA

**KEYNOTE:**  
Wolfgang Herrlich : Heidelberg, Germany

**WORKSHOPS:**  
Matthias Kneip : University of Bonn, Germany  
Piero Ball : University of Medical Biology, Italy  
Alexander Richter : University of Bonn, Germany  
Karin M. Calaferte : University of Bonn, Germany  
David Cortez : University of Bonn, Germany  
Silvia Dezza : University of Göttingen, Germany  
Shaoh-Bi Khuyun : University of Bonn, Germany  
Maria Ermakova : Leibniz Institute on Aging, Germany  
María Fariñas : IMB, University of Medical Sciences, Spain  
Andreas Hartwig : Institute of Biotechnology, Germany  
Karl Peter Hoegler : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Caroline Köster : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Puck Krijgsveld : Institute of Systems, Bioinformatics  
Markus Landwehr : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Brian Luke : Institute of Molecular Biology, Mainz, Germany  
Yusuf Moshayesh : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Karin Nasir : University of Göttingen, Germany  
Andra Nemeskürty : National Institute of Health, USA  
Karin Penzlin : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Stephanie Pinner : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Kerlan Patel : MIT, Massachusetts Institute of Technology, USA  
Boris Pfeleider : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Tina Rammner : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Hendrik Rappaport : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Kristian Rasmussen : University of Bonn, Germany  
Julian Stingele : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Friedrich Beck : University of Bonn, Germany  
Hella Ulrich : Leibniz Institute on Aging, Germany  
Lisa Wiesmüller : University of Ulm, Germany  
Lutz Zill : Harvard Medical School, USA

Registration:  
Website: [leibniz-flf.de/g-jam2022](http://leibniz-flf.de/g-jam2022)  
&  
Leibniz Institute on Aging, Beutenbergstr. 11, 07745 Jena  
11 January 2022  
Registration deadline:  
27 February 2022

Leibniz Institute on Aging - Fritz Lipmann Institute

**fli** Leibniz Institute on Aging - Fritz Lipmann Institute  
**ERIBA**  
**GRONINGEN-JENA AGING MEETING**

**# VIRTUAL #**  
OCTOBER 20-23, 2021  
(JAM Meeting: Career Development, October 20)

**KEYNOTES**  
Andrew Dillin, USA  
Yeni Gorbanova, USA  
Manuel Serrano, Spain

**SESSIONS**  
• Mitochondria and Protein Homeostasis  
• Systemic and Niche Factors  
• Epigenetic, DNA Damage, Genome Integrity  
• Stem Cells and Regeneration  
• Interventions

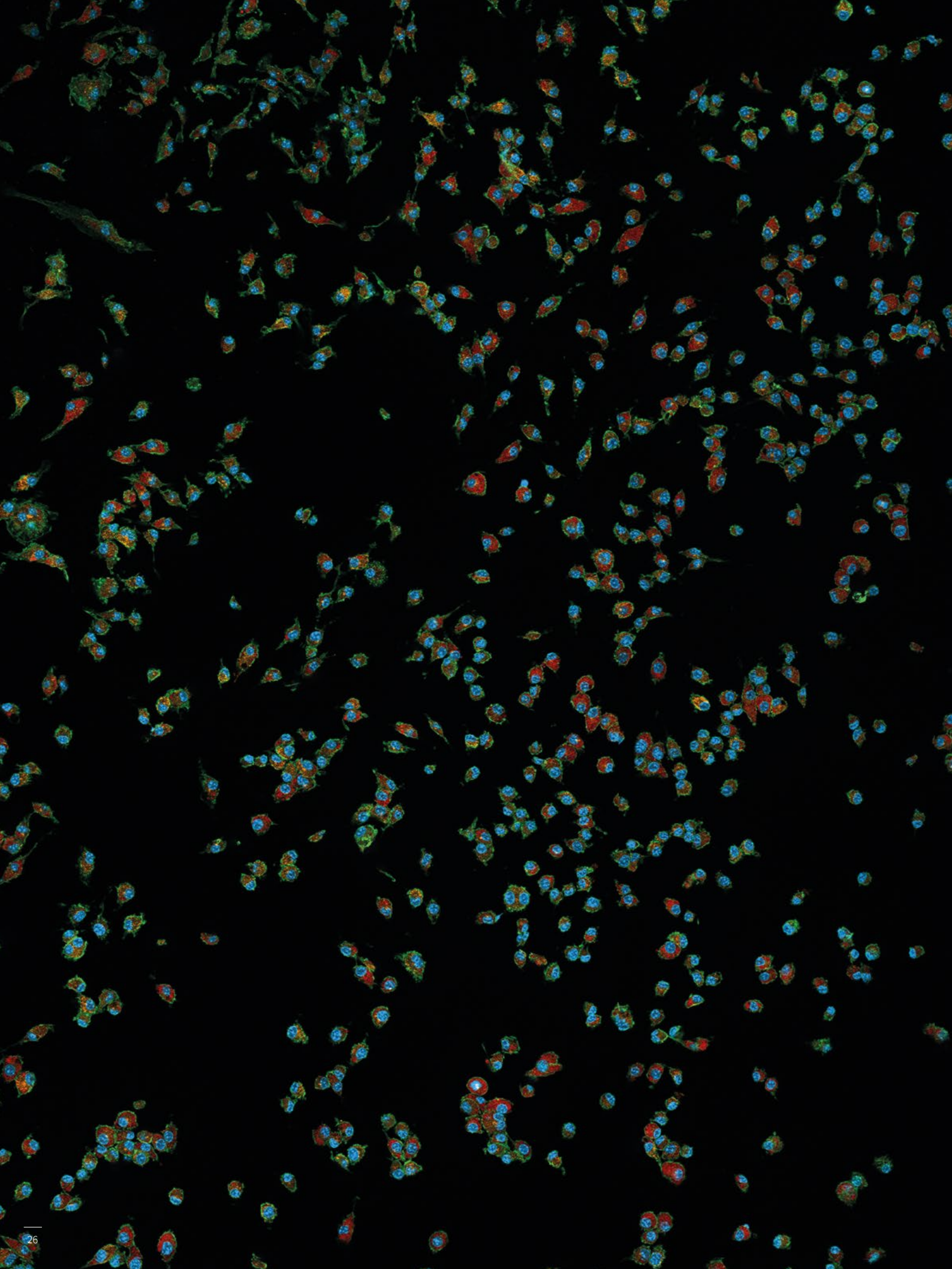
**CONTACT**  
[g-jam@leibniz-flf.de](mailto:g-jam@leibniz-flf.de)

**Further information:**  
[www.leibniz-flf.de/g-jam2021](http://www.leibniz-flf.de/g-jam2021)

**Organizers:**  
Leibniz Institute on Aging - Fritz Lipmann Institute (FLI)  
Alessandro Ori, Helen Morrison, Lenhard Rudolph  
European Research Institute for the Biology of Ageing (ERIBA)  
Cornelis Calkhoven, Gerald de Haan

**In cooperation with:**  
Aging Research Center (ARC) Jena | Jena Centre for Healthy Ageing | LRA Healthy Ageing

Leibniz Institute on Aging - Fritz Lipmann Institute (FLI) Beutenbergstr. 11, 07745 Jena, Germany  
[g-jam@leibniz-flf.de](mailto:g-jam@leibniz-flf.de)





# Forschungsbilanz

---

# Forschungsbilanz

Um eine Grundlage für neue Therapien zu schaffen, die die Gesundheit im Alter verbessern, konzentriert sich das FLI – unterstützt von bioinformatischer Expertise – auf zwei thematisch definierte Programmbereiche

## Programmbereich I

### Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

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

Dadurch soll es in Zukunft möglich 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 „Altern von Stammzellen“ und 2 „Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern“.

## Programmbereich II

### Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns

Ein zentrales Phänomen, das beim Altern beobachtet werden kann, ist die Anhäufung von Schäden an 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. Außerdem 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 „Genetik und Epigenetik des Alterns“ sowie 4 „Zelldynamik und molekulare Schäden“.

## Übergreifender Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Mit Hilfe systembiologischer und bioinformatischer Analysen werden die in Modellorganismen und an menschlichen Proben gewonnenen Forschungsergebnisse verglichen, um daraus Hypothesen und Voraussagen 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

Senior-Forschungsgruppe Rudolph (Koordinator)  
Senior-Forschungsgruppe Waskow  
Junior-Forschungsgruppe von Maltzahn  
Assoziierte Forschungsgruppe Heidel

2

### Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern

Senior-Forschungsgruppe Morrison (Koordinatorin)  
Senior-Forschungsgruppe Valenzano  
Junior-Forschungsgruppe von Eyss  
Junior-Forschungsgruppe Winek  
Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich  
Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou

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

3

### Genetik und Epigenetik des Alterns

Senior-Forschungsgruppe Englert (Koordinator)  
Junior-Forschungsgruppe Neri  
Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff  
Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino  
Assoziierte Forschungsgruppe Marz

4

### Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

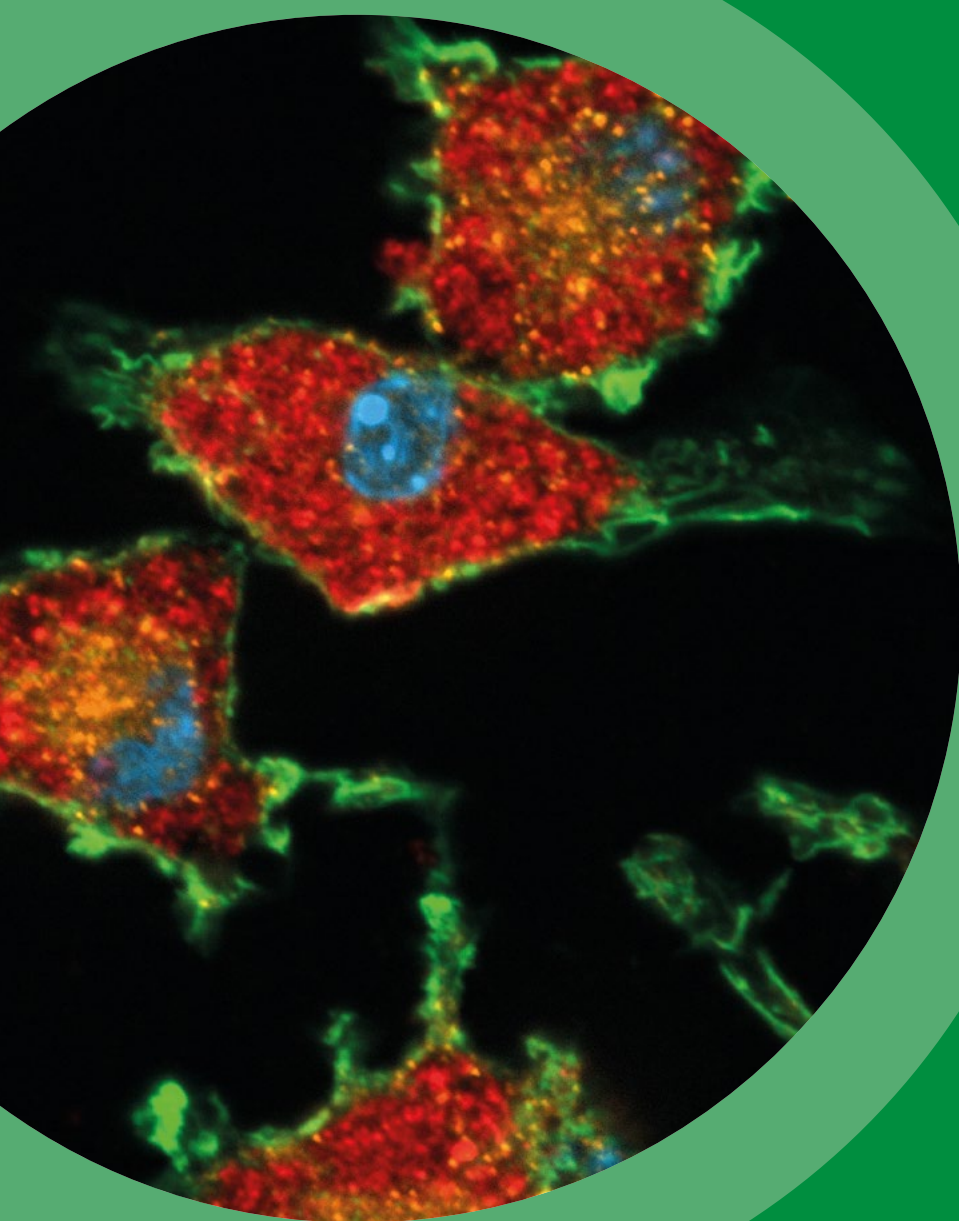
Senior-Forschungsgruppe Wang (Koordinator)  
Senior-Forschungsgruppe Kaether  
Junior-Forschungsgruppe Ermolaeva

5

### Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Senior-Forschungsgruppe Hoffmann (Koordinator)  
Junior-Forschungsgruppe Ori  
Assoziierte Forschungsgruppe Kestler

**Forschungsgruppen**, die im Zeitraum 2021/2022 in den Teilbereichen 1 bis 5 am FLI geforscht haben.



---

# Programmbereich I

## Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

---

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

1

- 32 *Senior-Forschungsgruppe Rudolph*
- 34 *Senior-Forschungsgruppe Waskow*
- 36 *Junior-Forschungsgruppe von Maltzahn*
- 38 *Assoziierte Forschungsgruppe Heidel*

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

2

- 40 *Senior-Forschungsgruppe Morrison*
- 42 *Senior-Forschungsgruppe Valenzano*
- 44 *Junior-Forschungsgruppe von Eyss*
- 46 *Junior-Forschungsgruppe Winek*
- 48 *Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich*
- 50 *Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou*



Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph  
Gruppenleiter

## Senior-Forschungsgruppe Rudolph: Stammzellalterung

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGEN:

**Welche Mechanismen tragen ursächlich zum Altern bei und in welcher Phase des Lebenszyklus ist ihr Einfluss am stärksten?**

### Forschungsschwerpunkt

In den letzten fünf Jahren haben wir unsere wichtigsten Erkenntnisse auf dem Gebiet der altersbedingten Veränderungen des Stoffwechsels und der Stammzellen gewonnen. Im Zuge dieser Forschung haben wir ernährungsbezogene Interventionen entdeckt, die, wenn sie im Alter angewendet werden, die Funktion von Stammzellen und Organen verbessern. Eine reduzierte Nahrungsaufnahme (Diätrestriktion) gilt bei allen Tierarten als die wirksamste Intervention, wenn man Alterungsprozesse hinauszögern möchte. Kürzlich haben Studien aus unserem Labor aber Hinweise darauf geliefert, dass eine reduzierte Nahrungsaufnahme die Funktion der Stammzellen weniger wirksam verbessert, wenn sie erst im Alter begonnen wird. In einem neuen Forschungsansatz wollen wir nun genetische, epigenetische oder ernährungsbezogene Interventionen identifizieren, unter denen die reduzierte Nahrungsaufnahme ihre volle gesundheitsfördernde Wirkung auch dann entfaltet, wenn sie erst in einem höheren Alter einsetzt.

Darüber hinaus untersuchen wir altersbedingte Veränderungen des Stoffwechsels in Stammzellen und Organen. Dabei haben wir einen altersabhängigen Rückgang des Fettstoffwechsels in der Leber festgestellt und eine ernährungsbezogene Intervention entdeckt, die das Potenzial hat, den Fettstoffwechsel in der Leber gealterter Mäuse zu reaktivieren. Translationale Forschung und ein Pilot-Diätversuch im Menschen sind in Planung. Dahinter steht die Idee, dass unsere

neu entdeckte, ernährungsbezogene Intervention bei der Behandlung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) eingesetzt werden könnte – eine der häufigsten Stoffwechselerkrankheiten im alternden Menschen.

