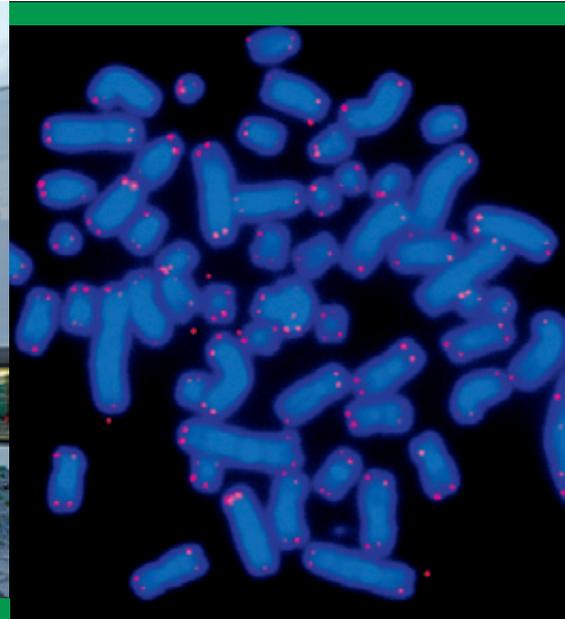




Leibniz-Institut
für Alternsforschung –
Fritz-Lipmann-Institut e.V.



2016–2018

Jahresbericht







2016 – 2018

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



Inhaltsverzeichnis

Willkommen	5
Mission & Zielsetzung	6
Was das FLI einzigartig macht	6
Drei-Jahres-Rückblick 2016 – 2018	7
Erfolgreiche Umstrukturierung am FLI	9
Forschungskooperationen 2016 – 2018	22
Zahlen & Fakten 2016 – 2018 im Überblick	24
Thüringer Forschungspreis	28
Jena Aging Meeting (JAM) 2018	31
Forschungsbilanz	33
Forschungsschwerpunkt	34

Forschungsgruppen

Programmbereich I:	
Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern	36
<hr/>	
Programmbereich II:	
Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns	56
<hr/>	
Übergreifender Teilbereich:	
Systembiologie und Bioinformatik des Alterns	76
<hr/>	

Organisation	84
Struktur des Instituts	86
Vereinsorgane	87
Personalentwicklung	88
Drittmittelprojekte	90
Ausblick	92

Programmbereich I: Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern



Forschungsgruppe
Rudolph



Forschungsgruppe
Waskow



Forschungsgruppe
von Maltzahn



Fellow-Gruppe
González-Estévez



Assoziierte Forschungsgruppe
Heidel



Assoziierte Forschungsgruppe
Jasper



Forschungsgruppe
Morrison



Forschungsgruppe
von Eyss



Assoziierte Forschungsgruppe
Herrlich



Assoziierte Forschungsgruppe
Ploubidou



Forschungsgruppe
Weih †

Programmbereich II: Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns



Forschungsgruppe
Englert



Forschungsgruppe
Neri



Assoziierte Forschungsgruppe
Bierhoff



Assoziierte Forschungsgruppe
Cellerino



Assoziierte Forschungsgruppe
Marz



Forschungsgruppe
Platzer



Forschungsgruppe
Wang



Forschungsgruppe
Kaether



Forschungsgruppe
Ermolaeva

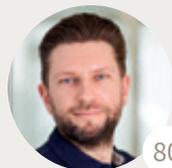


Forschungsgruppe
Große †

Übergreifender Teilbereich: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns



Forschungsgruppe
Hoffmann



Forschungsgruppe
Ori



Assoziierte Forschungsgruppe
Kestler



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

Willkommen

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) hat in den letzten Jahren seinen Forschungsfokus auf „Stammzellalterung und Organerhalt“ präzisiert und weiter ausgebaut. Denn im Alter verlieren die Stammzellen nicht nur ihre Funktionalität und häufen vermehrt Schäden an, auch die Fähigkeit des Körpers, die Stammzellfunktion aufrechtzuerhalten und etwaige Schäden zu regenerieren, nimmt stetig ab. Das führt dazu, dass ältere Menschen für Krankheiten anfälliger werden und sich dadurch ihre Lebensqualität verschlechtert. Das Ziel der biomedizinischen Alternsforschung am FLI ist es daher, die genetischen, epigenetischen und molekularen Prozesse zu entschlüsseln, die diesen altersbedingten Veränderungen zugrunde liegen.

Der neue Forschungsfokus des FLI ist einzigartig – in Deutschland und darüber hinaus. Wir haben in den letzten Jahren viele richtungsweisende Projekte initiiert, um unsere Expertise weiter auszubauen. Der Freistaat Thüringen und die Leibniz-Gemeinschaft fördern z.B. den Aufbau eines „Leibniz-WissenschaftsCampus Regeneratives Altern“, der die Forschungsarbeit des FLI mit der unserer universitären Partner verbindet. Diese Kooperation wird nicht nur die Grundlagenforschung zum Altern befördern, sondern vor allem auch translationale Projekte voranbringen, um zukünftig Therapieansätze für ein gesundes Altern entwickeln zu können. Die gleiche Zielsetzung verfolgt auch der Leibniz-Forschungsverbund „Healthy Ageing“, der vom FLI koordiniert wird und die Alternsforschung in 21 Leibniz-Instituten aus unterschiedlichsten Forschungsdisziplinen bündelt.

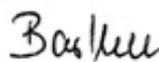
*Ein weiteres, weltweit sichtbares Themengebiet des FLI liegt in der Erforschung der genetischen Grundlagen des Alterns, speziell unter Nutzung eines kurzlebigen Fisches als Modellorganismus, dem Türkisen Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*). Mit der vollständigen Sequenzierung seines Genoms Ende 2015 durch FLI-Forscher eröffnen sich neue Perspektiven bei der Untersuchung von Alternsprozessen. Forscher weltweit können nunmehr auf der Grundlage des als Datensatz frei verfügbaren Genoms z.B. Gene gezielt an- und ausschalten und den Einfluss einzelner Gene auf das Altern oder altersbedingte Krankheiten untersuchen. Damit wurde die Basis für zukünftige genetische Untersuchungen des Alternsprozesses von Wirbeltieren gelegt. Für diese Spitzenleistung wurde das gesamte Forscherteam 2018 mit dem „Thüringer Forschungspreis“ in der Kategorie Grundlagenforschung ausgezeichnet.*

Altern betrifft uns alle. Unsere Alternsforschung liefert einen wichtigen Beitrag, um die individuelle Gesundheit im Alter zu verbessern und den demographischen Wandel für uns alle positiv zu gestalten.

Wir wünschen eine angenehme Lektüre und viele spannende Einblicke in die Forschungsarbeit am FLI.



Prof. Dr. Alfred Nordheim
Wissenschaftlicher Direktor des FLI



Dr. Daniele Barthel
Administrativer Vorstand des FLI

Mission & Zielsetzung

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) war zum Zeitpunkt seiner Gründung im Jahr 2004 das erste Forschungsinstitut in Deutschland, das sich der biomedizinischen Erforschung des menschlichen Alterns widmet – einem hochkomplexen Prozess, der durch genetische und äußere Faktoren beeinflusst wird.

Die Mission des FLI ist es, die Mechanismen zu entschlüsseln, die zu einer Verschlechterung der Stammzellfunktion

und des Organerhalts im Alter führen und damit die Dysfunktion von Organen und die Entstehung von Krankheiten begünstigen. Zielsetzung unserer Forschung ist eine Wissensgrundlage für die Entwicklung neuartiger Therapieansätze zu schaffen, die dabei hilft, die Gesundheitsspanne zu verlängern – also die Zeit, in der der Mensch gesund altert. Die Verlängerung der Gesundheitsspanne ist nicht nur für den Einzelnen von großer Bedeutung, sondern hilft der gesamten Gesellschaft dabei, positiv mit dem demographischen Wandel umzugehen.

Was das FLI einzigartig macht

Der Verlust der Stammzellfunktion und des Organerhalts sind Hauptursachen dafür, dass im Alter die Organfunktion und Lebensqualität abnehmen, Organe anfälliger werden und Krankheiten entstehen. Mit der Erforschung der Stammzellalterung und des Organerhalts sowie der Konzentration auf deren molekulare, genetische und epigenetische Ursachen hat das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) einen Forschungsfokus entwickelt, der national wie auch international einzigartig ist.

In den vergangenen Jahren sind mehrere Institute in Deutschland dem Beispiel des FLI gefolgt und haben sich auf Alternsforschung fokussiert. Sie konzentrieren sich auf die Identifikation von Genen, die die Lebensspanne beeinflussen, auf zelluläre Stressantworten, demographische Aspekte der Bevölkerungsentwicklung, neurodegenerative Alterserscheinungen, Veränderungen im Stoffwechsel, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder auf äußere Umwelteinflüsse – der Fokus des FLI auf epigenetische und genetische Faktoren als Ursachen für die Stammzellalterung und

den Organerhalt ist jedoch einzigartig. Auch auf europäischer Ebene gibt es viele Ansätze, das Altern zu erforschen – sei es bei der Krebsforschung, der Erforschung der Zellalterung oder dem Fokus auf bestimmte alternsassozierte Krankheiten oder besondere Tiermodelle.

Das FLI unterhält mit vielen dieser nationalen und internationalen Institute und Einrichtungen enge Forschungsk Kooperationen, um von anderen Expertisen und Perspektiven zu profitieren und gemeinsam Synergien optimal zu nutzen. Alles in allem hat sich das FLI zu einem international anerkannten, wissenschaftlichen Treiber beim Ausbau neuer Forschungsschwerpunkte zur Gewinnung hochwertiger Erkenntnisse entwickelt. Die Wissenschaftler des FLI tragen mit ihren Forschungsergebnissen, den Netzwerkaktivitäten und ihrer Nachwuchsförderung dazu bei, den Forschungsbereich Alternsforschung regional, national sowie international weiter auszubauen.

Drei-Jahres-Rückblick 2016 – 2018

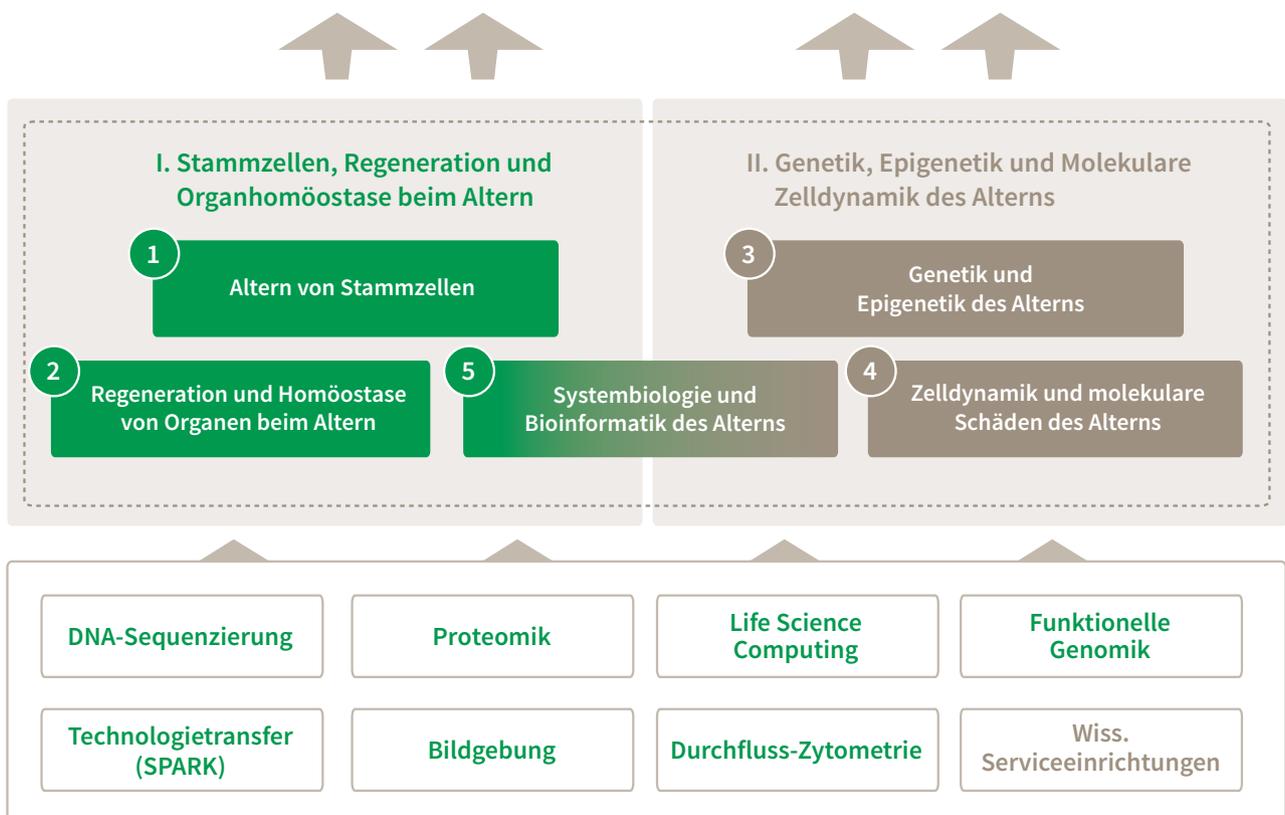
Erfolgreiche Umstrukturierung am FLI

Das FLI hat 2012 damit begonnen, sich wissenschaftlich neu zu fokussieren. Dafür wurden zwei Forschungsschwerpunkte benannt, die sich mit

- (I) **Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern** bzw.
- (II) **Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns** beschäftigen.

Die Forschungsgruppen am FLI arbeiten schwerpunktübergreifend in unterschiedlichen Forschungsprojekten zusammen. Um diese projektbezogenen Kooperationen auch organisatorisch abbilden zu können, wurden fünf Teilbereiche institutionalisiert.

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



Forschungsfokus am FLI. Die Forschung am FLI ist in fünf Teilbereichen strukturiert, die eng zusammenarbeiten. Sie werden durch eine große Bandbreite an wissenschaftlichen Technologie- und Serviceeinrichtungen unterstützt.

Teilbereich 1: Altern von Stammzellen

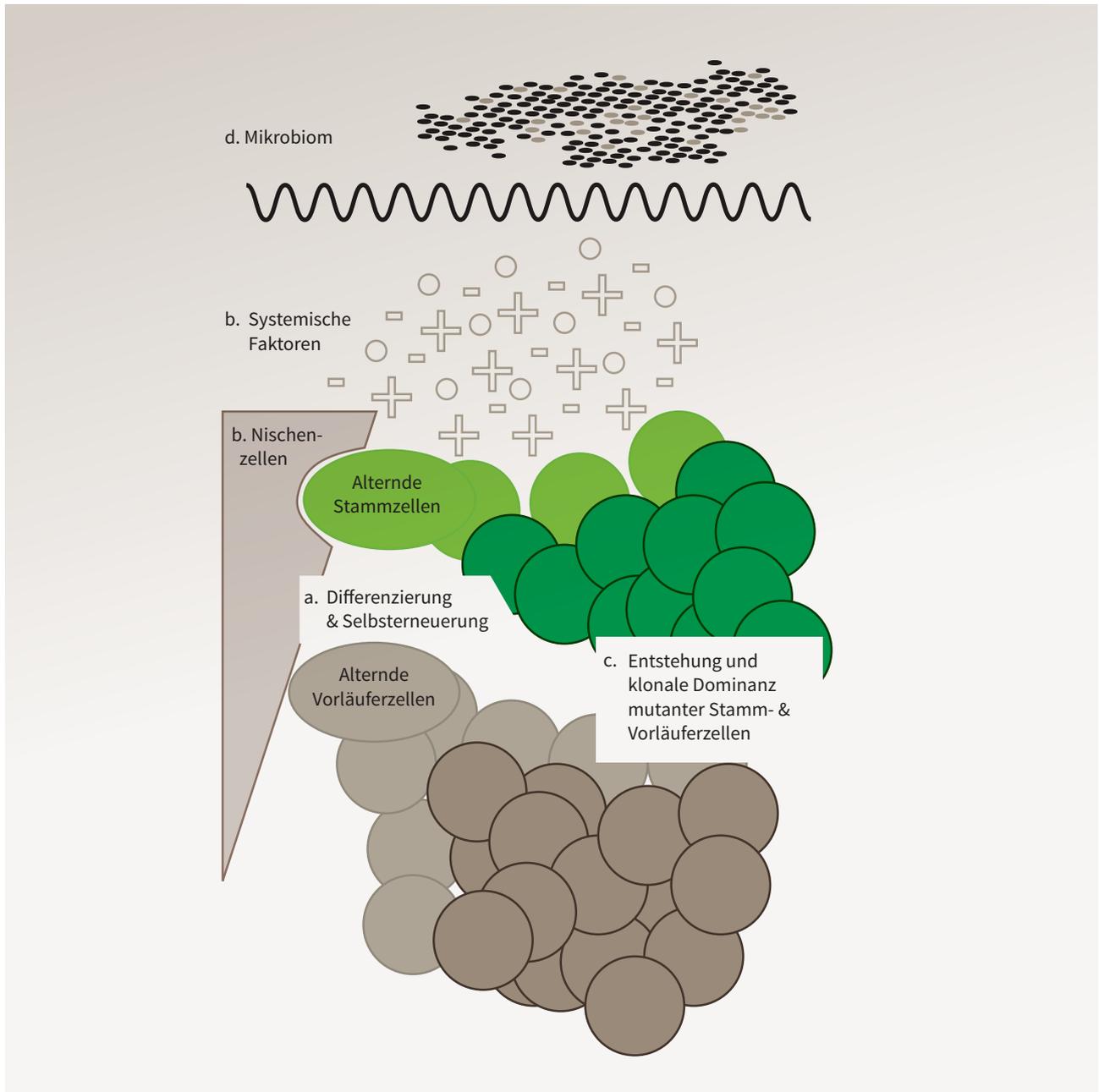
Die altersbedingte Verschlechterung der Stammzellfunktion ist einer der Hauptgründe für den nachlassenden Organerhalt, Fehlfunktionen von Organen und die Krankheitsentwicklung im Alter. Der Teilbereich „Altern von Stammzellen“ wird am FLI seit 2013 mit der Etablierung der Forschungsgruppen um K. Lenhard Rudolph (Blut- und Darmstammzellen), Julia von Maltzahn (Muskelstammzellen) und Cristina González-Estévez (Stammzellen in Planarien) aufgebaut. Mit der Forschungsgruppe um Claudia Waskow konnte der Teilbereich um humane Blutstammzellen im Mausmodell (Regeneration in der Hämatopoese) erweitert werden. Darüber hinaus gibt es assoziierte Forschungsgruppen mit Heinrich Jasper vom Buck Institute for Research on Aging, Novato, USA (Darmstammzellen in *Drosophila melanogaster*) und Florian Heidel vom Universitätsklinikum Jena (Blutstammzellen). Dieses strategische Konglomerat von Forschungsgruppen, die sich in unterschiedlichen Spezies und Geweben mit der Stammzellalterung befassen, bietet eine hervorragende Ausgangsbasis für genetische und funktionelle Untersuchungen der Stammzellalterung.

Der Teilbereich erforscht die stammzellintrinsic und -extrinsic Mechanismen, die die Stammzellfunktion einschränken. Folgende Fragestellungen stehen dabei im Fokus:

- zellintrinsic und -extrinsic Veränderungen, die im Alter die Stammzellfunktion in Reaktion auf DNA-Schäden und Veränderungen des Stoffwechsels reduzieren (K. Lenhard Rudolph)
- der Einfluss von Entwicklungspfaden, hormonellen Reglern und Stoffwechselfaktoren, die die Funktion von Muskelstammzellen verändern (Julia von Maltzahn)

- klonale Dominanz mutanter hämatopoetischer Stammzellen (Florian Heidel, K. Lenhard Rudolph)
- Regenerationspfade im hämatopoetischen System und ihr Einfluss auf das alternde Immunsystem (Claudia Waskow)
- Mechanismen des quasi unendlichen Erhalts pluripotenter Stammzellen in Planarien (Cristina González-Estévez)
- Signalwege, die Erhalt und Funktion von Stammzellen im Kontext von Entzündungen und Alterung verschlechtern (Heinrich Jasper).

Insgesamt hat der Teilbereich „Altern von Stammzellen“ die Zielsetzung, die grundlegenden Konzepte und Folgen der Stammzellalterung im Kontext von alternden Organen zu untersuchen. Der Teilbereich ist stark vernetzt mit dem Teilbereich 2 „Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern“, denn Stammzellen spielen beim Erhalt und der Regeneration von Organen eine zentrale Rolle. *Vice versa* beeinflussen Veränderungen in der Zellzusammensetzung und im Mikromilieu alternder Organe die Selbsterneuerungs- und Differenzierungsfähigkeit von Stammzellen. Die Zusammenhänge sind bidirektional und begründen daher die starke Zusammenarbeit zwischen den beiden Teilbereichen.



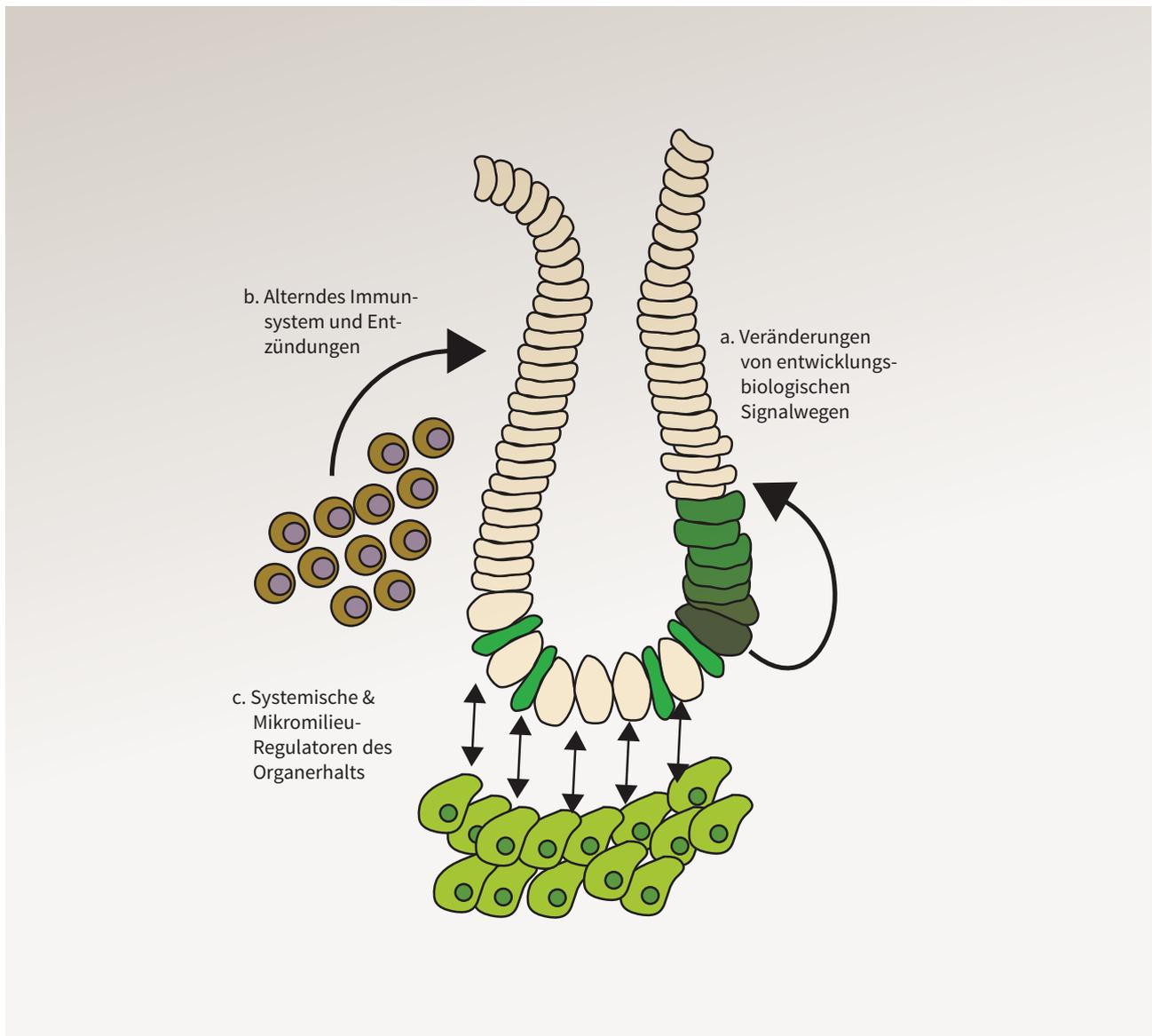
Forschungsfokus von Teilbereich 1. **a.** Derzeit ist noch nicht vollständig bekannt, welche Mechanismen die Zellfunktionen im Alter beeinträchtigen. **b.** Der relative Einfluss von Nischenzellen und systemisch wirkenden Faktoren auf die Stammzellalterung müssen für verschiedene Gewebe noch erforscht werden. **c.** Die klonale Ausbreitung mutanter Zellen wird mit der Entstehung von Krankheiten im Alter in Verbindung gebracht. Mechanistisch ist der Prozess jedoch noch kaum verstanden. Die Veränderungen in der Farbintensität stehen für die klonale Dominanz von ursprünglichen Stamm- (grün) und Vorläuferzellen (grau). **d.** Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass altersbedingte Veränderungen im Mikrobiom die Stammzellfunktion beeinflussen und *vice versa*.

Teilbereich 2: Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern

Im Alter nimmt die Funktion aller Organe und Gewebe im Körper ab. Dieser Verschlechterungsprozess ist einer der Hauptgründe, warum die Lebensqualität im Alter nachlässt und Krankheiten entstehen. Bisher ist nur wenig darüber bekannt, warum alternde Organe nicht mehr in der Lage sind, ihren Gewebeerhalt und ihre Funktion aufrecht zu erhalten. Mit diesen Fragestellungen beschäftigt sich das FLI seit Einführung des neuen Forschungsfokus 2004. Auch Stammzellen spielen in diesem Prozess eine tragende Rolle, aber altersbedingte Veränderungen im Nicht-Stammzellkompartiment von Organen und Geweben sind gleichermaßen wichtig. Der Forschungsfokus von Teilbereich 2 liegt auf den Mechanismen der Gewebeerhaltung und bezieht Nicht-Stammzellen, die Bedingungen im Mikromilieu und systematisch agierende Signalwege mit ein, die zusammen zu einer Verschlechterung des Organerhalts führen. Folgende Fragestellungen werden im Teilbereich 2 bearbeitet:

- altersassoziierte Verschlechterung der Zell-zu-Zell-Kommunikation bei Regeneration und Krankheit (Helen Morrison)
- Hippo-Signalweg als zentraler Regulator in der Gewebshomöostase, der Stammzellbiologie und der Entstehung von Krebs (Björn von Eyss)
- Signalwege, die die Zellteilung kontrollieren (Peter Herrlich)
- Immunalterung und Entzündungen bei Organerhalt und -regeneration (Ronny Hänold)

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



Forschungsfokus von Teilbereich 2. Der Organerhalt wird von lokalen und systemischen Faktoren gesteuert, die altersbedingten Veränderungen unterliegen. Der Teilbereich 2 beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen. **a.** Es ist bekannt, dass die genetische und epigenetische Veränderung von Entwicklungsverläufen zur progressiven Alterung und Krankheitsentwicklung beiträgt. Um den Organerhalt im Alter besser zu verstehen, ist es essentiell, die Mechanismen und Konsequenzen dieser Veränderungen zu untersuchen. **b.** Ein alterndes Immunsystem und chronische Entzündungen haben durch die reduzierte Immunüberwachung und eine anomale Organregeneration eine negative Wirkung. Dies führt im Alter zur Entstehung von Pathologien und Erkrankungen von Organen. **c.** Veränderungen des Stoffwechsels, Änderungen im Mikrobiom, chronische Entzündungen sowie seneszente oder geschädigte Zellen führen zu altersbedingten Veränderungen der systemischen und extrazellulären Faktoren, die wiederum zur Entstehung von Krankheiten oder Tumoren beitragen.



