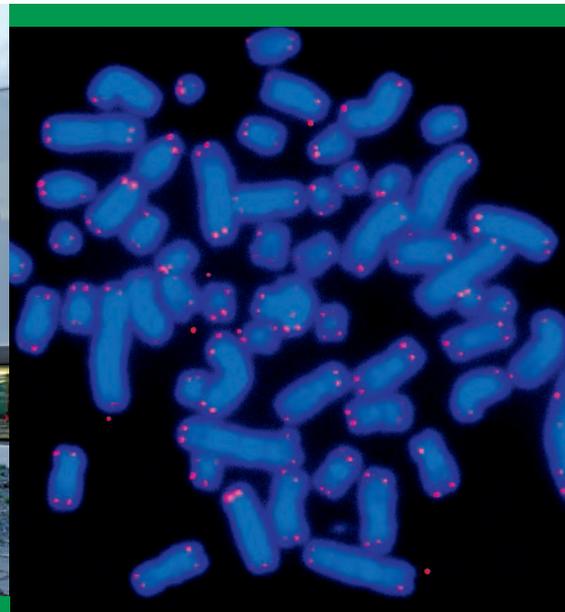




**fli**

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



# 2014–2015

---

## Jahresbericht







# 2014–2015

---

## Jahresbericht

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

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



# Inhaltsverzeichnis

<b>Willkommen</b>	7
<b>Mission &amp; Zielsetzung</b>	8
<b>Was das FLI einzigartig macht</b>	8
<b>Zwei-Jahres-Rückblick 2014–2015</b>	9
Erfolgreiche Umstrukturierung am FLI	9
Forschungskooperationen	24
Zahlen & Fakten 2014–2015 im Überblick	26
<b>Forschungsbilanz</b>	33
Forschungsschwerpunkt	34

## Forschungsgruppen

<b>Programmbereich I:</b> Altern von Stammzellen und Organerhalt	36
<b>Programmbereich II:</b> Akkumulation molekularer Schäden und (Epi)Genetik des Alterns	52
<b>Übergreifender Projektbereich:</b> Systembiologie und Bioinformatik des Alterns	74

<b>Organisation</b>	83
Struktur	84
Vereinsorgane	85
Personalentwicklung	86
Drittmittelprojekte	88
<b>Ausblick</b>	89

## Programmbereich I: Altern von Stammzellen und Organerhalt



Forschungsgruppe Rudolph



Forschungsgruppe von Maltzahn



Fellow-Gruppe  
González-Estévez



Assoziierte Forschungsgruppe  
Herrlich



Assoziierte Forschungsgruppe  
Ploubidou



Kooperationsgruppe  
Jasper



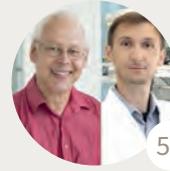
Forschungsgruppe  
Englert



Forschungsgruppe  
Morrison



Assoziierte Forschungsgruppe  
Heuer



Assoziierte Forschungsgruppe  
Weih/Hänold

## Programmbereich II: Akkumulation molekularer Schäden und (Epi)Genetik des Alterns



Forschungsgruppe Diekmann



Forschungsgruppe Görlach



Forschungsgruppe  
Große



Forschungsgruppe  
Kaether



Forschungsgruppe Than



Forschungsgruppe Wang



Forschungsgruppe Ermolaeva



Forschungsgruppe Platzer



Fellow-Gruppe  
Cirstea



Kooperationsgruppe  
Cellerino



Kooperationsgruppe  
Marz

## Übergreifender Projektbereich: Systembiologie und Bioinformatik des Alterns



Forschungsgruppe Kestler



Forschungsgruppe Ori



Assoziierte Forschungsgruppe  
Sühnel



Der Vorstand des FLI.  
Dr. Daniele Barthele und Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph.

# Willkommen

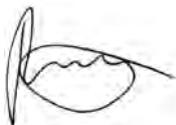
*In den Jahren 2014 und 2015 hat das Leibniz-Institut für Alternsforschung - Fritz-Lipmann-Institut (FLI) seinen Forschungsfokus auf „Stammzellerhaltung und Organerhalt“ weiter präzisiert. Denn im Alter verlieren Stammzellen ihre Funktionalität und häufen Schäden an, und auch die Fähigkeit des Körpers, die Stammzellfunktion zu erhalten und Schäden zu regenerieren, nimmt ab. Dies führt dazu, dass bei älteren Menschen die Anfälligkeit für Krankheiten zunimmt und sich die Lebensqualität im Alter verschlechtert. Unsere Forschung hat zum Ziel, die genetischen, epigenetischen und molekularen Prozesse zu entschlüsseln, die diesen altersbedingten Verschlechterungen zugrunde liegen.*