Aus translationaler Sicht sind diese Ergebnisse von großer Bedeutung, denn ernährungsbezogene Interventionen gelten derzeit als eine der realistischsten therapeutischen Ansätze zur Behandlung von biologischen Alterungsprozessen. Unsere Daten liefern neue Hinweise dafür, dass sich der Stoffwechsel mit zunehmendem Alter verändert und dass es möglich ist, diesen im fortgeschrittenen Alter durch ernährungsbezogene Interventionen auf einen jugendlicheren Zustand umzuprogrammieren.

In einem weiteren Forschungsansatz beschäftigt sich unser Labor mit der Frage, ob Wachstum und Stoffwechsel in jungen Jahren im späteren Leben einen Einfluss auf den Alterungsprozess der Stammzellen und des Stoffwechsels haben. Unsere Arbeit liefert experimentelle Belege dafür, dass Wachstums-signale und Stoffwechselaktivität während der Entwicklung und im frühen Erwachsenenalter wichtige Alterungsphänotypen der hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) beeinflussen, beispielsweise die Ausbreitung von HSZ, die eine Präferenz zeigen, in myeloide Zellen zu differenzieren.



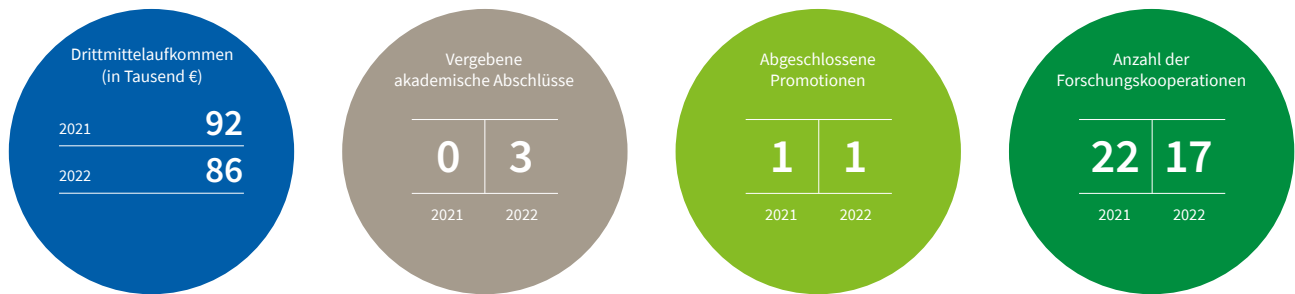
Unser Ziel ist es, die biologischen Mechanismen zu verstehen, die dazu führen, dass Stress (wie Stoffwechselaktivität und Wachstumsfaktor- oder Entzündungssignale) im frühen Leben ein Gedächtnis in den Stammzellen und Geweben erzeugen. Wir untersuchen, wie dieses Gedächtnis wiederum die Alterung beeinflusst und wie genetische oder ernährungsbezogene Interventionen diese Auswirkungen umkehren können, um dadurch den Alterungsprozess abzuschwächen.

Unsere aktuellen Studien zu

1. Cohesin-vermittelten Entzündungssignalen,
2. insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors, IGF) sowie
3. über Membrankanäle (tunneling-nanotube, TNT) vermittelte Stressreaktionen

bieten innovative Ansatzpunkte, um diese Fragen zu beantworten.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Suo M, Rommelfanger MK, Chen Y, Amro EM, Han B, Chen Z, Szafranski K, Chakkarappan SR, Boehm BO, MacLean AL, Rudolph KL. Age-dependent effects of Igf2bp2 on gene regulation, function, and aging of hematopoietic stem cells in mice. *Blood* 2022, 139(17), 2653-65.

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. Tnfrsf25/exoc3-driven lipid metabolism is essential for stem cell differentiation and organ homeostasis. *EMBO Rep* 2021, 22(1), e49328 (\*\* co-corresponding authors).

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Claudia Waskow  
Gruppenleiterin

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

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGEN:

**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 kontinuierliche Erneuerung von Geweben, da die Funktion vieler Organe davon abhängt, dass Stammzellen lebenslang neue Zellen herstellen. Dies betrifft vor allem Organe und Gewebe, die einen hohen Zellumsatz haben, wie beispielsweise Darm, Haut oder Blut. Nur wenn verstanden wird, wie die Entscheidungsprozesse zwischen verschiedenen Aufgaben in Stammzellen – Ruhestadium, Zellteilung oder Blutbildung – auf zellulärer und molekularer Ebene ablaufen, können in Zukunft Wege gefunden werden, gesundes Gewebe herzustellen, um geschädigtes zu ersetzen.

Im Alter nimmt die Leistungsfähigkeit des Immunsystems ab, ein Zustand, der als Immunseneszenz bezeichnet wird. 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 sogenannte 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 Knochenmarktransplantation 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 in der Klinik 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 Immunzellen und Stamm- und Vorläuferzellen beeinflussen. Die Forschungsgruppe entwickelt immer wieder neue Tools, um sich dieser Frage *in vivo* widmen zu können.

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

Brings C, Fröbel J, Cadeddu RP, Germing U, Haas R, Gattermann N. Impaired formation of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Adv* 2022, 6(1), 129-37.

Schwarz M, Rizzo S, Paz WE, Kresinsky A, Thévenin D, Müller JP. Disrupting PTPRJ transmembrane-mediated oligomerization counteracts oncogenic receptor tyrosine kinase FLT3 ITD. *Front Oncol* 2022, 12, 1017947.

Fröbel J, Landspersky T, Percin G, Schreck C, Rahmig S, Ori A, Nowak D, Essers M, Waskow C, Oostendorp RAJ. The hematopoietic bone marrow niche ecosystem. *Front Cell Dev Biol* 2021, 9, 705410.

Coppin\* E, Sundarasetty\* BS, Rahmig S, Blume J, Verheyden NA, Bahlmann F, Ravens S, Schubert U, Schmid J, Ludwig S, Geissler K, Guntinas-Lichius O, von Kaisenberg C, Groten T, Platz A, Naumann R, Ludwig B, Prinz I, Waskow\*\* C, Krueger\*\* A. Enhanced differentiation of functional human T cells in NSGW41 mice with tissue-specific expression of human interleukin-7. *Leukemia* 2021, 35(12), 3561-7 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Cossarizza A (...) Fröbel J (...) Percin GI (...) Waskow C. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (third edition). *Eur J Immunol* 2021, 51(12), 2708-3145.

Ai J, Wörmann SM, Görgülü K, Vallespinos M, Zagorac S, Alcalá S, Wu N, Kabacaoglu D, Berninger A, Navarro D, Kaya-Aksoy E, Ruess DA, Ciecieski KJ, Kowalska M, Demir EI, Ceyhan GO, Heid I, Braren R, Riemann M, Schreiner S, Hofmann S, Kutschke M, Jastroch M, Slotta-Huspenina J, Muckenhuber A, Schlitter AM, Schmid RM, Steiger K, Diakopoulos KN, Lesina M, Sainz B, Algül H. BCL3 couples cancer stem cell enrichment with pancreatic cancer molecular subtypes. *Gastroenterology* 2021, 161(1), 318-32.

## Drittmittel (Auswahl)





Dr. Julia von Maltzahn  
Gruppenleiterin

# Junior-Forschungsgruppe von Maltzahn: Stammzellen im Skelettmuskel

(bis 04/2022)

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, die mit zunehmendem Alter auftreten, 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 in Muskelstammzellen 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, deren Auftreten mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher werden.

## Methodik

Um die Funktion der Muskelstammzellen besser zu verstehen, werden zum einen Muskelstammzellen aus adulten, alten und geriatrischen Mäusen isoliert und auf Veränderungen des Transkriptoms oder Proteoms untersucht. Zur funktionellen Analyse der Muskelstammzellfunktion werden unter anderem folgende Methoden angewendet:

- **Isolierung und Kultivierung der Muskelstammzellen**

In isolierten und kultivierten Muskelfasern bildet sich aus einer Muskelstammzelle innerhalb von 72 Stunden ein Cluster, der 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.

- **Schädigung der Skelettmuskeln**

Die Skelettmuskeln adulter, alter oder geriatrischer Mäuse werden durch Injektion des Schlangengifts Cardiotoxin geschädigt. Hier kann der gesamte Regenerationsprozess analysiert werden.

## Forschungsergebnisse

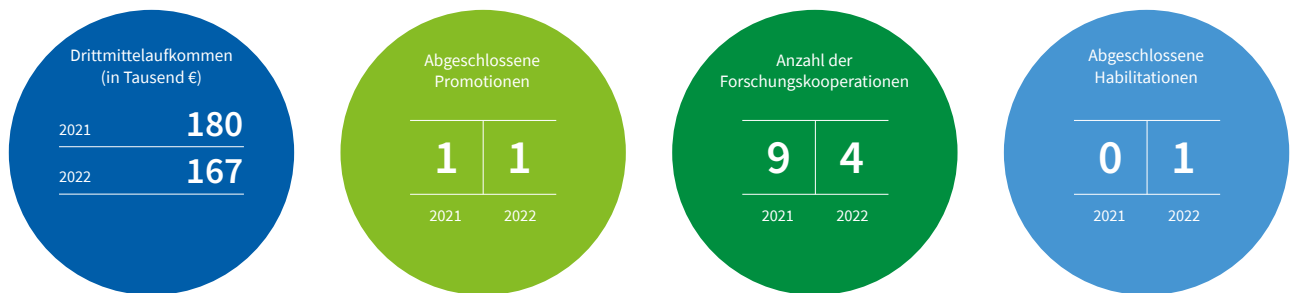
Mit unserer Forschung konnten wir unter anderem nachweisen, dass sich die extrazelluläre Matrix im Skelettmuskel mit dem Alter stark verändert. Diese Veränderung führt zu einer aberranten Aktivierung des ERK-Signalwegs in Muskelstammzellen und trägt zu einer Verschlechterung der Regeneration

des Skelettmuskels bei. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass allein die Hairpin-Region des extrazellulären Liganden Wnt7a ausreichend für die volle Funktion dieses Botenstoffs im Skelettmuskel ist und beispielsweise der krebsbedingten Cachexie entgegenwirken kann. Ferner konnten wir zeigen, dass eine Stimulation des nicht-kanonischen NF-κB-Signalwegs die

Differenzierung von Skelettmuskelzellen beeinträchtigt, ein Phänomen, welches auch mit steigendem Alter auftritt.

Langfristiges Ziel unserer Forschung ist die Verbesserung der Regenerationsfähigkeit des Skelettmuskels nach akuter Verletzung im Alter oder bei Erkrankungen, die im Zuge des Alterns auftreten.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Schmidt M, Poser C, Janster C, von Maltzahn J. The hairpin region of WNT7A is sufficient for binding to the Frizzled7 receptor and to elicit signaling in myogenic cells. *Comput Struct Biotechnol J* 2022, 20, 6348-59.

Hüttner SS, Hayn C, Ahrens HE, Schmidt M, Henze H, von Maltzahn J. Single myofiber culture assay for the assessment of adult muscle stem cell functionality ex vivo. *J Vis Exp* 2021, (168), e62257.

Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Koser F, Durand S, Adão R, Vasques-Nóvoa F, Freundt JK, Voglhuber J, Pricolo MR, Kasa M, Türk C, Arahamian F, Herrero-Galán E, Hofer SJ, Pendl T, Rech L, Kargl J, Anto-Michel N, Ljubojevic-Holzer S, Schipke J, Brandenberger C, Auer M, Schreiber R, Koyani CN, Heinemann A, Zirlík A, Schmidt A, von Lewinski D, Scherr D, Rainer PP, von Maltzahn J, Mühlfeld C, Krüger M, Frank S, Madeo F, Eisenberg T, Prokesch A, Leite-Moreira AF, Lourenço AP, Alegre-Cebollada J, Kiechl S, Linke WA, Kroemer G, Sedej S. Nicotinamide for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Transl Med* 2021, 13(580), eabd7064.

Schmidt M, Weidemann A, Poser C, Bigot A, von Maltzahn J. Stimulation of non-canonical NF-κB through lymphotoxin-β-receptor impairs myogenic differentiation and regeneration of skeletal muscle. *Front Cell Dev Biol* 2021, 9, 721543.

Franzka P, Henze\* H, Jung\* MJ, Schüler SC, Mittag S, Biskup K, Liebmann L, Kentache T, Morales J, Martínez B, Katona I, Herrmann T, Huebner AK, Hennings JC, Groth S, Gresing LJ, Horstkorte R, Marquardt T, Weis J, Kaether C, Mutchinick OM, Ori A, Huber O, Blanchard V, von Maltzahn J, Hübner CA. GMPA defects cause a neuromuscular disorder with α-dystroglycan hyperglycosylation. *J Clin Invest* 2021, 131(9), e139076 (\* equal contribution).

Schüler SC, Kirkpatrick\* JM, Schmidt\* M, Santinha D, Koch P, Di Sanzo S, Cirri E, Hemberg M, Ori\*\* A, von Maltzahn\*\* J. Extensive remodeling of the extracellular matrix during aging contributes to age-dependent impairments of muscle stem cell functionality. *Cell Rep* 2021, 35(10), 109223 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Florian Heidel  
Kooperation mit der  
Universitätsmedizin Greifswald

## Assoziierte Forschungsgruppe Heidel: Stammzellalterung / Myeloische Neoplasien

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGEN:

**Welche Signalwege und Moleküle sind an der Selbsterneuerung und Differenzierung während des Alterungsprozesses hämatopoetischer Stammzellen beteiligt und welche dieser Veränderungen führen zur malignen Transformation?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe Heidel sucht nach Molekülen, die für Zellkompetition, Zellschicksal und für die Selbsterneuerung von Blutstammzellen während des Alterungsprozesses und der Entwicklung altersassoziierter Neoplasien verantwortlich sind. Dafür werden globale Transkriptom- und Proteom-Analysen in Kombination mit *in vitro*- und *in vivo*-CRISPR/Cas9-Genome-Editing-Ansätzen genutzt. Die Forschenden entwickeln gentechnisch veränderte Mausmodelle, um die funktionelle Bedeutung von Signalmolekülen sowie von epigenetischen und metabolischen Zielstrukturen zu validieren, die entscheidend für klonale Veränderungen der Blutbildung im Alter sind und bei der Entwicklung von myeloischen Neoplasien und deren Transformation in akute Leukämien eine wichtige Rolle spielen.

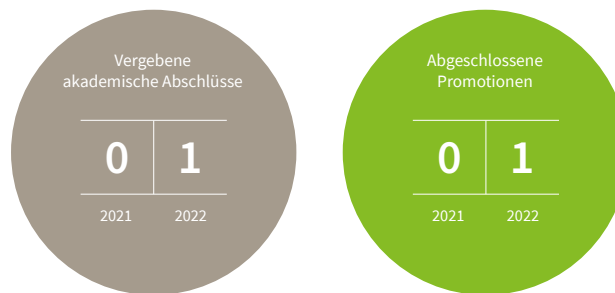
Ziel der Forschungsgruppe ist es, die Erkenntnisse der Grundlagenforschung näher an die klinische Praxis heranzubringen. Daher werden in präklinischen Studien künstlich reprogrammierte Stammzellen verwendet, sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC-Technologie), sowie Zellmodelle, die auf Proben von Patienten zurückgehen (Patient-derived Xenograft Modelle, PDX).