Teilbereich 3: Genetik und Epigenetik des Alterns

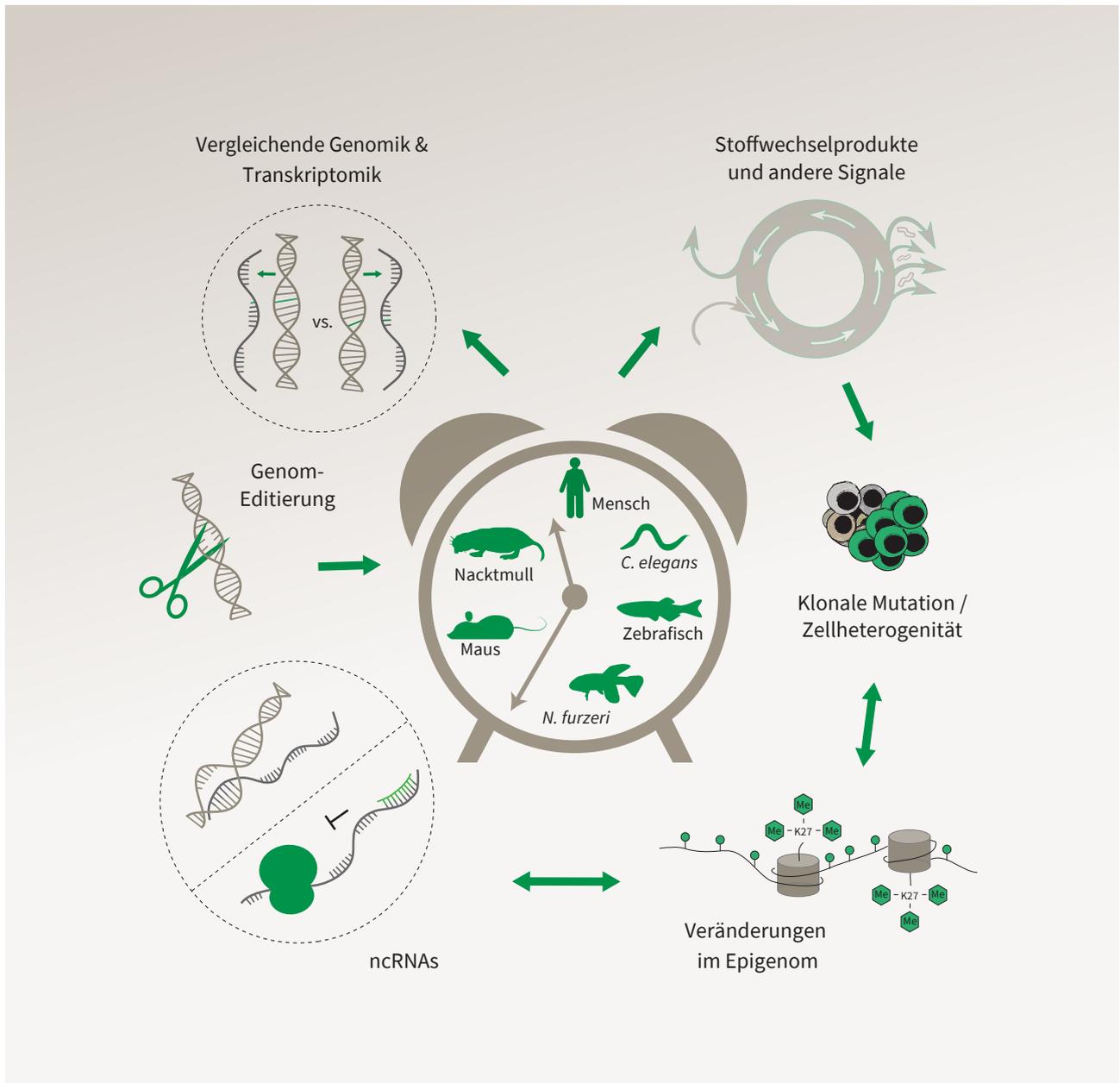
Zwillingsstudien lassen vermuten, dass 30 % der individuellen Unterschiede beim Altern auf genetische Faktoren zurückzuführen sind. Wenn es gelingt, die genetischen Faktoren zu identifizieren, die diese Unterschiede zwischen einzelnen Individuen oder unterschiedlichen Spezies ausmachen, wird das erheblichen Einfluss auf das Verständnis der grundlegenden molekularen Alternsprozesse haben.

Aufbauend auf der langjährigen Expertise bei der Erforschung von Genomen hat das FLI 2004 den Forschungsbereich „Genomik des Alterns“ gebildet.

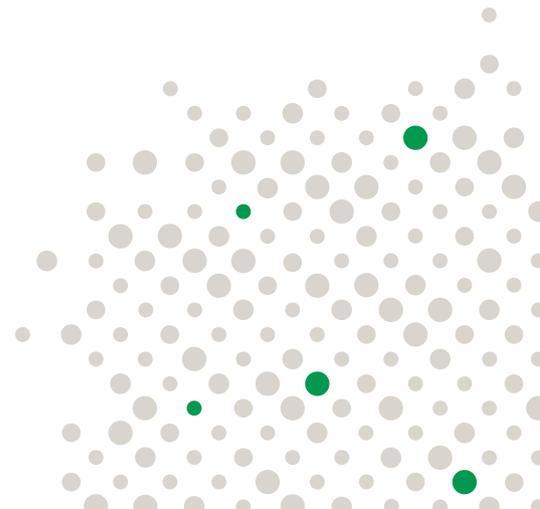
- Christoph Englert und seine Gruppe untersuchen Entwicklungsverläufe und Immunfunktion bei Nierenerhalt und -regeneration während des Alterns.
- Die Gruppe „Genomanalyse“ um Matthias Platzer hat zusammen mit der Gruppe um Christoph Englert und der früheren Juniorgruppe um Alessandro Cellerino (Kooperation mit der Scuola Normale Superiore di Pisa, Italien) die genomische und funktionelle Analyse des kurzlebigen Fisches *N. furzeri* als neues Modell in der Altersforschung maßgeblich vorangetrieben.
- Welchen Einfluss das Epigenom – chemische Veränderungen an der DNA, die deren Aktivierung oder Deaktivierung steuern – auf das Altern und die Entstehung von Krebs hat, untersucht seit 2016 Francesco Neri.

- Epigenetische Veränderungen wie bspw. eine nachlassende DNA-Methylierung oder eine veränderte Histonmodifikation erforscht das FLI in Kooperationen mit Alessandro Cellerino (Scuola Normale Superiore di Pisa, Italien) und Holger Bierhoff (Friedrich-Schiller-Universität Jena). Die assoziierte Forschungsgruppe von Manja Marz (Friedrich-Schiller-Universität Jena) untersucht außerdem die Rolle langer, nicht codierender RNAs und Mikro-RNAs bei der Gen-Auslese.
- Die assoziierte Forschungsgruppe von Heinrich Jasper (Buck Institute for Research on Aging, Novato, USA) verbindet die Bereiche 1, 2 und 3 mit seinen Forschungen zu Genen und Signalwegen, die bei *Drosophila melanogaster* den Stammzell- und Organerhalt beeinflussen.

Zusammengefasst, wendet der Teilbereich 3 vergleichende genomische und funktionell genetische Analysen an, um genetische und epigenetische Faktoren und die Steuerungsmechanismen zu identifizieren, die zur Anhäufung molekularer Schäden und damit zur Verminderung der Stammzellfunktion und des Organerhalts während des Alterns beitragen. Die Forschung ist eng mit der in anderen Teilbereichen verknüpft und profitiert stark von der Etablierung des neuen systembiologischen Teilbereichs.



Forschungsfokus von Teilbereich 3. Um die Ursachen des Alterns zu verstehen, werden vergleichende Genomanalysen in kurz- und langlebigen Modellsystemen durchgeführt. Die funktionelle Genomik soll dabei neue Signalwege identifizieren, die am Altern eines Organismus beteiligt sind und die funktionelle Relevanz genetischer und epigenetischer Veränderungen validieren, die während des Alterns auftreten. Außerdem werden genetische Risikofaktoren für die Entstehung altersbedingter Krankheiten identifiziert und funktional getestet. In der Zukunft werden im Teilbereich Veränderungen in den Wechselwirkungen zwischen Wirt und Mikrobiota während des Alterns untersucht und wie diese die klonale Mutation und epigenetische Veränderungen durch Stoffwechselprodukte und andere Signale beeinflussen.



Teilbereich 4: Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

Altern ist ein vielschichtiger Prozess, der durch die Ansammlung von Schäden in molekularen und subzellulären Strukturen, sog. Organellen, gekennzeichnet ist. Bisher gibt es noch wenig Erkenntnis darüber, warum in einem alternden Organismus molekulare Schäden immer schlechter vermieden oder repariert werden können.

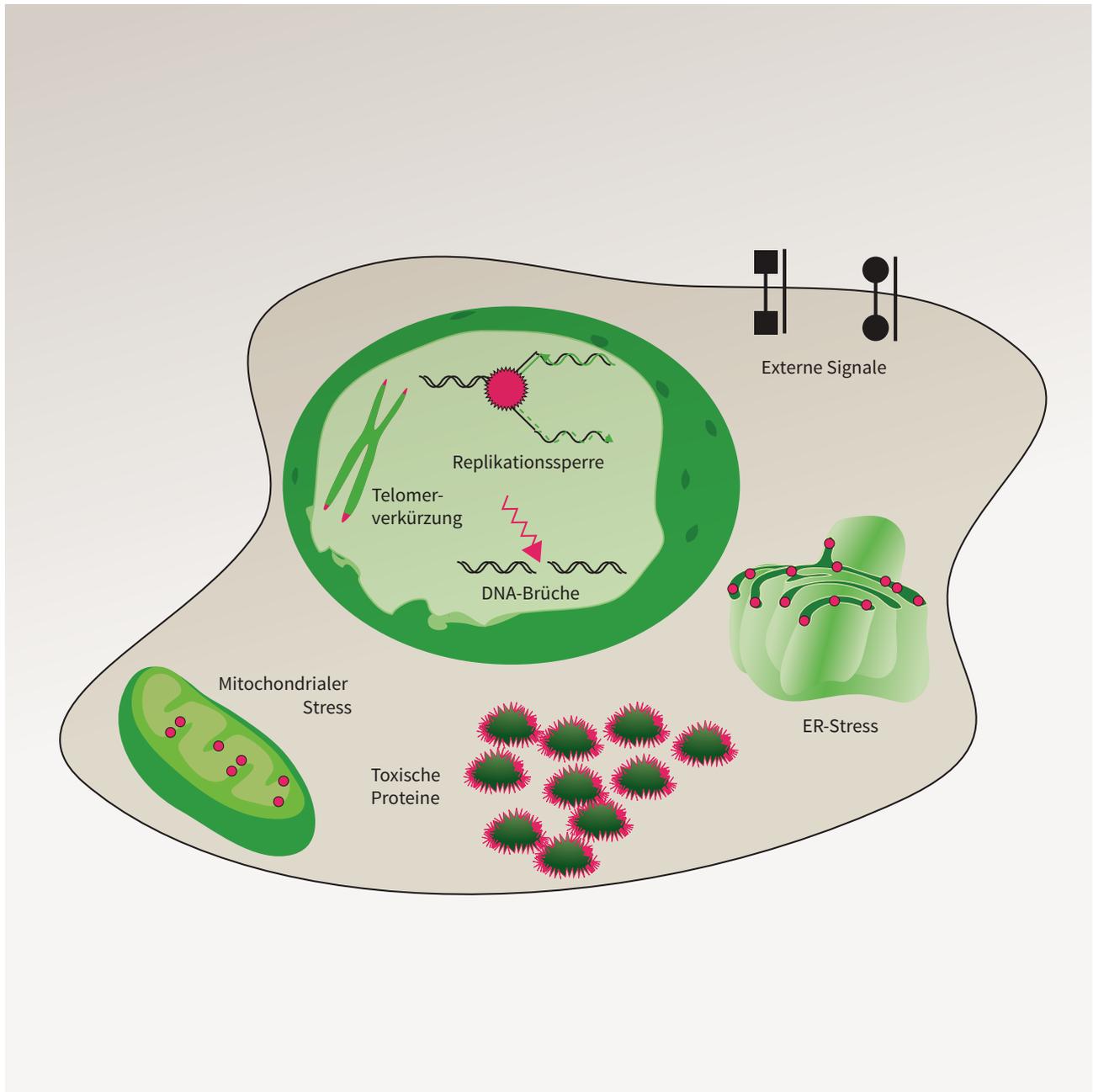
Bereits seit 2004 beschäftigt sich das FLI mit den Mechanismen, die zu einer Anhäufung von molekularen Schäden in alternden Zellen und Geweben führen. Die Hauptinteressen des Teilbereichs „Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns“ liegen in den Ursachen und Folgen von DNA- und Proteinschäden:

- DNA-Schadensantwort bei der Entwicklung und dem Erhalt von Neuronen (Zhao-Qi Wang)
- Proteintransport, Proteostase und Proteinspaltung im Alter (Christoph Kaether)
- Funktionelle Genetik wurde zusätzlich durch die Rekrutierung von Maria Ermolaeva 2015 gestärkt. Sie nutzt den Wurm *C. elegans*, um diejenigen genetischen Faktoren zu identifizieren, die die Proteostase, die Stressreaktionen und den Organerhalt beeinflussen.
- Mechanismen der DNA-Reparatur im Alter (Frank Große)

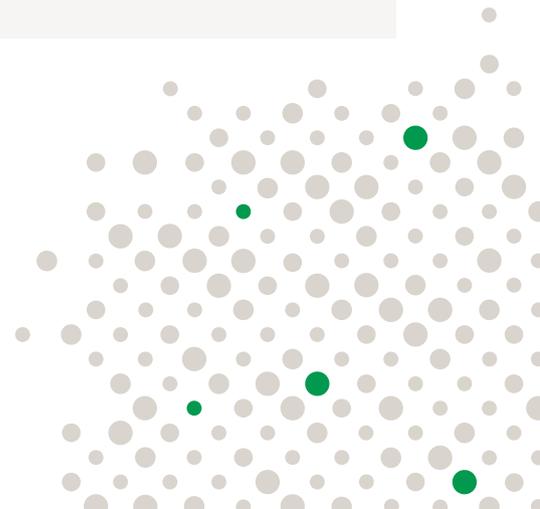
Zum Verständnis der grundlegenden zellulären und organismischen Fehlfunktionen im Alter ist es besonders wichtig, die altersbedingte Entstehung molekularer Schäden und die Reaktionen darauf, wie bspw. die Schadensreparatur, zu analysieren.

Vice versa ist auch das altersbedingte Nachlassen der Stammzell- und Gewebefunktion eine mögliche Ursache für molekulare Schäden. Dazu zählen etwa die nachlassende Immunfunktion, die geschädigte oder alte Zellen nicht mehr 100%ig aussortiert, oder Veränderungen im Stoffwechsel. Diese funktionellen Zusammenhänge führen dazu, dass der Teilbereich 4 eng mit den Teilbereichen 1 und 2 zusammenarbeitet und für die Forschungsarbeit des gesamten Instituts entscheidend ist.

Die Erforschung molekularer Schäden hat außerdem einen großen Beitrag dazu geleistet, die Kooperation mit der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena zu stärken und zwei DFG-geförderte Trainingsprogramme (Research Training Groups) ins Leben zu rufen: RTG 1715 zur Stressantwort und RTG 2155 zu Proteinveränderungen im Alter.



Forschungsfokus von Teilbereich 4. Die Anhäufung geschädigter Makromoleküle oder subzellulärer Strukturen (Organellen) steht in engem Zusammenhang mit der Fehlfunktion von Zellen, was zu Gewebe- und Organversagen führen kann. DNA-Schäden, genomische Instabilität, falsche Proteinfaltung oder Defekte bei der Spaltung toxischer Proteine können die Zellfunktion beeinträchtigen. Veränderungen von mitochondrialer DNA und Proteinkomplexen beeinflussen den Zellstoffwechsel, was einen generellen Einfluss auf den Zellerhalt hat.



Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

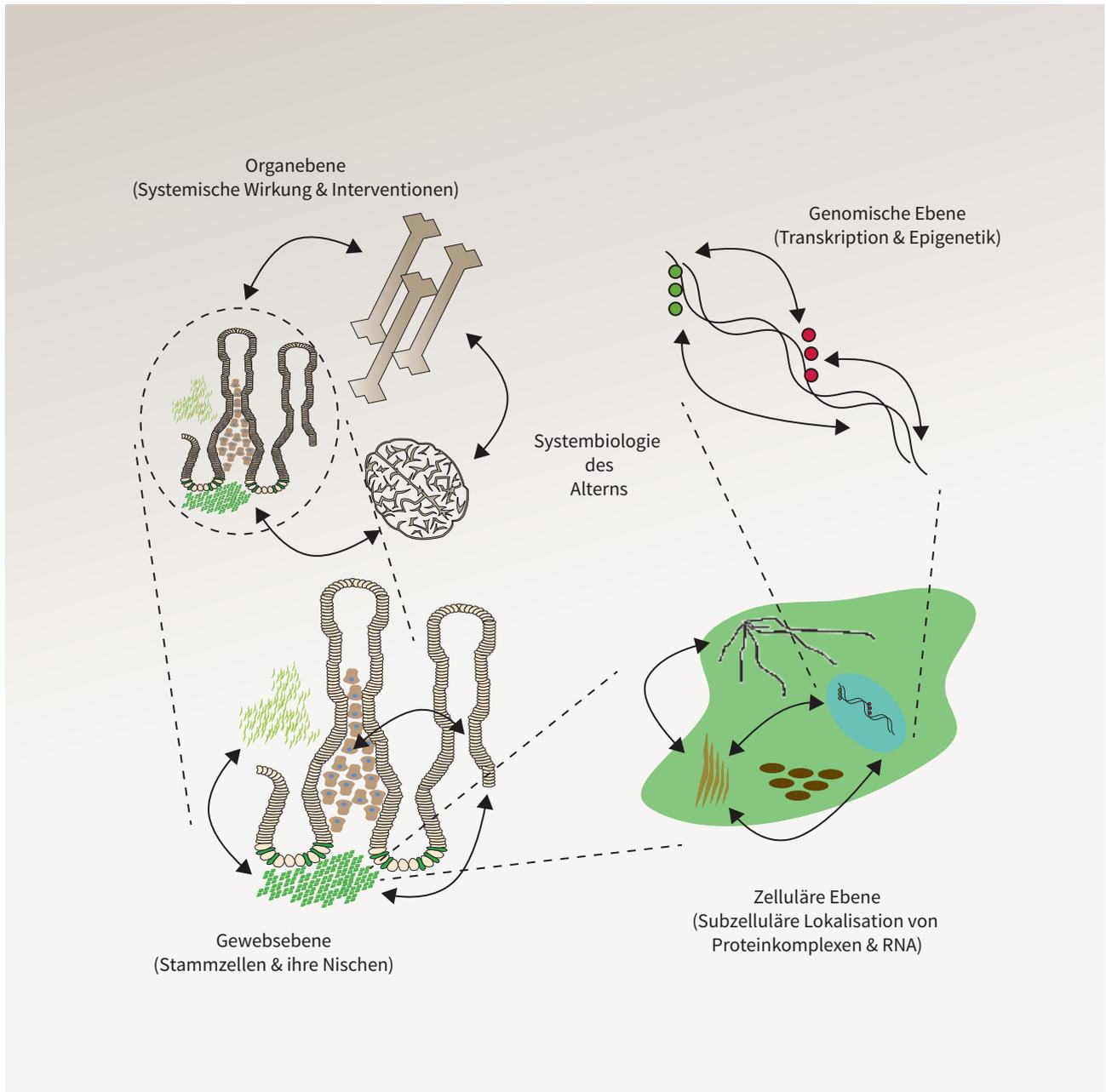
Mit dem Forschungsfokus auf die altersbedingte Verschlechterung von Stammzellfunktion und Organerhalt sowie die zugrundeliegenden molekularen und genetischen Gründe dieser Veränderungen hat das FLI national wie auch international ein Alleinstellungsmerkmal in der Altersforschung entwickelt. Um diese Zusammenhänge auf unterschiedlichen Ebenen des Gesamtorganismus zu verstehen, hat das FLI den Teilbereich „Systembiologie und Bioinformatik des Alterns“ geschaffen. Dieser Bereich untersucht Verbindungen zwischen Netzwerken, die das Altern auf der Ebene von Genen und molekularen Regelkreisen sowie auf der Ebene der Kommunikation zwischen Zellen und Organen beeinflussen.

Die Bildung dieses Teilbereiches wurde durch das GerontoSys-Programm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert, das von 2010 bis 2015 in Jena ein Kooperationsprojekt zu bioinformatischen Analysen gefördert hat. Das Programm hat mittels funktioneller Genomanalysen Gene und Signalwege beim Altern verschiedener Spezies verglichen, um genetische Faktoren und molekulare Mechanismen zu identifizieren, die am Alternsprozess von Zellen und Organen beteiligt sind. Das FLI hat entschieden, diesen Forschungsansatz zu einem neuen Teilbereich am Institut auszubauen.

Der Teilbereich befasst sich mit folgenden Fragestellungen:

- Die Forschungsgruppe von Steve Hoffmann entwickelt seit Ende 2017 eigene Methoden zur Analyse großer, multidimensionaler biologischer Datensätze, um zu einem besseren Verständnis beizutragen, wie das Epigenom Prozesse der Genexpression und Maturierung steuert.
- Mittels ultrasensitiver Verfahren (z.B. Proteomanalyse) erforscht die Gruppe um Alessandro Ori, wie Alter, Mutationen und Umweltfaktoren unsere Organe auf molekularer Ebene beeinflussen.
- Der Forschungsschwerpunkt der assoziierten Forschungsgruppe von Hans A. Kestler (Universität Ulm) befindet sich im Spannungsfeld zwischen Computerwissenschaft, Statistik und Lebenswissenschaften und fokussiert u.a. auf statistische Verfahren und Datenbankauswertungen für Daten aus Hochdurchsatz-Analysen.

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

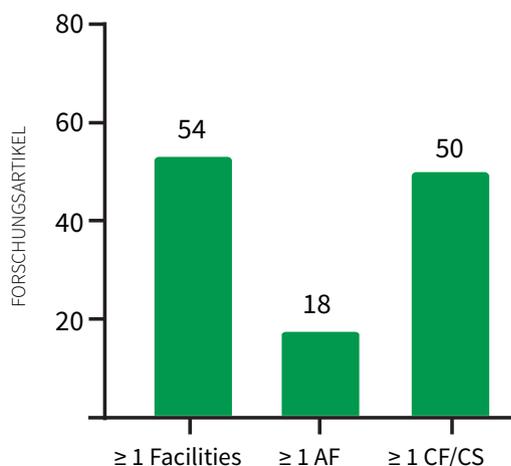


Forschungsfokus von Teilbereich 5. Die Biologie des Alterns ist ein vielschichtiges Zusammenspiel von Netzwerken auf organischer, zellulärer, molekularer und genetischer Ebene. Mit der Etablierung des Teilbereichs „Systembiologie und Bioinformatik des Alterns“ will das FLI der Komplexität dieses Zusammenspiels gerecht werden. Ziel ist es, die Forschung in den Bereichen 1–4 bestmöglich zu verknüpfen, indem Netzwerkdaten von unterschiedlichen systemischen Ebenen zusammengeführt und so Mechanismen und Zusammenhänge aufgezeigt werden, die in einer Einzelbetrachtung unentdeckt geblieben wären.



Zentrale Technologie- und Serviceeinrichtungen

Im Januar 2016 hat das FLI eine „Core“-Struktur eingerichtet, in der die Facility- und Serviceeinheiten unabhängig von den einzelnen Forschungsgruppen organisiert sind. Einige Technologien (z.B. Sequenzierung, Massenspektrometrie) hatten sich in den vorhergehenden Jahren von einer gruppeninternen Methodik zu halbautonomen Substrukturen entwickelt, die durch die vernetzte Forschungsstruktur am Institut und gruppenübergreifende Projekte allen Forschungsgruppen zur Verfügung gestellt werden sollten. Um die Effizienz und Transparenz für alle Technologienutzer, für das Facility-Personal und die damit verbundenen, notwendigen administrativen Prozesse am Institut zu erhöhen, wurden wissenschaftliche Technologie- und Serviceeinrichtungen, sogenannte „Core Facilities und Services“ als unabhängige Einheiten aus den Forschungsgruppen ausgegliedert. Gleichzeitig wurden technologische Einrichtungen, die für die wissenschaftliche Ausrichtung des FLI geringe Relevanz hatten (Röntgen-Kristallographie und NMR-Spektrometrie), geschlossen.



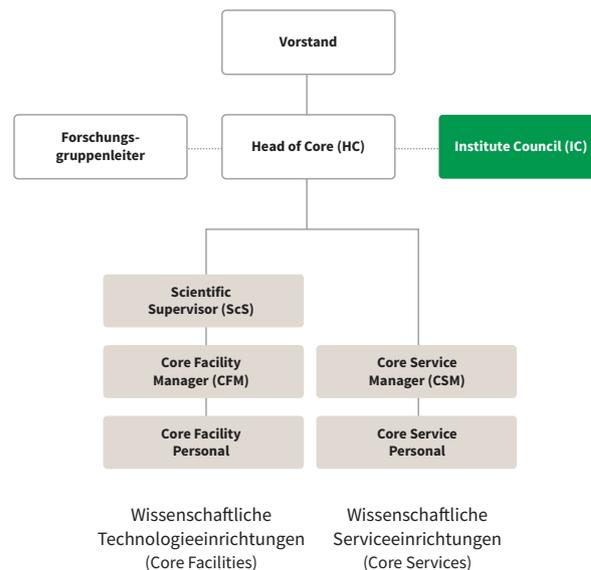
Beitrag der CF, AF und CS zu wissenschaftlichen Publikationen in 2016–2018.

Anteil der wissenschaftlichen Publikationen unter Beteiligung von mindestens einer Technologie- und/oder Serviceeinrichtung (Core Facilities, CF; Animal Facilities, AF; Core Services, CS).

Die Core Facilities (CF) werden von je einem CF Manager betreut. Ihre Aktivitäten und Entwicklung betreut ein Gruppenleiter als „Scientific Supervisor“, um technologische Entwicklungen frühzeitig abschätzen und erkennen zu können. Darüber hinaus gibt es wissenschaftliche Services (Core Services, CS), die – unterstützt von CS Managern – direkt vom Head of Core (HC) geleitet werden. Das Management des gesamten Core-Facility-Bereichs obliegt dem Head of Core, der die Aktivitäten in allen Einheiten koordiniert, für Budgetfragen zuständig ist, Investitions-, Personal- und Prozessfragen klärt und für die Entwicklung und Implementation von Nutzerordnungen bzw. SOPs Core-Einheiten sorgt. Er ist auch Ansprechpartner für Anfragen externer Nutzer. Die Technologie- und Serviceeinrichtungen leisten am FLI einen erheblichen Beitrag zu den Forschungsartikeln, beispielweise im Zeitraum von 2016 bis 2018 zu 54 % aller peer-reviewed Veröffentlichungen.



Dr. Matthias Görlach
Head of Core



Wissenschaftliche Technologieeinrichtungen (Core Facilities):



Wissenschaftliche Serviceeinrichtungen:



Tierhäuser:





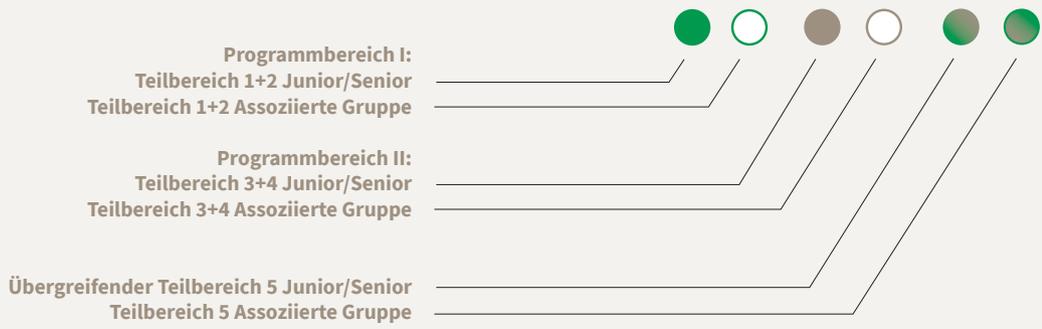
Laborarbeit am FLI.

Gruppenfluktuation

Ende 2018 waren am FLI 7 Seniorgruppenleiter und 5 Juniorgruppenleiter beschäftigt. Hinzu kommen 1 Fellow-Gruppe und 8 assoziierte Forschungsgruppen. Von diesen insgesamt 21 Gruppen waren nur 7 (33 %) bereits vor 2012 am FLI. Die große Fluktuation innerhalb der vergangenen Jahre zeigt die Dynamik der Forschung am FLI. Die Inbetriebnahme des neuen

Laborgebäudes im Mai 2013 hat die Forschungsfläche des Instituts verdoppelt. Die Gewinnung neuer Gruppenleiter hat der Innovativität und Zusammenarbeit am FLI starke Impulse gegeben.

Dynamische Entwicklungen am FLI



2016	2017	2018
1 K. Lenhard Rudolph		
		1 Claudia Waskow
1 Julia von Maltzahn		
1 Cristina González-Estévez (Fellow)		
1 Florian Heidel (assoziiert)		
1 Heinrich Jasper (assoziiert)		
2 Helen Morrison		
2 Björn von Eyss		
2 Peter Herrlich (assoziiert)		
2 Aspasia Ploubidou (assoziiert)		
2 Falk Weih		
3 Christoph Englert		
	3 Francesco Neri	
		3 Holger Bierhoff (assoziiert)
3 Alessandro Cellerino (assoziiert)		
3 Manja Marz (assoziiert)		
3 Matthias Platzer		
4 Zhao-Qi Wang		
4 Christoph Kaether		
4 Maria Ermolaeva		
4 Frank Große		
		5 Steve Hoffmann
5 Alessandro Ori		
5 Hans Kestler (assoziiert)		

Entwicklung der Forschungsgruppen am FLI in den Jahren 2016–2018.