*Der neue Forschungsfokus ist einzigartig – in Deutschland und darüber hinaus. Auf nationaler Ebene haben wir in den vergangenen zwei Jahren viele richtungsweisende Projekte initiiert, um diese Expertise weiter auszubauen. So fördern der Freistaat Thüringen und die Leibniz-Gemeinschaft 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, die darauf abzielen, Therapieansätze für ein gesundes Altern zu entwickeln. Die gleiche Zielsetzung verfolgt auch der Leibniz-Forschungsverbund Healthy Ageing, der vom FLI ko-initiiert wurde und die Alternsforschung in 21 Leibniz-Instituten aus unterschiedlichsten Forschungsdisziplinen bündelt.*

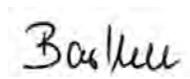
*Ein Hauptproblem bei der Erforschung von Alternsprozessen und der Entwicklung von Therapieansätzen ist, dass Experimente je nach Modellorganismus mitunter sehr lange dauern können. Seit 2006 engagieren wir uns deshalb dafür, mit dem Türkisen Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*) einen neuen Modellorganismus in die Alternsforschung einzuführen – das kurzlebigste Wirbeltier, das unter Laborbedingungen gehalten werden kann. Im vergangenen Jahr ist es uns gelungen, das *N. furzeri*-Genom zu entschlüsseln. Seine Publikation im Dezember 2015 wird die Alternsforschung und Entwicklung von Therapien von altersbedingten Erkrankungen weiter beschleunigen.*

*Altern betrifft uns alle. Wir glauben, dass die Alternsforschung einen wichtigen Beitrag dazu leisten kann, die individuelle Gesundheit im Alter zu verbessern und damit den demographischen Wandel positiv zu gestalten.*

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



**Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph**  
Wissenschaftlicher Direktor des FLI



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

# Mission & Zielsetzung

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) ist 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.

Es ist die Mission des FLI, 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.

## Was das FLI einzigartig macht

Der Verlust von Stammzellfunktion und Organerhalt ist die Hauptursache dafür, dass im Alter Organfunktion und Lebensqualität abnehmen, Organe anfälliger werden und Krankheiten entstehen. Mit der Erforschung von Stammzellalterung und Organerhalt und der Konzentration auf deren molekulare, genetische und epigenetische Ursachen hat das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) seit 2004 einen Forschungsfokus entwickelt, der national wie auch international einzigartig ist.

In den vergangenen Jahren sind mehrere Institute in Deutschland dem Beispiel des FLI gefolgt, fokussieren sich aber auf andere Aspekte der Alternsforschung, etwa auf die Identifikation von Genen, die die Lebensspanne beeinflussen, auf zelluläre Stressantworten, auf demographische Aspekte der Bevölkerungsentwicklung, auf neurodegenerative und stoffwechslerische Alterserscheinungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder äußere Umwelteinflüsse – der Fokus des FLI auf Stammzellalterung und Organerhalt im Alter ist jedoch einzigartig. Auch auf europäischer Ebene gibt es unterschiedlichste Ansätze, das Altern zu erforschen.