### Aktuelle Projekte

Zu den aktuellen Arbeitsprojekten gehören:

- Charakterisierung von Signalwegen in alternden hämatopoetischen Stammzellen und in der malignen Transformation *in vitro* und *in vivo*.
- Entwicklung und Charakterisierung von gentechnisch veränderten Mausmodellen und Entwicklung von PDX Modellen für klonale Blutveränderungen und myeloische Malignome.
- Identifizierung von genetischen Angriffspunkten bei myeloischen Prä-Neoplasien und Neoplasien.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Ernst P, Schnöder TM, Huber N, Perner F, Jayavelu AK, Eifert T, Hsu CJ, Tubío-Santamaría N, Crodel CC, Ungelenk M, Hübner CA, Clement JH, Hochhaus A, Heidel FH.  
Histone demethylase KDM4C is a functional dependency in JAK2-mutated neoplasms.  
*Leukemia* 2022, 36(7), 1843-9.

Perner F, Schnoeder TM, Xiong Y, Jayavelu AK, Mashamba N, Santamaria NT, Huber N, Todorova K, Hatton C, Perner B, Eifert T, Murphy C, Hartmann M, Hoell JI, Schröder N, Brandt S, Hochhaus A, Mertens PR, Mann M, Armstrong SA, Mandinova A, Heidel FH.  
YBX1 mediates translation of oncogenic transcripts to control cell competition in AML.  
*Leukemia* 2022, 36(2), 426-37.

Schnoeder TM, Schwarzer A, Jayavelu AK, Hsu CJ, Kirkpatrick J, Döhner K, Perner F, Eifert T, Huber N, Arreba-Tutusaus P, Dolnik A, Assi SA, Nafria M, Jiang L, Dai YT, Chen Z, Chen SJ, Kellaway SG, Ptasinska A, Ng ES, Stanley EG, Elefanty AG, Buschbeck M, Bierhoff H, Brodt S, Matziolis G, Fischer KD, Hochhaus A, Chen CW, Heidenreich O, Mann M, Lane SW, Bullinger L, Ori A, von Eyss B, Bonifer C, Heidel F.  
PLCG1 is required for AML1-ETO leukemia stem cell self-renewal.  
*Blood* 2022, 139(7), 1080-97.

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Helen Morrison  
Gruppenleiterin

## Senior-Forschungsgruppe Morrison: Nervenregeneration

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wodurch werden die Signalwege, die den Erhalt und die Regeneration des Nervensystems regulieren, während des Alterns beeinträchtigt?**

### Forschungsschwerpunkt

Das Hauptinteresse der Gruppe „Nervenregeneration“ gilt altersbedingten Veränderungen, die zu Funktionseinschränkungen des menschlichen Nervensystems führen. Das Nervensystem ist ein komplexes Organsystem, das aus mehreren verschiedenen Zelltypen besteht. Zusammen bilden sie hochentwickelte zentrale und periphere neuronale Netzwerke. Diese Netzwerke, die ein Leben lang sorgfältiger Pflege bedürfen, um ihre ordnungsgemäße Funktion aufrechtzuerhalten, werden in Alter zunehmend durch Nervenpathologien beeinträchtigt. Bei diesen Erkrankungen gibt es erheblichen medizinischen Handlungsbedarf. Daher ist translationale Forschung vonnöten, die das Ziel verfolgt, Menschen ein Altern in besserer Gesundheit zu ermöglichen.

Die Forschungsgruppe geht dieses Problem an, indem sie das regenerative Potenzial der Nerven erforscht und diejenigen zellulären und molekularen Strategien detailliert beschreibt, die dafür sorgen, dass die Nerven intakt bleiben. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Frage, ob und wie verschiedene, die Nervenzellen stützenden Gliazellen zu den Alterungs- und Krankheitsprozessen beitragen. In einem ganzheitlichen Ansatz erforscht die Gruppe auch die Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Zelltypen und dem sie umgebenden Mikromilieu. In ihrem multidisziplinären Forschungsansatz kombiniert sie In-vitro-Modellsysteme, Zell- und Mausmodelle und menschliche Gewebeproben.

### Wesentliche Forschungsergebnisse

Die Arbeit der Forschungsgruppe Morrison hat bereits Erkenntnisse zur Nervenregeneration, zur Krebsentstehung, zu Neuropathien und zum Schmerzempfinden erbracht. Zugleich hat sie mit dieser Forschung eine Brücke von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung geschlagen.

Zu den wichtigsten wissenschaftlichen Ergebnissen zählen: (1) die Etablierung eines multifaktoriellen Modells der Tumorentstehung, das sowohl axonale Faktoren und mechanische Nervenreizung als auch einen anhaltenden Entzündungszustand beinhaltet; (2) die Entwicklung einer Proteinersatztherapie zur Behandlung von Nervenscheidentumoren; (3) die Identifizierung des gestörten Lipidstoffwechsels als Krankheitsmechanismus bei demyelinisierenden Neuropathien, wodurch das therapeutische Potenzial einer gezielten Beeinflussung des Myelin-Lipidstoffwechsels deutlich wird; (4) die Bestimmung einer altersabhängigen, chronisch veränderten und überschießenden Immunantwort, die sich auf die Erhaltung und Regeneration peripherer Nerven auswirkt, und die den Weg für die Entwicklung wirksamer entzündungshemmender Therapien zur Verbesserung der Nervenerhaltung und -regeneration bei älteren Menschen ebnet; und (5) die Aufschlüsselung solcher zellulären und molekularen Signalwege des zentralen Nervs, die an Schutz- und Reparaturprozessen, an der gesunden Alterung des Gehirns und an Reparaturprozessen im Gehirn nach Verletzungen beteiligt sind.



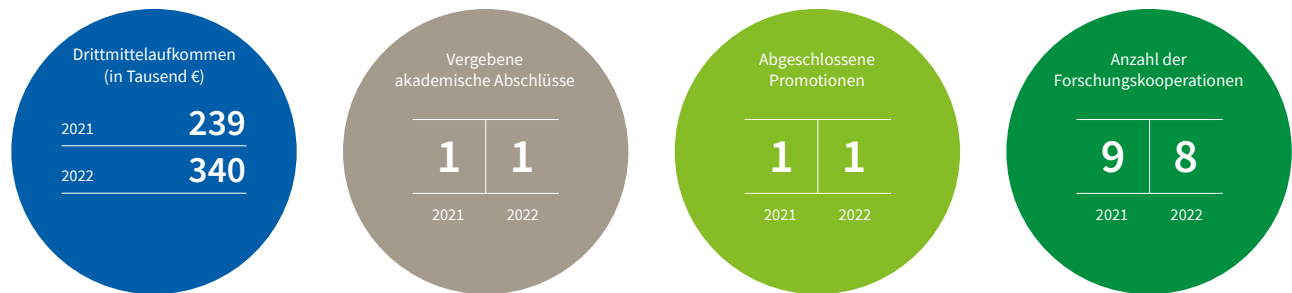
## Aktuelle Projekte

Es ist allgemein bekannt und akzeptiert, dass der Alterungsprozess die Regenerationsfähigkeit der peripheren Nerven nach einer Verletzung erheblich beeinträchtigt. Die zellulären und molekularen Signalwege, die die langfristige Erhaltung der Nerven beeinflussen und eine effiziente Reparatur verhindern, sind jedoch noch unbekannt.

Die Gruppe forscht im Labor zu einer Reihe von Projekten, die das periphere Nervensystem (PNS) betreffen. Dazu gehören:

- die Untersuchung der Plastizität des Differenzierungsstatus bei Schwann-Zellen,
- die Erforschung der Wechselwirkungen zwischen Schwann-Zellen und Axon,
- die Untersuchung von Nervenfunktionsstörungen im Alter, die durch Makrophagen herbeigeführt werden,
- die Erforschung der Rolle des Mikromilieus bei Zellreparatur und Krebsentwicklung,
- die Untersuchung des Zusammenspiels zwischen Lipidstoffwechsel und Pathologien der peripheren Nerven,
- die Verwendung neuartiger Mausmodelle für die Untersuchung der Tumorentwicklung bei Neurofibromatose Typ 2 (NF2),
- die Verwendung neuartiger Mausmodelle für die Untersuchung der gestörten Energiehomöostase und der Schmerzentwicklung bei Schwannomatose.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Bischoff JP, Schulz A, Morrison H.  
The role of exosomes in inter-cellular and inter-organ communication of the peripheral nervous system.  
*FEBS Lett* 2022, 596(5), 655-64.

Cai WT, Kim WY, Kwak MJ, Rim H, Lee SE, Riecken LB, Morrison H, Kim JH.  
Disruption of amphetamine sensitization by alteration of dendritic thin spines in the nucleus accumbens core.  
*J Neurochem* 2022, 161(3), 266-80.

Drude NI (...) Jung MJ, Riecken LB (...) Toelch U.  
Planning preclinical confirmatory multicenter trials to strengthen translation from basic to clinical research – a multi-stakeholder workshop report.  
*Transl Med Commun* 2022, 7(24), <https://doi.org/10.1186/s41231-022-00130-8>.

Schacke S, Kirkpatrick J, Stocksdale A, Bauer R, Hagel C, Riecken LB, Morrison H.  
Ezrin deficiency triggers glial fibrillary acidic protein upregulation and a distinct reactive astrocyte phenotype.  
*Glia* 2022, 70(12), 2309-29.

Chang LS (...) Riecken LB (...) Morrison H (...) Synodos for NF2 Consortium.  
Brigatinib causes tumor shrinkage in both NF2-deficient meningioma and schwannoma through inhibition of multiple tyrosine kinases but not ALK.  
*PLoS One* 2021, 16(7), e0252048.

Cui\*\* Y, Ma L, Schacke S, Yin JC, Hsueh YP, Jin H, Morrison\*\* H.  
Merlin cooperates with neurofibromin and Spred1 to suppress the Ras-Erk pathway.  
*Hum Mol Genet* 2021, 29(23), 3793-806 (\*\* co-corresponding authors).

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Dario R. Valenzano  
Gruppenleiter

## Senior-Forschungsgruppe Valenzano: Evolutionbiologie/Mikrobiom- Wirt-Interaktionen beim Altern

(seit 07/2021)

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welchen Einfluss haben Evolution und Ökologie auf artspezifische Alterungsphänotypen in der Natur?**

### Forschungsschwerpunkt

Wir erforschen, wie das Altern durch Evolution und Ökologie beeinflusst wird, unter besonderer Berücksichtigung des türkisen Prachtgrundkärpflings, auch Killifisch genannt (*Nothobranchius furzeri*). Untersucht werden die Auswirkungen der Populationsgröße auf die Evolution der Arten, alterungsbedingte Phänotypen sowie Wechselwirkungen zwischen der Alterung des Wirts und kommensalen Mikroben. Unsere Forschung verknüpft Evolutionstheorie, Molekulargenetik und Mikrobiomstudien.

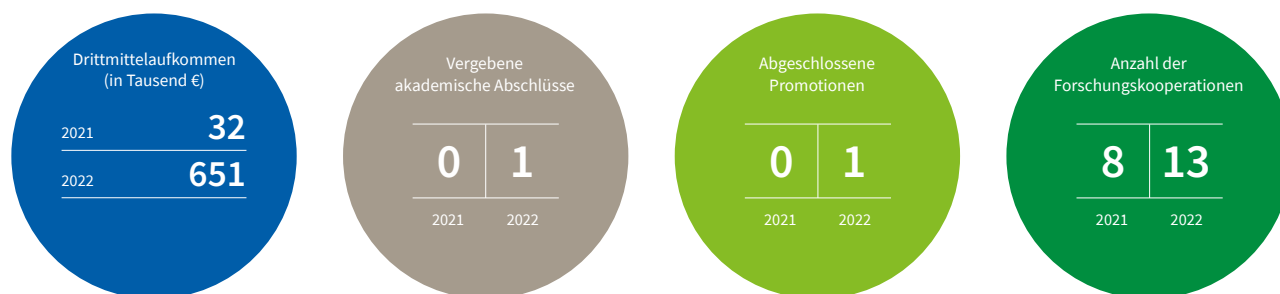
### Aktuelle Projekte

- **Entwicklungsgeschichte von Merkmalen bei endlicher Populationsgröße:** Mit AEGIS haben wir ein In-silico-Werkzeug entwickelt, um die Auswirkungen verschiedener ökologischer und demographischer Szenarien auf die Evolution der Lebensspanne zu testen.
- **Populationsgenetik bei wildlebenden Killifischen:** Wir untersuchen die Genetik in natürlichen Lebensräumen in Simbabwe und haben eine offizielle Zusammenarbeit mit dem dortigen Gonarezhou-Nationalpark aufgenommen, wo der türkise und der gepunktete Killifisch ihr natürliches Habitat haben.
- **Alterung des Immunsystems beim türkisen Killifisch:** Wir untersuchen die molekularen und zellulären Grundlagen der Alterung des Immunsystems.
- **Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Mikrobiom während der Alterung des Wirts:** Wir untersuchen, wie kommensale Mikroben durch die Alterung des Immunsystems beeinträchtigt werden.
- **Hirn-Darm-Achse im Alterungsprozess:** Wir erforschen die Wechselwirkungen zwischen der Alterung des Gehirns und dem Darmmikrobiom, indem wir das Darmmikrobiom manipulieren und die Auswirkungen auf die Hirnalterung untersuchen.
- **Vergleichende Gehirndegeneration bei verschiedenen Arten des Killifischs:** Wir untersuchen die genetische und die molekulare Grundlage für die unterschiedlichen Gehirnalterungsraten bei verschiedenen Killifisch-Arten.
- **Einfluss des elterlichen Alters auf die Fitness der Nachkommen (Lansing-Effekt):** Mithilfe von Simulationen und Laborexperimenten untersuchen wir, wie sich bei Killifischen und Knosphefen das Alter auf die Fitness der Nachkommen auswirkt.
- **Bayes'sche kausale Inferenz in der Altersforschung:** Wir entwickeln einen statistischen Rahmen, um bei quantitativen Altersstudien Korrelation von Kausalität zu unterscheiden.

### Methoden

Wir wenden verschiedene Methoden an, darunter Simulationen, analytische Modelle, Genetik, Genomik und Genom-Editierung, wobei der Schwerpunkt auf Manipulationen des Wirt-Mikrobioms liegt.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Izgi H, Han D, Isildak U, Huang S, Kocabiyik E, Khaitovich\*\* P, Somel\*\* M, Dönertaş\*\* HM.  
Inter-tissue convergence of gene expression during ageing suggests age-related loss of tissue and cellular identity.  
*eLife* 2022, 11, e68048 (\*\* co-corresponding authors).

Promislow D, Anderson RM, Scheffer M, Crespi B, DeGregori J, Harris K, Natterson Horowitz B, Levine ME, Riolo MA, Schneider DS, Spencer SL, Valenzano DR, Hochberg ME.  
Resilience integrates concepts in aging research.  
*iScience* 2022, 25(5), 104199.

Bradshaw WJ, Poeschla M, Placzek A, Kean S, Valenzano DR.  
Extensive age-dependent loss of antibody diversity in naturally short-lived turquoise killifish.  
*eLife* 2022, 11, e65117 (published during change of institution).

Khallaf MA, Cui R, Weissflog J, Svatoš A, Dweck HKM, Valenzano DR, Hansson BS, Knaden M.  
Large-scale characterization of sex pheromone communication systems in *Drosophila*.  
*Nat Commun* 2021, 12(1), 4165.