Forschungskooperationen 2016 – 2018

In Zeiten eines starken technologischen Fortschritts nimmt auch das Tempo innerhalb der wissenschaftlichen Forschung immer mehr zu. Es ist daher für das FLI von enormer Relevanz, sich national wie auch international zu vernetzen. Seit Beginn seines Bestehens fördert das FLI den interdisziplinären Austausch innerhalb der Forschungsthemen der Alterns- und Krebsforschung.

Neben der regionalen Vernetzung mit der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena und dem Jenaer Universitätsklinikum ist das FLI in über 297 nationale Forschungskooperationen und Verbünde integriert und pflegt einen systematischen Austausch mit Forschungseinrichtungen in 31 Ländern der Welt. So garantieren wir, dass unsere Forschung immer auf dem neuesten Stand ist und wir im Bereich der Alternsforschung einen maßgeblichen internationalen Input leisten.

Leibniz-Forschungsverbünde (LFV)

Mit zunehmendem Alter nehmen Dysfunktionen und altersassoziierte Erkrankungen, die die Lebensqualität einschränken, stark zu. Der steigende Anteil älterer Menschen führt zusammen mit einer niedrigen Geburtenrate zu sozialen und wirtschaftlichen Problemen innerhalb der Gesellschaft. Seit 2012 bündelt der **Leibniz-Forschungsverbund Healthy Ageing** (LFV Healthy Ageing) 21 Leibniz-Institute aus den Bereichen Biologie, Medizin, Psychologie, Pädagogik, Soziologie und Ökonomie. In interdisziplinären Projekten erforschen sie die Grundlagen des Alterns, beantragen gemeinsam Projekte und befördern den Austausch von Ressourcen und Know-how. Koordiniert wird der LFV Healthy Ageing am FLI.

Mit der schnell wachsenden und alternden Gesellschaft verändert sich auch der Bedarf an Wirkstoffen – Molekülen, die die Aufgabe haben, in Zielorganismen bestimmte physiologische Veränderungen hervorzurufen. Viele Wirkstoffe sind natürlichen Ursprungs und werden durch chemische und/oder biotechnologische Verfahren so optimiert, dass sie bei Anwendung einen bestmöglichen Wirkungsgrad haben. Als eines von 17 Leibniz-Instituten im **LFV Wirkstoffe und Biotechnologie** leistet das FLI einen wichtigen Beitrag zur breit angelegten Forschung an und zu Molekülen mit biologischer Wirkung.

Zentrum für Alternsforschung Jena (ZAJ)

Das Zentrum für Alternsforschung Jena (ZAJ) wurde 2013 als interfakultäres Profizentrum der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena in enger Kooperation mit dem FLI gegründet. Es ist Bestandteil der Profillinie „Life“ der FSU. Das ZAJ bündelt am Standort Jena die Forschungsaktivitäten zur Alternsforschung und soll Vertreter und Vertreterinnen verschiedener Fachdisziplinen zusammenbringen.

ProExzellenz-Projekt „RegenerAging“

Das Zentrum für Alternsforschung Jena (ZAJ) entwickelte das Forschungsprojekt „Alternsinduzierte Hemmung der Regeneration und Gewebshomöostase – RegenerAging“, eine enge Kooperation des FLI mit der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena, dem Universitätsklinikum Jena (UKJ) sowie Carl Zeiss Microscopy GmbH in Jena. Das Projekt wird im Rahmen der ProExzellenz-Initiative 2 des Landes Thüringen von 2015 bis 2020 mit 3,9 Millionen Euro gefördert. In interdisziplinären Projekten steht die funktionelle Analyse altersabhängiger Veränderungen in zellulären und extrazellulären Signalen im Fokus, die die Teilungsfähigkeit von differenzierten Zellen, aber auch den Selbsterhalt und die Funktionalität von Stammzellen regulieren und damit zu einer Abnahme der Regenerationsfähigkeit von Geweben im Alter führen. Der Forschungsschwerpunkt liegt auf den Bereichen „Epigenetik des Alterns“, „Stammzellalterung“ und „Immunologie des Alterns“. Unseres Wissens gibt es derzeit keine andere Initiative in Deutschland, die ihren Schwerpunkt auf die altersinduzierte Verschlechterung der Funktionalität von Stamm- und differenzierten Zellen bei der Regeneration und dem Organerhalt legt.

Leibniz-WissenschaftsCampus Jena – „Regeneratives Altern“

Um die Alternsforschung am Standort Jena zu stärken und weiter zu vernetzen, fördert die Leibniz-Gemeinschaft die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus „Regeneratives Altern“. Der WissenschaftsCampus wird bis 2020 gefördert und über die ProExzellenz-Initiative des Landes Thüringen mitfinanziert.

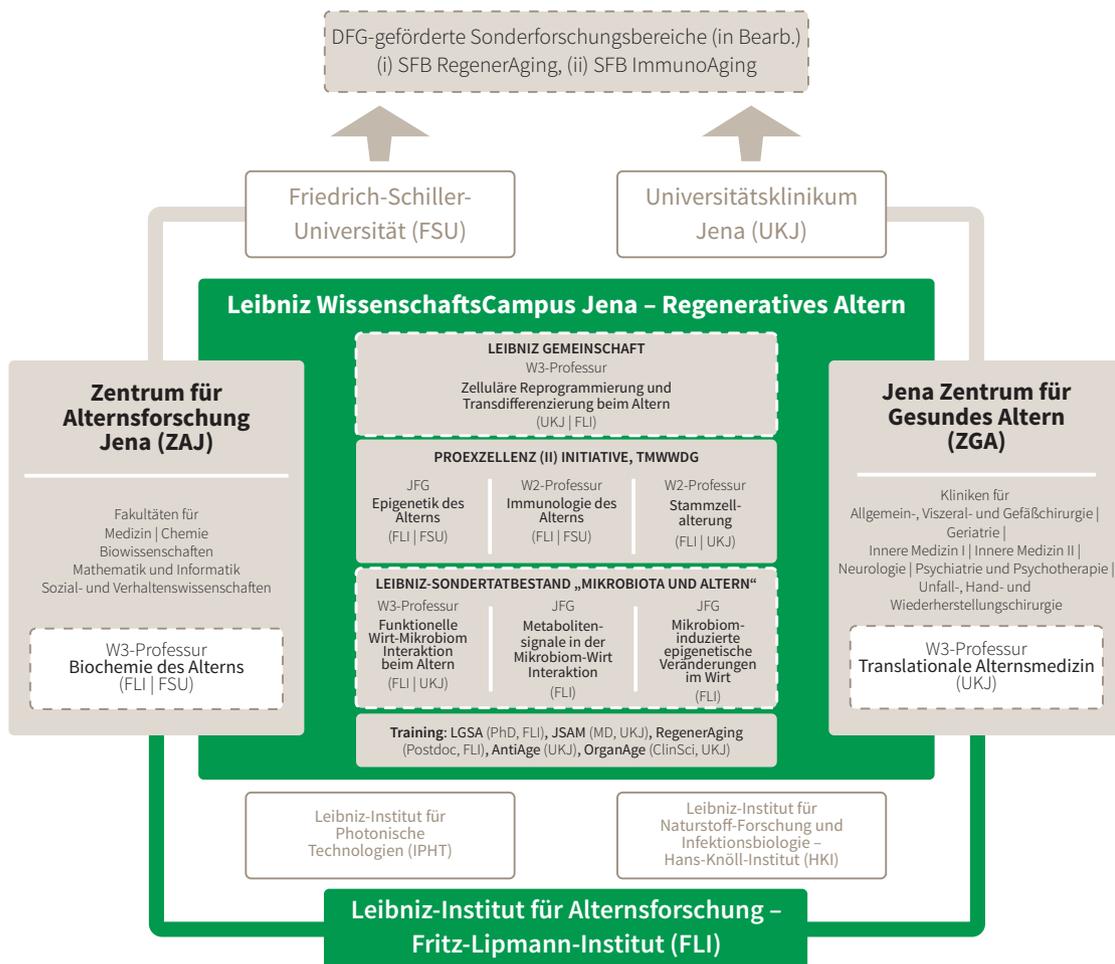
Weitere neue Kooperationen

Im März 2016 startete ein von der EU im Rahmen des Horizon 2020 Programms unterstütztes Projekt, das für 5 Jahre mit einem Budget von fast 11 Millionen Euro gefördert wird – „**CanPathPro**“ (www.canpathpro.eu). Eine internationale Gruppe von Wissenschaftlern aus 6 Ländern bündelt darin ihre Ressourcen und Expertise, um eine neue systembiologische Plattform für die prädiktive Modellierung von Krebs-assoziierten Signalprozessen zu entwickeln. Das FLI ist darüber hinaus Mitglied im DFG-geförderten Forschungsnetzwerk „**Häm und Häm-Abbauprodukte**“ (hhdp), im BMBF-geförderten Projekt „**Modell-basierte Optimierung und Individualisierung von Behandlungsstrategien in der Hämatologie**“

(**HaematoOpt**) und außerdem in der Research Training Group „**Protein Modification: A Key Mechanism for Aging - ProMoAge**“ (RTG 2155) mit zwei Projekten.

Internationale Präsentationen

Um die internationale Sichtbarkeit des Instituts und den wissenschaftlichen Austausch zu verstärken, werden unsere Wissenschaftler dabei unterstützt, ihre Forschungsergebnisse auf international renommierten Konferenzen und Kongressen zu präsentieren. 2016 bis 2018 wurden insgesamt 206 Vorträge auf wissenschaftlichen Konferenzen gehalten.



Wissenschaftliche Vernetzung des FLI in der Region Jena (Stand: Juli 2019).

Zahlen & Fakten

2016 – 2018 im Überblick

Anzahl der
Mitarbeiter*:

307	316	309
2016	2017	2018

Wissenschaftliche
Vorträge:

78	125	106
2016	2017	2018

Anzahl assoziierter
Forschungsgruppen:

9

2016–2018

Auszeichnungen für
FLI-Wissenschaftler:

7	8	12
2016	2017	2018

Anzahl kooperierender
Einrichtungen:

398	365	390
2016	2017	2018

Publikationen in peer-
reviewed Journals pro Jahr:

111	100	93
2016	2017	2018

Eingenommene
Drittmittel**
(absolut in k€):

2016	3,633
2017	3,115
2018	4,177

Anzahl der Junior-/
Seniorgruppen:

13	15	12
2016	2017	2018

Kumulativer Impact-Faktor
der FLI-Publikationen:

849	766	657
2016	2017	2018

Anzahl Vorlesungen/
Seminare an örtlichen
Hochschulen:

63	63	69
2016	2017	2018

* zum Stichtag 31.12. – finanzierte Mitarbeiter
** inklusive extern verwaltete Drittmittel



Entwicklung der Publikationen

Aufgrund des zwischenzeitlichen Stopps tierexperimenteller Arbeiten im Jahr 2016 und der Notwendigkeit, viele Versuche neu zu beantragen, ist die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen 2016–2018 im Vergleich zu den Vorjahren leicht zurückgegangen. Dennoch hat sich die Qualität der Veröffentlichungen weiter gesteigert – entsprechend der Strategie des FLI, nicht die Quantität, sondern die Qualität des wissenschaftlichen Outputs zu erhöhen. Der kumulative Impact-Faktor (IF) der Publikationen hat sich seit 2009 verdoppelt und ist auch in den letzten Jahren weiter angestiegen. Als „High Impact“-Publikationen gelten Veröffentlichungen, die einen IF von ≥ 7 haben. Der Prozentsatz der FLI-Veröffentlichungen mit hohem Impact-Faktor lag in den Jahren 2016–2018 bei 37 %. Damit wird deutlich, dass es dem FLI gelungen ist, sich eine hervorragende wissenschaftliche Exzellenz und Reputation im nationalen und internationalen Umfeld zu erarbeiten.

Ausgewählte Publikationen 2016–2018

2018

Arndt K, Kranz A, Fohgrub J, Jolly A, Bledau AS, Di Virgilio M, Lesche M, Dahl A, Höfer T, Stewart AF, Waskow C.
SETD1A protects HSCs from activation-induced functional decline *in vivo*.
Blood 2018, 131(12), 1311-24.

Bens* M, Szafranski* K, Holtze S, Sahn A, Groth M, Kestler HA, Hildebrandt** TB, Platzer** M.
Naked mole-rat transcriptome signatures of socially suppressed sexual maturation and links of reproduction to aging.
BMC Biol 2018, 16(1), 77 (** co-senior authors, * equal contribution).

Büttner R, Schulz A, Reuter M, Akula AK, Mindos T, Carlstedt A, Riecken LB, Baader SL, Bauer R, Morrison H.
Inflammaging impairs peripheral nerve maintenance and regeneration.
Aging Cell 2018, 17(6), e12833.

Doose G, Bernhart SH, Wagener R, Hoffmann S.
DIEGO: detection of differential alternative splicing using Aitchison's geometry.
Bioinformatics 2018, 34(6), 1066-8.

Elster* D, Tollot* M, Schlegelmilch K, Ori A, Rosenwald A, Sahai E, von Eyss B.
TRPS1 shapes YAP/TEAD-dependent transcription in breast cancer cells.
Nat Commun 2018, 9(1), 3115 (* equal contribution).

Heinze* I, Bens* M, Calzia* E, Holtze S, Dakhovnik O, Sahn A, Kirkpatrick JM, Szafranski K, Romanov N, Sama SN, Holzer K, Singer S, Ermolaeva M, Platzer** M, Hildebrandt** T, Ori** A.
Species comparison of liver proteomes reveals links to naked mole-rat longevity and human aging.
BMC Biol 2018, 16(1), 82 (** co-senior authors, * equal contribution).

Mayerl S, Schmidt M, Doycheva D, Darras VM, Hüttner SS, Boelen A, Visser TJ, Kaether C, Heuer** H, von Maltzahn** J.
Thyroid hormone transporters MCT8 and OATP1C1 control skeletal muscle regeneration.
Stem Cell Reports 2018, 10(6), 1959-74 (** co-corresponding authors).

Parca L, Beck M, Bork P, Ori A.
Quantifying compartment-associated variations of protein abundance in proteomics data.
Mol Syst Biol 2018, 14(7), e8131.

Percin GI, Eitler J, Kranz A, Fu J, Pollard JW, Naumann R, Waskow C.
CSF1R regulates the dendritic cell pool size in adult mice via embryo-derived tissue-resident macrophages.
Nat Commun 2018, 9(1), 5279.

Wyant* GA, Abu-Remaileh* M, Frenkel EM, Laqtom NN, Dharamdasani V, Lewis CA, Chan SH, Heinze I, Ori** A, Sabatini** DM.
NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy.
Science 2018, 360(6390), 751-8 (* equal contribution, ** co-corresponding authors).

2017

Li H, Kroll T, Moll J, Frappart L, Herrlich P, Heuer H, Ploubidou A. Spindle misorientation of cerebral and cerebellar progenitors is a mechanistic cause of megalencephaly. *Stem Cell Reports* 2017, 9(4), 1071-80.

Liu P, Lee S, Knoll J, Rauch A, Ostermay S, Luther J, Malkusch N, Lerner UH, Zaiss MM, Neven M, Wittig R, Rauner M, David JP, Bertolino P, Zhang CX, Tuckermann JP. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death Differ* 2017, 24(4), 672-82.

Liu X, Zong W, Li T, Wang Y, Xu X, Zhou** ZW, Wang** ZQ. The E3 ubiquitin ligase APC/C(C)(dh1) degrades MCPH1 after MCPH1- β TrCP2-Cdc25A-mediated mitotic entry to ensure neurogenesis. *EMBO J* 2017, 36(24), 3666-81. ** co-corresponding authors

Mackmull MT, Klaus B, Heinze I, Chokkalingam M, Beyer A, Russell RB, Ori** A, Beck** M. Landscape of nuclear transport receptor cargo specificity. *Mol Syst Biol* 2017, 13(12), 962. ** co-corresponding authors, highlighted in the "Principle of Systems Biology" - *Cell Systems* 6 - 2018

Mascher M, Gundlach H, Himmelbach A, Beier S, Twardziok SO, Wicker T, Radchuk V, Dockter C, Hedley PE, Russell J, Bayer M, Ramsay L, Liu H, Haberer G, Zhang XQ, Zhang Q, Barrero RA, Li L, Taudien S, Groth M, Felder M, Hastie A, Šimková H, Staňková H, Vrána J, Chan S, Muñoz-Amatriain M, Ounit R, Wanamaker S, Bolser D, Colmsee C, Schmutzer T, Aliyeva-Schnorr L, Grasso S, Tanskanen J, Chailyan A, Sampath D, Heavens D, Clissold L, Cao S, Chapman B, Dai F, Han Y, Li H, Li X, Lin C, McCooke JK, Tan C, Wang P, Wang S, Yin S, Zhou G, Poland JA, Bellgard MI, Borisjuk L, Houben A, Doležel J, Ayling S, Lonardi S, Kersey P, Langridge P, Muehlbauer GJ, Clark MD, Caccamo M, Schulman AH, Mayer KFX, Platzer M, Close TJ, Scholz U, Hansson M, Zhang G, Braumann I, Spannagl M, Li C, Waugh R, Stein N. A chromosome conformation capture ordered sequence of the barley genome. *Nature* 2017, 544(7651), 427-33.

Neri F, Rapelli S, Krepelova A, Incarnato D, Parlato C, Basile G, Maldotti M, Anselmi F, Oliviero S. Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation. *Nature* 2017, 543(7643), 72-7.

Ripa R, Dolfi L, Terrigno M, Pandolfini L, Savino A, Arcucci V, Groth M, Terzibaszi Tozzini E, Baumgart M, Cellerino A. MicroRNA miR-29 controls a compensatory response to limit neuronal iron accumulation during adult life and aging. *BMC Biol* 2017, 15(1), 9.

Sahm A, Bens M, Platzer M, Szafranski K. PosiGene: automated and easy-to-use pipeline for genome-wide detection of positively selected genes. *Nucleic Acids Res* 2017, 45(11), e100.

Schuhwerk H, Bruhn C, Siniuk K, Min W, Erener S, Grigaravicius P, Krüger A, Ferrari E, Zübel T, Lazaro D, Monajembashi S, Kiesow K, Kroll T, Bürkle A, Mangerich A, Hottiger M, Wang ZQ. Kinetics of poly(ADP-ribosylation), but not PARP1 itself, determines the cell fate in response to DNA damage *in vitro* and *in vivo*. *Nucleic Acids Res* 2017, 45(19), 11174-92.

Szambowska A, Tessmer I, Prus P, Schlott B, Pospiech H, Grosse F. Cdc45-induced loading of human RPA onto single-stranded DNA. *Nucleic Acids Res* 2017, 45(6), 3217-30.

2016

Avila AI, Illing A, Becker F, Maerz LD, Morita Y, Philipp M, Burkhalter MD. Xpg limits the expansion of haematopoietic stem and progenitor cells after ionising radiation. *Nucleic Acids Res* 2016, 44(13), 6252-61.

Dahms* SO, Arciniega* M, Steinmetzer T, Huber** R, Than** ME. Structure of the unliganded form of the proprotein convertase furin suggests activation by a substrate-induced mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016, 113(40), 11196-201. * equal contribution, ** co-corresponding authors

Hartmann K, Illing A, Leithäuser F, Baisantray A, Quintanilla-Fend L, Rudolph KL. Gene dosage reductions of Trf1 and/or Tin2 induce telomere DNA damage and lymphoma formation in aging mice. *Leukemia* 2016, 30(3), 749-53.

In K, Zaini MA, Müller C, Warren AJ, von Lindern M, Calkhoven CF. Shwachman-Bodian-Diamond syndrome (SBDS) protein deficiency impairs translation re-initiation from C/EBP α and C/EBP β mRNAs. *Nucleic Acids Res* 2016, 44(9), 4134-46.

Li H, Frappart* L, Moll* J, Winkler* A, Kroll T, Hamann J, Kufferath I, Groth M, Taudien S, Schütte M, Yaspo ML, Heuer H, Lange BMH, Platzer M, Zatloukal K, Herrlich P, Ploubidou A. Impaired planar germ cell division in the testis, caused by dissociation of RHAMM from the spindle, results in hypofertility and seminoma. *Cancer Res* 2016, 76(21), 6382-95. * equal contribution

Lukjanenko L, Jung MJ, Hegde N, Perruisseau-Carrier C, Migliavacca E, Rozo M, Karaz S, Jacot G, Schmidt M, Li L, Metairon S, Raymond F, Lee U, Sizzano F, Wilson DH, Dumont NA, Palini A, Fässler R, Steiner P, Descombes P, Rudnicki MA, Fan CM, von Maltzahn J, Feige JN, Bentzinger CF.

Loss of fibronectin from the aged stem cell niche affects the regenerative capacity of skeletal muscle in mice. *Nat Med* 2016, 22(8), 897-905.

Ori A, Iskar M, Buczak K, Kastiritis P, Parca L, Andrés-Pons A, Singer S, Bork P, Beck M. Spatiotemporal variation of mammalian protein complex stoichiometries. *Genome Biol* 2016, 17(1), 47 (featured in *Research Highlights* by Michael P. Washburn: There is no human interactome. *Genome Biology* 2016, 17, 48).

Sahm A, Platzer M, Cellerino A. Outgroups and positive selection: the *Nothobranchius furzeri* case. *Trends Genet* 2016, 32(9), 523-5.

Schulz A, Büttner R, Hagel C, Baader SL, Kluge L, Salamon J, Mautner VF, Mindos T, Parkinson DB, Gehlhausen JR, Clapp DW, Morrison H. The importance of nerve microenvironment for schwannoma development. *Acta Neuropathol* 2016, 132(2), 289-307.

Tang D, Tao S, Chen Z, Koliesnik IO, Calmes PG, Hoerr V, Han B, Gebert N, Zörnig M, Löffler B, Morita** Y, Rudolph** KL. Dietary restriction improves repopulation but impairs lymphoid differentiation capacity of hematopoietic stem cells in early aging. *J Exp Med* 2016, 213(4), 535-53. ** co-corresponding authors

Ausgewählte Auszeichnungen und Preise 2016 – 2018

2018 Dr. Arne Sahn wurde vom Beutenberg-Campus e.V. mit dem **Wissenschaftspreis „Lebenswissenschaften und Physik“** für die beste Dissertation ausgezeichnet.



Prof. Dr. Alessandro Cellerino, Prof. Dr. Christoph Englert, PD Dr. Matthias Platzer, Dr. Bryan R. Downie, Dr. Nils Hartmann, Dr. Philipp Koch, Dr. Andreas Petzold und Dr. Kathrin Reichwald wurden für die Etablierung des Fisches *Nothobranchius furzeri* als innovatives Modell für die Altersforschung mit dem **Thüringer Forschungspreis** in der Kategorie Grundlagenforschung ausgezeichnet.



Als einer von 10 Teilnehmern der Leibniz-Gemeinschaft wurde Dr. Danny Schnerwitzki für die Teilnahme an der **68. Lindauer Nobelpreisträger-tagung** zum Schwerpunktthema Physiologie und Medizin ausgewählt.



2017 Der Deutsche Naturschutzbund NABU hat dem FLI die Auszeichnung **„Schwalbenfreundliches Haus“** verliehen. Das FLI installiert bereits seit vielen Jahren künstliche Schwalbennester an seinen Dachfirsten.



Das Deutsche Stammzellnetzwerk (GSCN) verlieh seinen **„GSCN 2017 Young Investigator Award“** an Dr. Francesco Neri in Anerkennung seiner ausgezeichneten Forschungsarbeiten als Nachwuchswissenschaftler.



Auf dem **„2. International Symposium Healthy Ageing“** erhielten Nadja Gebert und Nicolas Huber die Preise für die beste Präsentation bzw. das beste wissenschaftliche Poster.



2016 Juniorgruppenleiter Dr. Francesco Neri wurde für seine herausragenden akademischen Leistungen mit dem renommierten **„Sofja-Kovalevskaja-Preis“** ausgezeichnet, dem höchstdotierten Preis für Nachwuchswissenschaftler in Deutschland.



Dr. Ronny Hänold und Kollegen wurden auf der **„2. International Conference on Aging and Disease“** in Stanford, USA, mit dem „Outstanding Poster Award“ für das inhaltlich und optisch herausragendste Poster ausgezeichnet.



Das FLI erhielt für seine Gleichstellungsarbeit bereits zum zweiten Mal das Qualitätsprädikat **„Total Equality“**, diesmal mit dem Add-On **„Diversity“**.



Thüringer Forschungspreis für FLI-Forscherteam

Altern im Zeitraffer: *Nothobranchius furzeri* als neues Modell in der Alternsforschung

In der Alternsforschung stellt sich die Frage nach geeigneten Modellorganismen. Bis dato etablierte Tiermodelle sind entweder als Wirbellose dem Menschen physiologisch und genetisch nicht sehr ähnlich oder haben als Wirbeltiere eine verhältnismäßig lange Lebensspanne. Anders der Türkise Prachtgrundkärpfling (*N. furzeri*) aus der südostafrikanischen Savanne, der ähnlich altert wie der Mensch, nur deutlich schneller.

Der Türkise Prachtgrundkärpfling lebt selbst unter optimalen Haltungsbedingungen nur vier bis zwölf Monate, wird bereits in vier bis sechs Wochen geschlechtsreif und altert in rasender Geschwindigkeit. Beste Voraussetzungen für die Wissenschaftler, um an ihm den Mechanismen des Alterns auf den Grund zu gehen. Deshalb begann 2005 ein Forscherteam des FLI damit, den kleinen Fisch in die Labore zu holen, um ihn als neues Alternsmodell zu etablieren.

Mit der Sequenzierung und Analyse des Fisch-Genoms gelang dem Team Ende 2015 ein Durchbruch, indem sie das Genom des kurzlebigen Fisches vollständig entzifferten und Gene mit Relevanz für die Evolution des Alternsprozesses identifizierten. Alternsforscher weltweit können nunmehr auf der Grundlage des als Datensatz frei verfügbaren Genoms z.B. gezielt Gene an- und ausschalten und



Kurzlebiger *N. furzeri* Stamm.

so den Einfluss einzelner Gene auf das Altern oder altersbedingte Krankheiten untersuchen.

Gerade vor dem Hintergrund des demographischen Wandels, der steigenden Lebenserwartung und einer immer länger werdenden Krankheitsphase im Alter ist die Etablierung des *N. furzeri* als Alternsmodell eine im internationalen Vergleich außergewöhnliche Pionierleistung, die sich auch in zahlreichen hochrangigen *N. furzeri*-Publikationen des Forscherteams eindrucksvoll widerspiegelt und eröffnet neue Möglichkeiten für die Suche nach den molekularen Grundlagen des Alterns bei Wirbeltieren.

Für diese Spitzenleistung wurde das FLI-Forscherteam mit dem 23. Thüringer Forschungspreis 2018 in der Kategorie Grundlagenforschung ausgezeichnet, der am 24. April 2018 durch den Thüringer Wissenschaftsminister Wolfgang Tiefensee übergeben wurde.

Forscherteam:

Prof. Dr. Alessandro Cellerino, Prof. Dr. Christoph Englert, PD Dr. Matthias Platzer, Dr. Bryan R. Downie, Dr. Nils Hartmann, Dr. Philipp Koch, Dr. Andreas Petzold, Dr. Kathrin Reichwald



Ausgezeichnete FLI-Wissenschaftler mit dem Thüringer Wissenschaftsminister Wolfgang Tiefensee (1.v.r.) bei der Preisverleihung.

Mit dem Thüringer Forschungspreis ehrt das Land Thüringen seit 1995 einmal im Jahr Spitzenleistungen in der Forschung an Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen des Landes. Die Auszeichnung wird in den Kategorien Grundlagenforschung und Angewandte Forschung vergeben.