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

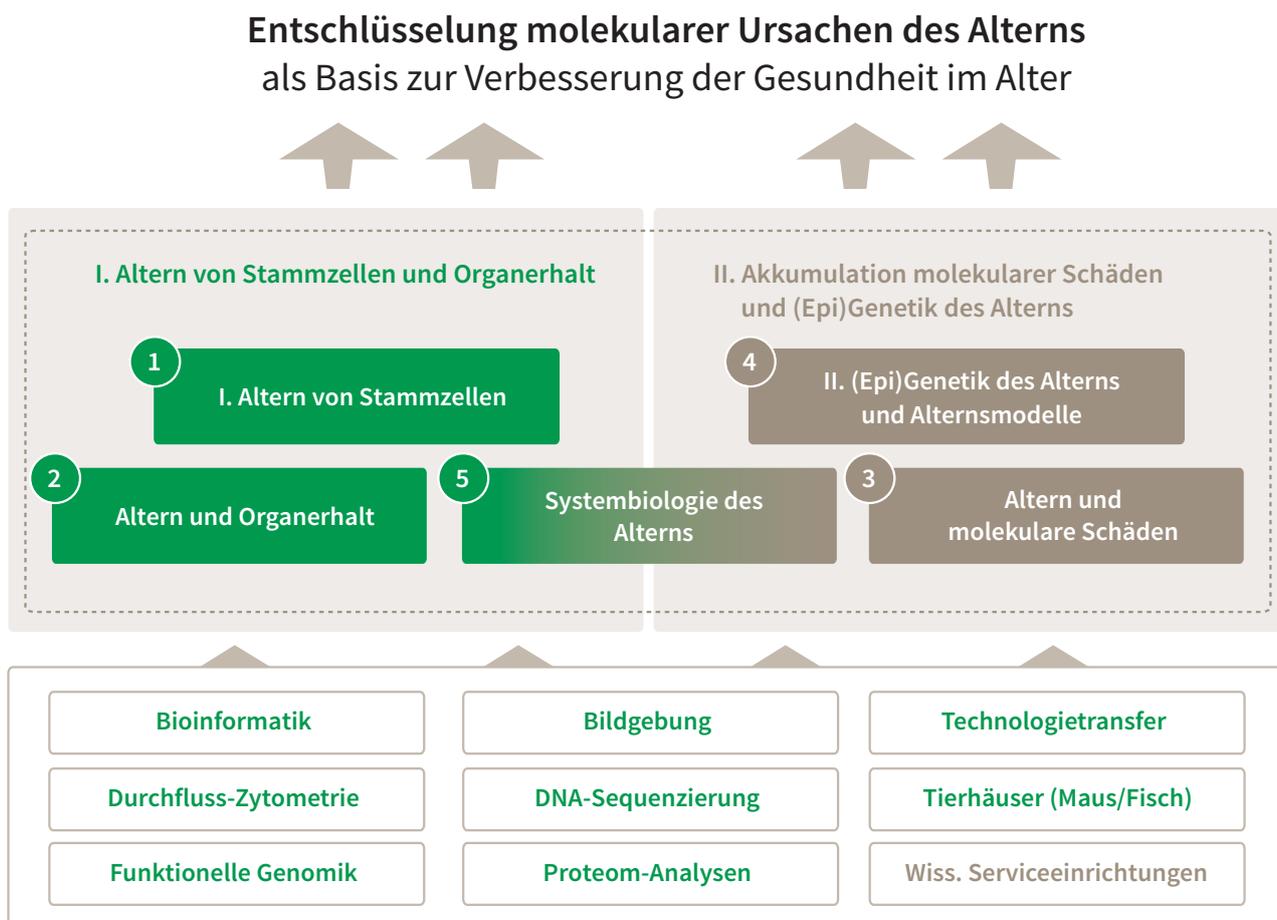
# Zwei-Jahres-Rückblick 2014-2015

## Erfolgreiche Umstrukturierung am FLI

Mit der Bestellung von Lenhard Rudolph als neuer Wissenschaftlicher Direktor hat das FLI 2012 erfolgreich begonnen, sich wissenschaftlich zu fokussieren. Dafür wurden zwei Programmbereiche benannt:

- (I) **Altern von Stammzellen und Organerhalt** bzw.
- (II) **Akkumulation molekularer Schäden und (Epi)Genetik des Alterns**

Die Forschungsgruppen am FLI arbeiten in Forschungsprojekten schwerpunktübergreifend zusammen. Um diese projektbezogenen Kooperationen auch organisatorisch abbilden zu können, wurden 2015 fünf Projektbereiche festgelegt.