Cui R, Tyers AM, Malubhoy ZJ, Wisotsky S, Valdesalici S, Henriette E, Kosakovsky Pond SL, Valenzano DR.  
Ancestral transoceanic colonization and recent population reduction in a non-annual killifish from the Seychelles archipelago.  
*Mol Ecol* 2021, 30(14), 3610-23.

## Drittmittel (Auswahl)

**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Carl Zeiss**  
Stiftung

**EMBO**

**NWO**



Dr. Björn von Eyss  
Gruppenleiter

## Junior-Forschungsgruppe von Eyss: Transkriptionelle Kontrolle der Gewebshomöostase

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche Rolle spielen die Transkriptionsregulatoren YAP und TAZ beim Gewebeerhalt, bei der Regeneration und bei 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 essenziell sind. Solche Zielgene und die damit assoziierten Signalwege könnten medizinisch von hohem Nutzen sein, indem sie beispielsweise die Regeneration im Alter verbessern.

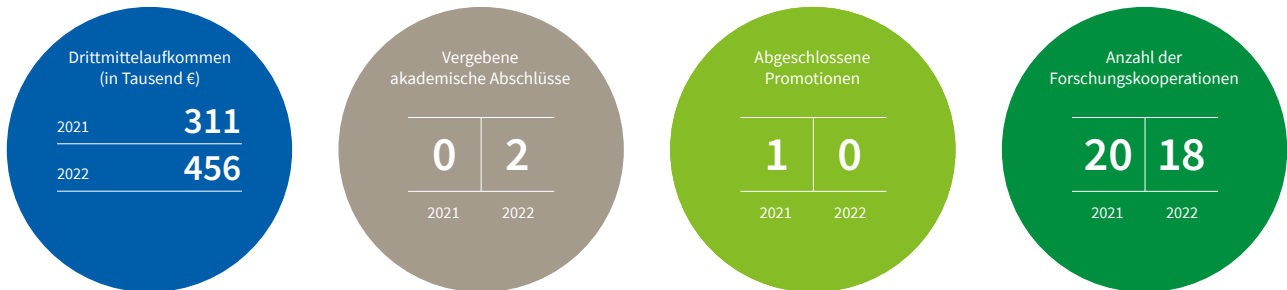
Des Weiteren untersuchen die Forschenden, welche Rolle die beiden Transkriptionsregulatoren genau in der Gewebshomöostase, bei der Regeneration, in der Stammzellbiologie sowie bei der Entstehung von Krebs spielen. Diese Fragen werden *in vivo* mithilfe neuartiger Mausmodelle aufgeklärt.

### 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, CUT & TAG, ATAC-Seq, RNA-Seq, 4SU-Seq, SLAM-Seq,
- gepoolte genomweite CRISPR-Screens und fokussierte Screens: CRISPR, shRNA, SAM und siRNA,
- induzierbare Mausmodelle.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Kim\* KM, Mura-Meszaros\* A, Tollot\* M, Krishnan MS, Gründl M, Neubert L, Groth M, Rodriguez-Fraticelli A, Svendsen AF, Campaner S, Andreas N, Kamradt T, Hoffmann S, Camargo FD, Heidel FH, Bystrykh LV, de Haan G, von Eyss B.  
Taz protects hematopoietic stem cells from an aging-dependent decrease in PU.1 activity.  
*Nat Commun* 2022, 13(1), 5187 (\* equal contribution).

Heuberger J, Grinat J, Kosel F, Liu L, Kunz S, Vidal RO, Keil M, Haybaeck J, Robine S, Louvard D, Regenbrecht C, Sporbert A, Sauer S, von Eyss B, Sigal M, Birchmeier W.  
High Yap and Mll1 promote a persistent regenerative cell state induced by Notch signaling and loss of p53.  
*Proc Natl Acad Sci U S A* 2021, 118(22), e2019699118.

Schnoeder TM, Schwarzer A, Jayavelu AK, Hsu CJ, Kirkpatrick J, Döhner K, Perner F, Eifert T, Huber N, Arriba-Tutusaus P, Dolnik A, Assi SA, Nafria M, Jiang L, Dai YT, Chen Z, Chen SJ, Kellaway SG, Ptasinska A, Ng ES, Stanley EG, Elefanty AG, Buschbeck M, Bierhoff H, Brodt S, Matziolis G, Fischer KD, Hochhaus A, Chen CW, Heidenreich O, Mann M, Lane SW, Bullinger L, Ori A, von Eyss B, Bonifer C, Heidel F.  
PLCG1 is required for AML1-ETO leukemia stem cell self-renewal.  
*Blood* 2022, 139(7), 1080-97.

Svendsen AF, Yang D, Kim KM, Lazare SS, Skinder N, Zwart E, Mura-Meszaros A, Ausema A, von Eyss B, de Haan G, Bystrykh LV.  
A comprehensive transcriptome signature of murine hematopoietic stem cell aging.  
*Blood* 2021, 138(6), 439-51.

## Drittmittel (Auswahl)





Dr. Katarzyna Winek  
Gruppenleiterin

## Junior-Forschungsgruppe Winek: Mikrobiom beim Schlaganfall und Altern (seit 07/2022)

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGEN:

**Welchen Einfluss hat das Darmmikrobiom auf die Prognose nach einem ischämischen Schlaganfall?**

**Welches sind die Regulatoren der Immunantwort nach einem Schlaganfall?**

### Forschungsschwerpunkt

Der ischämische Schlaganfall ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Tod und Behinderung und stellt klinisch eine große Herausforderung dar. Obwohl der Einfluss des Immunsystems auf die Prognose nach einem Schlaganfall bereits nachgewiesen wurde, sind die zugrunde liegenden Mechanismen, durch die bestimmte Zellpopulationen reguliert werden, noch nicht vollständig verstanden. Ein Schlaganfall löst eine koordinierte Immunreaktion aus, bei der 1) Immunzellen in das Gehirn eindringen und 2) die Immunreaktion im restlichen Körper unterdrückt wird. Periphere (und lokale) Immunzellen im zentralen Nervensystem tragen zur Gewebeschädigung bei, unterstützen aber – abhängig von Zelltyp und Zeitpunkt nach dem Schlaganfall – auch Reparaturprozesse. Zugleich führt eine systemische Immunsuppression zu infektiösen Komplikationen. Eine detaillierte Untersuchung der Feinabstimmung der Immunantworten sowohl im Gehirn als auch in der Peripherie sowie eine integrative Betrachtung der Prozesse an allen Orten ist daher von großer Bedeutung für die Identifizierung neuer therapeutischer Ziele.

Die Forschungsgruppe konzentriert sich insbesondere auf das Darmmikrobiom, aber auch auf kleine nicht-kodierende RNAs als Regulatoren des Immunsystems beim ischämischen Schlaganfall. Das Darmmikrobiom, die Gemeinschaft kommensaler Mikroorganismen, spielt eine entscheidende Rolle

bei der Erhaltung der Gesundheit und der Vorbeugung von Krankheiten und ist nachweislich ein Regulator von Immunreaktionen. Kleine nicht-kodierende RNAs, einschließlich MikroRNAs (miRNAs), sind das perfekte Medium für die schnelle und effektive Kommunikation zwischen Gehirn und Körper.

### Aktuelle Projekte

Die wichtigsten Fragen, die wir mit unserer Forschung adressieren, sind die folgenden:

- Wie genau trägt das Darmmikrobiom zur Regulierung der Immunantwort nach einem ischämischen Schlaganfall bei?
- Welches sind die wichtigsten Kommunikationswege zwischen Darmmikrobiom und Gehirn nach einem Schlaganfall?
- Welche kleinen RNA-Moleküle regulieren spezifische Immunzellpopulationen, die für die Prognose nach einem Schlaganfall wichtig sind?

### Methoden

In-vitro-Zellkulturmodelle, In-vivo-Mausmodelle, RNA-Sequenzierung, FACS (fluorescence activated cell sorting, Durchflusszytometrie), MACS (magnetic-activated cell sorting, magnetische Einzelzellseparation), molekularbiologische Standardtechniken und bioinformatische Ansätze.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen\*

Winek K, Tzur Y, Soreq H.  
Biological underpinnings of sex differences in neurological disorders.  
*Int Rev Neurobiol* 2022, 164, 27-67.

Chovsepian A, Berchtold D, Winek K, Mamrak U, Ramírez Álvarez I, Dening Y, Golubczyk D, Weitbrecht L, Dames C, Aillery M, Fernandez-Sanz C, Gajewski Z, Dieterich M, Janowski M, Falkai P, Walczak P, Plesnila N, Meisel A, Pan-Montojo F.  
A primeval mechanism of tolerance to desiccation based on glycolic acid saves neurons in mammals from ischemia by reducing intracellular calcium-mediated excitotoxicity.  
*Adv Sci (Weinh)* 2022, 9(4), e2103265.

Winek K, Soreq H, Meisel A.  
Regulators of cholinergic signaling in disorders of the central nervous system.  
*J Neurochem* 2021, 158(6), 1425-38.

Messerschmidt C, Foddiss M, Blumenau S, Müller S, Bentele K, Holtgrewe M, Kun-Rodrigues C, Alonso I, do Carmo Macario M, Morgadinho AS, Velon AG, Santo G, Santana I, Mönkäre S, Kuuluvainen L, Schleutker J, Pöyhönen M, Myllykangas L, Senatore A, Berchtold D, Winek K, Meisel A, Pavlovic A, Kostic V, Dobricic V, Lohmann E, Hanagasi H, Guven G, Bilgic B, Bras J, Guerreiro R, Beule D, Dirnagl U, Sassi C.  
PHACTR1 genetic variability is not critical in small vessel ischemic disease patients and PcomA recruitment in C57BL/6J mice.  
*Sci Rep* 2021, 11(1), 6072.

Weitbrecht L, Berchtold D, Zhang T, Jagdmann S, Dames C, Winek K, Meisel C, Meisel A.  
CD4+ T cells promote delayed B cell responses in the ischemic brain after experimental stroke.  
*Brain Behav Immun* 2021, 91, 601-14.

Winek K, Cuervo Zanatta D, Zille M.  
Brain-body communication in stroke: Mens sana in corpore sano.  
*Neuroforum* 2021, 28(1), 31-9.

\* vor Wechsel ans FLI entstanden



Prof. Dr. Peter Herrlich  
Wissenschaftlicher Direktor Emeritus  
Gruppenleiter Emeritus

## Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich: Krebszellbiologie

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGEN:

**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

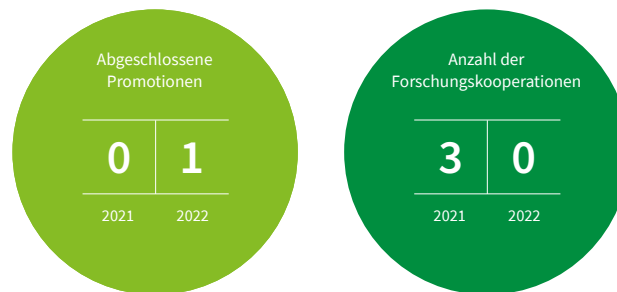
TRIP6 (thyroid hormone receptor interaction protein 6) ist ein Protein, das, anders als Enzyme, keine katalytische Funktion hat. Es besitzt jedoch multiple Protein-Interaktionsstellen und kann deshalb als Assembly-Faktor wirken. Zum Beispiel kann es aktivierende Komponenten des Transkriptions-Initiationskomplexes zusammenbringen – eine Funktion, die zur ursprünglichen Entdeckung von TRIP6 führte. In einem anderen Zusammenhang kann es transkriptionshemmende Komponenten an den Komplex angliedern.

Mäuse, bei denen das Trip6-Gen ausgeschaltet wird, entwickeln einen Wasserkopf. Auf der Suche nach dem Mechanismus, der zur Entstehung des Wasserkopfes (Hydrocephalus) führt, haben die Forschenden 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.



## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Gerardo-Ramírez M, Keggenhoff FL, Giam V, Becker D, Groth M, Hartmann N, Straub BK, Morrison H, Galle PR, Marquardt JU, Herrlich P, Hartmann M.  
CD44 contributes to the regulation of MDR1 protein and doxorubicin chemoresistance in osteosarcoma.  
*Int J Mol Sci* 2022, 23(15), 8616.

Norizadeh Abbariki T, Gonda Z, Kemler D, Urbanek P, Wagner T, Litfin M, Wang ZQ, Herrlich P, Kassel O.  
The LIM domain protein nTRIP6 modulates the dynamics of myogenic differentiation.  
*Sci Rep* 2021, 11(1), 12904.

Shukla S, Haenold\* R, Urbánek\* P, Frappart L, Monajembashi S, Grigaravicius P, Nagel S, Min WK, Tapias A, Kassel O, Heuer H, Wang ZQ, Ploubidou\*\* A, Herrlich\*\* P.  
TRIP6 functions in brain ciliogenesis.  
*Nat Commun* 2021, 12(1), 5887 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Tuckermann J, Herrlich P, Caratti G.  
Transcriptional Regulation.  
In: Offermanns S, Rosenthal W (eds) *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer, Cham. 2021, 1504-12.



Aspasia Ploubidou, PhD  
Assoziierte Gruppenleiterin

## Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou: Virusinduzierte Onkogenese (bis 02/2022)

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

### Forschungsschwerpunkt

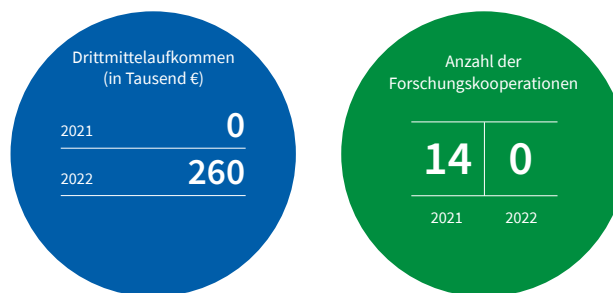
Unser Forschungsthema ist Krebs, eine der Haupterkrankungen im Alter. Die Krankheit weist zwei markante Merkmale auf: veränderte molekulare Signalwege und Störungen der Gewebe-Mikroarchitektur.

Krebszellen unterwandern die Mikroarchitektur des Gewebes, in dem sie sich vermehren, und bilden so den Tumor. Ein wichtiger Regulator der Zell- und Gewebearchitektur ist das Zytoskelett. Es erfüllt seine unterschiedlichen Funktionen, indem es intra- und extrazelluläre Signale in strukturbildende und strukturmformende Prozesse umsetzt. Ziel ist es zu verstehen, wie diese Signalwege – insbesondere die Zentrosom-Aktivität – zur Zellerneuerung und zur Zelldifferenzierung beitragen, und wie diese Signalwege bei Krebs unterwandert werden. Wir konnten bereits molekulare Mechanismen identifizieren, die eine fehlgeleitete Verlagerung von Zellen aus Stammzellkompartimenten verursachen – mit Folgen für die Krebsentstehung. Eine vorzeitige Abwanderung von Vorläuferzellen aus ihrer Nische könnte also per se krebserzeugend sein.