Eingeladene Vorträge und Reden 2016 – 2018

Vorträge eingeladener internationaler Gastredner am FLI

2016 (gesamt: 58)				
Deutschland	Europa	Asien	Amerika	
32	13	4	9	
2017 (gesamt: 40)				
Deutschland	Europa	Asien	Amerika	Australien
24	13	1	1	1
2018 (gesamt: 28)				
Deutschland	Europa	Asien	Amerika	
14	6	3	5	

Vorträge von FLI-Wissenschaftlern

2016 (gesamt: 78)		
Vorträge auf Tagungen	Gastvorträge in wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in anderen Einrichtungen
58	14	6
2017 (gesamt: 130)		
Vorträge auf Tagungen	Gastvorträge in wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in anderen Einrichtungen
86	37	7
2018 (gesamt: 107)		
Vorträge auf Tagungen	Gastvorträge in wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in anderen Einrichtungen
67	35	5

Wissenschaftliche Events 2016 – 2018

- 02.06.2016 – 2nd Nothobranchius Symposium, Jena,
04.06.2016 organisiert von: Christoph Englert (FLI), Alessandro Cellerino (Scuola Normale Superiore di Pisa, Pisa, Italien), Matthias Platzer (FLI) und Dario Valenzano (Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, Köln)
-
- 16.08.2016 – International Summer School 2016 - EMBO Workshop: Molecular mechanisms of ageing and
24.08.2016 regeneration - From pluripotency to senescence, Spetses, Griechenland,
organisiert von: Christoph Englert (FLI), Alejandro Sanchez-Alvarado (Howard Hughes Medical Institute & Stowers Institute for Medical Research, Chevy Chase, MD, USA) und Julia von Maltzahn (FLI)
-
- 14.10.2016 – icBEST/isDDRHD-2016, Chengdu, China,
17.10.2016 organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI) und Xingzhi Xu (Beijing Key Lab of DNA Damage Response, Beijing, China)
-
- 11.02.2017 – Stem Cells and Cancer Gordon Research Seminar (GRS), Lucca (Barga), Italien,
12.02.2017 organisiert von: Seerat Bajwa (FLI) und Jeevisha Bajaj (University of California, San Diego, USA)
-
- 12.02.2017 – Gordon Research Conference – Stem Cells & Cancer, Lucca (Barga), Italien,
17.02.2017 organisiert von: K. Lenhard Rudolph (FLI) und Amy J. Wagers (Harvard University, Boston, USA)
-
- 27.02.2017 – 2nd International Symposium Healthy Ageing, Magdeburg,
28.02.2017 organisiert von: Astrid van der Wall (FLI) und LFV Healthy Ageing
-
- 11.09.2017 – 5th Annual Conference of the German Stem Cell Network (GSCN), Jena,
13.09.2017 organisiert von: K. Lenhard Rudolph (FLI) und Daniel Besser (GSCN, Berlin)
-
- 14.09.2017 Non PI-Meeting of the 5th Annual Conference of the German Stem Cell Network (GSCN), Jena,
organisiert von: Marie Juliane Jung (FLI) und Daniel Besser (GSCN, Berlin)
-
- 30.09.2017 – 7th International Meeting Jena – Beijing - Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses, Erfurt,
02.10.2017 organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI)
-
- 27.10.2017 – 8th International Symposium on DNA Damage, Response & Human Disease (isDDRHD-2017) Shenzhen, China,
29.10.2017 organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI)
-
- 06.09.2018 Jena Aging Seminar (JAS): Non-PI Meeting, Jena,
organisiert von: Marie Juliane Jung (FLI), Tom Bates (FLI), Thomas Mindos (FLI) und Omid Omrani (FLI)
-
- 06.09.2018 – Jena Aging Meeting (JAM), Jena,
08.09.2018 organisiert von: Helen Morrison (FLI) und K. Lenhard Rudolph (FLI)
-
- 26.09.2018 – Leibniz PhD Network „General Assembly“, Jena,
28.09.2018 organisiert von: Tetiana Poliezhaieva (FLI) und IPHT Jena PhD Representatives
-
- 31.10.2018 – icBEST/isDDRHD Meeting 2018, Shenzhen, China
04.11.2018 organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI), Xingzhi Xu (Shenzhen University) und Zhenkun Luo (Mayo Clinics, USA)
-
- 06.12.2018 – DGfA 2018 - Annual Conference of German Association for Aging Research, Jena,
07.12.2018 organisiert von: Maria Ermolaeva (FLI) und Christian Kosan (Zentrum für Molekulare Biomedizin, Friedrich-Schiller-Universität, Jena)
-



Jena Aging Meeting (JAM) 2018

Vom 6. bis 8. September 2018 fand in Jena zum ersten Mal das „Jena Aging Meeting (JAM)“ statt; eine internationale Tagung zum Thema „Altern“. Etwa 200 Teilnehmer aus 16 Ländern trafen sich in Jena, um sich über neueste Forschungsergebnisse, Methoden und Entwicklungen auf dem Gebiet der Altersforschung auszutauschen. Themen waren dabei u.a. die Mechanismen des Alterns auf Gen- und Proteinebene, die DNA-Schadensantwort bei Krebs sowie beim Altern, der Stoffwechsel in Gesundheit, Krankheit und beim Altern, die genomische Instabilität und Seneszenz beim Altern sowie die Rolle von Stammzellen bei der Gewebshomöostase, Regeneration und Altern.

Mehr als 20 international renommierte Sprecher berichteten über ihr Fachgebiet der Altersforschung und ihre Forschungsergebnisse. Um den wissenschaftlichen Austausch auf allen Ebenen zu fördern, bot die dreitägige Konferenz neben zahlreichen Vorträgen und Postersessions auch ein

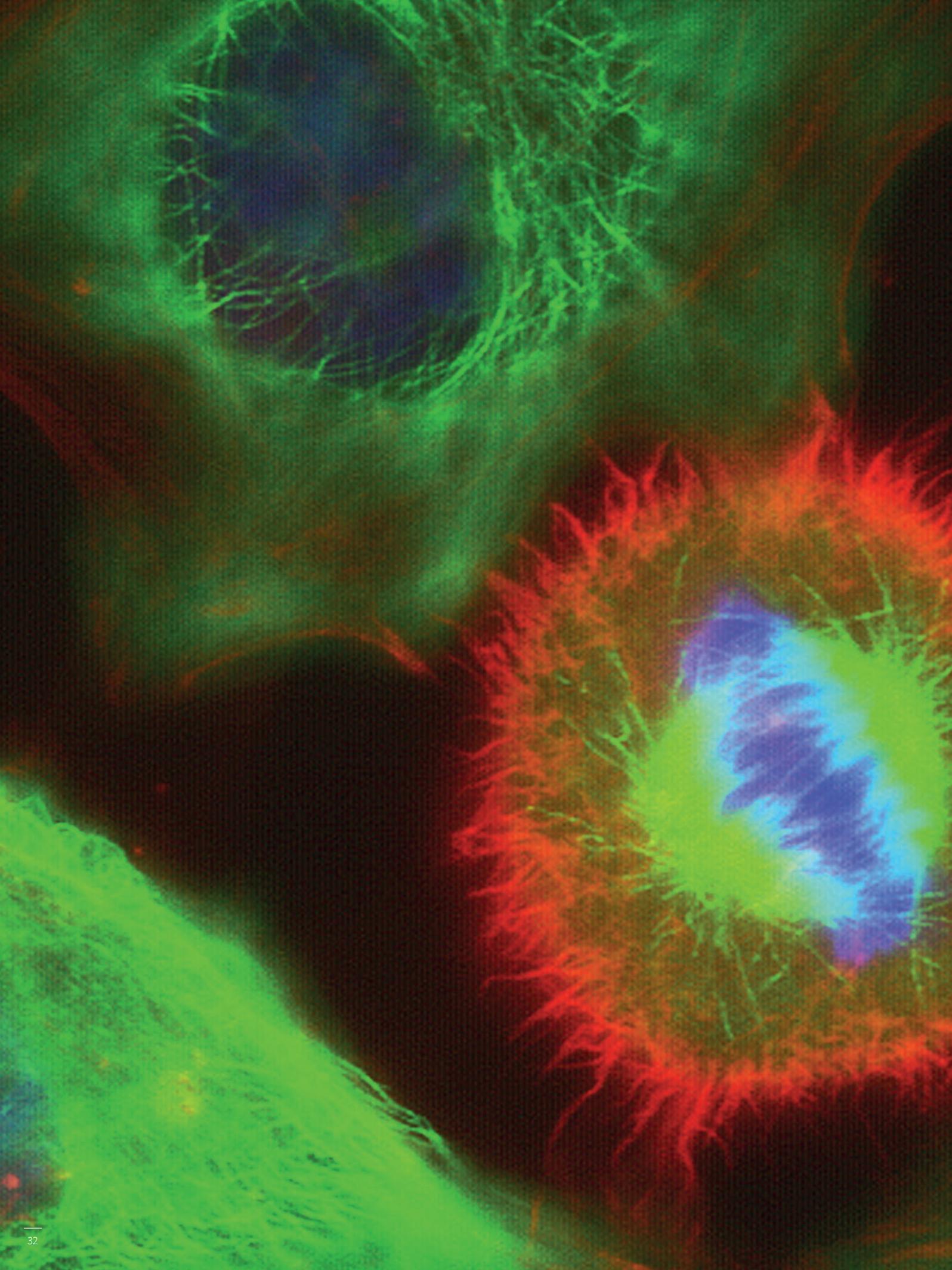
interessantes Rahmenprogramm für die Teilnehmer an. Mit den Partnern des FLI, der FSU und dem Universitätsklinikum Jena, hat die Altersforschung in Jena eine besondere Bedeutung: Gemeinsames Ziel ist es, durch die Kombination von Grundlagen- und Translationsforschung die Altersforschung in Jena zu stärken, um die Mechanismen, die zum Altern und zu altersbedingten Krankheiten führen, besser zu verstehen.

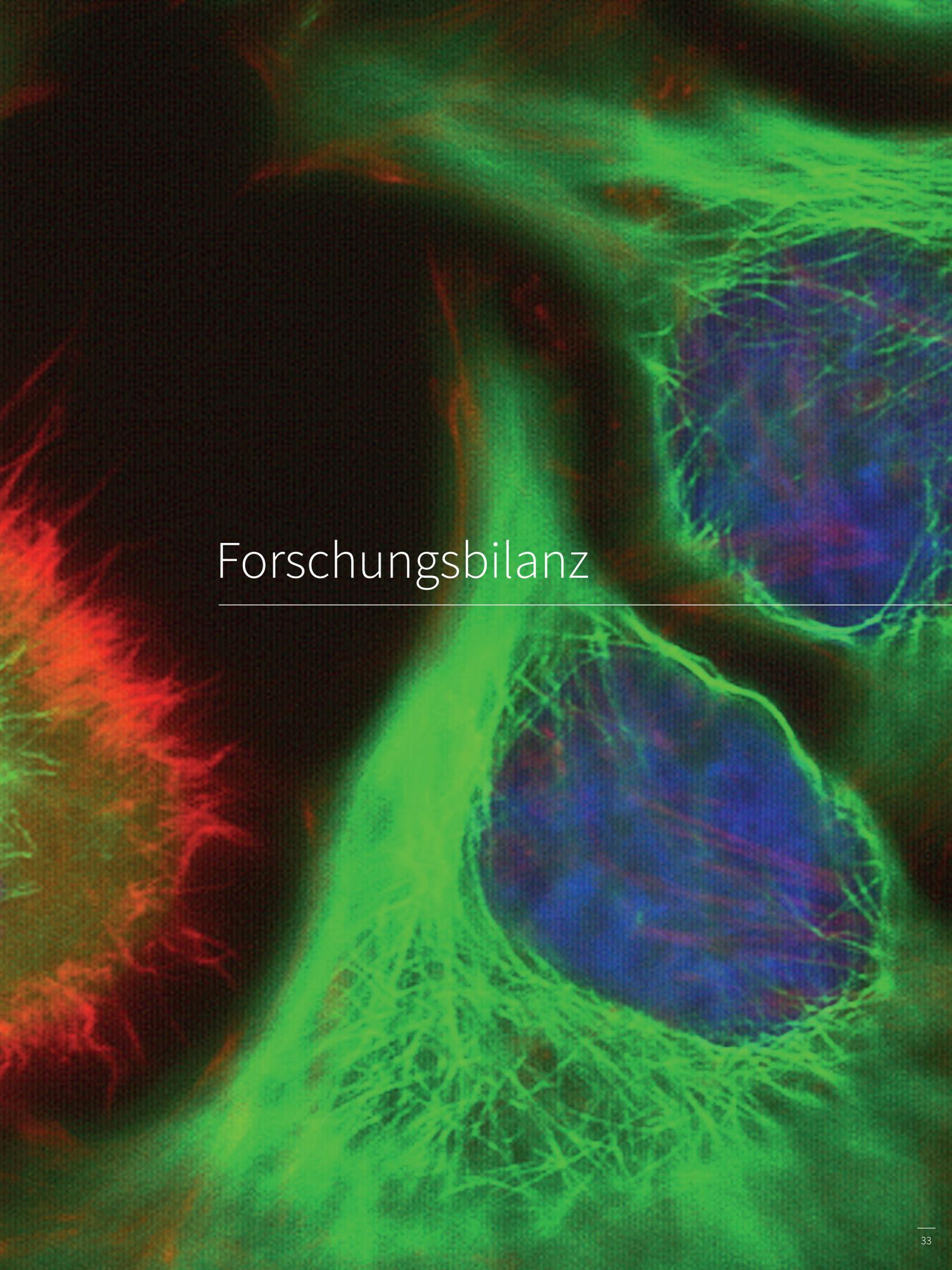
Keynote-Vorträge auf der JAM-Konferenz hielten die Stammzellforscherin Prof. Dr. Emmanuelle Passegué von der Columbia University, New York, USA und der Molekularbiologe Prof. Dr. Jan Hoeijmakers vom Erasmus Medical Center in Rotterdam, Niederlande.

Das zweite Jena Aging Meeting (JAM) findet vom 17. – 19. September 2020 in Jena statt.



Etwa 200 Wissenschaftler nahmen am ersten Jena Aging Meeting (JAM) teil.



A fluorescence microscopy image showing a biological specimen with three distinct color channels: green, red, and blue. The green channel highlights a central, elongated structure with a dense network of fibers. The red channel shows a more diffuse, fibrous structure on the left side. The blue channel highlights two large, roughly rectangular areas with a dense network of fibers, one in the upper right and one in the lower right. The background is dark, making the colored structures stand out.

Forschungsbilanz

Forschungsbilanz

Forschungsschwerpunkt

Um eine Grundlage für neue Therapien zu schaffen, die die Gesundheit im Alter verbessern, konzentrieren wir uns – unterstützt von einer hervorragenden bioinformatischen Expertise – am Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann- Institut (FLI) in Jena auf zwei Kernbereiche:

I.

Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

Im Alter nimmt der Erhalt der Körpergewebe ab. Dies führt zu Beeinträchtigungen von Organfunktionen und zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von altersassoziierten Krankheiten. Ein Grund hierfür liegt in der verminderten Leistungsfähigkeit von adulten Stammzellen, die für die lebenslange Selbsterneuerung und Regeneration von Organen und Geweben verantwortlich sind. Wir erforschen die molekularen Ursachen dieser altersassoziierten Hemmung der Stammzellfunktion und ihre Auswirkungen auf den Erhalt verschiedener Organsysteme. Unsere Forschung soll es in Zukunft ermöglichen, Therapien zur Aufrechterhaltung der Funktion körpereigener Stammzellen zu entwickeln und somit das Risiko der Entstehung von Fehlfunktionen und Krankheiten im Alter zu senken. Zum Programmbereich I zählen die Teilbereiche 1 und 2.

II.

Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns

Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns

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

Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Systembiologische und bioinformatische Analysen vergleichen die in Modellorganismen und an menschlichen Proben gewonnenen Forschungsergebnisse, um Hypothesen und Voraussagen zu den molekularen Ursachen des Alterns des Menschen abzuleiten. Diese Hypothesen werden in Zusammenarbeit mit Medizinern im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Krankheitsentstehung im Alter überprüft. Die Systembiologie am FLI ist ein Schnittpunktbereich zwischen den Programmbereichen I und II und entspricht dem Teilbereich 5.

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



I. Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

1

Altern von Stammzellen

Forschungsgruppe Rudolph (Leiter)
Forschungsgruppe Waskow – seit 11/2017
Forschungsgruppe von Maltzahn
Fellow-Gruppe González-Estévez
Assoziierte Forschungsgruppe Heidel – seit 01/2016
Assoziierte Forschungsgruppe Jasper – bis 12/2018

2

Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern

Forschungsgruppe Morrison (Leiterin)
Forschungsgruppe von Eyss – seit 03/2016
Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich
Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou
Forschungsgruppe Weih – bis 09/2018

II. Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns

3

Genetik und Epigenetik des Alterns

Forschungsgruppe Englert (Leiter)
Forschungsgruppe Neri – seit 07/2016
Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff – seit 02/2017
Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino
Assoziierte Forschungsgruppe Marz
Forschungsgruppe Platzer – bis 08/2018

4

Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

Forschungsgruppe Wang (Leiter)
Forschungsgruppe Kaether
Forschungsgruppe Ermolaeva
Forschungsgruppe Große – bis 12/2018

5

Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

Forschungsgruppe Hoffmann (Leiter) – seit 11/2017
Forschungsgruppe Ori
Assoziierte Forschungsgruppe Kestler – seit 01/2016

Forschungsgruppen am FLI. Gezeigt sind alle Forschungsgruppen, die 2016 bis 2018 am Institut geforscht haben.

Programmbereich I

*Stammzellen, Regeneration und
Organhomöostase beim Altern*



Stammzellen, Regeneration und Organhomöostase beim Altern

Teilbereich 1: Altern von Stammzellen

1

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

Teilbereich 2: Regeneration und Homöostase von Organen beim Altern

2

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



Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Rudolph: Stammzellalterung

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Warum lässt die Funktionalität von Stammzellen im Alter nach – und wie können wir das verhindern?

Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Stammzellalterung“ konzentriert sich auf epigenetische, genetische und molekulare Mechanismen der Alterung von Stammzellen. Adulte Stammzellen haben eine entscheidende Funktion für den lebenslangen Erhalt von Geweben als auch für die Regeneration in Antwort auf Verletzungen. Es gibt experimentelle und klinische Hinweise darauf, dass die Funktion von Stammzellen im Alter nachlässt. Verschiedene Prozesse tragen zum Altern von Stammzellen bei. Hierzu gehören die Akkumulation von zellintrinsischen, molekularen Schäden als auch Veränderungen außerhalb der Stammzelle, in der Stammzellnische und der Blutzirkulation. Ursächliche Mechanismen, die diesen Alternsprozessen innerhalb und außerhalb der Stammzelle zugrunde liegen, als auch deren Konsequenzen für den Funktionsverlust von Stammzellen und Gewebeerhalt, sind derzeit noch nicht ausreichend erforscht.

Aktuelle Projekte

Die Forschungsgruppe arbeitet auf 3 Hauptgebieten:

- (A) Molekulare Schäden und Kontrollpunkte / Signalwege der Qualitätssicherung**
- (B) Systemische Faktoren, Metabolismus und Entzündung**
- (C) (Epi)Genetische Faktoren und klonale Selektion.**

Ziel der Gruppe ist es, die Ursachen und Interaktionen verschiedener Faktoren des Stammzellalters zu entschlüsseln. Dazu untersuchen sie, wie sich molekulare Schäden auf den Metabolismus und den Erhalt des Genoms und Epigenoms in alternden Stammzellen auswirken und welche gegenläufigen Interaktionen es zwischen diesen Einzelursachen gibt. Ziel ist es zu bestimmen, wie diese Interaktionen des Stammzellalters zur klonalen Selektion von veränderten oder mutierten Stammzellen im Alter beitragen. Zusammengenommen sollen hierdurch Hauptfaktoren, die der Alterung von Stammzellen zugrunde liegen, identifiziert werden. Des Weiteren sollen experimentell Beweise für neue Ursachen des Stammzellalters erbracht und die Frage beantwortet werden, ob eine Hemmung der neu identifizierten Ursachen des Stammzellalters eine Verbesserung des Gewebeerhalts im Alter erzielen kann.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Hartmann K, Illing A, Leithäuser F, Baisantry A, Quintanilla-Fend L, Rudolph KL. (2016).
Gene dosage reductions of Trf1 and/or Tin2 induce telomere DNA damage and lymphoma formation in aging mice. *Leukemia*. 30(3), 749-53.

Schwörer S, Becker F, Feller C, Baig AH, Köber U, Henze H, Kraus JM, Xin B, Lechel A, Lipka DB, Varghese CS, Schmidt M, Rohs R, Aebersold R, Medina KL, Kestler HA, Neri F, von Maltzahn** J, Tümpel** S, Rudolph** KL. (2016).
Epigenetic stress responses induce muscle stem-cell ageing by Hoxa9 developmental signals. *Nature*. 540(7633), 428-32 (** co-corresponding authors).

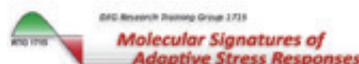
Tang D, Tao S, Chen Z, Koliesnik IO, Calmes PG, Hoerr V, Han B, Gebert N, Zörnig M, Löffler B, Morita** Y, Rudolph** KL. (2016).
Dietary restriction improves repopulation but impairs lymphoid differentiation capacity of hematopoietic stem cells in early aging. *J Exp Med*. 213(4), 535-53 (** co-corresponding authors).

Wang J, Morita Y, Han B, Niemann S, Löffler B, Rudolph KL. (2016).
Per2 induction limits lymphoid-biased hematopoietic stem cells and lymphopoiesis in the context of DNA damage and ageing. *Nat Cell Biol*. 18(5), 480-90 (recommended by "Faculty of 1000" - Prime).

Kooperationspartner (Auswahl)

- Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena
- Universität Bergen, Norwegen
- Universität Ulm
- Universitätsklinikum Jena (UKJ)

Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Claudia Waskow
Gruppenleiterin

Forschungsgruppe Waskow: Regeneration in der Hämatopoese

(seit 11/2017)

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Zelluläre und molekulare regulatorische Mechanismen der Hämatopoese – wie und warum verändert sich die Hämatopoese im Alter?

Forschungsschwerpunkt

Der Erhalt der Stammzellfunktionalität ist entscheidend für die kontinuierliche Erneuerung von Geweben in Gesundheit und bei Krankheit. Die Funktion vieler Organe hängt davon ab, dass Stammzellen permanent neue Zellen herstellen. Dies betrifft vor allem Organe und Gewebe, die einen hohen Zellumsatz haben, wie etwa Darm, Haut oder Blut. Wenn klar ist, wie die Entscheidungsprozesse in Stammzellen - Ruhestadium oder Teilung oder Differenzierung – ablaufen, können in Zukunft Wege gefunden werden, um gesunde Gewebe herzustellen und damit geschädigte zu ersetzen.

Eine Stammzellart, die bereits besonders gut erforscht ist, sind die Stammzellen des blutbildenden Systems, sogenannte hämatopoetische Stammzellen (HSC). Sie sind für die Bildung aller Blutbestandteile zuständig und damit auch grundlegend für ein funktionierendes Immunsystem. HSCs können in sehr hoher Reinheit gewonnen werden. Nach einer Knochenmarkstransplantation führen sie im Empfänger dazu, dass sie ihr großes regeneratives Potenzial entfalten und über lange Zeit neue Blutzellen bilden.

Doch obwohl HSCs phänotypisch schon gut erforscht sind, ist die Entscheidungsfindung innerhalb der Stammzelle (Ruhestadium vs. identische Teilung vs. Differenzierung) nach wie vor unbekannt. Daher müssen die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen (wie Signalwege oder das Zusammenspiel von Rezeptoren) erforscht werden. Weil Fehler

in der Hämatopoese zu lebensbedrohlichen Blutkrankheiten führen können, ist die Kenntnis dieser Prozesse essenziell. Auch beim Alternsprozess kommt es zu einer nachlassenden Funktionalität der Blutstammzellen, was in der Folge zu einer Schwächung des Immunsystems führt. Die Forschungsgruppe „Regeneration in der Hämatopoese“ versucht deshalb, zellintrinsische und -extrinsische, nischen-abhängige Signale zu identifizieren, die die Entscheidungsfindung in Stammzellen steuern.

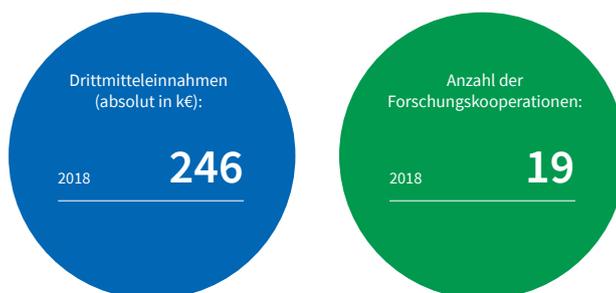
Aktuelle Projekte

Die Forschungen konzentrieren sich auf hämatopoetische Stammzellen (HSC) von Mäusen und Menschen. Mit hochmodernen Verfahren wird untersucht, wie zellphysiologische Prozesse die Funktion von Stamm- und Vorläuferzellen beeinflussen. Dafür werden immer wieder neue Tools entwickelt, um sich dieser Frage *in vivo* widmen zu können.

Die wichtigsten Fragestellungen umfassen:

- **Wie wird die Hämatopoese auf molekularer Ebene gesteuert?**
- **Wann bleibt eine Stammzelle eine Stammzelle?**
- **Wodurch wird sie zur Differenzierung angeregt?**
- **Welche Rolle spielen Wachstumsfaktoren bei der Entscheidungsfindung?**

Zahlen 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Arndt K, Kranz A, Fohgrub J, Jolly A, Bledau AS, Di Virgilio M, Lesche M, Dahl A, Höfer T, Stewart AF, Waskow C. (2018). SETD1A protects HSCs from activation-induced functional decline *in vivo*. *Blood*. *131*(12), 1311-24.

Percin GI, Eitler J, Kranz A, Fu J, Pollard JW, Naumann R, Waskow C. (2018). CSF1R regulates the dendritic cell pool size in adult mice via embryo-derived tissue-resident macrophages. *Nat Commun*. *9*(1), 5279.

Schreck C, Istvánffy R, Ziegenhain C, Sippenauer T, Ruf F, Henkel L, Gärtner F, Vieth B, Florian MC, Mende N, Taubenberger A, Prendergast Á, Wagner A, Pagel C, Grziwok S, Götze KS, Guck J, Dean DC, Massberg S, Essers M, Waskow C, Geiger H, Schiemann M, Peschel C, Enard W, Oostendorp RAJ. (2017). Niche WNT5A regulates the actin cytoskeleton during regeneration of hematopoietic stem cells. *J Exp Med*. *214*(1), 165-81.

Rahmig S, Kronstein-Wiedemann R, Fohgrub J, Kronstein N, Nevmerzhitskaya A, Bornhäuser M, Gassmann M, Platz A, Ordemann R, Tonn T, Waskow C. (2016). Improved human erythropoiesis and platelet formation in humanized NSGW41 mice. *Stem Cell Reports*. *7*(4), 591-601.

Schoedel KB, Morcos MNF, Zerjatke T, Roeder I, Grinenko T, Voehringer D, Göthert JR, Waskow C, Roers A, Gerbaulet A. (2016). The bulk of the hematopoietic stem cell population is dispensable for murine steady-state and stress hematopoiesis. *Blood*. *128*(19), 2285-96.

Kooperationspartner (Auswahl)

- Biotechnologisches Zentrum der TU Dresden (BIOTEC)
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), New York, USA
- University of Edinburgh, Großbritannien
- Vita-Salute San Raffaele University, Mailand, Italien

Drittmittel (Auswahl)





Dr. Julia von Maltzahn
Gruppenleiterin

Forschungsgruppe von Maltzahn: Stammzellen im Skelettmuskel

1



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Warum lässt die Funktion der Muskelstammzellen im Alter nach?

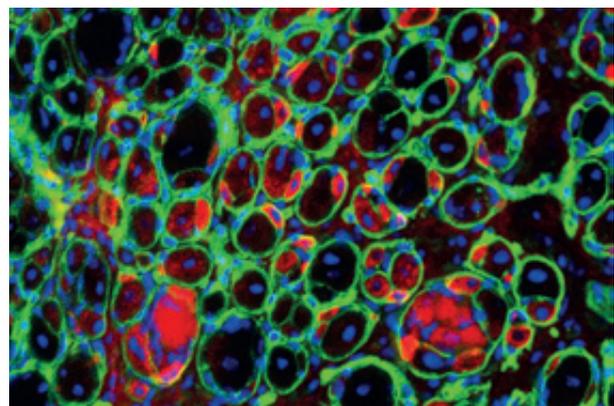
Forschungsschwerpunkt

Der Skelettmuskel erfüllt im Organismus eine Vielzahl an Aufgaben und weist eine erstaunliche Fähigkeit zur Adaption auf, unter anderem beim Wachstum und der Regeneration. An diesen Prozessen sind Muskelstammzellen, auch Satellitenzellen genannt, beteiligt. Im Alter nimmt die Adaption- und Regenerationsfähigkeit des Skelettmuskels jedoch stark ab. Bisherige Forschungen lassen vermuten, dass die nachlassende Funktion alternder Muskelstammzellen zum einen durch Veränderungen in der Stammzellnische, zum anderen durch intrinsische Veränderungen in den Stammzellen verursacht wird. Die Forschungsgruppe „Stammzellen im Skelettmuskel“ beschäftigt sich sowohl mit den intrinsischen Unterschieden zwischen alten und jungen Muskelstammzellen als auch mit Veränderungen in der Stammzellnische. Sie untersucht Signalwege, die in alten Muskelstammzellen verändert sind, und sucht nach Wegen durch Eingriff in diese Signalwege, den alten Muskel wieder zu „verjüngen“.