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

## Projektbereich 1: Altern von Stammzellen

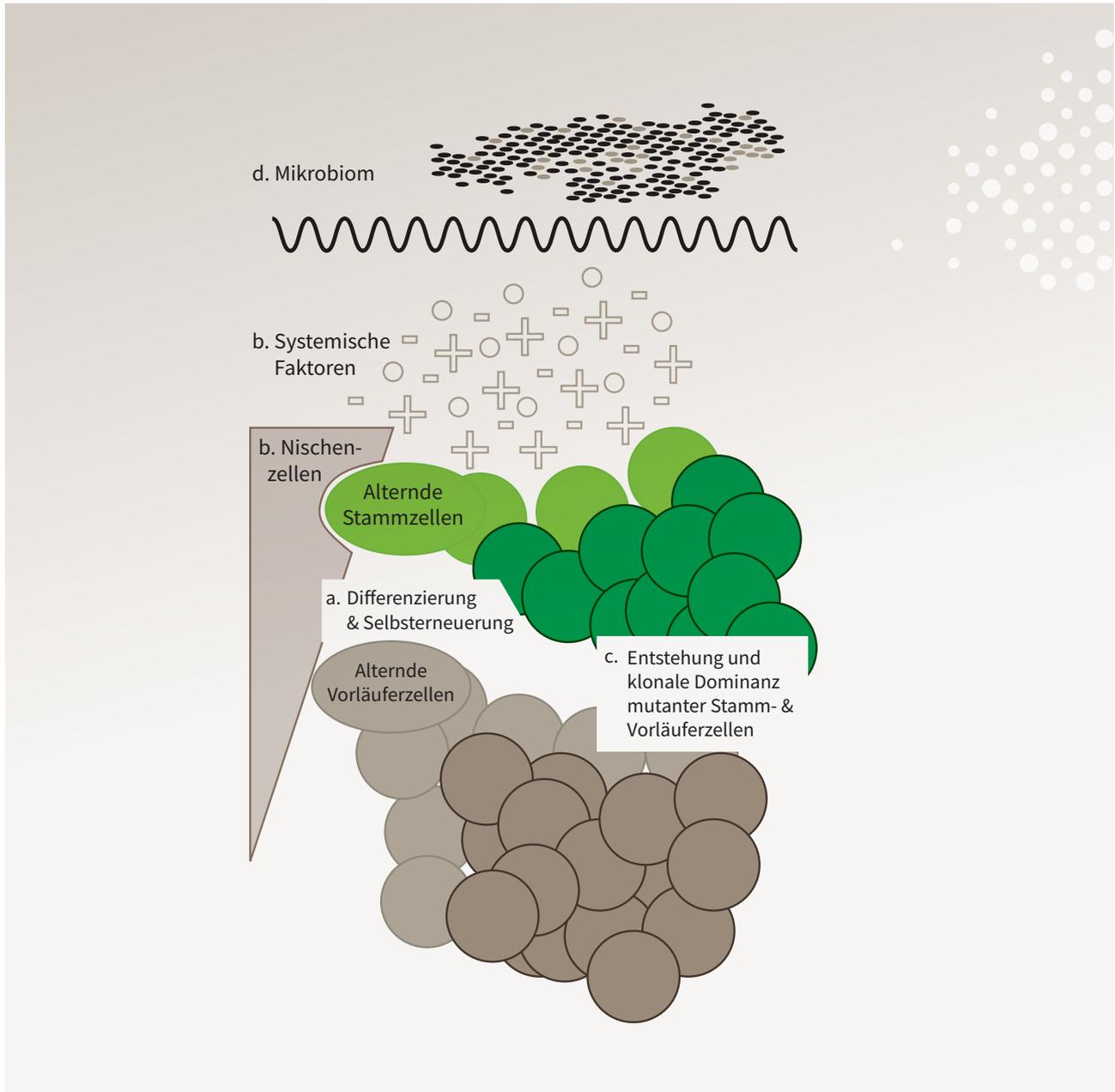
Die altersbedingte Verschlechterung der Stammzellfunktion ist einer der Hauptgründe für den nachlassenden Organerhalt, Fehlfunktionen von Organen und Krankheitsentwicklung im Alter. Der Projektbereich „Altern von Stammzellen“ wird am FLI seit 2013 mit der Etablierung der Forschungsgruppen um Lenhard Rudolph (Blut- und Darmstammzellen), Julia von Maltzahn (Muskelstammzellen) und Cristina González-Estévez (Stammzellen in Planarien) aufgebaut. Für Anfang 2017 ist geplant, eine weitere drittmittelfinanzierte Professur für Claudia Waskow (humane Blutstammzellen im Mausmodell) ans Institut zu holen. Darüber hinaus gibt es Kooperationsgruppen mit Heinrich Jasper vom Buck Institute for Research on Aging in Novato, USA, (Darmstammzellen in der Fruchtfliege) und Florian Heidel vom Universitätsklinikum Jena (Blutstammzellen). Dieser strategische Zusammenschluss von Forschungsgruppen, die sich in unterschiedlichen Lebensformen von niederen Organismen bis hin zum auf den Menschen übertragbaren Mausmodell mit Stammzellalterung befassen, bietet eine hervorragende Ausgangsbasis für genetische und funktionelle Untersuchungen der Stammzellalterung.

Der Projektbereich 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 (Lenhard Rudolph)
- altersbedingte zellintrinsic und -extrinsic Veränderungen in Muskelstammzellen (Julia von Maltzahn)

- klonale Dominanz mutanter hämatopoetischer Stammzellen (Florian Heidel, Lenhard Rudolph)
- Mechanismen des quasi unendlichen Erhalts pluripotenter Stammzellen in Plattwürmern (Cristina González-Estévez)
- Signalwege, die die Zellteilung kontrollieren (Peter Herrlich)
- Signalwege, die Erhalt und Funktion von Stammzellen im Kontext von Entzündungen und Alterung verschlechtern (Heinrich Jasper).