Die zahlreichen und höchst komplexen genetischen Defekte, die in Krebszellen vorliegen, können heute durch äußerst präzise Messungen (u. a. Genomik, Transkriptomik, Proteomik)

identifiziert werden. Um den zugrunde liegenden Krankheitsprozess zu verstehen, ist es jedoch erforderlich, den Fokus weg von (bislang als „notwendig und ausreichend“ angesehen) einzelnen molekularen Defekten hin auf Methodologien zu richten, mit denen Korrelationen zwischen Tausenden von Komponenten berechnet werden können. Daher hat die Gruppe einen interdisziplinären Ansatz zum Aufbau und zur Validierung eines computergestützten mechanistischen Modells der Krebssignalisierung angestoßen. Dieses wird mit einem Konsortium aus Mathematikern, Physikern und Krebsforschern aufgebaut, gefördert von der Europäischen Union (CanPathPro.eu). Der Input für das mechanistische Modell sind Daten zur Proteinzusammensetzung (Omics-Daten) aus präklinischen Modellen zu virusinduziertem Krebs sowie zu Brust- und Lungenkrebs. Auf dem Wege eines iterativen Prozesses von In-silico-Modellierung und experimenteller Validierung hat das Konsortium sowohl erwartete als auch unerwartete Signalisierungshypothesen zu den einzelnen Komponenten und Signalwegen, die die Entstehung dieser Krebsarten fördern, identifiziert und verifiziert (> 80 %).

## Kennzahlen



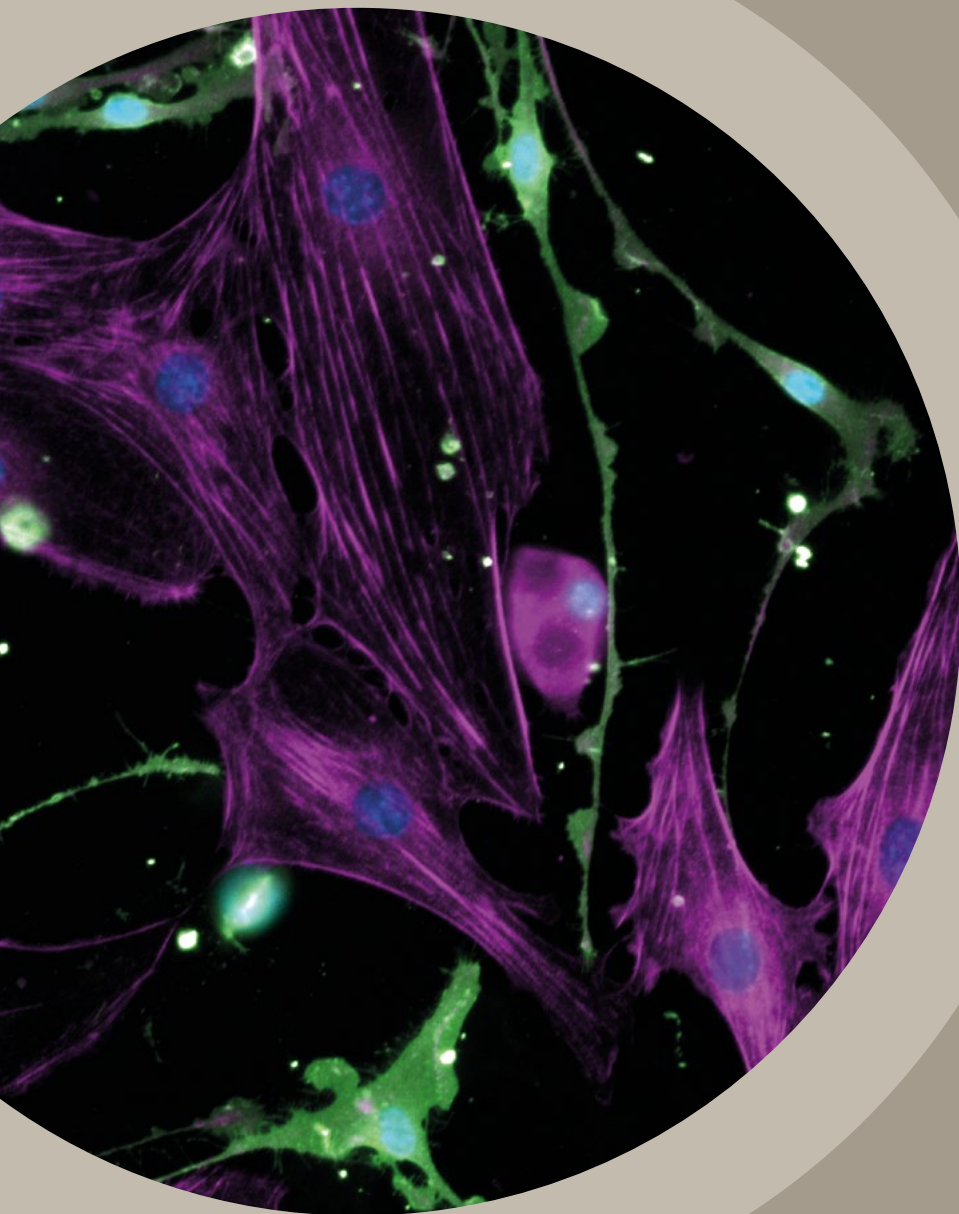
## Ausgewählte Publikationen

Ahmad M, Krüger BT, Kroll T, Vettorazzi S, Dorn AK, Mengele F, Lee S, Nandi S, Yilmaz D, Stolz M, Tangudu NK, Vázquez DC, Pachmayr J, Cirstea IC, Spasic MV, Ploubidou A, Ignatius A, Tuckermann J. Inhibition of Cdk5 increases osteoblast differentiation and bone mass and improves fracture healing. *Bone Res* 2022, 10(1), 33.

Shukla S, Haenold\* R, Urbánek\* P, Frappart L, Monajembashi S, Grigaravicius P, Nagel S, Min WK, Tapias A, Kassel O, Heuer H, Wang ZQ, Ploubidou\*\* A, Herrlich\*\* P. TRIP6 functions in brain ciliogenesis. *Nat Commun* 2021, 12(1), 5887 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

## Drittmittel (Auswahl)





---

# Programmbereich II

## Genetik, Epigenetik und molekulare Zelldynamik des Alterns

---

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

3

- 54 *Senior-Forschungsgruppe Englert*
- 56 *Junior-Forschungsgruppe Neri*
- 58 *Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff*
- 60 *Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino*
- 62 *Assoziierte Forschungsgruppe Marz*

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

4

- 64 *Senior-Forschungsgruppe Wang*
- 66 *Senior-Forschungsgruppe Kaether*
- 68 *Junior-Forschungsgruppe Ermolaeva*



Prof. Dr. Christoph Englert  
Gruppenleiter

## Senior-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.

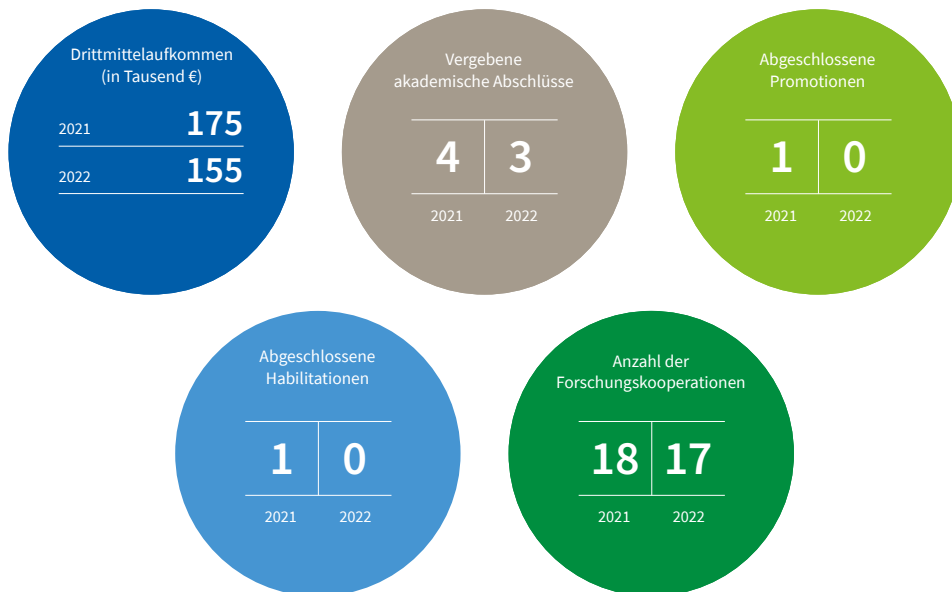
**Signalwege zur Regulierung des Alterns und der Lebensspanne bei kurzlebigen Wirbeltieren** | Die Identifizierung von Wirbeltier-Genen, die den Alternsprozess kontrollieren, wird durch die relativ lange Lebensspanne der bislang verfügbaren Tiermodelle erschwert. 2004 wurde eine einjährige Fischart mit einer außergewöhnlich kurzen Lebensspanne erstmals als Tiermodell beschrieben: Der Türkise Prachtgrundkärpfling (*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 Prachtgrundkärpfling, um die Regeneration verschiedener Organe wie Schwanzflosse, Herz und Niere zu analysieren. Die Forschenden interessiert besonders die Klärung der Fragen, 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 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 alternsassoziierter Gene mittels CRISPR/Cas9.
- Analyse der Bedeutung seneszenten Zellen für Altern und Regeneration.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Hopfenmüller\* VL, Perner\* B, Reuter H, Bates TJD, Große A, Englert C. The Wilms tumor gene *wt1a* contributes to blood-cerebrospinal fluid barrier function in zebrafish. *Front Cell Dev Biol* 2022, 9, 809962 (\* equal contribution).

Marques IJ, Ernst A, Arora P, Vianin A, Hetke T, Sanz-Morejón A, Naumann U, Odriozola A, Langa X, Andrés-Delgado L, Zuber B, Torroja C, Osterwalder M, Simões F, Englert C, Mercader N. WT1 transcription factor impairs cardiomyocyte specification and drives a phenotypic switch from myocardium to epicardium. *Development* 2022, 149(6), dev200375.

Reuter H, Perner B, Wahl F, Rohde L, Koch P, Groth M, Buder K, Englert C. Aging activates the immune system and alters the regenerative capacity in the zebrafish heart. *Cells* 2022, 11(3), 345.

Richter A, Krug J, Englert C. Molecular sexing of *Nothobranchius furzeri* embryos and larvae. *Cold Spring Harb Protoc* 2022, 2022(12), 630-40.

Štundlová J, Hospodářská M, Lukšíková K, Voleníková A, Pavlica T, Altmanová M, Richter A, Reichard M, Dalíková M, Pelikánová Š, Marta A, Simanovsky SA, Hříman M, Jankásek M, Dvořák T, Bohlen J, Ráb P, Englert C, Nguyen P, Sember A. Sex chromosome differentiation via changes in the Y chromosome repeat landscape in african annual killifishes *Nothobranchius furzeri* and *N. kadleci*. *Chromosome Res* 2022, 30(4), 309-33.

Lam S, Hartmann N, Benfeitas R, Zhang C, Arif M, Turkez H, Uhlén M, Englert C, Knight R, Mardinoglu A. Systems analysis reveals ageing-related perturbations in retinoids and sex hormones in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biomedicine* 2021, 9(10), 1310.

## Drittmittel (Auswahl)



Francesco Neri, PhD  
Gruppenleiter

## Junior-Forschungsgruppe Neri: Epigenetik des Alterns / DNA-Schadensakkumulation

(bis 02/2022)

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 vererbte 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 Transkriptomts 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 veränderte Methylierungsmuster 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 Organoid-systeme *in vitro* zu charakterisieren, und um die DNA-Methylierung in selten vorkommenden Zellen zu analysieren.



## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

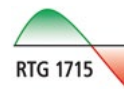
Lu J, Annunziata F, Sirvinskas D, Omrani O, Li H, Rasa SMM, Krepelova A, Adam L, Neri F.  
Establishment and evaluation of module-based immune-associated gene signature to predict overall survival in patients of colon adenocarcinoma.  
*J Biomed Sci* 2022, 29(1), 81.

Nunna S, Huang YP, Rasa M, Krepelova A, Annunziata F, Adam L, Käppel S, Hsu MH, Neri F.  
Characterization of novel  $\alpha$ -Mangostin and paeonol derivatives with cancer-selective cytotoxicity.  
*Mol Cancer Ther* 2022, 21(2), 257-70.

Rasa\* SMM, Annunziata\* F, Krepelova A, Nunna S, Omrani O, Gebert N, Adam L, Käppel S, Höhn S, Donati G, Jurkowski TP, Rudolph KL, Ori A, Neri F.  
Inflammaging is driven by upregulation of innate immune receptors and systemic interferon signaling and is ameliorated by dietary restriction.  
*Cell Rep* 2022, 39(13), 111017 (\* equal contribution).

Freter R, Falletta P, Omrani O, Rasa M, Herbert K, Annunziata F, Minetti A, Krepelova A, Adam L, Käppel S, Rüdiger T, Wang ZQ, Goding\*\* CR, Neri\*\* F.  
Establishment of a fluorescent reporter of RNA-polymerase II activity to identify dormant cells  
*Nat Commun* 2021, 12(1), 3318 (\*\* co-corresponding authors).

## 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-kodierende 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-kodierenden RNAs (ncRNAs), verbunden ist. Die Chromatinstruktur ermöglicht eine stabile Verpackung des Erbguts sowie die Regulation der Genexpression.

Die assoziierte Forschungsgruppe 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 Deregulation 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-kodierende RNA PAPAS.
- Steuerung des Kras-Proto-Onkogens durch das Zusammenspiel von G-Quadruplex- und RNA:DNA Triplex-Strukturen.
- Genomweite Identifizierung von RNA:DNA Triplexen.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Schnoeder TM, Schwarzer A, Jayavelu AK, Hsu CJ, Kirkpatrick J, Döhner K, Perner F, Eifert T, Huber N, Arriba-Tutusaus P, Dolnik A, Assi SA, Nafria M, Jiang L, Dai YT, Chen Z, Chen SJ, Kellaway SG, Ptasinska A, Ng ES, Stanley EG, Elefanty AG, Buschbeck M, Bierhoff H, Brodt S, Matziolis G, Fischer KD, Hochhaus A, Chen CW, Heidenreich O, Mann M, Lane SW, Bullinger L, Ori A, von Eyss B, Bonifer C, Heidel FH. PLCG1 is required for AML1-ETO leukemia stem cell self-renewal. *Blood* 2022, 139(7), 1080-97.

Greifenstein\* AA, Jo\* S, Bierhoff H. RNA:DNA triple helices: from peculiar structures to pervasive chromatin regulators. *Essays Biochem* 2021, 65(4), 731-40 (\* equal contribution).

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Alessandro Cellerino, PhD  
Leibniz-Chair, 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.

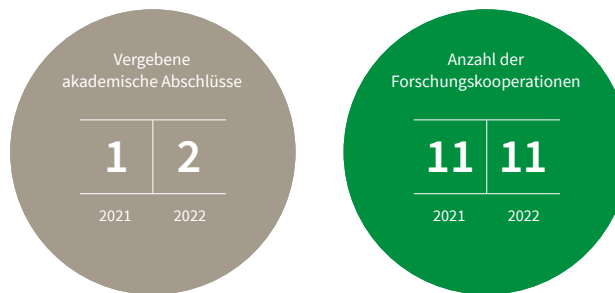
#### **Alterung neuronaler Stammzellen**

Funktionale Untersuchung neu entdeckter konservierter Gene, die in neuronalen Stammzellen exprimiert werden.

#### **Längsschnittuntersuchungen zum Altern**

Identifikation und funktionale Validierung früher molekularer Marker, die Prädiktoren für Langlebigkeit sind.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Bagnoli S, Fronte B, Bibbiani C, Terzibasi Tozzini E, Cellerino A. Quantification of noradrenergic-, dopaminergic-, and tectal-neurons during aging in the short-lived killifish *Nothobranchius furzeri*. *Aging Cell* 2022, 21(9), e13689.