Methodik

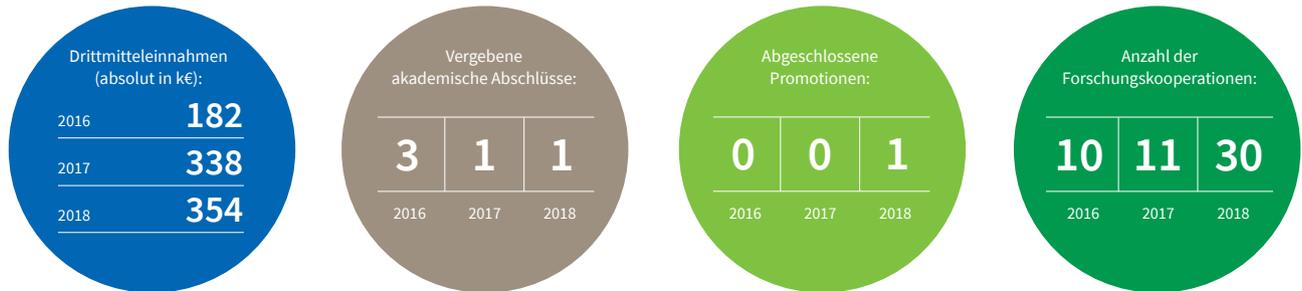
Um die Funktion der Muskelstammzellen besser zu verstehen, wird der geschädigte Skelettmuskel adulter und alter Mäuse analysiert. Insbesondere der Regenerationsprozess zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Verletzung ist dabei von Interesse. So konnte bereits gezeigt werden, dass

der JAK/STAT-Signalweg und der Transkriptionsfaktor Hoxa9 in alten Muskelstammzellen stärker exprimiert wird als in Muskelstammzellen adulter Mäuse, wodurch sich die Regenerationsfähigkeit deutlich verschlechtert. Das finale Ziel der Behandlung der Sarkopenie, dem altersbedingten Verlust an Muskelmasse und Funktionalität, ist der Erhalt der Muskelmasse durch die Wiederherstellung der Homöostase der Muskelstammzellen. Die Störung der Homöostase eines Gewebes führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu seiner Degeneration. Deshalb werden auch Screens auf Faktoren durchgeführt, um die Homöostase wiederherzustellen.



Regeneration eines Skelettmuskels; Grün: Laminin,
Rot: Developmental Myosin, Blau: Zellkerne.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Ahrens* HE, Huettemeister* J, Schmidt M, Kaether C, von Maltzahn J. (2018). Klotho expression is a prerequisite for proper muscle stem cell function and regeneration of skeletal muscle. *Skeletal Muscle*. 8(1), 20 (* equal contribution).

Mayerl S, Schmidt M, Doycheva D, Darras VM, Hüttner SS, Boelen A, Visser TJ, Kaether C, Heuer** H, von Maltzahn** J. (2018). Thyroid hormone transporters MCT8 and OATP1C1 control skeletal muscle regeneration. *Stem Cell Reports*. 10(6), 1959-74 (** co-corresponding authors).

Müller* C, Zidek* LM, Ackermann T, de Jong T, Liu P, Kliche V, Zaini MA, Kortman G, Harkema L, Verbeek DS, Tuckermann JP, von Maltzahn J, de Bruin A, Guryev V, Wang ZQ, Calkhoven CF. (2018). Reduced expression of C/EBPβ-LIP extends health- and lifespan in mice. *Elife*. 7, e34985 (* equal contribution).

Lukjanenko L, Jung MJ, Hegde N, Perruisseau-Carrier C, Migliavacca E, Rozo M, Karaz S, Jacot G, Schmidt M, Li L, Metairon S, Raymond F, Lee U, Sizzano F, Wilson DH, Dumont NA, Palini A, Fässler R, Steiner P, Descombes P, Rudnicki MA, Fan CM, von Maltzahn J, Feige JN, Bentzinger CF. (2016). Loss of fibronectin from the aged stem cell niche affects the regenerative capacity of skeletal muscle in mice. *Nat Med*. 22(8), 897-905.

Schwörer S, Becker F, Feller C, Baig AH, Köber U, Henze H, Kraus JM, Xin B, Lechel A, Lipka DB, Varghese CS, Schmidt M, Rohs R, Aebersold R, Medina KL, Kestler HA, Neri F, von Maltzahn** J, Tümpel** S, Rudolph** KL. (2016). Epigenetic stress responses induce muscle stem-cell ageing by Hoxa9 developmental signals. *Nature*. 540(7633), 428-32 (** co-corresponding authors).

Kooperationspartner (Auswahl)

- European Research Institute for the Biology of Ageing (ERIBA), Groningen, Niederlande
- Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena
- Karl-Franzens-Universität Graz, Österreich
- Leibniz-Institut für Nutztierbiologie (FBN), Dummerstorf
- Uniklinikum Essen
- Universität Erlangen
- Université de Sherbrooke, Kanada

Drittmittel (Auswahl)



DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft





Cristina González-Estévez, PhD
Fellow-Gruppenleiterin

Fellow-Gruppe González-Estévez: Stammzellen / Regeneration von Planarien

1

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Welchen Einfluss hat Nahrungsreduktion auf die Stammzellenregeneration bei Planarien?

Forschungsschwerpunkt

Die Fellow-Gruppe „Stammzellen / Regeneration von Planarien“ untersucht, wie Stammzellen bei der Nahrungsreduktion reguliert werden. Man weiß, dass im gesamten Tierreich die Kalorienrestriktion eine der besten Strategien gegen das Altern ist und bei Wirbeltieren wie auch bei Wirbellosen zu einer Verlängerung des Lebens führen kann. Eine Diät schützt außerdem gegen die Entstehung altersassoziiertes Krankheiten wie Diabetes, Bluthochdruck oder Krebs. Man vermutet, dass diese positiven Effekte zumindest teilweise auf eine verbesserte Stammzellfunktion während des Fastens zurückzuführen sind. Mit welchen zellulären und molekularen Mechanismen während einer Diät die Stammzellfunktion gesteuert wird, darüber ist nur wenig bekannt. Ziel ist es, diejenigen Signalwege zu identifizieren, die während einer Diät in die Stammzellregulierung eingebunden sind. Dafür arbeitet die Gruppe mit der Frischwasserplanarie *Schmidtea mediterranea*. Das Besondere an diesem Tiermodell ist, dass alle Organe in das Parenchym eingebettet sind – ein mesodermales Gewebe, das zwar aus diversen Zelltypen besteht, jedoch nur einen teilungsfähigen Zelltyp beinhaltet, das Neoblast. Neoblasten sind adulte Stammzellen, die etwa 15 bis 25 % aller parenchymalen Zellen ausmachen und zu denen auch pluripotente Stammzellen, sogenannte cNeoblasten, gehören. Die Teilungsfähigkeit und Pluripotenz dieser Stammzellen sind Grund für die extreme Gewebeplastizität und Regenerationsfähigkeit von Planarien. Für die Untersuchung von Stammzellen – insbesondere deren Regulierung während einer Kalorienrestriktion – sind Planarien ein exzellentes Tiermodell, weil sie sehr lange Hungerszeiten unbeschadet überstehen können. Sie passen sich ohne körperliche Einschränkungen der verminderten Nahrungsmenge an und schrumpfen unter Beibehaltung der Anzahl und Teilungsfähigkeit ihrer Stammzellen.

Aktuelle Projekte

- Hochdurchsatz-Screenings von Planarien während Kalorienreduktion, um neue Gene, die in die Verbesserung der Stammzellfunktion (Erhalt, Pluripotenz und Klonogenität von Stammzellen) sowie in Alterns- / Verjüngungsmechanismen involviert sind, zu identifizieren
- Messung der Telomerlänge zur Unterscheidung verschiedener Stammzellpopulationen von Planarien während Kalorienrestriktion

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Gutiérrez-Gutiérrez Ó, Felix DA, González-Estévez C. (2017). Planarian finds time(less) to fight infection. *Virulence*. 8(7), 1043-8.

Kooperationspartner (Auswahl)

- Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, Spanien
- University of Oxford, Großbritannien
- University of Pisa, Italien



Prof. Dr. Florian Heidel
Kooperation mit dem
Universitätsklinikum Jena

Assoziierte Forschungsgruppe Heidel: Stammzellalterung / Myeloische Neoplasien (seit 01/2016)

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

Forschungsschwerpunkt

Der Forschungsschwerpunkt der Gruppe „Stammzellalterung / Myeloische Neoplasien“ sind Untersuchungen zur Entstehung myeloischer Neoplasien im alternden blutbildenden / hämatopoetischen System. Durch den Einsatz genetisch veränderter Mausmodelle sowie mit Hilfe der RNA-Interferenz (RNAi)-Technologie wollen die Forscher neue Signalwege und Moleküle, die an der Selbsterneuerung, Differenzierung und Alterung hämatopoetischer Stammzellen beteiligt sind, finden und funktionell charakterisieren.

Dadurch sollen neue Zielstrukturen für die klinische Behandlung altersbedingter myeloischer Leukämien identifiziert werden.

Zahlen 2016 – 2018



Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FÖRSCHEIN. INFORMIEREN.

**Eise Kröner
Presenhus
Stiftung**

Aktuelle Projekte

- Identifikation neuer therapeutischer Zielstrukturen zur Behandlung altersbedingter myeloischer Neoplasien
- Funktion evolutionär konservierter Signalwege und Determinanten des Zellschicksals (Polaritätsgene) in hämatopoetischen Stammzellen und Leukämie-Stammzellen
- Biologische Bedeutung des PLC gamma 1 (PLCγ1)-Signalwegs in hämatopoetischen Stammzellen

Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Edelmann B, Gupta N, Schnoeder TM, ... , Heidel FH, Schraven B, Isermann B, Müller AJ, Fischer T. (2018). JAK2-V617F promotes venous thrombosis through β1/β2 integrin activation. *J Clin Invest.* 128(10), 4359-71.

Mohr J, Dash BP, Schnoeder TM, ... , Heidel FH. (2018). The cell fate determinant Scribble is required for maintenance of hematopoietic stem cell function. *Leukemia.* 32(5), 1211-21.

Prestipino A, Emhardt AJ, Aumann K, ... , Heidel FH, Kröger N, Trivai I, Brummer T, Finke J, Illert AL, Ruggiero E, Bonini C, Duyster J, Pahl HL, Lane SW, Hill GR, Blazar BR, von Bubnoff N, Pearce EL, Zeiser R. (2018). Oncogenic JAK2V617F causes PD-L1 expression, mediating immune escape in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 10(429).

Ranjan S, Gohl A, Kohli S, ... , Heidel FH, Isermann B. (2017). Activated protein C protects from GvHD via PAR2/PAR3 signalling in regulatory T-cells. *Nat Commun.* 8(1), 311.

Perner F, Schnöder TM, Ranjan S, ... , Heidel FH. (2016). Specificity of JAK-kinase inhibition determines impact on human and murine T-cell function. *Leukemia.* 30(4), 991-5.



Dr. Heinrich Jasper
Kooperation mit dem Buck Institute for
Research on Aging, Novato, USA

Assoziierte Forschungsgruppe Jasper: Signalwege von Stammzellen beim Altern & Entzündung (bis 12/2018)

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:



**Wie beeinflussen Stress, Stoffwechsel
und andere Prozesse die Stammzellfunktion
im Laufe des Lebens?**

Forschungsschwerpunkt

Stammzellen sind für viele Gewebe für die kontinuierliche Erneuerung von Zellen essentiell, etwa in der Haut, der Lunge oder dem Darm. Doch im Laufe des Lebens nimmt ihre Funktion immer weiter ab, ein Hauptgrund für die Entstehung altersassoziiierter Krankheiten. Die assoziierte Forschungsgruppe „Signalwege von Stammzellen beim Altern & Entzündung“ will herausfinden, wie Stress, Stoffwechsel und andere Prozesse die Stammzellfunktion im Laufe des Lebens beeinflussen. Dafür nutzen sie die Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) als Modellsystem für die Stammzellbiologie und greifen auf die Fülle vorhandener genetischer, molekularer oder genomischer Techniken und Kenntnisse, die bereits für diesen Modellorganismus vorliegen, zurück. Die Gruppe hat kürzlich gewonnene Erkenntnisse auf Stammzellsysteme von Säugetieren übertragen, etwa auf ein Organoid von Darm-Stammzellen oder das Atemwegsystem der Maus, die beide ähnlich reguliert werden, wie der Darm der *Drosophila*.

Aktuelle Projekte

- Einfluss von Wachstums- oder Stresssignalwegen (z.B. Insulin, JNK), Stoffwechselprozessen sowie proteasomalem Stress auf Stammzellen und das Altern
- Erforschung der intrinsischen Kontrollen, die eine Stammzelle zur Stammzelle machen
- Identifikation gemeinsamer Mechanismen des Alterns von Organismen auf Stammzellebene

Ausgewählte Publikationen 2016–2018

Haller S, Jasper H. (2016).
You are what you eat: linking high-fat diet to stem cell dysfunction and tumorigenesis.
Cell Stem Cell. 18(5), 564-6.

Luis NM, Wang L, Ortega M, Deng H, Katewa SD, Li PWL, Karpac J, Jasper** H, Kapahi** P. (2016).
Intestinal IRE1 is required for increased triglyceride metabolism and longer lifespan under dietary restriction.
Cell Rep. 17(5), 1207-16 (** co-corresponding authors).

Zahlen 2016–2018



Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft





Dr. Helen Morrison
Gruppenleiterin

Forschungsgruppe Morrison: Nervenregeneration

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Führen Fehler bei der Kommunikation zwischen Zellen zu Krankheiten oder beschleunigtem Altern?

Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Nervenregeneration“ erforscht die Prozesse bei der Regeneration von Nerven und die Kommunikation im Inneren von Zellen bzw. zwischen den Zellen, um herauszufinden, ob Fehler bei der Kommunikation zu Krankheiten oder beschleunigtem Altern führen. Der Fokus liegt dabei auf dem Nervensystem und seiner Fähigkeit, sich zu regenerieren, sowie auf den Krankheitsmechanismen von myelinisierenden Zellen und Tumorerkrankungen des zentralen Nervensystems. Beides sind Erkrankungsarten, die einen hohen medizinischen Forschungsbedarf haben. Methodisch verfolgt das Team einen multidisziplinären Ansatz, der Struktur-, Zell- und Mausmodelle umfasst.

Neueste Erkenntnisse | Die Forschungsgruppe untersucht die strikte Kontrolle der Aktivierung von kleinen GTPasen – Proteinen, die vielen biologischen Kernprozessen zugrunde liegen. Das Interesse an kleinen GTPasen entstammt der Entdeckung, dass Mitglieder der Familie der Aktin-bindenden Proteine – das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin 2 (Merlin) und die vermeintlich tumorfördernden Ezrin, Radixin und Moesin (ERM) – als Gegenspieler bei der Ras-Aktivierung fungieren. Merlin hat eine hemmende Wirkung, während ERM-Proteine die Ras-Aktivierung zu verstärken scheinen. Diese Regulationsstrukturen stellen einen neuen Aspekt der Signaltransduktionsarten dar, die für die Krebsentstehung und alle Ras-abhängigen physiologischen Prozesse relevant sind.

Aktuelle Projekte

Regeneration und Altern von peripheren Nerven | Es gilt als sicher, dass sich mit dem Alter werden die Fähigkeit peripherer Nerven verschlechtert, sich nach einer Verletzung zu regenerieren. Allerdings ist nach wie vor unklar, welche molekularen Pfade eine effiziente Reparatur im Alter verhindern. Die Forschungsgruppe befasst sich daher in einer Reihe von Projekten mit dem peripheren Nervensystem (PNS):

- die Untersuchung der Plastizität des Differenzierungsstatus von Schwannzellen
- die Erforschung der Interaktion zwischen Schwannzellen und Axonen
- die Klärung der Rolle der Mikroumwelt sowohl bei der Zellreparatur als auch bei der Krebsentwicklung
- die Verwendung neuer Mausmodelle zur Untersuchung der Tumorentwicklung bei Neurofibromatose Typ 2 (NF2). Da das Team eine umfassende Expertise in der Erforschung von NF2 besitzt, ist sie Teil des internationalen klinischen Konsortiums „Synodos“.

Plastizität und Regeneration des Gehirns | Die Gruppe fokussiert sich bei ihren Studien auf die Aktivitätskontrolle von Ras- und Ras-ähnlichen Proteinen innerhalb der synaptischen und strukturellen Neuroplastizität; der zellulären Basis für Gedächtnisbildung. Außerdem erforscht sie die Hauptsignalwege und Zellbestandteile der neuronalen Regeneration, bspw. die Nervenzellaktivität, um die molekularen Signalwege zu verstehen, die für den Erhalt und die Reparatur von Nervenzellen verantwortlich sind, um damit einer gesunden Gehirnalterung und effektiven Regeneration nach einer Gehirnverletzung ein Stück näher zu kommen.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Büttner R, Schulz A, Reuter M, Akula AK, Mindos T, Carlstedt A, Riecken LB, Baader SL, Bauer R, Morrison H. (2018). Inflammaging impairs peripheral nerve maintenance and regeneration. *Aging Cell*. 17(6), e12833.

Hagel C, Dornblut C, Schulz A, Wiehl U, Friedrich RE, Huckhagel T, Mautner VF, Morrison H. (2016). The putative oncogene CPI-17 is up-regulated in schwannoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 42(7), 664-8.

Riecken LB, Zoch A, Wiehl U, Reichert S, Scholl I, Cui Y, Ziemer M, Anderegg U, Hagel C, Morrison H. (2016). CPI-17 drives oncogenic Ras signaling in human melanomas via Ezrin-Radixin-Moesin family proteins. *Oncotarget*. 7(48), 78242-54.

Schulz A, Büttner R, Hagel C, Baader SL, Kluwe L, Salamon J, Mautner VF, Mindos T, Parkinson DB, Gehlhausen JR, Clapp DW, Morrison H. (2016). The importance of nerve microenvironment for schwannoma development. *Acta Neuropathol*. 132(2), 289-307.

Schulz A, Büttner R, Toledo A, Baader SL, von Maltzahn J, Irintchev A, Bauer R, Morrison H. (2016). Neuron-specific deletion of the Nf2 tumor suppressor impairs functional nerve regeneration. *PLoS One*. 11(7), e0159718.

Drittmittel (Auswahl)





Dr. Björn von Eyss
Gruppenleiter

Forschungsgruppe von Eyss: Transkriptionelle Kontrolle der Gewebshomöostase (seit 03/2016)

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

Forschungsschwerpunkt

Der adulte Organismus setzt jeden Tag Milliarden von Zellen um. Im Zuge dessen werden ständig „alte“ Zellen durch „neue“ Zellen ersetzt, weshalb Prozesse wie Proliferation, Differenzierung und Apoptose streng koordiniert werden müssen. Selbst das kleinste Ungleichgewicht in der Gewebshomöostase kann bei langlebigen Organismen früher oder später zu schwerwiegenden Konsequenzen, wie etwa der Entstehung von Krebs oder vorzeitigem Altern, führen.

Ein wichtiger Signalweg, der als zentraler Regulator der Gewebshomöostase fungiert, ist der sogenannte „Hippo-Signalweg“. Der Hippo-Signalweg besitzt zwei Effektorproteine, die transkriptionellen Koaktivatoren YAP und TAZ.

Die Forschungsgruppe „Transkriptionelle Kontrolle der Gewebshomöostase“ konzentriert sich auf verschiedene Aspekte der Biologie von YAP/TAZ, da ein tiefgreifendes Verständnis der Regulation dieses Signalweges zu neuen Einsichten in die Biologie von Stammzellen und die Gewebshomöostase führt. Ziel ist es, neue Signalwege zu identifizieren, die oberhalb von YAP/TAZ fungieren und solche YAP/TAZ-Zielgene zu identifizieren, die für die biologische

Funktion von YAP/TAZ essentiell sind. Des Weiteren soll die genaue *in vivo*-Rolle der beiden Transkriptionsregulatoren in der Gewebshomöostase, Regeneration und Stammzellbiologie sowie bei der Entstehung von Krebs mit Hilfe geeigneter Mausmodelle geklärt werden.

Methodik

Zur Untersuchung transkriptioneller Regulation werden modernste Methoden genutzt, um die YAP/TAZ-vermittelte Transkription zu analysieren:

- Genomweite Transkriptomiks: ChIP-Seq, RNA-Seq, 4SU-Seq, 4C-Seq, Capture Hi-C
- Genetische Screens im Hochdurchsatzverfahren: CRISPR, shRNA, SAM und siRNA
- Proteomweite Interaktomiks
- *In vitro*-Stammzellexperimente
- Induzierbare Mausmodelle.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Elster* D, Tollot* M, Schlegelmilch K, Ori A, Rosenwald A, Sahai E, von Eyss B. (2018). TRPS1 shapes YAP/TEAD-dependent transcription in breast cancer cells. *Nat Commun.* 9(1), 3115 (* equal contribution).

Stopp S, Gründl M, Fackler M, Malkmus J, Leone M, Naumann R, Frantz S, Wolf E, von Eyss B, Engel FB, Gaubatz S. (2017). Deletion of Gas2l3 in mice leads to specific defects in cardiomyocyte cytokinesis during development. *Proc Natl Acad Sci USA.* 114(30), 8029-34 (published during change of institution).

Elster D, Jaenicke LA, Eilers M, von Eyss B. (2016). TEAD activity is restrained by MYC and stratifies human breast cancer subtypes. *Cell Cycle.* 15(19), 2551-6.

Jaenicke* LA, von Eyss* B, Carstensen A, Wolf E, Xu W, Greifenberg AK, Geyer M, Eilers M, Popov N. (2016). Ubiquitin-dependent turnover of MYC antagonizes MYC/PAF1C complex accumulation to drive transcriptional elongation. *Mol Cell.* 61(1), 54-67. (* equal contribution)

Kooperationspartner (Auswahl)

- Francis Crick Institute, London, UK
- Julius-Maximilians-Universität (JMU) Würzburg

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Deutsche Krebshilfe
HELLEN. FÖRSCHEN. INFORMIEREN.

**Eise Kröner
Fresenius
Stiftung**
Forschung fördern.
Menschen helfen.

Alexander von Humboldt
Stiftung / Foundation



Prof. Dr. Peter Herrlich
Wissenschaftlicher Direktor Emeritus
Gruppenleiter Emeritus

Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich (Emeritus PI): Krebszellbiologie

2

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Welche Rolle spielt das Stammzell-Gen CD44 in der Tumormetastasierung?

Forschungsschwerpunkt

Im Fokus der assoziierten Forschungsgruppe „Krebszellbiologie“ steht das Tumorprotein CD44. Es wurde von der Arbeitsgruppe vor vielen Jahren in Tumoren entdeckt und kennzeichnet sogenannte Tumorstammzellen und metastasierende Tumorzellen. Die molekulare Funktion ist jedoch noch nicht vollständig bekannt. Darüber hinaus entwickelte das Labor Interesse an zwei Genen mit vermuteter Funktion in Stammzellen. Es erzeugte zwei Mausmutanten in diesen Genen, welche für den Protein-Co-Faktor TRIP 6 und das Zentrosomprotein RHAMM kodieren, um den Einfluss dieser Gene besonders auf neuronale Stammzellen und die Gehirnentwicklung zu untersuchen.

Zahlen 2016 – 2018



Kooperationspartner (Auswahl)

- Alacris Theranostics GmbH, Berlin
- Boehringer-Ingelheim RCV & Co KG, Wien, Österreich
- Medizinische Universität Graz, Österreich
- Washington University School of Medicine, Renal Division, St. Louis, MO, USA

Aktuelle Projekte

- Rolle von CD44 in der Tumormetastasierung
- Regulation der proteolytischen Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Cytokinen
- Differenzierung des *Plexus choroideus* im Gehirn und Entstehung des *Hydrocephalus* (Wasserkopf)

Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Schultz* K, Grieger (Lindner)* C, Li Y, Urbánek P, Ruschel A, Minnich K, Bruder D, Gereke M, Sechi A, Herrlich P. (2018). Gamma secretase dependent release of the CD44 cytoplasmic tail upregulates IFI16 in cd44-/- tumor cells, MEFs and macrophages. *PLoS One*. 13(12), e0207358 (* equal contribution).

Li H, Kroll T, Moll J, Frappart L, Herrlich P, Heuer H, Ploubidou A. (2017). Spindle misorientation of cerebral and cerebellar progenitors is a mechanistic cause of megalencephaly. *Stem Cell Reports*. 9(4), 1071-80.

Li H, Frappart* L, Moll* J, Winkler* A, Kroll T, Hamann J, Kufferath I, Groth M, Taudien S, Schütte M, Yaspo ML, Heuer H, Lange BMH, Platzer M, Zatloukal K, Herrlich P, Ploubidou A. (2016). Impaired planar germ cell division in the testis, caused by dissociation of RHAMM from the spindle, results in hypofertility and seminoma. *Cancer Res*. 76(21), 6382-95 (* equal contribution).

Parra* LM, Hartmann* M, Schubach S, Ma J, Herrlich** P, Herrlich** A. (2016). Growth factor and co-receptor release by structural regulation of substrate metalloprotease accessibility. *Sci Rep*. 6, 37464 (** co-senior authors, * equal contribution).

Drittmittel (Auswahl)





Aspasia Ploubidou, PhD
Assoziierte Gruppenleiterin

Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou: Virusinduzierte Onkogenese

2



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Welche Rolle spielt die Zentrosomaktivität bei der Zellerneuerung und Krebsentwicklung?

Forschungsschwerpunkt

Schwerpunkt der assoziierten Forschungsgruppe „Virusinduzierte Onkogenese“ ist Krebs; eine der Haupterkrankungen im Alter. Krebs umfasst mehrere Krankheiten, die alle genetische Defekte und zwei markante Merkmale aufweisen: veränderte molekulare Signalwege und Störungen der Gewebe-Mikroarchitektur.

Krebszellen unterwandern die Mikroarchitektur des Gewebes und bilden Tumore. Ein wichtiger Regulator der Zell- und Gewebearchitektur ist das Zytoskelett, das unterschiedliche Funktionen erfüllt, indem es intra- und extrazelluläre Signale in strukturbildende und -umformende Prozesse umsetzt. Ziel ist es zu verstehen, wie die Signalisierung im Zytoskelett, besonders die Zentrosom-Aktivität, zur Zellerneuerung sowie -differenzierung beiträgt und wie die Signalisierung bei Krebs unterlaufen wird. Die Gruppe konnte bereits Mechanismen identifizieren, die eine Verlagerung von Zellen aus Stammzellkompartimenten und Epithelien verursachen; mit onkogenen Folgen. Eine Subversion der Gewebe-Mikroarchitektur könnte also *per se* onkogen sein.

Die große Anzahl und Komplexität genetischer Defekte, die von Krebszellen codiert werden, macht es schwierig, bestimmte Treiber des Tumorwachstums zu identifizieren und gezielt anzusteuern. Zur Aufklärung bedarf es daher spezieller Methoden. Die Gruppe initiierte einen interdisziplinären Ansatz mit einem Konsortium aus Mathematikern, Bioinformatikern, Zell- und Systembiologen und Ärzten (CanPathPro.eu). Dieses Konsortium nutzt die tiefe molekulare Analyse von Krebszellen / Organoiden / Tumoren von Lungen- und Brustkrebs, um immer komplexere Computermodelle der Signalübertragung zu erstellen und anschließend *in vivo* die *in silico* erstellten Vorhersagen zu validieren. Ziel ist es, Signalereignisse zu identifizieren, die die Krankheitsentstehung vorantreiben und eine Plattform zur prädiktiven Modellierung von Krebsignalen *in silico* zu schaffen.

Aktuelle Projekte

- Mechanismen und onkogene Folgen der Zentrosom-Inaktivierung
- Mitotische Funktionen von RHAMM
- Entwicklung & Validierung der prädiktiven Modellierung für die Krebs-signalisierung

Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Connell M, Chen H, Jiang J, Kuan CW, Fotovati A, Chu T, He Z, Lengyel TC, Li H, Kroll T, Li AM, Goldowitz D, Frappart L, Ploubidou A, Patel M, Pilarski LM, Simpson EM, Lange P, Allan DW, Maxwell CA. (2017). HMMR acts in the PLK1-dependent spindle positioning pathway and supports neural development. *Elife*. 6, e28672.

Li H, Kroll T, Moll J, Frappart L, Herrlich P, Heuer H, Ploubidou A. (2017). Spindle misorientation of cerebral and cerebellar progenitors is a mechanistic cause of megalencephaly. *Stem Cell Reports*. 9(4), 1071-80.

Kroll* T, Schmidt* D, Schwanitz G, Ahmad M, Hamann J, Schlosser C, Lin YC, Böhm KJ, Tuckermann J, Ploubidou A. (2016). High-content microscopy analysis of subcellular structures: assay development and application to focal adhesion quantification. *Curr Protoc Cytom*. 77, 12.43.1-12.43.44 (* equal contribution).

Li H, Frappart* L, Moll* J, Winkler* A, Kroll T, Hamann J, Kufferath I, Groth M, Taudien S, Schütte M, Yaspo ML, Heuer H, Lange BMH, Platzer M, Zatloukal K, Herrlich P, Ploubidou A. (2016). Impaired planar germ cell division in the testis, caused by dissociation of RHAMM from the spindle, results in hypofertility and seminoma. *Cancer Res*. 76(21), 6382-95 (* equal contribution).

Zahlen 2016 – 2018



Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Falk Weih
Gruppenleiter bis 2014



Dr. Ronny Hänold
Kommissarischer
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Weih: Immunologie (bis 09/2018)

2



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Welchen Einfluss hat der Genregulator NF-kappaB auf das alternde Immunsystem?

Forschungsschwerpunkt

Ein intaktes Immunsystem ist für einen guten Gesundheitszustand essenziell. Dies gilt insbesondere für das Alter. Die Forschungsgruppe von Falk Weih „Immunologie“, seit 10/2014 unter der kommissarischen Leitung von Ronny Hänold untersucht, welche Bedeutung ein wichtiger Genregulator – der Transkriptionsfaktor NF-kappaB (NF-κB) – für das Immunsystem hat. Dabei handelt es sich um einen Proteinkomplex, der die Abschrift (Transkription) von Genen gezielt veranlassen oder verhindern kann. Die Gruppe interessiert weiter, wie NF-κB zur Entstehung von Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen im Gehirn und anderen Organsystemen beiträgt und wie sich die Modulation von NF-κB auf die Entwicklung altersassoziierter Erkrankungen auswirkt.

Aktuelle Projekte

- NF-κB vermittelte Selbsttoleranz und Autoimmunität
- NF-κB-Signalwege bei Lymphopoese, Entzündungen und Organerhalt
- Das alternde Gehirn: Ambivalente Funktionen von NF-κB bei neuronaler Plastizität und Neuroseneszenz

Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Andreas N, Riemann M, Castro CN, Groth M, Koliesnik I, Engelmann C, Sparwasser T, Kamradt T, Haenold R, Weih F. (2018). A new RelB-dependent CD117+ CD172a+ murine dendritic cell subset preferentially induces Th2 differentiation and supports airway hyperresponses *in vivo*. Eur J Immunol. 48(6), 923-36.

Koliesnik IO, Andreas N, Romanov VS, Sreekantapuram S, Krljanac B, Haenold R, Weih F. (2018). RelB regulates Th17 differentiation in a cell-intrinsic manner. Immunobiology. 223(2), 191-9.

Riemann M, Andreas N, Fedoseeva M, Meier E, Weih D, Freytag H, Schmidt-Ullrich R, Klein U, Wang ZQ, Weih F. (2017). Central immune tolerance depends on crosstalk between the classical and alternative NF-κB pathways in medullary thymic epithelial cells. J Autoimmun. 81, 56-67.

Engelmann C, Haenold R. (2016). Transcriptional control of synaptic plasticity by transcription factor NF-κB. Neural Plast. 2016, 7027949.

Weidemann A, Lovas A, Rauch A, Andreas N, von Maltzahn J, Riemann M, Weih F. (2016). Classical and alternative NF-κB signaling cooperate in regulating adipocyte differentiation and function. Int J Obes Relat Metab Disord. 40(3), 452-9.

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft

VELUX STIFTUNG

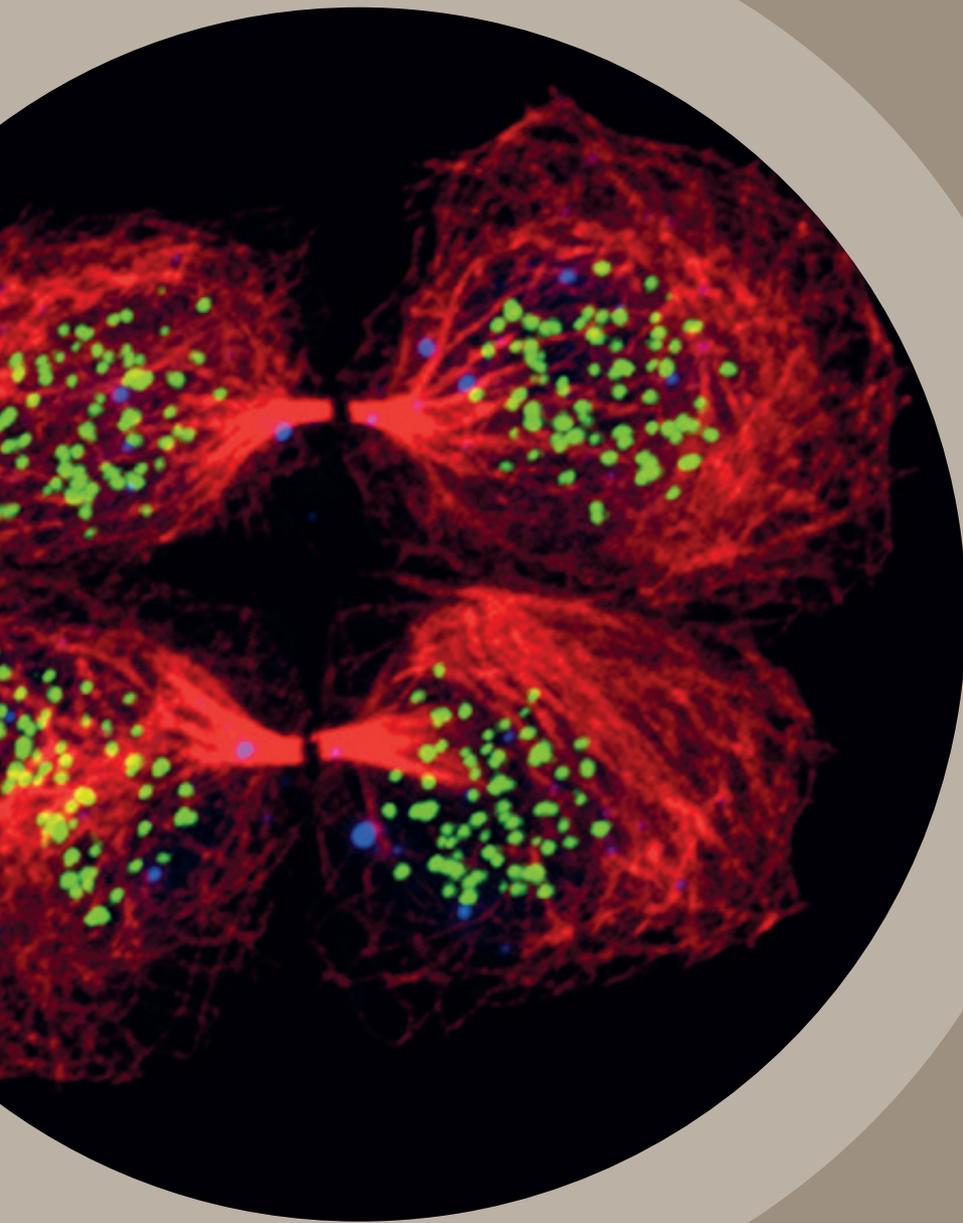
Zahlen 2016 – 2018





Programmbereich II

*Genetik, Epigenetik und Molekulare
Zelldynamik des Alterns*



Genetik, Epigenetik und Molekulare Zelldynamik des Alterns

Teilbereich 3: Genetik und Epigenetik des Alterns

3

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

Teilbereich 4: Zelldynamik und molekulare Schäden des Alterns

4

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



Prof. Dr. Christoph Englert
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Englert: Molekulare Genetik

3



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

Forschungsschwerpunkt

Molekulare Basis der urogenitalen Entwicklung | Viele „Krankheitsgene“ des Menschen spielen eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung bestimmter Organe. Ein Beispiel ist das Wilms-Tumorsuppressorgen *Wt1*, das unabdingbar für die Entwicklung von Keimdrüsen und Nieren bei Menschen und Mäusen ist, in seiner mutierten Form jedoch im Kindesalter Nierenkrebs verursacht. Das Ziel der Forschungsgruppe „Molekulare Genetik“ ist es, zu verstehen, wie Mutationen dieses Gens Fehlentwicklungen beim Menschen verursachen. Dazu werden mit biochemischen und zellbiologischen Methoden sowie verschiedenen Tiermodellen die molekularen Mechanismen, durch die das *Wt1*-Protein seine Funktion ausübt, untersucht.

Signalwege, die das Altern und die Lebensspanne kurzlebiger Wirbeltiere regulieren | Die Identifizierung von Wirbeltier-Genen, die den Alternsprozess kontrollieren, wird durch die relativ große Lebensspanne bislang verfügbarer Tiermodelle erschwert. 2004 wurde eine Spezies einjähriger Fische mit einer außergewöhnlich kurzen Lebensspanne beschrieben. Der Türkise Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*) hat in Gefangenschaft eine maximale Lebenserwartung von nur wenigen Monaten. Mittels der CRISPR/Cas9-Methode können Gene in *N. furzeri* gezielt aus- und eingeschaltet werden. Die Gruppe benutzt diese Technologie, um genetische Programme und biochemische Signalwege, die das Altern von Wirbeltieren regulieren, zu identifizieren und zu charakterisieren.

Regeneration von Organen | Die Regenerationsfähigkeit von Organen ist beim Menschen sehr unterschiedlich. Blut- und Hautzellen besitzen ein hohes regeneratives Potenzial, während z.B. Gehirn- oder Nierenzellen sich kaum regenerieren können. Im Gegensatz dazu besitzen fast alle Organe von Amphibien und Fischen ein sehr hohes Regenerationspotenzial. Als Tiermodell verwendet die Forschungsgruppe vor allem den Zebrafisch, um die Regeneration der Schwanzflosse und der Nieren zu analysieren. Besonders interessiert dabei die Klärung, ob die regenerative Kapazität altersabhängig ist und warum sich zwischen den verschiedenen Tierarten das Regenerationspotenzial so stark unterscheidet. Ziel ist letztlich die Verbesserung der Regenerationsfähigkeit z.B. der Niere des Menschen.

Aktuelle Projekte

- Identifizierung von Zielgenen des Wilms-Tumorproteins *Wt1* in der Entwicklung und Homöostase von Geweben
- Charakterisierung der Rolle von *Wt1* im zentralen Nervensystem
- Analyse der Altersabhängigkeit der Regeneration am Beispiel der Niere und des Herzens
- Analyse der biochemischen Signalwege, die den Alterungsprozess beim kurzlebigen Wirbeltier *Nothobranchius furzeri* regulieren
- Generierung von *N. furzeri* und Zebrafisch Mutanten bezüglich altersassoziierter Gene mittels CRISPR/Cas9

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Aramillo Irizar P, Schäuble S, Esser D, Groth M, Frahm C, Priebe S, Baumgart M, Hartmann N, Marthandan S, Menzel U, Müller J, Schmidt S, Ast V, Caliebe A, König R, Krawczak M, Ristow M, Schuster S, Cellerino A, Diekmann S, Englert C, Hemmerich P, Sühnel J, Guthke R, Witte OW, Platzer M, Ruppin E, Kaleta C. (2018).
Transcriptomic alterations during ageing reflect the shift from cancer to degenerative diseases in the elderly.
Nat Commun. 9(1), 327.

Englert C. (2018).
Temperature throws a developmental switch.
Proc Natl Acad Sci USA. 115(50), 12553-5.

Schnewitzki D, Perry S, Ivanova A, Viegas Caixeta F, Cramer P, Guenther S, Weber K, Tafreshiha A, Becker L, Vargas Panesso IL, Klopstock T, Hrabec de Angelis M, Schmidt M, Kullander K, Englert C. (2018).
Neuron-specific inactivation of Wt1 alters locomotion in mice and changes interneuron composition in the spinal cord.
Life Science Alliance. 1(4), e201800106.

Nathan A, Reinhardt P, Kruspe D, Jörß T, Groth M, Nolte H, Habenicht A, Herrmann J, Holschbach V, Toth B, Krüger M, Wang ZQ, Platzer M, Englert C. (2017).
The Wilms tumor protein Wt1 contributes to female fertility by regulating oviductal proteostasis.
Hum Mol Genet. 26(9), 1694-705.

Baumgart* M, Priebe* S, Groth* M, Hartmann* N, Menzel U, Pandolfini L, Koch P, Felder M, Ristow M, Englert C, Guthke R, Platzer M, Cellerino A. (2016).
Longitudinal RNA-Seq analysis of vertebrate aging identifies mitochondrial complex I as a small-molecule-sensitive modifier of lifespan.
Cell Syst. 2(2), 122-32 (* equal contribution).

Kooperationspartner (Auswahl)

- Brown University, Providence, USA
- Universität Bern, Schweiz
- University of Auckland, Neuseeland
- Uppsala University, Schweden

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Leibniz
Leibniz Gemeinschaft

Eise Kröner
Fresenius
Stiftung
Forschung fördern.
Menschen helfen.

FULBRIGHT



Francesco Neri, PhD
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Neri: Epigenetik des Alterns / Schadensakkumulation (seit 07/2016)

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Wie lassen sich epigenetische Veränderungen, die beim Altern von Stammzellen auftreten, funktionell charakterisieren?

Forschungsschwerpunkt

Altert ein Organismus, so lassen der Organerhalt und die Gewebefunktionen nach. Gleichzeitig steigt das Risiko, an Krankheiten wie Krebs zu erkranken. Dickdarmkrebs und Leukämien sind dabei die häufigsten und tödlichsten Tumorerkrankungen, die mit zunehmendem Alter vermehrt auftreten. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Stammzellen des Darms und Stammzellen des blutbildenden Systems oft die Zellen sind, in denen Krebs entsteht und 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 und den selektiven Vorteil dominanter Stammzellklone und damit die Krebsentstehung befördern. Insbesondere die DNA-Methylierung, eine stabile und erbliche epigenetische Modifikation, wird mit altersbedingten Krankheiten und der Krebsentstehung in Verbindung gebracht. Neueste Erkenntnisse, dass eine DNA-Methylierung durch TET-Proteine (ten-eleven-translocation) aktiv behoben werden kann, zeigen die Bedeutung dieser epigenetischen Veränderung für verschiedenste biologische Modelle. Interessanterweise sind zwei Enzyme (DNMT3A und TET2) hauptverantwortlich für die Entstehung / die Behebung einer DNA-Methylierung, die bei genetischen Mutationen während des Alterns oder der Krebsentstehung am häufigsten betroffen sind.

Forschungsziele

Der Forschungsfokus der Gruppe „Epigenetik des Alterns / Schadensakkumulation“ liegt auf der funktionellen Charakterisierung von epigenetischen Veränderungen, die beim Altern von Stammzellen auftreten. Forschungsziel ist es,

1. die epigenetischen Veränderungen alternder Stammzellen zu beschreiben (mit dem Schwerpunkt auf veränderten Methylierungsmustern der DNA im Zusammenhang mit Histonmodifikationen),
2. die mechanistischen Grundlagen zur 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 Veränderungen abzuleiten.

Methodik

Die Forschungsgruppe führt Studien mit verschiedenen Modellsystemen durch, darunter Stammzellen des Darms und des blutbildenden Systems von Mäusen und Menschen. Dabei nutzen sie hochmoderne Technologien für die Isolierung von Primärzellen, die mittels Organoiden oder *in vivo*-Systemen kultiviert werden, generieren stabile Zelllinien oder führen genomweite Experimente (z.B. total und polyA RNA-seq, ChIP-seq, ATAC-seq, MeDIP-seq, Bisulfite-seq, TAB-seq, MAB-seq) durch.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Ermolaeva** M, Neri** F, Ori** A, Rudolph** KL. (2018).
Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing.
Nat Rev Mol Cell Biol. 19(9), 594-610 (** co-corresponding authors).

Neri F, Rapelli S, Krepelova A, Incarnato D, Parlato C, Basile G, Maldotti M, Anselmi F, Oliviero S. (2017).
Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation.
Nature. 543(7643), 72-7.

Neri F, Incarnato D, Krepelova A, Parlato C, Oliviero S. (2016).
Methylation-assisted bisulfite sequencing to simultaneously map 5fC and 5caC on a genome-wide scale for DNA demethylation analysis.
Nat Protoc. 11(7), 1191-205 (published during change of institution).

Schwörer S, Becker F, Feller C, Baig AH, Köber U, Henze H, Kraus JM, Xin B, Lechel A, Lipka DB, Varghese CS, Schmidt M, Rohs R, Aebersold R, Medina KL, Kestler HA, Neri F, von Maltzahn** J, Tümpel** S, Rudolph** KL. (2016).
Epigenetic stress responses induce muscle stem-cell ageing by Hoxa9 developmental signals.
Nature. 540(7633), 428-32 (** co-corresponding authors).

Drittmittel (Auswahl)





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

Assoziierte Forschungsgruppe Bierhoff: Epigenetik des Alterns / Chromatin-Landschaft (seit 02/2017)

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

Forschungsschwerpunkt

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

Die Gruppe will mit ihrer Arbeit zu einem breiteren Verständnis des „epigenetischen Alterns“ beitragen. Dazu möchte sie die Mechanismen aufklären, die zur epigenetischen Dereglulation von rRNA-Genen sowie zum Funktionsverlust bzw. zur Fehlfunktion von nicht-codierenden RNAs im Alter führen.

Aktuelle Projekte

- Einfluss der rRNA-Synthese auf die Lebensspanne von *C. elegans*
- Regulation von rRNA-Genen durch die nicht-codierende RNA PAPAS
- Steuerung des *Kras*-Protoonkogens durch eine RNA:DNA Triple-Helix
- Genom-weite Identifizierung von RNA:DNA Triplexen

Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Kosan C, Heidel FH, Godmann M, Bierhoff H. (2018). Epigenetic erosion in adult stem cells: drivers and passengers of aging. *Cells*. 7(12), E237.

Sharifi S, Bierhoff H. (2018). Regulation of RNA Polymerase I transcription in development, disease, and aging. *Annu Rev Biochem*. 87, 51-73.

Brocks D, Schmidt CR, Daskalakis M, Jang HS, Shah NM, Li D, Li J, Zhang B, Hou Y, Laudato S, Lipka DB, Schott J, Bierhoff H, Assenov Y, Helf M, Ressenrova A, Islam MS, Lindroth AM, Haas S, Essers M, Imbusch CD, Brors B, Oehme I, Witt O, Lübbert M, Mallm JP, Rippe K, Will R, Weichenhan D, Stoecklin G, Gerhäuser C, Oakes CC, Wang T, Plass C. (2017). DNMT and HDAC inhibitors induce cryptic transcription start sites encoded in long terminal repeats. *Nat Genet*. 49(7), 1052-60 (published during change of institution).

Zhao Z, Dammert MA, Hoppe S, Bierhoff H, Grummt I. (2016). Heat shock represses rRNA synthesis by inactivation of TIF-IA and lncRNA-dependent changes in nucleosome positioning. *Nucleic Acids Res*. 44(17), 8144-52.

Zhao Z, Dammert MA, Grummt I, Bierhoff H. (2016). lncRNA-induced nucleosome repositioning reinforces transcriptional repression of rRNA genes upon hypotonic stress. *Cell Rep*. 14(8), 1876-82.

Kooperationspartner (Auswahl)

- Universitätsklinikum Jena (UKJ)

Zahlen 2016 – 2018



Drittmittel (Auswahl)





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

Assoziierte Forschungsgruppe Cellerino: Biologie des Alterns

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welchen Einfluss haben Mikro-RNAs,
Genregulierung und milder Stress auf
Altern und Lebenserwartung?**

Forschungsschwerpunkt

Die assoziierte Forschungsgruppe „Biologie des Alterns“ interessiert sich besonders für den Türkisen Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*), das Wirbeltier mit der kürzesten Lebensspanne. Sie nutzt diesen Modellorganismus, um neue biologische Mechanismen des Alterns zu identifizieren.

Aktuelle Projekte

- **Proteom-Transkriptom-Entkopplung beim Altern**
Untersuchung von posttranskriptionalen Mechanismen, die für Proteomveränderungen im Alter verantwortlich sind.
- **Alterung neuronaler Stammzellen**
Untersuchung neu entdeckter Gene, die in neuronalen Stammzellen exprimiert sind und im *N. furzeri* und Menschen ähnlich reguliert werden, um zu zeigen, wie diese Gene neuronale Stammzellfunktionen regulieren.
- **Längsschnittuntersuchungen zum Altern**
Identifikation von frühen molekularen Markern, die Prädiktoren für Langlebigkeit sind.

Ausgewählte Publikationen 2016–2018

Baumgart* M, Barth* E, Savino A, Groth M, Koch P, Petzold A, Arisi I, Platzer M, Marz* M, Cellerino* A. (2017).
A miRNA catalogue and ncRNA annotation of the short-living fish *Nothobranchius furzeri*.
BMC Genomics. *18*(1), 693 (* equal contribution).

Heid* J, Cencioni* C, Ripa* R, Baumgart* M, Atlante S, Milano G, Scopece A, Kuenne C, Guenther S, Azzimato V, Farsetti A, Rossi G, Braun T, Pompilio G, Martelli F, Zeiher AM, Cellerino** A, Gaetano** C, Spallotta** F. (2017).
Age-dependent increase of oxidative stress regulates microRNA-29 family preserving cardiac health.
Sci Rep. *7*(1), 16839 (** co-senior authors, * equal contribution).

Ripa R, Dolfi L, Terrigno M, Pandolfini L, Savino A, Arcucci V, Groth M, Terzibasi Tozzini E, Baumgart M, Cellerino A. (2017).
MicroRNA miR-29 controls a compensatory response to limit neuronal iron accumulation during adult life and aging.
BMC Biol. *15*(1), 9.

Sahm A, Bens M, Platzer M, Cellerino A. (2017).
Parallel evolution of genes controlling mitonuclear balance in short-lived annual fishes.
Aging Cell. *16*(3), 488-96.

Baumgart* M, Priebe* S, Groth* M, Hartmann* N, Menzel U, Pandolfini L, Koch P, Felder M, Ristow M, Englert C, Guthke R, Platzer M, Cellerino A. (2016).
Longitudinal RNA-Seq analysis of vertebrate aging identifies mitochondrial complex I as a small-molecule-sensitive modifier of lifespan.
Cell Syst. *2*(2), 122-32 (* equal contribution).

Zahlen 2016–2018



Kooperationspartner (Auswahl)

- ETH Zürich, Schweiz
- Goethe-Universität Frankfurt am Main
- Institute of Vertebrate Biology, Czech Academy of Sciences, Brno, Tschechien
- Max-Planck-Institut (MPI) für Biologie des Alterns, Köln

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



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

Assoziierte Forschungsgruppe Marz: Nicht-kodierende RNAs beim Altern

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Welchen Einfluss haben nicht-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 von biologischen Signalwegen spielen. Mikro-RNAs (miRNAs) sind ein Beispiel für diese kleinen genetischen Regler. Momentan sind etwa 2.400 ncRNA-Familien bekannt, deren Funktion bislang kaum verstanden ist: Welche ncRNAs spielen eine Rolle beim Alternsprozess? Was sind ihre Funktionen und wie groß ist ihr Einfluss in verschiedenen Stadien des Alterns? Wie hängen ncRNAs und altersbedingte Erkrankungen, wie z.B. 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-Seq-Daten, in der *in silico*-Identifikation und Charakterisierung von ncRNA und 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 in Mäusen
- Mikro-RNA Regulation von Alterungsprozessen
- Altersrelevante RNA:DNA-Triplex-Strukturen
- ncRNAs als Ursache des X-linked Dystonia-Parkinson
- Veränderung des alternativen Spleißens / Spleißmaschinerie im Alter
- Expressionsänderung von Entzündungs- und Immungenen während der Alterung
- Einfluss des Alters auf circadiane Rhythmen
- Änderung der Hämatopoese im Alter
- Genetische Regulation von Langlebigkeit

Ausgewählte Publikationen 2016–2018

Morales-Prieto* DM, Stojiljkovic* M, Diezel C, Streicher PE, Roestel F, Lindner J, Weis S, Schmeer* C, Marz* M. (2018). Peripheral blood exosomes pass blood-brain-barrier and induce glial cell activation. Pre-print Repository. bioRxiv (* equal contribution).

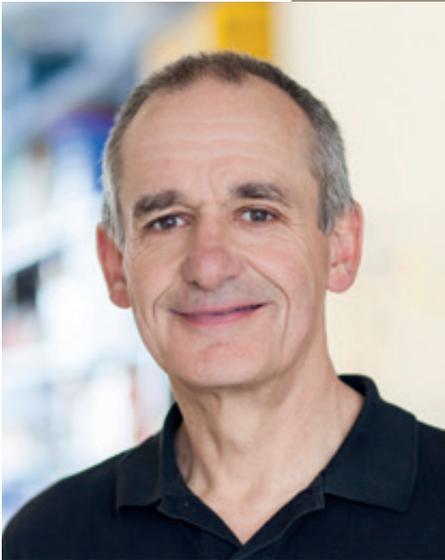
Baumgart* M, Barth* E, Savino A, Groth M, Koch P, Petzold A, Arisi I, Platzer M, Marz* M, Cellerino* A. (2017). A miRNA catalogue and ncRNA annotation of the short-living fish *Nothobranchius furzeri*. BMC Genomics. 18(1), 693 (* equal contribution).

Zahlen 2016–2018





Der *N. furzeri* hat eine extrem kurze Lebensspanne.



PD Dr. Matthias Platzer
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Platzer: Genomanalyse

(bis 08/2018)

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Welche (epi)genetischen Informationen liegen der Genexpression zugrunde und welche Änderungen treten während des Alterns auf?

Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Genomanalyse“ beschäftigt sich mit den (epi)genetischen Aspekten des Alterns. Mit Hilfe modernster Methoden können die im Erbmolekül DNA gespeicherten Informationen in kürzester Zeit gelesen und die Abfolge von Abermillionen DNA-Bausteinen bestimmt werden.

Die Gruppe nutzt diese Methoden, um sowohl die Erbinformation als auch die Prozesse zu beschreiben, die beispielsweise zur Produktion von Proteinen führen. Die Forscher wollen verstehen, welche Rolle diese Prozesse beim Altern spielen.

Ziel ist es, das komplette Erbgut (Genom) und die Summe aller in einer Zelle von DNA in RNA umgeschriebenen Geninformationen (Transkriptom) sowohl bei kurz- als auch bei langlebigen Modellorganismen zu bestimmen. Mit klinischen Partnern sucht die Forschungsgruppe nach (epi)genetischen Variationen, die die individuelle Veranlagung für ein gesundes Altern oder altersbedingte Erkrankungen bestimmt.

Aktuelle Projekte

- Neues Modell für die Altersforschung: Genomanalyse des kurzlebigen saisonalen Prachtgrundkärpflings (*Nothobranchius furzeri*)
- Erforschung natürlicher Wege zur Ausdehnung der Gesundheitsspanne bei extrem langlebigen Sandgräbern (*Bathyerigidae*) (SAW, DFG)
- Bedeutung der DNA-Methylierung für das Altern des Gehirns (EU/BrainAge)
- Einfluss von (epi)genetischen Varianten auf die Anfälligkeit für Sepsis und deren Verlauf (CSCC)
- Entwicklung bioinformatischer Verfahren zur Assemblierung und Repeat-Annotation komplexer Genome



Kreuzung zweier genetischer Linien des *N. furzeri*.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Bens* M, Szafranski* K, Holtze S, Sahn A, Groth M, Kestler HA, Hildebrandt** TB, Platzer** M. (2018). Naked mole-rat transcriptome signatures of socially suppressed sexual maturation and links of reproduction to aging. *BMC Biol.* 16(1), 77 (** co-senior authors, * equal contribution).

Sahn A, Bens M, Szafranski K, Holtze S, Groth M, Görlach M, Calkhoven C, Müller C, Schwab M, Kraus J, Kestler HA, Cellerino A, Burda H, Hildebrandt T, Dammann P, Platzer M. (2018). Long-lived rodents reveal signatures of positive selection in genes associated with lifespan. *PLoS Genet.* 14(3), e1007272.

Mascher M, Gundlach H, Himmelbach A, Beier S, Twardziok SO, Wicker T, Radchuk V, Dockter C, Hedley PE, Russell J, Bayer M, Ramsay L, Liu H, Haberer G, Zhang XQ, Zhang Q, Barrero RA, Li L, Taudien S, Groth M, Felder M, Hastie A, Šimková H, Staňková H, Vrána J, Chan S, Muñoz-Amatriaín M, Ounit R, Wanamaker S, Bolser D, Colmsee C, Schmutzer T, Aliyeva-Schnorr L, Grasso S, Tanskanen J, Chailyan A, Sampath D, Heavens D, Clissold L, Cao S, Chapman B, Dai F, Han Y, Li H, Li X, Lin C, McCooke JK, Tan C, Wang P, Wang S, Yin S, Zhou G, Poland JA, Bellgard MI, Borisjuk L, Houben A, Doležel J, Ayling S, Lonardi S, Kersey P, Langridge P, Muehlbauer GJ, Clark MD, Caccamo M, Schulman AH, Mayer KFX, Platzer M, Close TJ, Scholz U, Hansson M, Zhang G, Braumann I, Spannagl M, Li C, Waugh R, Stein N. (2017). A chromosome conformation capture ordered sequence of the barley genome. *Nature.* 544(7651), 427-33.

Dziegielewska M, Holtze S, Vole C, Wachter U, Menzel U, Morhart M, Groth M, Szafranski K, Sahn A, Sponholz C, Dammann P, Huse K, Hildebrandt** T, Platzer** M. (2016).

Low sulfide levels and a high degree of cystathionine β -synthase (CBS) activation by S-adenosylmethionine (SAM) in the long-lived naked mole-rat. *Redox Biol.* 8, 192-8 (** co-senior authors).

Taudien* S, Lausser* L, Giamarellos-Bourboulis EJ, Sponholz C, Schönebeck F, Felder M, Schirra LR, Schmid F, Gogos C, Groth S, Petersen BS, Franke A, Lieb W, Huse K, Zipfel PF, Kurzai O, Moepps B, Gierschik P, Bauer M, Scherag A, Kestler** HA, Platzer** M. (2016). Genetic factors of the disease course after sepsis: rare deleterious variants are predictive. *EBioMedicine.* 12, 227-38 (** co-senior authors, * equal contribution).