Mazzetto M, Caterino C, Groth M, Ferrari E, Reichard M, Baumgart M, Cellerino A. RNA-seq analysis of brain aging in wild specimens of short-lived turquoise killifish. Commonalities and differences with aging under laboratory conditions. *Mol Biol Evol* 2022, 39(11), msac219.

Holtze S, Gorshkova E, Braude S, Cellerino A, Dammann P, Hildebrandt TB, Hoeflich A, Hoffmann S, Koch P, Terzibasi Tozzini E, Skulachev M, Skulachev VP, Sahm A. Alternative animal models of aging research. *Front Mol Biosci* 2021, 8, 660959.

## Drittmittel (Auswahl)





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

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

3



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welchen Einfluss haben nicht-kodierende  
RNAs auf den Alternsprozess?**

### Forschungsschwerpunkt

Ein Großteil der bekannten Gene von Wirbeltieren wird als nicht-kodierende 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 4.200 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-kodierende 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.

### Aktuelle Projekte

- Gewebsspezifische Alterung bei Mäusen.
- Mikro-RNA-Regulation von Alterungsprozessen.
- Altersrelevante RNA:DNA-Triplex-Strukturen.
- Veränderung des alternativen Spleißens/ der Spleißmaschinerie im Alter.
- Expressionsänderung von Entzündungs- und Immungenen während der Alterung.
- Änderung der Hämatopoese im Alter.
- Genetische Regulation von Langlebigkeit.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Mock F, Kretschmer F, Kriese A, Böcker S, Marz M.  
Taxonomic classification of DNA sequences beyond sequence similarity using deep neural networks.  
*Proc Natl Acad Sci U S A* 2022, 119(35), e2122636119.

Morales-Prieto DM, Murrieta-Coxca JM, Stojiljkovic M, Diezel C, Streicher PE, Henao-Restrepo JA, Röstel F, Lindner J, Witte OW, Weis S, Schmeer C, Marz M.  
Small extracellular vesicles from peripheral blood of aged mice pass the blood-brain barrier and induce glial cell activation.  
*Cells* 2022, 11(4), 625.

Wollny D, Vernot B, Wang J, Hondele M, Safrastyan A, Aron F, Micheel J, He Z, Hyman A, Weis K, Camp JG, Tang TYD, Treutlein B.  
Characterization of RNA content in individual phase-separated coacervate microdroplets.  
*Nat Commun* 2022, 13(1), 2626.

Žarković\* M, Hufsky\* F, Markert\*\* UR, Marz\*\* M.  
The role of non-coding RNAs in the human placenta.  
*Cells* 2022, 11(9), 1588 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Barth E, Srivastava A, Wengerodt D, Stojiljkovic M, Axer H, Witte OW, Kretz\*\* A, Marz\*\* M.  
Age-dependent expression changes of circadian system-related genes reveal a potentially conserved link to aging.  
*Aging (Albany NY)* 2021, 13(24), 25694-716.

Collatz M, Mock F, Barth E, Hölzer M, Sachse K, Marz M.  
EpiDope: a deep neural network for linear B-cell epitope prediction.  
*Bioinformatics* 2021, 37(4), 448-55.

## Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Zhao-Qi Wang  
Gruppenleiter

## Senior-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 dieser DNA-Schadensantwort ist entscheidend, um grundlegende zelluläre Prozesse zu verstehen, die den Erhalt der Stammzellfunktionen regulieren und eine einwandfreie Gewebe-Homöostase sicherstellen. Die Forschungsgruppe „Genomische Stabilität“ nutzt zelluläre und molekulare Instrumente sowie Tiermodelle, um die Signalwege der DNA-Schadensantwort zu entschlüsseln. Ihre Forschung liefert Einblicke in die Mechanismen des vorzeitigen Alterns und in die Entstehung altersbedingter Krankheiten beim Menschen, beispielsweise die 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 DNA-Replikationsgabel. Der Proteinkomplex MRN (MRE11/RAD50/NBS1) fungiert dabei als Schadenssensor und Regulator: Er aktiviert ATM und ebenso ATR, regt dadurch die DNA-Reparatur an und trägt somit zum Erhalt

der Genomstabilität bei. Ziel der Forschungsgruppe 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, aus ADP-Ribose bestehenden 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 Alternsprozessen. Die Gruppe untersucht, wie PARP1 die Signale an andere Proteine sendet und eine zelluläre Antwort ausführt.

#### Neurogenese und Neurodegeneration

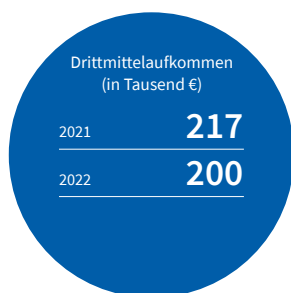
Für die normale Entwicklung des Gehirns ist die strenge Kontrolle neuraler Stammzellen enorm wichtig. Die genetischen und epigenetischen Mechanismen spielen während der Vermehrung und Differenzierung von neuronalen Stammzellen (Neurogenese) sowie beim Erhalt von Nervenzellen eine



bedeutende Rolle (um Neurodegenerationen zu verhindern). Ziel der Forschungsgruppe Wang ist es, die genetische und epigenetische Modifikation von Histonen und die Regulierung des Ablaufs des Zellzyklus bei der Gehirnentwicklung und der

Gehirnhomöostase während des Alternsprozesses zu verstehen. Damit soll die Grundlage geschaffen werden, um neuartige Therapiestrategien zur Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten bei älteren Menschen zu entwickeln.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Wang Y, Zong W, Sun W, Chen C, Wang\*\* ZQ, Li\*\* T.  
The central domain of MCPH1 controls development of the cerebral cortex and gonads in mice.  
*Cells* 2022, 11(17), 2715 (\*\* co-corresponding authors).

Zong W, Gong Y, Sun W, Li T, Wang ZQ.  
PARP1: Liaison of chromatin remodeling and transcription.  
*Cancers (Basel)* 2022, 14(17), 4162.

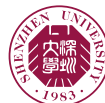
Guerra GM, May D, Kroll T, Koch P, Groth M, Wang\*\* ZQ, Li TL, Grigaravicius\*\* P.  
Cell type-specific role of RNA nuclease SMG6 in neurogenesis.  
*Cells* 2021, 10(12), 3365 (\*\* co-corresponding authors).

Kirtay M, Sell J, Marx C, Haselmann H, Ceanga M, Zhou ZW, Rahmati V, Kirkpatrick J, Buder K, Grigaravicius P, Ori A, Geis\* C, Wang\*\* ZQ.  
ATR regulates neuronal activity by modulating presynaptic firing.  
*Nat Commun* 2021, 12(1), 4067 (\*\* co-corresponding authors).

Liu\* X, Schneble-Löhnert\* N, Kristofova M, Qing X, Labisch J, Hofmann S, Ehrenberg S, Sannai M, Jörß T, Ori A, Godmann M, Wang ZQ.  
The N-terminal BRCT domain determines MCPH1 function in brain development and fertility.  
*Cell Death Dis* 2021, 12(2), 143 (\* equal contribution).

Tapias\* A, Lázaro\* D, Yin\* BK, Rasa SMM, Krepelova A, Kelmer Sacramento E, Grigaravicius P, Koch P, Kirkpatrick J, Ori A, Neri F, Wang ZQ.  
HAT cofactor TRRAP modulates microtubule dynamics via SP1 signaling to prevent neurodegeneration.  
*eLife* 2021, 10, e61531 (\* equal contribution).

## Drittmittel (Auswahl)





Dr. Christoph Kaether  
Gruppenleiter

## Senior-Forschungsgruppe Kaether: Membrantransport beim Altern

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie werden Membranproteine im Innern von Zellen transportiert und an ihren Bestimmungsort gebracht?**

### 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 Alternsprozessen 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 von Rücktransport-Rezeptor

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.

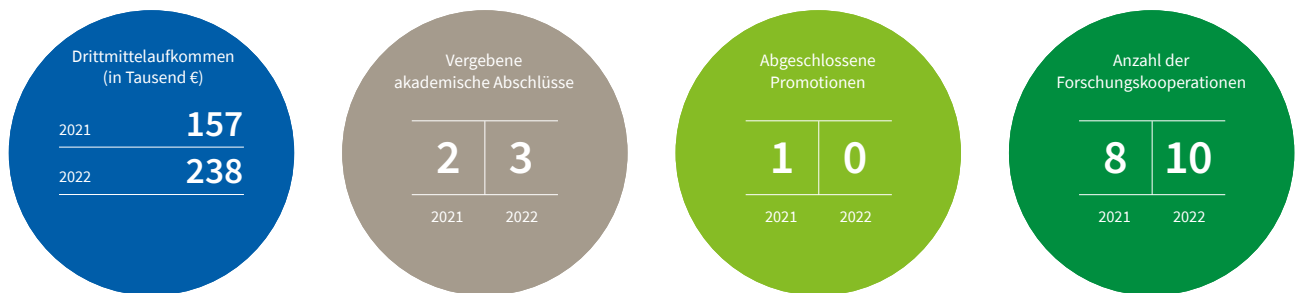
#### Export aus dem endoplasmatischen Retikulum

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 Membranproteine sind für die Struktur des ER verantwortlich. Es ist jedoch unklar, wieso Mutationen in diesen Proteinen zur Degeneration der längsten Axone in unserem Körper führen können. Die Forschungsgruppe will herausfinden, wie diese Axonopathie-assoziierten Mutationen auf molekularer Ebene funktionieren.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Malis Y, Hirschberg K, Kaether C.  
 Hanging the coat on a collar: same function but different localization and mechanism for COPII.  
*Bioessays* 2022, 44(10), e2200064.

Behrendt L, Hoischen C, Kaether C.  
 Disease-causing mutated ATLASTIN 3 is excluded from distal axons and reduces axonal autophagy.  
*Neurobiol Dis* 2021, 155, 105400.

Shomron O, Nevo-Yassaf I, Aviad T, Yaffe Y, Erez Zahavi E, Dukhovny A, Perlson E, Brodsky I, Yeheskel A, Pasmanik-Chor M, Mironov A, Beznoussenko GV, Mironov AA, Sklan EH, Patterson GH, Yonemura Y, Sannai M, Kaether\*\* C, Hirschberg\*\* K.  
 COPII collar defines the boundary between ER and ER exit site and does not coat cargo containers  
*J Cell Biol* 2021, 220(6), e201907224 (\*\* co-corresponding authors).

## Drittmittel (Auswahl)



**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft

**c3s**  
 Carl Zeiss Stiftung

**ProMoAge**

**SAND**



Dr. Maria Ermolaeva  
Gruppenleiterin

## Junior-Forschungsgruppe Ermolaeva: Stresstoleranz und Homöostase

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGEN:

**Wie verändern sich metabolische Belastbarkeit und adaptive Stressreaktion im Alter und wie können diese Veränderungen rückgängig gemacht werden, um gesundes Altern zu ermöglichen?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Stresstoleranz und Homöostase“ nutzt den Fadenwurm *C. elegans* sowie Säugetierzellen, Mäuse und kurzlebige Killifische als Modelle. Anhand dieser Modelle werden Veränderungen des Stoffwechsels und Stressreaktionen während des Alterns identifiziert, auch im Hinblick darauf, das Vermögen jugendgemäßer Stressreaktionen im späteren Leben wiederherzustellen.

Gegenwärtig liegt der Fokus auf dem Verlust der mitochondrialen Homöostase im Alter. So konnten wir in einer Studie kürzlich nachweisen, dass eine altersbedingte Fehlfunktion der Mitochondrien die lebensverlängernde Wirkung des Diätrestriktions-Mimetikums Metformin außer Kraft setzt. Um diesem Befund auf den Grund zu gehen, wenden wir Einzelzellsequenzierung vollständiger Exemplare des *C. elegans* sowie Proteinanalysen (Omics) bei Killifischen an. Ziel ist es, gewebespezifische und geschlechtsspezifische Reaktionen auf einzelne Bestandteile der Diätrestriktions-Mimetika bei jungen und alten Organismen zu untersuchen. Zudem testen wir, wie sich ein erhöhter oder verminderter Energieverbrauch auf die mitochondriale Integrität und die metabolische Leistungsfähigkeit auswirkt.

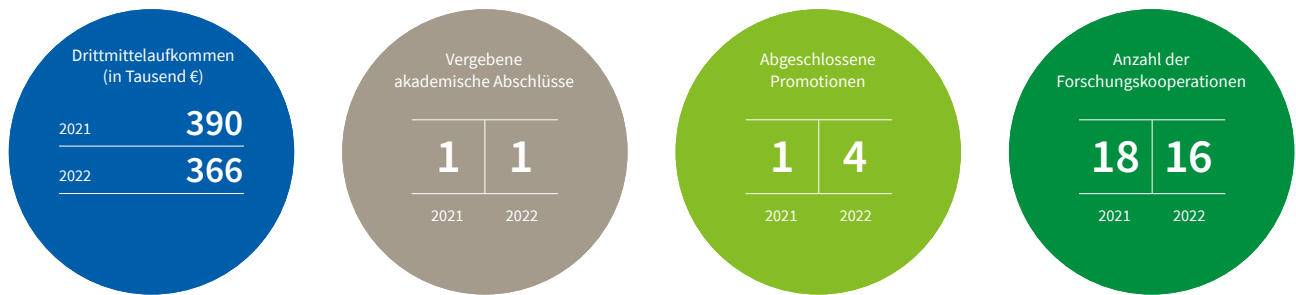
Ein weiteres Hauptaugenmerk der Forschung ist die Rolle externer Stressoren wie Umweltgifte (Arsen) oder der Störung der zirkadianen Uhr für die Entstehung systemischer Proteostasefehler; darunter solche, die durch die Exprimierung von zur Aggregation neigenden Proteine ausgelöst werden. Um diese wichtigen Wechselwirkungen zu untersuchen, nutzen wir

*C. elegans*-Modelle für Alzheimer- und Huntington-Krankheit. 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 Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI) führen wir Screenings auf Mikrobenisolate durch, die die Lebensdauer des Wirts verlängern.

Darüber hinaus hat die Gruppe eine neue Methode der anaeroben Mikrobenübertragung auf keimfreie *C. elegans*-Wirte entwickelt. Diese wird angewendet, um Wirkungen von anaeroben Mikroorganismenstämmen auf den Wirt zu untersuchen, die sich bei Erkrankungen des Menschen, beispielsweise einer Sepsis, unterschiedlich stark anreichern.

Schließlich führen wir 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

Ermolaeva M, Boyman L.  
Career pathways, part 8.  
*Nat Metab* 2022, 4(4), 407-9.

Meron E (...) Ermolaeva M (...) Rudolph KL (...) Valenzano DR (...)  
Scheibye-Knudsen M.  
Meeting Report: Aging research and drug discovery  
*Aging (Albany NY)* 2022, 14(2), 530-43.

Li H, Li Y, Zhang Y, Tan B, Huang T, Xiong J, Tan X, Ermolaeva\*\* MA,  
Fu\*\* L.  
MAPK10 expression as a prognostic marker of the  
immunosuppressive tumor microenvironment in human  
hepatocellular carcinoma.  
*Front Oncol* 2021, 11, 687371 (\*\* co-corresponding authors).

Marfil-Sánchez A, Zhang L, Alonso-Pernas P, Mirhakkak M, Mueller M,  
Seelbinder B, Ni Y, Santhanam R, Busch A, Beemelmans C,  
Ermolaeva\*\* M, Bauer\*\* M, Panagiotou\*\* G.  
An integrative understanding of the large metabolic shifts induced by  
antibiotics in critical illness.  
*Gut Microbes* 2021, 13(1), 1993598 (\*\* co-corresponding authors).