Drittmittel (Auswahl)



DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft



Leibniz
Leibniz
Gemeinschaft



brain age
Combining healthy brain ageing
and the aging trajectory



Prof. Dr. Zhao-Qi Wang
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Wang: Genomische Stabilität

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Wie beeinflussen Fehler in den Signalwegen und Reparaturmechanismen der DNA-Schadensantwort den Alternsprozess beim Menschen?

Forschungsschwerpunkt

Erfolgt durch intrinsische oder extrinsische Faktoren eine DNA-Schädigung, gibt es darauf eine schnelle zelluläre Antwort. Diese „DNA-Schadensantwort“ umfasst die Schadensmeldung, DNA-Reparatur sowie den Zelltod (Apoptose) und die Transkription während des Zellzyklus. Ihre Erforschung ist entscheidend, um lebenswichtige zelluläre Prozesse, wie z.B. den Erhalt von Stammzellen oder die Gewebe-Homöostase zu verstehen. Die Gruppe „Genomische Stabilität“ benutzt zelluläre und molekulare Methoden und Tiermodelle, um herauszufinden, welche Folgen Fehlfunktionen der DNA-Schadensantwort haben. Die Arbeit liefert Einblicke in vorzeitiges Altern und altersbedingte Krankheiten, wie z.B. Krebs und Neurodegeneration.

Aktuelle Projekte

Die zelluläre Antwort auf DNA-Schäden |

Kommt es in der DNA zu Schäden (Einzelstrang- und Doppelstrangbrüche oder Blockaden der Replikationsgabeln), werden Schlüsselregulatoren, sogenannte Proteinkinasen, aktiviert: „ATM“ bei Doppelstrangbrüchen, „ATR“ bei Einzelstrangbrüchen oder der Blockade der Replikationsgabel. Der Proteinkomplex „MRN“ (MRE11 / RAD50 / NBS1) fungiert dabei als Schadenssensor: Er erkennt die Schäden, veranlasst deren Reparatur und trägt so zum Erhalt der Genomstabilität bei. Ziel der Forschung ist es, in Zellkulturen und am Mausmodell die Funktion der Moleküle zu verstehen, die an der DNA-Schadensantwort beteiligt sind.

Die Rolle der Poly(ADP-Ribosyl)ierung |

Die Poly(ADP-Ribosyl)ierung, auch PARylierung genannt, ist wohl die schnellste Reaktion auf DNA-Schäden – vor allem auf Einzelstrangbrüche und Replikationsstress. Die sogenannte Polymerase 1 (PARP1) erkennt dabei die DNA-Bruchstelle, bindet an sie und löst die Bildung von langen Polymerketten (PAR) aus. Die PARylierung und PARP1-Aktivität spielen auch bei vielen zellulären Prozessen eine wichtige Rolle, wie bei der DNA-Reparatur, Transkription, Chromatin-Remodellierung, Zellvermehrung (Proliferation) und dem Zelltod (Apoptose) sowie bei Entzündungs- und Alternsprozessen. Die Gruppe untersucht, wie Zielproteine z.B. das PAR-Signal wahrnehmen und die DNA-Schadensantwort regulieren.

Neurogenese und Neurodegeneration |

Für die normale Entwicklung des Gehirns ist die strenge Kontrolle neuraler Stammzellen enorm wichtig. Die Modellierung des Chromatins – des Materials, aus dem die Chromosomen bestehen – durch epigenetische Mechanismen spielt während des Stammzellwachstums, der Differenzierung und Bildung sowie dem Erhalt von Nervenzellen (Neurogenese) eine bedeutende Rolle, um Neurodegenerationen zu verhindern. Während der Histon-Acetylierung wird der gedrehte DNA-Strang an manchen Stellen „gelockert“, so dass Transkriptionsfaktoren binden und die Gene auslesen können. Ziel ist es, die epigenetische Modifikation von Histonen zu verstehen, um damit eine Grundlage für die Entwicklung von Medikamenten zu legen, mit denen sich die kognitiven Fähigkeiten älterer Menschen medikamentös verbessern lassen.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Hartleben G, Müller C, Krämer A, Schimmel H, Zidek LM, Dornblut C, Winkler R, Eichwald S, Kortman G, Kosan C, Kluiver J, Petersen I, van den Berg A, Wang ZQ, Calkhoven CF. (2018). Tuberosus sclerosis complex is required for tumor maintenance in MYC-driven Burkitt's lymphoma. *EMBO J.* 37(21), e98589.

Hoch NC, Hanzlikova H, Rulten SL, Tétreault M, Komulainen E, Ju L, Hornyak P, Zeng Z, Gittens W, Rey SA, Staras K, Mancini GMS, McKinnon PJ, Wang ZQ, Wagner JD, Care4Rare Canada Consortium, Yoon G, Caldecott KW. (2017). XRCC1 mutation is associated with PARP1 hyperactivation and cerebellar ataxia. *Nature.* 541(7635), 87-91.

Liu X, Zong W, Li T, Wang Y, Xu X, Zhou** ZW, Wang** ZQ. (2017). The E3 ubiquitin ligase APC/C(C)(dh1) degrades MCPH1 after MCPH1- β TrCP2-Cdc25A-mediated mitotic entry to ensure neurogenesis. *EMBO J.* 36(24), 3666-81 (** co-corresponding authors).

Schuhwerk H, Bruhn C, Siniuk K, Min W, Erener S, Grigaravicius P, Krüger A, Ferrari E, Zobel T, Lazaro D, Monajembashi S, Kiesow K, Kroll T, Bürkle A, Mangerich A, Hottiger M, Wang ZQ. (2017). Kinetics of poly(ADP-ribosyl)ation, but not PARP1 itself, determines the cell fate in response to DNA damage *in vitro* and *in vivo*. *Nucleic Acids Res.* 45(19), 11174-92.

Hoa NN, Shimizu T, Zhou ZW, Wang ZQ, Deshpande RA, Paull TT, Akter S, Tsuda M, Furuta R, Tsusui K, Takeda S, Sasanuma H. (2016). Mre11 is essential for the removal of lethal topoisomerase 2 covalent cleavage complexes. *Mol Cell.* 64(3), 580-92.

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

Deutsche Krebshilfe
HELPER. FORSCHER. INFORMIEREN.

GIF German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Leibniz
Leibniz Gemeinschaft

DFG Research Priority Group 1713
Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses



Dr. Christoph Kaether
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Kaether: Membrantransport beim Altern

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Wie werden Membranproteine im Innern von Zellen transportiert und lokalisiert?

Forschungsschwerpunkt

Schwerpunkt der Forschungsgruppe „Membrantransport beim Altern“ sind der Transport sowie die Lokalisation von Membranproteinen im Innern von Zellen. Zu diesen Membranproteinen gehören Rezeptoren, die für den korrekten Proteintransport bzw. die konkrete Signalüberführung in das Innere von Zellen verantwortlich sind, aber auch Proteine, die an Alternsvorgängen beteiligt sind. Ziel ist es, grundlegende zellbiologische Prozesse aufzuklären und daraus Ansätze für Therapien altersassoziierter Krankheiten abzuleiten.

Aktuelle Projekte

„Anti-Aging“-Hormon Klotho | Das Membranprotein „Klotho“ kann als „Anti-Aging-Hormon“ im Blutkreislauf zirkulieren. Mäuse, denen Klotho 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. Auch beim Menschen wurden bestimmte Varianten von Klotho mit längerer Lebensdauer und besseren kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht. Klotho wird in der Niere und im Gehirn produziert, wo es für unterschiedliche (hormonelle) Regulationsprozesse zuständig ist. Die Forschungsgruppe untersucht die Rolle von Klotho im Gehirn.

Rer1, ein neuer Typ eines Rücktransport-Rezeptors |

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

Notch Regulation und Leukämie |

Der Signalrezeptor Notch ist für Entwicklungs- und Differenzierungsvorgänge essentiell. In vielen Tumorarten ist er jedoch überaktiv, etwa bei einer bestimmten T-Zell-Leukämie, T-ALL. Die Gruppe erforscht, wie die Notch-vermittelte Signaltransduktion auf der Ebene des Kernimports/-exports reguliert wird, und ob dieser Prozess bei der T-ALL eine Rolle spielt.

Axonopathien und das endoplasmatische Retikulum |

In einer Reihe sensorischer und motorischer Neuropathien sind Membranproteine des ER mutiert. Diese Membranproteine sind für die Struktur des ER verantwortlich. Unklar ist jedoch, wieso Mutationen in diesen Proteinen zur Degeneration der längsten Axone in unserem Körper führen können. Die Gruppe untersucht basale Transportmechanismen am ER, um herauszufinden, wie Axonopathie-assoziierte Mutationen auf molekularer Ebene funktionieren.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Ahrens* HE, Huettemeister* J, Schmidt M, Kaether C, von Maltzahn J. (2018).
Klotho expression is a prerequisite for proper muscle stem cell function and regeneration of skeletal muscle.
Skeletal Muscle. 8(1), 20 (* equal contribution).

Valkova C, Liebmann L, Krämer A, Hübner CA, Kaether C. (2017).
The sorting receptor Rer1 controls Purkinje cell function via voltage gated sodium channels.
Sci Rep. 7, 41248.

Yonemura Y, Li X, Müller K, Krämer A, Atigbire P, Mentrup T, Feuerhake T, Kroll T, Shomron O, Nohl R, Arndt HD, Hoischen C, Hemmerich P, Hirschberg K, Kaether C. (2016).
Inhibition of cargo export at ER-exit sites and the trans-Golgi network by the secretion inhibitor FLI-06.
J Cell Sci. 129(20), 3868-77.

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



Leibniz
Leibniz
Gemeinschaft



Dr. Maria Ermolaeva
Gruppenleiterin

Forschungsgruppe Ermolaeva: Stresstoleranz und Homöostase

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

Forschungsfokus

Die Forschungsgruppe „Stresstoleranz und Homöostase“ nutzt den Fadenwurm *C. elegans* sowie Säugetierzell- und Organoidkulturen, um Veränderungen des Stoffwechsels und Stressreaktionen während des Alterns zu identifizieren. Sie untersucht Zusammenhänge zwischen derartigen Veränderungen und der Gewebedegeneration mit besonderem Fokus auf neuronale Alterns- und Proteinaggregationsstörungen, um diese schädlichen Prozesse abzuschwächen.

Dazu führt die Gruppe mutagenese-basierte Gen-Screens von Fadenwürmer- und menschlichen Zellen durch, um Genveränderungen zu identifizieren, die Schutz vor alternsrelevanten zellulären Belastungen wie z.B. mitochondrialen Stress und Proteinfaltungstress im endoplasmatischen Retikulum bieten. Ziel ist die Entwicklung von Inhibitoren, die als Behandlungen zum Schutz von Stress eingesetzt werden können, um das Überleben von Zellen und den Erhalt von Organen während des Alternsprozesses zu gewährleisten.

Die Gruppe erforscht die Verwendung von Fadenwürmern als alternative Modellwirte für die Untersuchung von Wirt-Mikrobiom-Wechselwirkungen auf mechanistischer Ebene und mit Hochdurchsatzverfahren. Es werden sowohl die Wirkungen von Umwelt- als auch von humanen (kommensalen und pathogenen) Mikroben untersucht. Ziel dieser Forschung ist es, neue Probiotika zu entwickeln und mikrobielle Metaboliten mit positiven Langlebigkeitseffekten zu identifizieren und zu verstehen, wie spezifische Bestandteile des menschlichen Mikrobioms die Wirtshomöostase und den Alternsprozess beeinflussen.

Aktuelle Projekte

Die Gruppe verwendet Fadenwürmer- und menschliche Zellen, um Veränderungen der Energiehomöostase und des Lipidumsatzes während des Alterns zu untersuchen. Dies geschieht mit Hilfe von Langlebigkeitstests, Stressreportern und Hochdurchsatzverfahren wie Proteomik und Lipidomik, in Kooperation mit der Proteomic Core Facility am FLI und der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena. Mit diesen Methoden und zusätzlichen Zellkultur- und Nematodentests untersucht sie Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel, Proteostase und epigenetischen Veränderungen während des Alterns.

Ebenfalls werden die Auswirkungen natürlicher Stressfaktoren wie DNA-Schäden, Schlafentzug und Schwermetallbelastung auf die systemische Proteostase, neuronale Integrität, Kognition und Alterung bei Fadenwürmern untersucht.

Sie führte CRISPR/Cas9-Mutagenese basierte genetische Screenings an menschlichen Hautfibroblasten durch, um nach Genveränderungen zu suchen, die vor endoplasmatischem Retikulumstress schützen, und identifizierte eine Reihe vielversprechender Kandidaten, die derzeit detailliert analysiert werden.

Im Fokus steht außerdem die Rolle von Mitochondrien und mitochondrialen Inhibitoren bei der Langlebigkeit. Dazu werden Tests an Fadenwürmern in verschiedenen Stadien der Alterung und in einem menschlichen Zellkulturmodell zu replizierender Seneszenz durchgeführt. Des Weiteren nutzt die Gruppe Langlebigkeitstests, Proteomik und Reporteranalyse von Fadenwürmern, um Auswirkungen von Umwelt- und human-intrinsischen Mikrobiota auf die Alterung und Homöostase von Metazoen-Wirten zu untersuchen.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Ermolaeva** M, Neri** F, Ori** A, Rudolph** KL. (2018).
Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing.
Nat Rev Mol Cell Biol. 19(9), 594-610 (** co-corresponding authors).

Heinze* I, Bens* M, Calzia* E, Holtze S, Dakhovnik O, Sahm A,
Kirkpatrick JM, Szafranski K, Romanov N, Sama SN, Holzer K, Singer
S, Ermolaeva M, Platzer** M, Hildebrandt** T, Ori** A. (2018).
Species comparison of liver proteomes reveals links to naked
mole-rat longevity and human aging.
BMC Biol. 16(1), 82 (** co-senior authors, * equal contribution).

Espada L, Ermolaeva MA. (2016).
DNA damage as a critical factor of stem cell aging and organ
homeostasis.
Curr Stem Cell Rep. 2, 290-8.

Kooperationspartner (Auswahl)

- Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena
- Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena
- Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI), Jena
- Jena Universitätsklinikum Jena (UKJ)

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

DFG Research Training Group 1713
Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses

DAAD
Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service

CONACYT



Prof. Dr. Frank Große
Gruppenleiter bis 2018



Dr. Helmut Pospiech
Kommissarischer Gruppenleiter

Die Gruppe und das Institut trauern um Frank Große, der im Juni 2018 verstarb.

Forschungsgruppe Große: Biochemie (bis 12/2018)

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie wird DNA-Replikation reguliert
und wie werden Fehler
währenddessen vermieden?**

Forschungsschwerpunkt

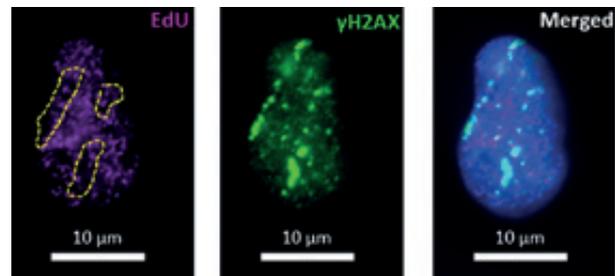
Die Verdopplung der genetischen Information, namentlich die Replikation, ist ein zentraler Bestandteil aller Lebewesen. Auftretende Fehler während der DNA-Replikation können Krebs verursachen oder zu vorzeitiger Alterung der Zelle bzw. des gesamten Organismus führen. Die Forschungsgruppe „Biochemie“, seit 05/2016 unter der kommissarischen Leitung von Helmut Pospiech, interessiert sich für die grundlegenden Aspekte der DNA-Replikation, deren Regulation und ihren Umgang mit Fehlern, die während dieses Prozesses auftreten können. Die Fragen, die in diesem Zusammenhang untersucht werden, lauten:

- Wie wird die Replikation initiiert und wie wird sie gestoppt, wenn etwas schief läuft?
- Was passiert mit Fehlern, die während dieses Prozesses entstehen?
- Was geschieht mit Replikationsgabeln, die vor einer geschädigten Stelle blockiert werden, und wie werden sie wieder gestartet?
- Welcher Art sind die Signale, die den Zelltod veranlassen, wenn geschädigte Stellen sich als irreparabel erweisen?
- Was können wir aus diesen Prozessen für das Altern und altersbedingte Krankheiten lernen?

Die Forschungsgruppe möchte einen Beitrag zum besseren Verständnis leisten, wie Zellen Replikationsfehlern vorbeugen und dabei vorzeitiger Alterung und letztlich auch dem Zelltod entgehen.

Aktuelle Projekte

- Initiation der Replikation – vom Protein bis zur Funktion
- DNA-Replikationsstress als Ursache genomischer Instabilität
- Genauigkeit der DNA-Replikation im Zusammenhang mit Krebs und Altern
- Proteine, die mit Replikations-Faktoren und mit p53 interagieren



Schadenswirkung durch Bestrahlung mit einzelnen Schwerionen. Diese Schäden (als grüne Streifen im Zellkern sichtbar) bewirken eine Unterdrückung der DNA-Synthese in den betroffenen Bereichen (violett).

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Sokka* M, Koalick* D, Hemmerich P, Syväoja JE, Pospiech H. (2018). The ATR-activation domain of TopBP1 is required for the suppression of origin firing during the S phase. *Int J Mol Sci.* 19(8) (* equal contribution).

Szambowska A, Tessmer I, Prus P, Schlott B, Pospiech H, Grosse F. (2017). Cdc45-induced loading of human RPA onto single-stranded DNA. *Nucleic Acids Res.* 45(6), 3217-30.

Hampp S, Kiessling T, Buechle K, Mansilla SF, Thomale J, Rall M, Ahn J, Pospiech H, Gottifredi V, Wiesmüller L. (2016). DNA damage tolerance pathway involving DNA polymerase ι and the tumor suppressor p53 regulates DNA replication fork progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 113(30), E4311-9.

Itkonen HM, Kantelinen J, Vaara M, Parkkinen S, Schlott B, Grosse F, Nyström M, Syväoja JE, Pospiech H. (2016). Human DNA polymerase α interacts with mismatch repair proteins MSH2 and MSH6. *FEBS Lett.* 590(23), 4233-41.

Köhler C, Koalick D, Fabricius A, Parplys AC, Borgmann K, Pospiech** H, Grosse** F. (2016). Cdc45 is limiting for replication initiation in humans. *Cell Cycle.* 15(7), 974-85 (** co-senior authors).

Kooperationspartner (Auswahl)

- Universität Oulu, Finnland
- Universität Ulm
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

DAAD Deutscher Akademischer Austauschdienst
German Academic Exchange Service

Studienstiftung
des deutschen Volkes

Übergreifender Teilbereich

Systembiologie und Bioinformatik des Alterns



Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

	Teilbereich 5: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns	5
78	<i>Forschungsgruppe Hoffmann</i>	
80	<i>Forschungsgruppe Ori</i>	
82	<i>Assoziierte Forschungsgruppe Kestler</i>	



Prof. Dr. Dr. Steve Hoffmann
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Hoffmann: Bioinformatik für Alterungsprozesse (seit 11/2017)

5

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie steuert das Epigenom Prozesse
der Genexpression und Maturierung?**

Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Bioinformatik für Alterungsprozesse“ besteht seit November 2017 am FLI und möchte mit ihren Arbeiten zum besseren Verständnis beitragen, wie das Epigenom die Prozesse der Genexpression und Maturierung steuert. Dafür entwickelt sie Methoden, um große, multidimensionale biologische Datensätze analysieren zu können. Die Gruppe kooperiert mit vielen Forschungsgruppen und ist Mitglied in verschiedenen hochkarätigen internationalen Konsortien, wie z.B. dem International Cancer Genome Consortium (ICGC) oder dem BLUEPRINT-Konsortium.

Aktuelle Projekte

Datenintegration | Die Ergänzung epigenetischer Informationen, wie z.B. DNA-Methylierung und Histonmodifikation, um Transkriptomdaten liefert neue Erkenntnisse in epigenetischen Kontrollmechanismen. Als Mitglied der deutschen Konsortien ICGC-MMMLSeq und ICGC-DE sowie HNPCCSys und BLUEPRINT hilft die Gruppe dabei, hunderte Datensätze unterschiedlicher Tumortypen zu analysieren. Ziel ist es, gemeinsame epigenetische Mechanismen in verschiedenen Geweben, wie z.B. differenziert methylierte Regionen (DMRs), zu identifizieren.

Analyse von DNA-Methylierung | Die DNA-Methylierung ist eine der häufigsten epigenetischen Veränderungen. Die eigens entwickelte Alignment-Software für DNA-Fragmente aus Sequenzierexperimenten wurde dahingehend erweitert, um auch Bisulfit-Sequenzierungsdaten zu analysieren. Anhand der untersuchten DNA-Fragmente kann auf den Methylierungsgrad geschlossen werden. Um signifikante Unterschiede des Methylierungsgrades bei verschiedenen Bedingungen und

in einer großen Anzahl von Proben zu finden, hat die Gruppe die Software *metilene* entwickelt, die sehr schnell und mit hoher Zuverlässigkeit differentiell methylierte Regionen (DMRs) identifizieren kann.

RNA-Splicing in RNA-Sequenzierdaten | Bei der RNA-Sequenzierung stammen die Sequenzstücke aus mRNAs oder ncRNAs und können mehrere Exone abdecken, d.h. Exon-Übergänge überspannen. Der biologische Prozess, der zur Entstehung von Exon-Verknüpfungen führt, wird Splicing genannt. Die in der Gruppe entwickelte Software *Segemehl* kann mit solchen Splicing-Vorgängen umgehen, diese detektieren und ausgeben. Um Fälle von alternativem Splicing aufzuspüren, die oft eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krankheiten spielen, wurde die Software *DIEGO* entwickelt. Die Ergebnisse von *DIEGO* bildeten schon oft die Grundlage für eine Reihe von Publikationen zu Lymphomdatensätzen.

Epigenetische Regulierung der Transkription | Im jüngsten Projekt wird der bivalente Zustand von Chromatin in Krebszellen untersucht. Bivalentes (balanciertes oder pausierendes) Chromatin vereint transkriptionsaktivierende und -unterdrückende Histonmodifikationen in einer spezifischen Region, wie z.B. einem Promoter oder Enhancer. Eine spezielle Kombination dieser epigenetischen Marker balanciert die Transkriprate auf einem niedrigen Level und hält so die Gene für eine schnelle Expression bereit. Typischerweise ist die DNA an bivalenten Promotoren in gesunden Zellen nur gering methyliert, in Krebszellen ist der Methylierungsgrad hingegen erhöht. Die Gruppe hat aus Chromatin-Daten einen Klassifikator entwickelt, mit dem Krebs allein über die Hypermethylierung des bivalenten Chromatins identifiziert werden kann.

Zahlen 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Doose G, Bernhart SH, Wagener R, Hoffmann S. (2018). DIEGO: detection of differential alternative splicing using Aitchison's geometry. *Bioinformatics*. 34(6), 1066-8.

Quentmeier H, Pommerenke C, Bernhart SH, Dirks WG, Hauer V, Hoffmann S, Nagel S, Siebert R, Uphoff CC, Zaborski M, Drexler HG, ICGC MMML-Seq Consortium. (2018). RBFOX2 and alternative splicing in B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 8(8), 77.

Grüning BA, Fallmann J, Yusuf D, Will S, Erxleben A, Eggenhofer F, Houwaart T, Batut B, Videm P, Bagnacani A, Wolfien M, Lott SC, Hoogstrate Y, Hess WR, Wolkenhauer O, Hoffmann S, Akalin A, Ohler U, Stadler PF, Backofen R. (2017). The RNA workbench: best practices for RNA and high-throughput sequencing bioinformatics in Galaxy. *Nucleic Acids Res*. 45(W1), W560–W566.

Bernhart SH, Kretzmer H, Holdt LM, Jühling F, Ammerpohl O, Bergmann AK, Northoff BH, Doose G, Siebert R, Stadler PF, Hoffmann S. (2016). Changes of bivalent chromatin coincide with increased expression of developmental genes in cancer. *Sci Rep*. 6, 37393.

Jühling F, Kretzmer H, Bernhart SH, Otto C, Stadler PF, Hoffmann S. (2016). metilene: fast and sensitive calling of differentially methylated regions from bisulfite sequencing data. *Genome Res*. 26(2), 256-62.

Drittmittel (Auswahl)

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



Alessandro Ori, PhD
Gruppenleiter

Forschungsgruppe Ori: Altern von Proteinkomplexen

5

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

Wie beeinflussen Alter und Umweltfaktoren unsere Organe auf molekularer Ebene?

Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Altern von Proteinkomplexen“ untersucht, wie das Altern und Umweltfaktoren unsere Organe auf molekularer Ebene beeinflussen. Mit Hilfe ultrasensitiver Verfahren können sie tausende von Proteinen in Geweben und seltenen Zellpopulationen quantifizieren. Ziel der Gruppe ist es, dabei möglichst unverzerrt und objektiv Veränderungen im Proteom zu identifizieren, die zum Organverfall führen und die gesunde Lebensspanne beeinflussen.

Aktuelle Projekte

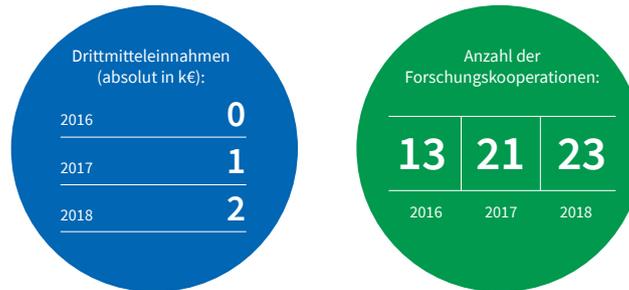
Stammzellaltern I Adulte (somatische) Stammzellen spielen eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Organfunktion und -regeneration. Der besondere Fokus der Gruppe liegt hierbei auf der Erforschung von molekularen Mechanismen, die zum Verlust der Regenerationsfähigkeit von adulten Stammzellen führen. Mit dem Fokus auf bestimmte Organe führt die Gruppe mit Hilfe von moderner Massenspektrometrie Proteomik durch, um Proteomikprofile von Stammzellen und dem umgebenden Gewebe (Stammzellnische) unterschiedlicher Altersgruppen und genetischer Hintergründe zu erhalten, sowie den Einfluss von Umweltfaktoren, wie Stress, Kalorienreduktion und Bewegung, zu bewerten.

Protein-Interaktionen und posttranslationale Veränderungen im Alter I Die Forschungsgruppe um Alessandro Ori und weitere konnten bereits zeigen, dass vielfältige Mechanismen

die Verfügbarkeit von funktionellen Proteinen im Alter beeinflussen können. Hierzu gehören Veränderungen der Proteinsynthese, intrazellularen Lokalisation und translationale Veränderungen. Aktuell arbeitet die Gruppe an der Anwendung und Entwicklung neuer Ansätze, um die Massenspektrometrie zur Untersuchung von Proteininteraktionen, der Stabilität, der Zusammensetzung von Organellen und verschiedenen Arten posttranslationaler Veränderungen im Altern anwenden zu können. Schwerpunkte sind dabei Protein-Protein-Interaktionen im Proteostasen-Netzwerk und nicht-enzymatische posttranslationale Veränderungen wie Advanced Glycation End products (AGEs).

Multiomik-Analysen von besonders lang- und kurzlebigen Modellorganismen I Die Gruppe nutzt die natürliche Variabilität der Lebensspanne von verschiedenen Arten, um wichtige Determinanten der Langlebigkeit zu identifizieren und diese in einen Zusammenhang mit dem menschlichen Altern stellen zu können. Dank verschiedener Kooperationen kann die Gruppe unterschiedliche Modellorganismen nutzen; vom kurzlebigen Fisch *Nothobranchius furzeri*, der eine Lebensspanne von ca. 40 Wochen hat, bis hin zum langlebigen Nacktmull, einem Nagetier, das bis zu 30 Jahre alt werden kann. Die Untersuchungen der Forschungsgruppe basieren hauptsächlich auf integrierten Omik-Ansätzen, bioinformatischen Analysen und Follow-up-Studien an etablierten Modellorganismen des Alterns.

Zahlen 2016 – 2018



Ausgewählte Publikationen 2016 – 2018

Heinze* I, Bens* M, Calzia* E, Holtze S, Dakhovnik O, Sahn A, Kirkpatrick JM, Szafranski K, Romanov N, Sama SN, Holzer K, Singer S, Ermolaeva M, Platzer** M, Hildebrandt** T, Ori** A. (2018). Species comparison of liver proteomes reveals links to naked mole-rat longevity and human aging. *BMC Biol.* 16(1), 82 (** co-senior authors, * equal contribution).

Parca L, Beck M, Bork P, Ori A. (2018). Quantifying compartment-associated variations of protein abundance in proteomics data. *Mol Syst Biol.* 14(7), e8131.

Wyant* GA, Abu-Remaileh* M, Frenkel EM, Laqtom NN, Dharamdasani V, Lewis CA, Chan SH, Heinze I, Ori** A, Sabatini** DM. (2018). NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy. *Science.* 360(6390), 751-8 (* equal contribution, ** co-corresponding authors).

Mackmull MT, Klaus B, Heinze I, Chokkalingam M, Beyer A, Russell RB, Ori** A, Beck** M. (2017). Landscape of nuclear transport receptor cargo specificity. *Mol Syst Biol.* 13(12), 962 (** co-corresponding authors, highlighted in the "Principle of Systems Biology" - Cell Systems 6 - 2018).

Ori A, Iskar M, Buczak K, Kastiris P, Parca L, Andrés-Pons A, Singer S, Bork P, Beck M. (2016). Spatiotemporal variation of mammalian protein complex stoichiometries. *Genome Biol.* 17(1), 47 (featured in Research Highlights by Michael P. Washburn: There is no human interactome. *Genome Biology* 2016 17:48).

Kooperationspartner (Auswahl)

- Buck Institute for Research on Aging, Novato, Kalifornien, USA
- Francis Crick Institute, London, Großbritannien
- Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden
- Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW), Berlin
- MIT, Whitehead Institute, Cambridge, MA, USA
- Scuola Normale Superiore di Pisa, Italien
- University of Helsinki, Finnland

Drittmittel (Auswahl)





Prof. Dr. Hans Kestler
Kooperation mit der Universität Ulm

Assoziierte Forschungsgruppe Kestler: Bioinformatik und Systembiologie des Alterns (seit 01/2016)

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 Simulierung 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, v.a. Funktionsauswahl, Klassifikation und Clusterbildung
- Modellierung, Simulation und Analyse von regulatorischen Netzwerken, v.a. Differenzialgleichungen, Boole'sche und regelbasierte Ansätze
- Visualisierung und funktionelle Kommentierung.

Ausgewählte Publikationen 2016–2018

Hühne* R, Kessler* V, Fürstberger* A, Kühlwein S, Platzer M, Sühnel J, Lausser L, Kestler HA. (2018).
3D Network exploration and visualisation for lifespan data.
BMC Bioinformatics. 19(1), 390 (* equal contribution).

Schwab J, Burkovski A, Siegle L, Müssel** C, Kestler** HA. (2017).
ViSiBooL - visualization and simulation of Boolean networks with temporal constraints.
Bioinformatics. 33(4), 601-4 (** co-senior authors).

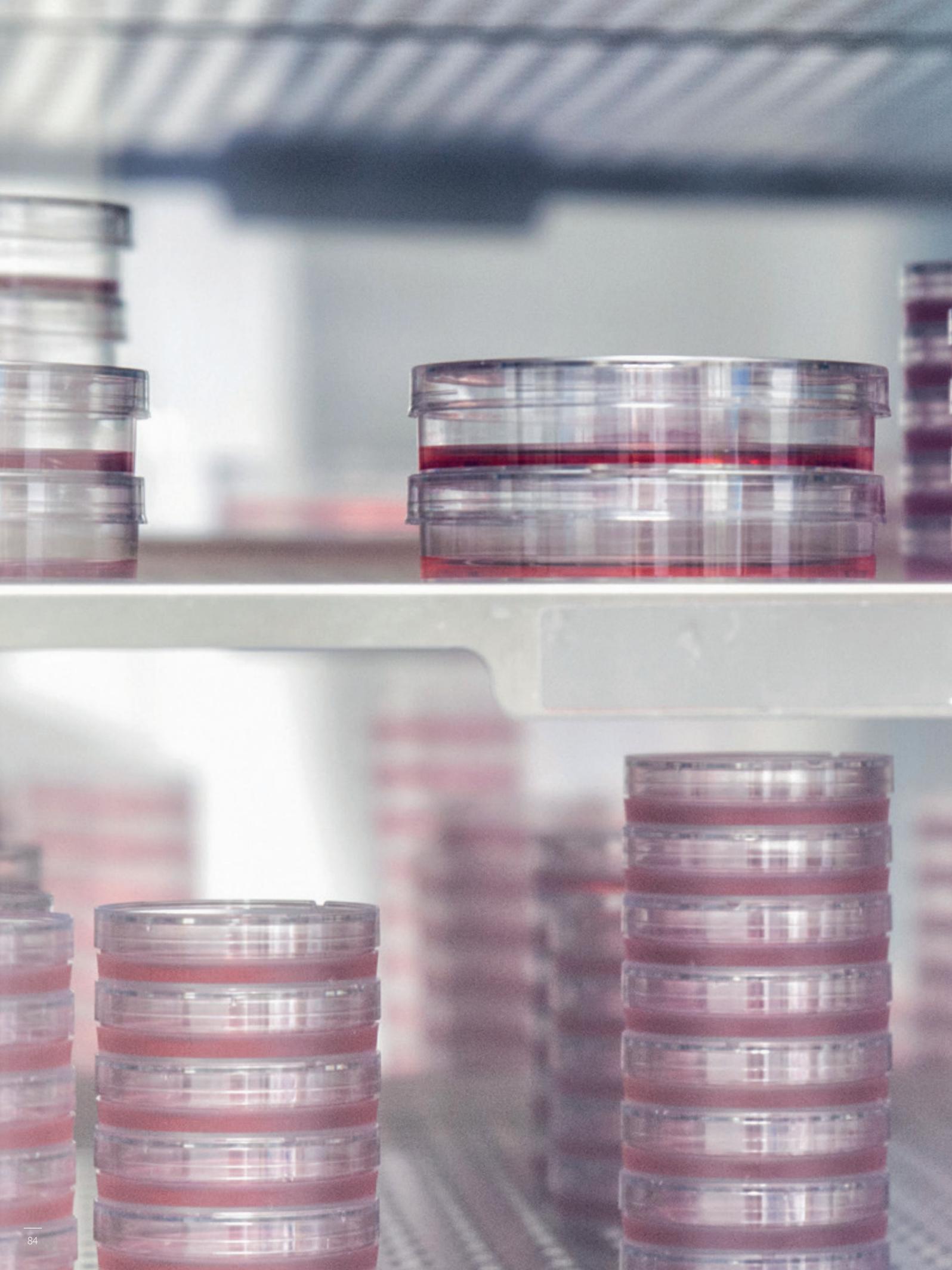
Dahlhaus M, Burkovski A, Hertwig F, Müssel C, Volland R, Fischer M, Debatin KM, Kestler** HA, Beltinger** C. (2016).
Boolean modeling identifies greatwall/MASTL as an important regulator in the AURKA network of neuroblastoma.
Cancer Lett. 371(1), 79-89 (** co-corresponding authors).

Schmid F, Schmid M, Müssel C, Sträng JE, Buske C, Bullinger L, Kraus JM, Kestler HA. (2016).
GiANT: gene set uncertainty in enrichment analysis.
Bioinformatics. 32(12), 1891-4.

Taudien* S, Lausser* L, Giamarellos-Bourboulis EJ, Sponholz C, Schönebeck F, Felder M, Schirra LR, Schmid F, Gogos C, Groth S, Petersen BS, Franke A, Lieb W, Huse K, Zipfel PF, Kurzai O, Moepps B, Gierschik P, Bauer M, Scherag A, Kestler** HA, Platzer** M. (2016).
Genetic factors of the disease course after sepsis: rare deleterious variants are predictive.
EBioMedicine. 12, 227-38 (** co-senior authors, * equal contribution).



Serveransichten.





Organisation

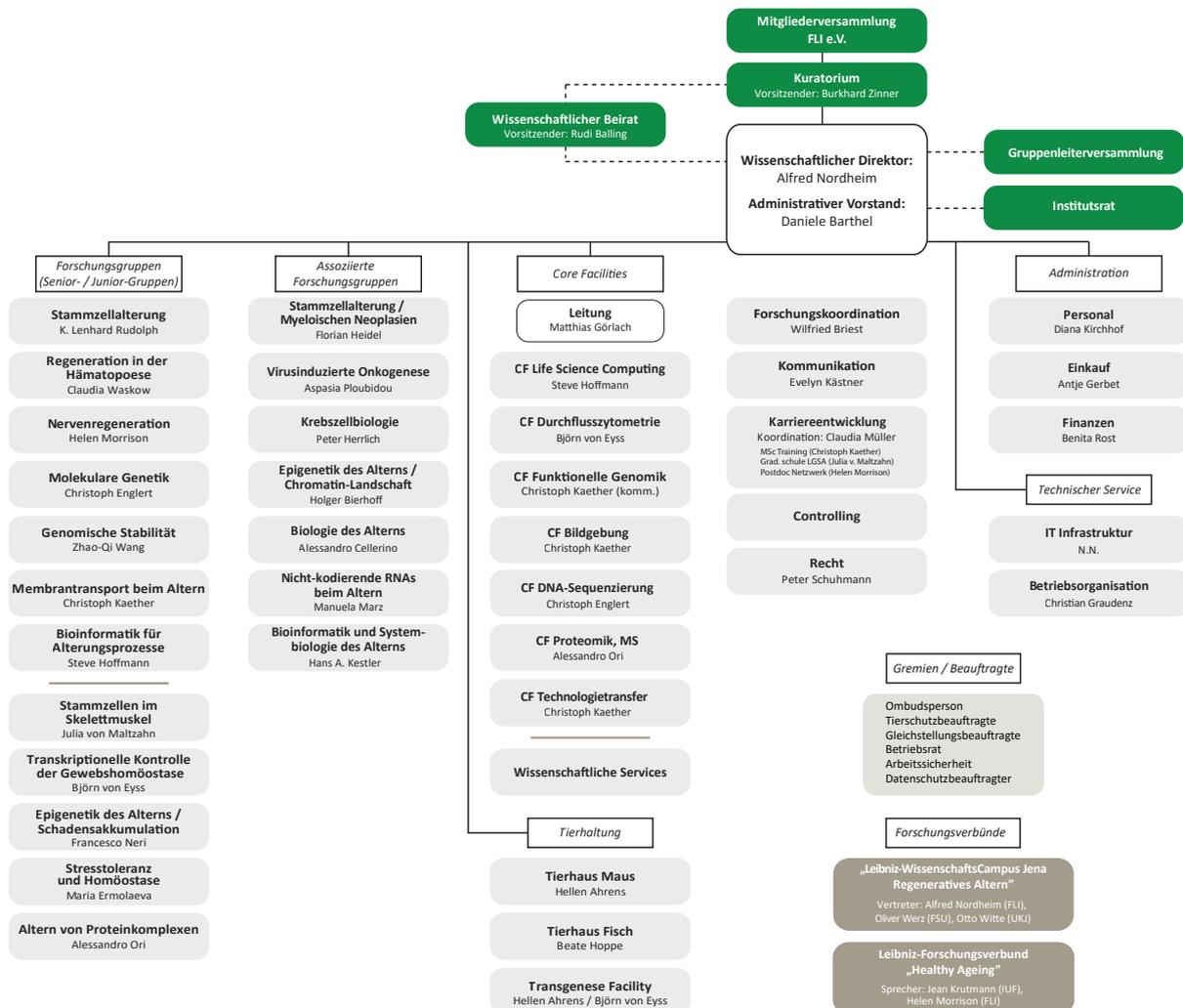
Organisation

Struktur des Instituts

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung (FLI) ist eines von 95 Instituten der Leibniz-Gemeinschaft, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der jeweiligen Landesregierung finanziert werden. Seit 1992 ist das FLI ein eingetragener Verein, der seit 2004 die Zielsetzung hat, Forschung, Wissenschaft, Bildung und Ausbildung im akademischen Bereich der Alternsforschung zu fördern.

Das FLI ist ein Institut mit flachen Hierarchien und wird von einem Wissenschaftlichen Direktor und einem Administrativen Vorstand geleitet. Die grundlegende Organisationsstruktur ergibt sich durch Gruppenleitungsfunktionen, denen keine weiteren Hierarchiestufen wie bspw. Departmentstrukturen untergeordnet sind. Es gibt Senior- (tenured) und Junior-Gruppen, die in der

monatlich stattfindenden Gruppenleitersitzung bei Diskussionen zur wissenschaftlichen Ausrichtung des Instituts gleichermaßen stimmberechtigt sind. Darüber hinaus berät ein Institute Council (IC) die Institutsleitung bei strategischen Fragestellungen. Mitglieder des IC sind bis zu vier Seniorgruppenleiter, die vom Wissenschaftlichen Direktor für 2 Jahre benannt werden, ein Vertreter der Juniorgruppen sowie der Leiter der Core Facilities & Services. Externes Kontrollorgan des Instituts ist das Kuratorium; ein international besetzter Wissenschaftlicher Beirat (Scientific Advisory Board, SAB) hat eine beratende Funktion. Weiterhin umfasst die Organisationsstruktur Stabsstellen, eine Kernverwaltung sowie einen Servicebereich, der neben technischen Services auch wissenschaftliche Serviceeinrichtungen und Koordinatorenstellen umfasst.



Organigramm des FLI. (Stand: Juli 2019)

Vereinsorgane

Kuratorium

Mitglieder

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

Wissenschaftlicher Beirat (SAB)

Member

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

Mitgliederversammlung

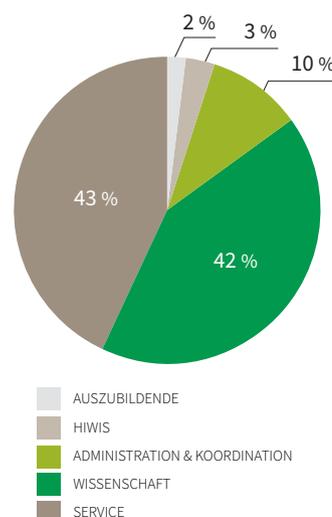
Vereinsmitglieder	Vertreten durch
Ernst-Abbe-Hochschule Jena, University of Applied Sciences, Jena	Prof. Dr. Steffen Teichert, Rektor
Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft, Erfurt	Dr. Ute Zopf, Ref. 54 Institutionelle Forschung
Friedrich-Schiller-Universität (FSU)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

(Stand: November 2018)

Personalentwicklung

Das Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI) hat sich in den letzten zehn Jahren enorm entwickelt. Die Zahl der Mitarbeiter mit Finanzierung ist von 263 (2008) auf 309 (2018) gestiegen. 2018 waren außerdem 47 Personen als Gäste mit Arbeitsplatz am FLI tätig.

Mit der Inbetriebnahme des Laborneubaus 2013 vergrößerte sich die Nutzungsfläche des Instituts von 4.500 auf etwa 10.000 qm. 2017 begannen Sanierungen im Altgebäudebestand des Institutes.



Gleichstellung & Familienfreundlichkeit

Für das FLI gehört Chancengleichheit und Familienfreundlichkeit zum Selbstverständnis einer zeitgemäßen Personalpolitik. Der Frauenanteil lag insgesamt bei 56,3 %, beim wissenschaftlichen Personal bei 41 %.

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

Dazu zählen u.a. ein modern eingerichtetes Eltern-Kind-Arbeitszimmer, Kooperationsverträge mit in der Nähe gelegenen Kindertagesstätten in Form von Belegplatzfinanzierungen, die Durchführung von Gesundheitstagen(wochen) und (Pflege)Workshops, diverse Mentoring-Programme und Betriebsvereinbarungen, die z.B. die erforderlichen Rahmenbedingungen zur flexiblen Arbeitszeit- und Arbeitsortgestaltung liefern. Die „Betriebsvereinbarung zur Wiedereingliederung von Wissenschaftlerinnen (Welcome-Back-Fellowship)“ und die „Promotionsabschlussförderung für Doktorandinnen“ unterstützen die Wiedereingliederung nach einer Familienphase.

Das FLI ist Mitglied des „Jenaer Bündnis für Familie“ und engagiert sich in den Arbeitsgruppen „Vereinbarkeit von Familie und Beruf“, „Führungskräfte in Familie“ und „Vielfalt in Bildung“, die sich zum regelmäßigen Informationsaustausch treffen. Da bei der Stellenbesetzung und

Personalbeschaffung die Unterstützung des Lebenspartners bei der Suche nach einer geeigneten Arbeitsstelle am Arbeitsort bzw. in der Region immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist das FLI Mitglied im Dual-Career-Netzwerk des „Jenaer Bündnis für Familie“ sowie (über)regionaler Dual-Career-Netzwerke.

Die „Charta der Vielfalt“ dient dem FLI als Leitbild für eine gesunde Organisationskultur, innerhalb derer Vielfalt, Fairness, Toleranz und Wertschätzung am Institut gelebt werden. Das FLI bekennt sich dazu offen auf seiner Homepage und nimmt regelmäßig an Diversity-Tagen teil. Im FLI-Gleichstellungsplan (2016-2019) sind flexible Zielquoten zur Erhöhung des Frauenanteils an wissenschaftlichem Personal analog dem Kaskadenmodell der „Forschungsorientierten Gleichstellungsstandards“ der DFG verankert und seit 2015 verbindlich im Programmbudget festgeschrieben. Die Zielquoten werden jährlich geprüft. Die Berufung einer W3-Professur mit einer Frau konnte 2017 erfolgreich umgesetzt werden.

In Anerkennung seiner erfolgreichen Gleichstellungsarbeit wurde das FLI nach 2013 auch 2016 wieder mit dem „Total-E-Quality-Prädikat“ (TEQ) ausgezeichnet, zusätzlich mit dem Add-On „Diversity“. Nach erfolgreicher Re-Zertifizierung wurde dem FLI 2018 erneut das regionale „Jenaer Familiensiegel“ verliehen. Beide Zertifikate honorieren die vielfältigen Gleichstellungsmaßnahmen.

Internationalisierung

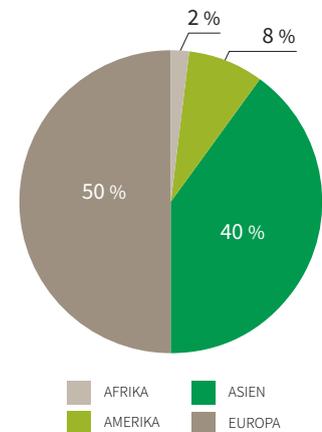
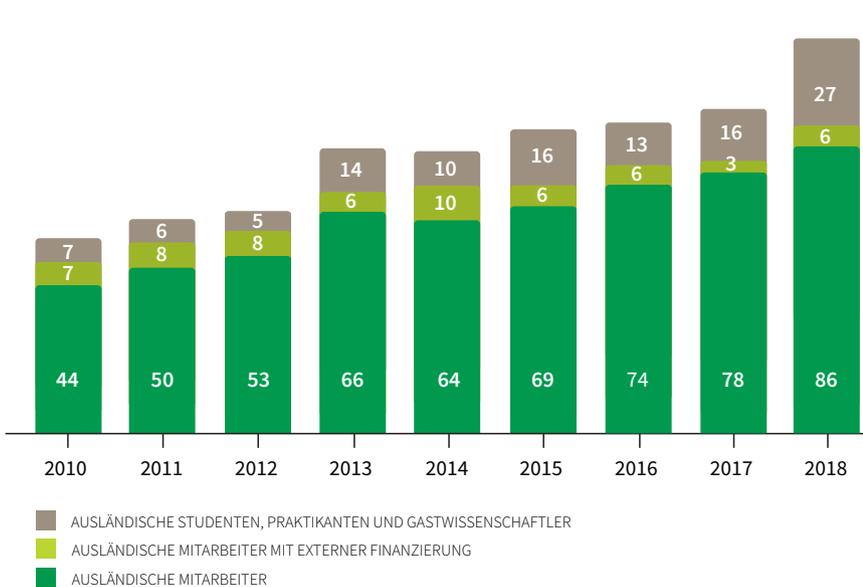
Das FLI ist ein Forschungsinstitut der Leibniz-Gemeinschaft. Das Institut beschäftigt eine große Anzahl internationaler Wissenschaftler (Beschäftigte, Studenten und Gastwissenschaftler). Diese kamen 2018 aus 40 verschiedenen Ländern.

Der Anteil internationaler Mitarbeiter und Gäste lag zum 31.12.2018 bei 54,3 % in der Wissenschaft, 27,8 % im gesamten, vom FLI finanzierten Personal und 33,4 % bei allen Mitarbeitern und Studenten. Das Institut kommuniziert zweisprachig (Deutsch/Englisch). Die Wissenschaftssprache ist Englisch.

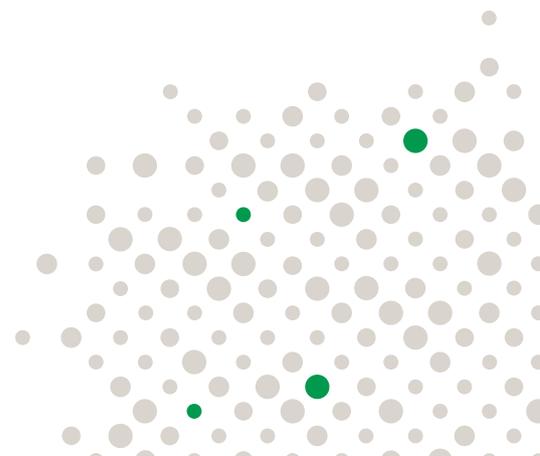
Seit 2008 hat sich der Anteil von finanzierten Mitarbeitern aus dem Ausland von 16 % auf 28 % (2018) erhöht. Der Anteil unter den Doktoranden ist im selben Zeitraum sogar von 28 % auf 72 % gestiegen.

Um Wissenschaftler aus dem Ausland noch besser auf ihrem Weg nach Deutschland zu unterstützen, ist die FLI-eigene Leibniz Graduate School on Aging seit 2010 Service Point des EURAXESS Germany-Netzwerks. Als solcher hilft sie den Wissenschaftlern und ihren Familien insbesondere bei behördlichen Fragestellungen und allen Aspekten eines Umzugs. Seit 2015 ist das FLI außerdem Mitglied des Europäischen EURAXESS Service-Networks. Um dem steigenden Bedarf an Hilfestellung für ausländische Mitarbeiter gerecht zu werden, wurde 2015 intern im Bereich Karriereentwicklung eine Stelle als Relocation Assistant geschaffen.

Ausländische Mitarbeiter am FLI



Stand: 31.12.2018



Drittmittelprojekte (Auswahl)

Sofja Kovalevskaja-Preis / Alexander von Humboldt-Stiftung	Die Alexander von Humboldt-Stiftung verlieh Dr. Francesco Neri den Sofja Kovalevskaja-Preis zur genaueren Erforschung der molekularen Ursachen der Krebsentstehung im Alter (2016–2021).	
erc / European Union	ERC Advanced Grant zur Untersuchung von Gerontogenen (StemCellGerontoGenes, 2013–2018, Prof. K. Lenhard Rudolph)	
Emmy Noether-Programm / DFG	Emmy Noether-Programm der DFG zur Untersuchung der Regeneration der Skelettmuskulatur (2013–2020, Dr. Julia von Maltzahn)	
RegenerAging / Freistaat Thüringen	Das Projekt „Altersinduzierte Hemmung der Regeneration und Gewebshomöostase (RegenerAging)“ an der FSU Jena, dem UKJ und dem FLI wird durch die „ProExzellenz“-Initiative des Freistaates Thüringen gefördert (2015–2020). Eine der drei neuen Forschungsgruppen ist am FLI ansässig.	
Leibniz-WissenschaftsCampus / Leibniz-Gemeinschaft	Um die Altersforschung am Standort Jena weiter zu vernetzen, fördert die Leibniz-Gemeinschaft die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus „Regeneratives Altern“. In den Leibniz-WissenschaftsCampus sind die Forschungsgruppen des „RegenerAging“-Projektes integriert (2015–2020).	
DFG-Forschergruppe	Das FLI ist Mitglied der DFG-geförderten Forschergruppe „Häm und Häm-Abbauprodukte“, die die Entstehung von HHDPs sowie ihre Funktionsweisen und Signalwege erforscht (2016–2019).	
RTG 1715 & RTG 2155 / DFG	Das FLI ist mit mehreren Forschungsprojekten an den Graduiertenkollegs „Molekulare Signaturen adaptiver Stressreaktionen“ (RTG 1715) sowie „Proteinmodifikationen: Schlüsselmechanismen des Alterns (ProMoAge)“ (RTG 2155) beteiligt (2016–2020).	
DFG	Im Berichtszeitraum 2016–2018 förderte die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) 22 zusätzliche individuelle Projekte am FLI.	

BrainAge / 7th Framework Programme of the European Union

Mit Beteiligung des FLI wurden im „BrainAge“-Projekt die Auswirkungen von vorgeburtlichem Stress auf die Alterung des Gehirns untersucht; ein internationales Projekt innerhalb des 7. Rahmenprogrammes der EU (2012–2017).



CanPathPro / Horizont 2020 Framework Programme of the European Union

Das von der EU im Rahmen des Horizon 2020-Programms unterstützte Projekt "Generation of the CanPath prototype - a platform for predictive cancer pathway modelling" bündelt die Ressourcen und Expertise von Wissenschaftlern aus 6 Ländern, um eine neue systembiologische Plattform für die prädiktive Modellierung von Krebs-assoziierten Signalprozessen zu entwickeln (2016–2021, www.canpathpro.eu).



PostDocNetwork / Leibniz-Gemeinschaft

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



Stiftungen & Verbände

Das FLI hat mehrere Projekte, die durch Stiftungen und Verbände gefördert werden, wie z.B. durch

- den Bundesverband Neurofibromatose (Deutschland)



- die Children's Tumor Foundation (USA)



- die Else Kröner-Fresenius-Stiftung



- die German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (Deutschland, Israel)



- die Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung (Deutschland)



- die Prof. Dr. Dieter Platt-Stiftung (Deutschland)

Prof. Dr. Dieter Platt-Stiftung

- die Stiftung Deutsche Krebshilfe (Deutschland)



- die Stiftung Sibylle Assmus (Deutschland)



- die Velux-Stiftung (Schweiz).

VELUX STIFTUNG

Ausblick

In den letzten Jahren wurde der Forschungsfokus des FLI durch intensive Umstrukturierungen weiter geschärft und ist im nationalen und internationalen Umfeld einzigartig. Mit der Genehmigung des Sondertatbestands, um den wir uns im Rahmen der letzten Evaluierung beworben hatten, wird es in den kommenden Jahren möglich sein, einen neuen Forschungsbereich „Mikrobiom und Altern“ aufzubauen. Denn es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass sich im Alter auch die Zusammensetzung symbiotischer Bakterien auf unseren Körperoberflächen, wie z.B. dem Darm oder der Haut, verändert, die *per se* wiederum den Alternsprozess beeinflusst. Die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom wird dabei von bakteriellen Stoffwechselfsignalen und epigenetischen Antworten in den Zielgeweben kontrolliert. Mit dem neuen Forschungsbereich „Mikrobiom und Altern“ soll das Altern des Mikrobioms und seine Auswirkungen auf den Alternsprozess des gesamten Organismus erforscht werden.

Der kontinuierlich wachsende Projektbereich „Systembiologie des Alterns“ hilft dabei, durch gezielte Interpeziesvergleiche mit Wirbeltieren und Menschen neue Erkenntnisse zum Alternsprozess abzuleiten und Großdatensätze immer besser auswerten zu können. Dieses Wissen wird dabei helfen, neue therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Gesundheit im alternden Menschen entwickeln zu können.

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

Mit der Neubesetzung der Position des Wissenschaftlichen Direktors soll die langfristige Perspektive des Institutes wissenschaftsstrategisch vorangetrieben und weiterentwickelt werden. So kann es dem FLI auch in Zukunft gelingen,



seine im internationalen Vergleich einzigartige, exzellente Position in der Alternsforschung auszubauen.

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





**BILDNACHWEIS:**

Anna Schroll Fotografie: 18, 20, 25, 48, 52, 53, 66 (oben), 76, 83, 84/85 · Augenwerke Fotografie Nadine Grimm: 4, 28 (links), 36, 38, 42 (oben), 44, 45, 47, 50, 55, 58, 60, 61, 62, 66 (unten), 68, 70, 72, 74 (links), 78, 80, 94/95 · Buck Institute: 46 · FLI/Diekmann Lab: 56 · FLI/Große Lab: 74 (unten) · FLI/Hartmann: 65 · FLI/Kästner: U2, 29, 54 (rechts) · FLI/Ploubidou Lab: 32/33 · FLI/Rudolph Lab: U1 · FLI/Wagner: 27 (3, 4), 82 · FLI/Voll: 27 (1, 2), 28 (rechts), 31, 74 (rechts) · FLI/von Maltzahn Lab: 42 (unten) · GSCN/Arne Sattler: 27 (5) · Humboldt-Stiftung/David Ausserhofer: 27 (7) · ICAD Organizing Committee 2016: 29 (8) · Jörg Hempel: U1, 92/93 · LIN/Blumenstein: 27 (6) · Manja Marz (privat): 64 · Sven Döhning: 54 (links) · TOTAL E-QUALITY Deutschland e.V./Giulia Iannicelli: 27 (9) · TU Dresden/Stephan Wiegand: 40

IMPRESSUM:

Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)
Beutenbergstraße 11 • 07745 Jena
Phone +49 (3641) 65-6000 • Fax +49 (3641) 65-6351
www.leibniz-fli.de • info@leibniz-fli.de

Auflage: 1000

Redaktionsschluss: Juli 2019

Design: timespin – Digital Communication GmbH, 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

www.leibniz-flf.de