## Drittmittel (Auswahl)





```
1 library(TealPracticals)
2 library(MIPracticals)
3 library(MIInstruments)
4 vignette("MBase")
5 detest_gms_catalog()
6 exposure_gms = subset(gms_catalog, grepl("Bender NJ", Author) &
7   phenotype_single == "gut_microbiota (functional units)")
8 exposure_gms = exposure_gms[exposure_gms$level == "S",]
9 exposure_data = forest_data(exposure_gms)
10 exposure_data = clump_data(exposure_data, clump_r2 = 0.99)
11 outcome_data = extract_outcome_data()
12 smp = exposure_data$SMP, outcomes = "su-a-1186")
13 R_data = harmonise_data()
14 exposure_dat = exposure_data
15 outcome_dat = outcome_data
16 }
17 er_results = er(R_data)
18 er_results
19 plot() = er.scatter_plot(er_results, R_data)
20 plot()
21
```


Console Terminal Background jobs

```
R 4.2.2 (20220825)
> setwd("~/repos/biolago")
Error in setwd("~/repos/biolago") : cannot change working directory
> setwd("~/repos")
>
Error: unescaped string constant in:
>
> setwd("~/repos")
> %>% data
connected to your session in progress, last started 2023-Apr-24 09:23:06 UTC (2 hours ago)
> vignette("MBase")
>
```

---

# Übergreifender Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

---

	<b>Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns .....</b>	
72	<i>Senior-Forschungsgruppe Hoffmann</i>	
74	<i>Junior-Forschungsgruppe Ori</i>	
76	<i>Assoziierte Forschungsgruppe Kestler</i>	



Prof. Dr. Dr. Steve Hoffmann  
Gruppenleiter

## Senior-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 in physiologischen und pathologischen Prozessen relevant sind. Ihre Expertise in der Entwicklung computergestützter Methoden für Epigenomik und Transkriptomik wird durch Nasslaborarbeiten 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 bei der Embryonalentwicklung, der zellulären Reprogrammierung und bei Krebserkrankungen. Trotz ihrer anerkannten Rolle fehlen robuste Ansätze zur computergestützten Analyse der wichtigsten Messmethoden wie beispielsweise der oxidativen Bisulfit-Sequenzierung. Die Forschungsgruppe arbeitet verstärkt an der Entwicklung derartiger Verfahren.

#### **Aktivierung und Rolle springender Gene**

Die Expression transponierbarer Elemente (TE), 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 TE genau zu messen und diese Daten mit spezifischen epigenomischen Mechanismen zu verknüpfen. Die Gruppe widmet sich daher der verbesserten Quantifizierung von TE. 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 dieser zentrale Transkriptionsfaktor seine Wirkung entfaltet und auf welche direkten und indirekten Zielgene er 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 hinweg

konserviert sind. In einem ersten Schritt hin 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

Fischer M, Hoffmann S.  
Synthesizing genome regulation data with vote-counting.  
*Trends Genet* 2022, 38(12), 1208-16.

Fischer\* M, Schwarz R, Riege K, DeCaprio JA, Hoffmann S.  
TargetGeneReg 2.0: a comprehensive web-atlas for p53, p63, and cell cycle-dependent gene regulation.  
*NAR Cancer* 2022, 4(1), zcac009 (\* corresponding author).

Schwarz R, Koch P, Wilbrandt\* J, Hoffmann\* S.  
Locus-specific expression analysis of transposable elements.  
*Brief Bioinform* 2022, 23(1), bbab417 (\* equal contribution).

Coronel L, Riege K, Schwab K, Förste S, Häckes D, Semerau L, Bernhart SH, Siebert R, Hoffmann\*\* S, Fischer\*\* M.  
Transcription factor RFX7 governs a tumor suppressor network in response to p53 and stress.  
*Nucleic Acids Res* 2021, 49(13), 7437-56 (\*\* co-corresponding authors).

Sahm\*\* A, Koch P, Horvath S, Hoffmann\*\* S. (2021).  
An analysis of methylome evolution in primates.  
*Mol Biol Evol* 2021, 38(11), 4700-14 (\*\* co-corresponding authors).

Sahm\* A, Platzer M, Koch P, Henning Y, Bens M, Groth M, Burda H, Begall S, Ting S, Goetz M, Van Daele P, Stanisiewska M, Kloose J, Costa PF, Hoffmann\*\* S, Szafranski\*\* K, Dammann\*\* P.  
Increased longevity due to sexual activity in mole-rats is associated with transcriptional changes in HPA stress axis.  
*eLife* 2021, 10, e57843 (\* corresponding author, \*\* co-senior authors).

### Drittmittel (Auswahl)





Alessandro Ori, PhD  
Gruppenleiter

## Junior-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 die des sie umgebenden Gewebes bei unterschiedlichen Altersgruppen sowie nach Verletzungen untersucht und die Folgen von alternsverzögernden Interventionen wie einer Kalorienreduktion bewertet.

#### Konvergenz-Mechanismen 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 beispielsweise neurodegenerativen Störungen. 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.

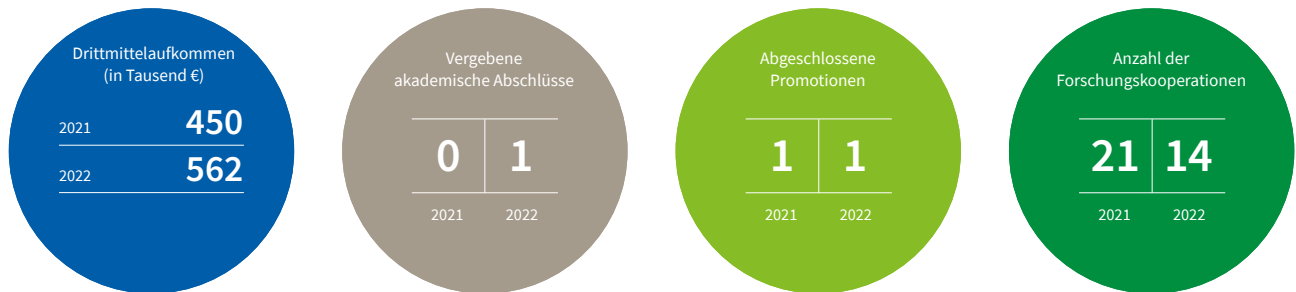
#### Organellerhalt während des Alterns und bei alternsbedingten Erkrankungen

Lysosomen spielen eine zentrale Rolle bei der Autophagie und damit bei der Qualitätskontrolle von Proteinen und der Beseitigung von Protein-Aggregaten. Außerdem haben Lysosomen über den Proteinkomplex mTORC1 (ein wichtiger Regulator des Alternsprozesses) und als Reaktion auf

Veränderungen der Nährstoffverfügbarkeit Anteil an der intrazellulären Signalweiterleitung und der Regulierung der Zellphysiologie. Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen der Stanford University untersucht die Forschungsgruppe

Ori die Zusammensetzung von Lysosomen in unterschiedlichen Zelltypen des Gehirns sowie in einem Modell des Batten-Syndroms.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Di Fraia D, Anitei M, Mackmull MT, Parca L, Behrendt L, Andres-Pons A, Gilmour D, Helmer Citterich M, Kaether C, Beck M, Ori A. Conserved exchange of paralog proteins during neuronal differentiation. *Life Sci Alliance* 2022, 5(6), e202201397.

Döhla J, Kuuluvainen E, Gebert N, Amaral A, Englund JI, Gopalakrishnan S, Konovalova S, Nieminen AI, Salminen ES, Torregrosa Muñoz R, Ahlqvist K, Yang Y, Bui H, Otonkoski T, Käkälä R, Hietakangas V, Tyynismaa H, Ori A, Katajisto P. Metabolic determination of cell fate through selective inheritance of mitochondria. *Nat Cell Biol* 2022, 24(2), 148-54.

Laqtom NN, Dong W, Medoh UN, Cangelosi AL, Dharamdasani V, Chan SH, Kunchok T, Lewis CA, Heinze I, Tang R, Grimm C, Dang Do AN, Porter FD, Ori A, Sabatini DM, Abu-Remaileh M. CLN3 is required for the clearance of glycerophosphodiester from lysosomes. *Nature* 2022, 609(7929), 1005-11.

Di Sanzo\* S, Spengler\* K, Leheis A, Kirkpatrick JM, Rändler TL, Baldensperger T, Dau T, Henning C, Parca L, Marx C, Wang ZQ, Glomb MA, Ori\*\* A, Heller\*\* R. Mapping protein carboxymethylation sites provides insights into their role in proteostasis and cell proliferation. *Nat Commun* 2021, 12(1), 6743 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Schüler SC, Kirkpatrick\* JM, Schmidt\* M, Santinha D, Koch P, Di Sanzo S, Cirri E, Hemberg M, Ori\*\* A, von Maltzahn\*\* J. Extensive remodeling of the extracellular matrix during aging contributes to age-dependent impairments of muscle stem cell functionality. *Cell Rep* 2021, 35(10), 109223 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

## 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 auch 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 Simulation der Abläufe in biologischen Systemen.

Der Forschungsschwerpunkt der assoziierten Forschungsgruppe „Bioinformatik und Systembiologie des Alterns“

befindet 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.

## Kennzahlen



## Ausgewählte Publikationen

Mayer\* G, Müller\* W, Schork K, Uszkoreit J, Weidemann A, Wittig U, Rey M, Quast C, Felden J, Glöckner FO, Lange M, Arend D, Beier S, Junker A, Scholz U, Schüler D, Kestler HA, Wibberg D, Pühler A, Twardziok S, Eils J, Eils R, Hoffmann S, Eisenacher M, Turewicz M. Implementing FAIR data management within the German Network for Bioinformatics Infrastructure (de.NBI) exemplified by selected use cases. *Brief Bioinform* 2021, 22(5), bbab010 (\* equal contribution).

Völkel\* G, Laban\* S, Fürstberger\* A, Kühlwein SD, Ikonomi N, Hoffman TK, Brunner C, Neuberg DS, Gaidzik V, Döhner H, Kraus\*\* JM, Kestler\*\* HA. Analysis, identification and visualization of subgroups in genomics. *Brief Bioinform* 2021, 22(3), bbaa217 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Müller\* A, Lausser\* L, Wilhelm A, Ropinski T, Platzer M, Neumann\*\* H, Kestler\*\* HA. A perceptually optimised bivariate visualisation scheme for high-dimensional fold-change data. *Adv Data Anal Classif* 2021, 15, 463-80 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

## Drittmittel (Auswahl)



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR SOZIALES, GESUNDHEIT UND INTEGRATION







# Organisation

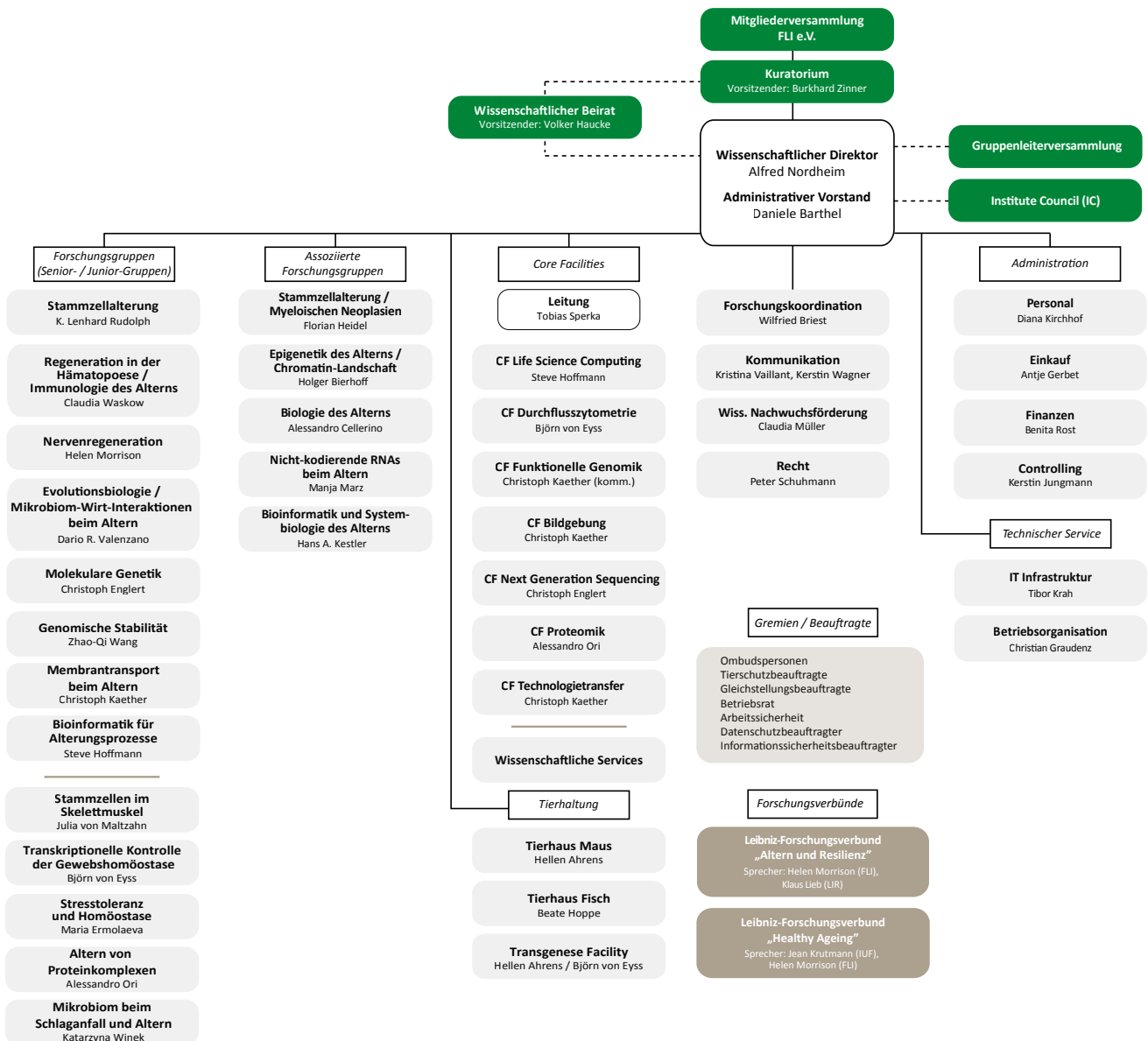
# Organisation

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

Das FLI ist ein Institut mit flachen Hierarchien. Die Leitung des FLI setzt sich aus einem Wissenschaftlichen Direktor und einem Administrativen Vorstand zusammen. Oberstes Organ ist die Mitgliederversammlung des Vereins. Die grundlegende Organisationsstruktur ergibt sich durch die

Forschungsgruppenleitungen, denen keine weiteren Abteilungen untergeordnet sind. Teil der Organisation sind zudem Stabsstellen, die Administration, Technologie- und Service-Einrichtungen (Core Facilities) sowie wissenschaftliche Koordinatorinnen und Koordinatoren.

Das Institute Council (IC) berät die Institutsleitung bei strategischen Entscheidungen. Externes Kontrollorgan des Instituts ist das Kuratorium. Es entscheidet über die allgemeinen Forschungsziele und damit die mittelfristige Finanz- und Investitionsplanung. Der Wissenschaftliche Beirat (Scientific Advisory Board, SAB) hat eine beratende Funktion.





## Vereinsorgane

### Mitgliederversammlung

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

### Kuratorium

Mitglieder	
Burkhard Zinner (Vorsitzender)	Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft (TMWWDG), Ref. 51, Erfurt
Dr. Joachim Klein	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Ref. 615, Berlin
Prof. Dr. Georg Pohnert	Friedrich-Schiller-Universität Jena (FSU), Jena
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus	Universitätsklinikum Jena, Abteilung Hämatologie / Internistische Onkologie, Jena
Prof. Dr. med. Nisar P. Malek	Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere Medizin I, Tübingen
Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Ernst Th. Rietschel	Hamburg
Prof. Dr. Volker Haucke (Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats)	Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin e.V. (FMP), Berlin
Prof. Dr. Sara Wickström (Stellv. Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirats)	Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster

### Wissenschaftlicher Beirat (Scientific Advisory Board, SAB)

Mitglieder	
Prof. Dr. Volker Haucke (Vorsitzender)	Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie im Forschungsverbund Berlin e.V. (FMP), Berlin
Prof. Dr. Sara Wickström (Stellv. Vorsitzende)	Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster
PhD Anne Ephrussi	EMBL Heidelberg, Heidelberg
Prof. Dr. Marco Foiani	IFOM-IEO Campus, Mailand, Italien
Prof. Dr. med. Christian Hübner	Universitätsklinikum Jena, Jena
Prof. Dr. Stephan Sigrist	Freie Universität Berlin, Berlin
Sir Richard Treisman, PhD	The Francis Crick Institute, London, Großbritannien

(Stand: Dezember 2022)

## Personalentwicklung

Das FLI hat sich in den letzten zehn Jahren personell stetig weiterentwickelt. Zum Stichtag 31.12.2022 waren am Institut 286 Personen angestellt (Beschäftigte mit institutioneller Finanzierung und Drittmittel-Finanzierung, Honorarkräfte, Auszubildende). Zu diesem Zeitpunkt waren zusätzlich 42 Gäste am FLI tätig; etwa die Hälfte davon Studierende, außerdem Gastwissenschaftler, Praktikanten, Stipendiaten und Mitarbeitende mit Arbeitsverträgen bei externen Partnern.

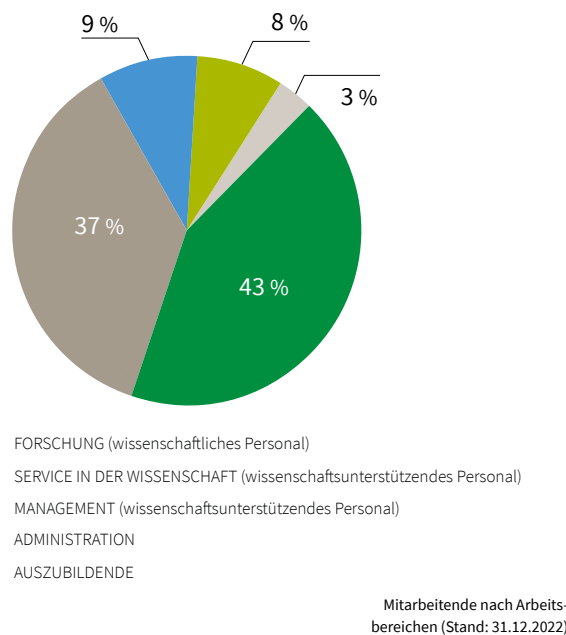
## Gleichstellung & Familienfreundlichkeit

Für das FLI gehört Chancengleichheit und Familienfreundlichkeit zu einer zeitgemäßen Personalpolitik. So folgt das FLI bei der Rekrutierung und Personalentwicklung den Gleichstellungsstandards der DFG und der Leibniz-Gemeinschaft. Es ist darüber hinaus Mitglied im „Jenaer Bündnis für Familie“ und in diversen regionalen und überregionalen Dual-Career-Netzwerken. Außerdem unterstützt das FLI seine Mitarbeitenden mit zahlreichen Maßnahmen. Dazu gehören u.a. ein Eltern-Kind-Arbeitszimmer, die Kooperation mit benachbarten Kindergärten in Jena, das Angebot von (Pflege-)Workshops und Mentoring-Programmen sowie Maßnahmen zur Wiedereingliederung von Wissenschaftlerinnen (Welcome-Back-Fellowship) sowie eine Promotionsabschlussförderung für Doktorandinnen, um Beruf und Familie sowie Beruf und Pflege besser miteinander vereinbaren zu können.

Der Frauenanteil konnte weiter erhöht werden, vor allem beim wissenschaftlichen Personal: Zum Stichtag 31.12.2022 betrug der Anteil von Frauen am gesamten Personal 61 % (2012: 55 %); beim wissenschaftlichen Personal, inklusive Studierende und Gastwissenschaftler, konnten 50 % erreicht werden (2012: 44 %).

## Vielfalt & Diversität

Mit Mitarbeitenden aus etwa 40 Ländern der Welt haben wir am FLI eine Fülle von kulturellen Hintergründen und Werten, die das Institut sehr bunt und vielfältig machen. Das FLI hat daher im Jahr 2013 die „Charta der Vielfalt“ unterschrieben; eine Initiative zur Förderung von Vielfalt und Diversität in Unternehmen und Institutionen Deutschlands. Die „Charta der Vielfalt“ dient dem FLI als Leitbild für eine



Organisationskultur, bei der Vielfalt, Fairness, Toleranz und Wertschätzung am Institut gelebt werden und alle im Institut Wertschätzung erfahren. Unabhängig von Alter, ethnischer Herkunft und Nationalität, Geschlecht und geschlechtlicher Identität, körperlichen und geistigen Fähigkeiten, Religion und Weltanschauung, sexueller Orientierung und sozialer Herkunft, soll in einem vorurteilsfreien Arbeitsumfeld jeder am Institut die gleichen beruflichen Chancen erhalten. Dieses Verständnis ist ein wichtiger und zentraler Bestandteil unserer gleichstellungs- und familienorientierten und damit fortschrittlichen Forschung.

Im Gleichstellungsplan des FLI sind darüber hinaus flexible Zielquoten zur Erhöhung des Frauenanteils in Wissenschaft und Forschung analog dem Kaskadenmodell der „Forschungsorientierten Gleichstellungsstandards“ der DFG verankert und im Programmbudget festgeschrieben. In Anerkennung der erfolgreichen Gleichstellungsarbeit wurde das FLI im Jahr 2022 bereits zum vierten Mal mit dem „Total-E-Quality-Prädikat“ (TEQ) ausgezeichnet; zum dritten Mal zusätzlich mit dem Add-On „Diversity“.



## Internationalisierung der Forschung

Am FLI treffen Menschen aus etwa 40 verschiedenen Nationen zusammen, um gemeinsam zu forschen, zu arbeiten oder zu studieren. Rund 30% aller Mitarbeitenden sind aus dem Ausland nach Jena gekommen.

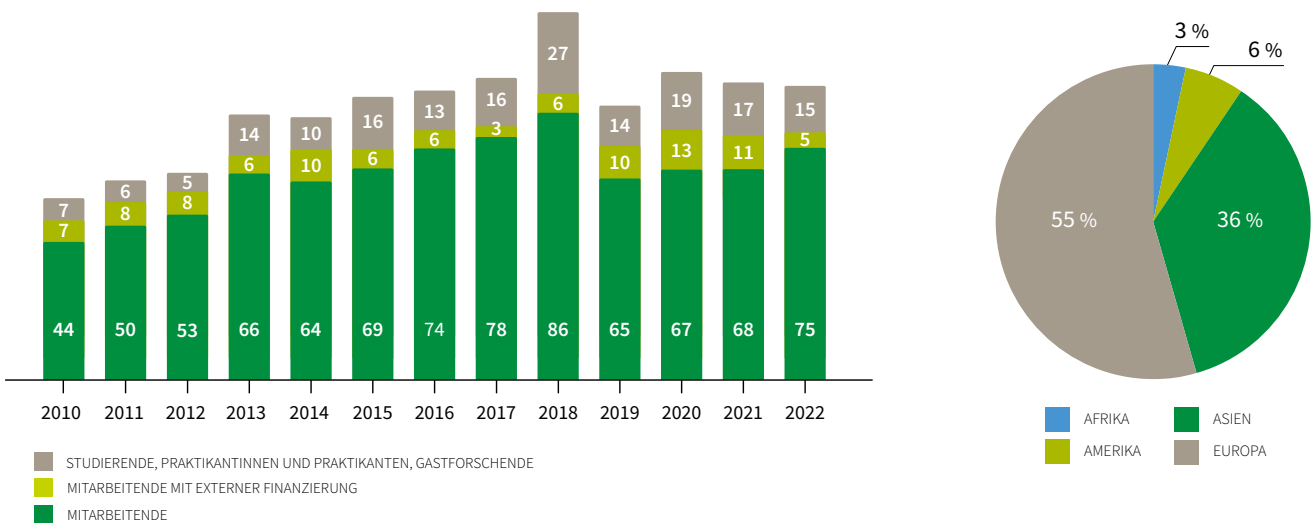
Innerhalb der letzten zehn Jahre erhöhte sich der Anteil ausländischer Mitarbeitender am Gesamt-FLI-Personal und liegt aktuell bei 30% (Stand 31.12.2022). Bei den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern am FLI kommt mittlerweile die Hälfte von ihnen aus dem Ausland – gegenüber einem Drittel vor zehn Jahren. Bei den

Doktorandinnen und Doktoranden hat sich der Anteil an ausländischen Mitarbeitenden von 39% in 2012 auf 74% in 2022 fast verdoppelt.

Die Willkommenskultur am FLI wird von den neuen Mitarbeitenden hoch geschätzt. Der institutsinterne Relocation Service unterstützt die neuen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus dem Ausland 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: 31.12.2022



## Drittmittelförderung (Auswahl)

### 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 Sonderforschungsbereich PolyTarget an der FSU. Dort werden polymerbasierte, nanopartikuläre Trägermaterialien zur zielgerichteten Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen entwickelt (seit 2019).



### DFG-Sonderforschungsbereich 1310 „Vorhersagbarkeit in der Evolution“

Dr. H. Melike Dönertaş und Prof. Dr. Dario R. Valenzano sind mit ihrer Forschung zu „Ko-Evolution von Darm-Mikrobiota und Immunzellen während des Alternprozesses im Killifisch“ Teil des Sonderforschungsbereichs „Vorhersagbarkeit in der Evolution“ an der Universität zu Köln (2022 – 2025). Ziel des SFB ist die Vorhersage von Signalwegen und von Ergebnissen zukünftiger evolutionärer Prozesse anhand sich schnell entwickelnder Systeme.



### DFG-Graduiertenkolleg „Molekulare Signaturen adaptiver Stressreaktionen“

Das FLI ist an mehreren Forschungsprojekten des Graduiertenkollegs „Molekulare Signaturen adaptiver Stressreaktionen“ (RTG 1715) beteiligt (2012 – 2021).



### Leibniz-Forschungsverbund „Altern und Resilienz“

Wie können Menschen bis ins hohe Alter gesund bleiben und weiterhin am gesellschaftlichen Leben teilhaben? Diese Frage ist sowohl für die Gesundheitswissenschaften als auch für die Sozioökonomie von großer Bedeutung. Um Antworten zu diesem komplexen Thema zu liefern, fördert die Leibniz-Gemeinschaft den Leibniz-Forschungsverbund „Altern und Resilienz“, der multidisziplinäre Forschung ermöglicht (2022 – 2026).



### Chan Zuckerberg Initiative

Die Chan Zuckerberg Initiative finanziert die Zusammenarbeit von Dr. Alessandro Ori (FLI) und Dr. Michael Ward (NIH, USA) und fördert damit die Erforschung der TDP-43-Fehllokalisierung bei der Alterung, einem zentralen, aber noch wenig verstandenen Merkmal zahlreicher neurodegenerativer Erkrankungen (2022 – 2026).



## IMPULS-Forschungs-konsortium

Ziel des Forschungskonsortiums IMPULS (Identifizierung und Manipulation der physiologischen und psychologischen Uhren der Lebensspanne) ist es, die bereits etablierten epigenetischen und hirneigenen Uhren durch weitere Altersindikatoren zu erweitern und deren gegenseitige Wechselwirkungen aufzuklären. Die Identifizierung und Charakterisierung solcher zell- und organphysiologischen Prozesse (Uhren der Lebensspanne) in Verknüpfung mit psychosozialen Aspekten soll dazu beitragen, ein ganzheitliches und multidimensionales Verständnis für das biologische Altern zu erlangen und neue Strategien für ein gesundes Altern zu entwickeln. IMPULS wird im Rahmen des "Durchbrüche"-Programms der Carl-Zeiss-Stiftung gefördert (2020 – 2025). Prof. Dr. Christoph Englert ist Sprecher von IMPULS.



## Andere fördernde Organisationen

Zahlreiche Forschungsprojekte am FLI werden zusätzlich von verschiedenen Organisationen gefördert. Dazu gehören u.a.:



Prof. Dr. Dieter Platt-Stiftung



Drittmittelaufkommen  
(in Mio. €, inkl.  
extern verwalteter)

3,53 | 4,79

2021

2022

# Ausblick

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

## Forschung zu „Mikrobiom und Altern“ intensivieren

Mit Mitteln des Sondertatbestandes der Leibniz-Gemeinschaft wird der neue Forschungsbereich „Mikrobiom und Altern“ in den kommenden Jahren weiter ausgebaut. In diesem Bereich sollen das Altern des Mikrobioms und seine Auswirkungen auf den Alternsprozess des gesamten Organismus erforscht werden. Denn 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.

## Fokus auf systembiologische Fragestellungen

Auch das Forschungsfeld der Systembiologie des Alterns wird am FLI in Zukunft weiter wachsen. Denn der systembiologische Ansatz ermöglicht, aus gezielten Vergleichen zwischen kurz- und langlebigen Organismen und dem Menschen, neue Erkenntnisse zum Alternsprozess abzuleiten und Großdatensätze immer besser auszuwerten. Dieses Wissen soll dabei helfen, neue therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Gesundheit des alternden Menschen zu entwickeln.

## Weiterentwicklung der baulichen Infrastruktur

Die Infrastruktur des Instituts passt sich Schritt für Schritt der dynamischen Entwicklung des Instituts an. So wurde 2018 mit der Modernisierung der Gebäudekomplexe aus den 50er Jahren begonnen. Ein Forschungsgebäude



konnte nach umfangreicher Sanierung 2020 wieder bezogen werden. Seit 2022 wird ein weiteres Gebäude komplett saniert.

## Langfristige Perspektiven

Mit der anstehenden Neubesetzung der Position des Wissenschaftlichen Direktors soll die langfristige Perspektive des Institutes wissenschaftsstrategisch weiterentwickelt und vorangetrieben werden. So wird 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 weitere international hervorragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für das Institut zu gewinnen.

Das FLI ist auf einem vielversprechenden 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 (links), S. 84/85 · FLI/Michael Reuter: U1 (rechts), S. 26/27, S. 30 · Thomas Müller: S.2, S. 16/17 · Nadine Grimm: S. 6, S. 32/9, S. 36/9, S. 38/9, S. 44/9, S. 54/9, S. 56/9, S. 58/9, S. 64/9, S. 66/9, S. 68/9, S. 72/9, S. 74/9 · TEQ/Michael Voigt: S. 24 · GSCN/Arne Sattler: S. 34/9 · Anna Schroll: S. 40/4, S. 46/9, S. 48/9, S. 50/9, S. 60/9, S. 70 · FSU/Anne Günther: S. 42/9 · FLI/Lars Björn Riecken: S. 52 · Manja Marz (privat): S. 62/9 · FLI/Kerstin Wagner: S. 76/9, S. 78/79

#### **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)

Redaktionsschluss: August 2023; Druckauflage: 150  
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)