Insgesamt hat der Projektbereich „Altern von Stammzellen“ die Zielsetzung, die grundlegenden Konzepte und Folgen der Stammzellalterung im Kontext von alternden Organismen zu untersuchen. Der Projektbereich ist stark vernetzt mit dem Projektbereich 2 „Altern und Organerhalt“, 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 Projektbereichen.



**Forschungsfokus von Projektbereich 1. a.** Es ist derzeit noch nicht vollständig bekannt, welche Mechanismen die Zellfunktionen im Alter in welchen Stamm- und Vorläuferzelltypen in verschiedenen Geweben 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*.

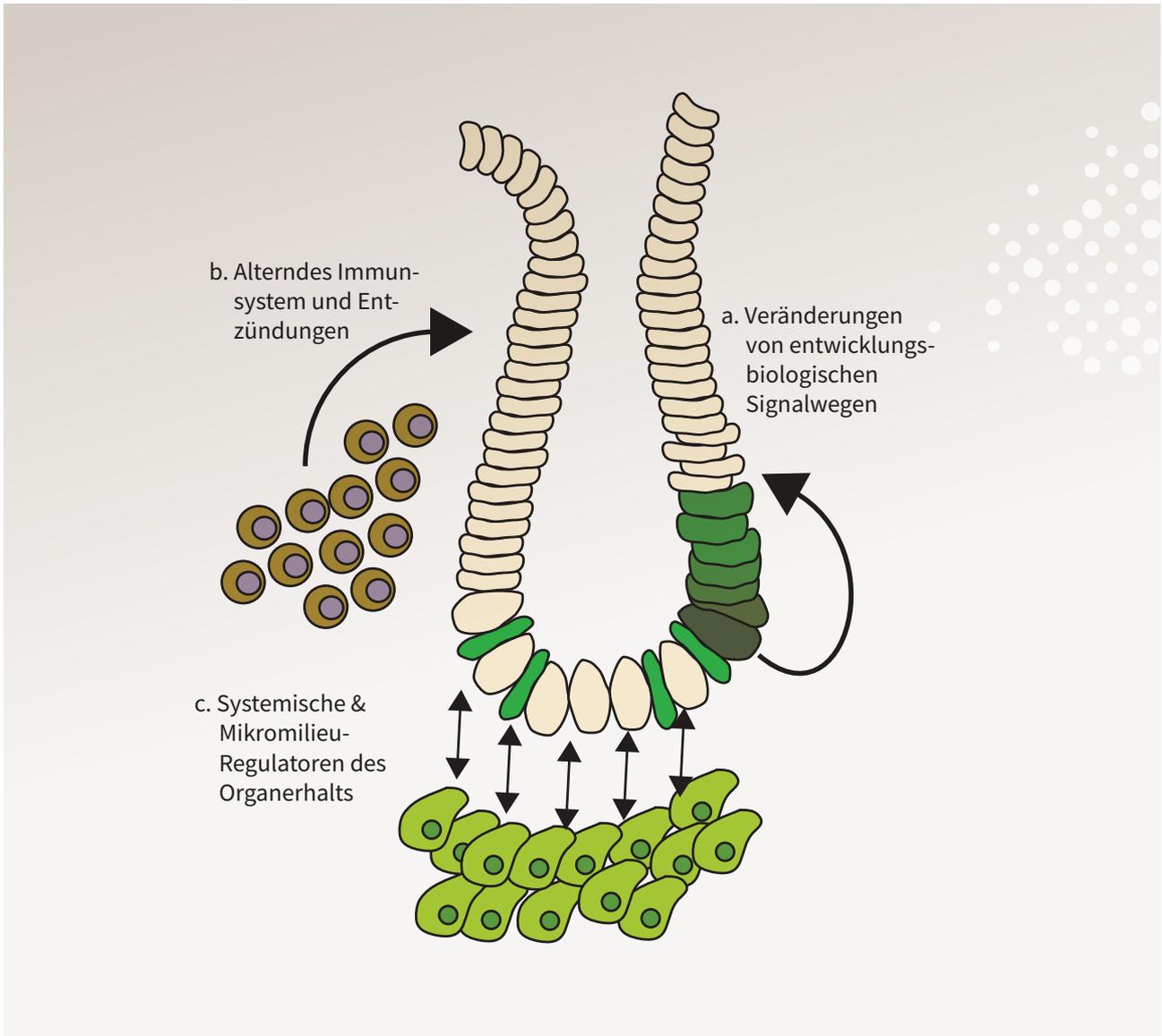
## Projektbereich 2: Altern und Organerhalt

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. Es ist bislang 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 Fokus auf Alternforschung im Jahr 2004. Auch Stammzellen spielen in diesem Prozess eine tragende Rolle, aber altersbedingte Veränderungen im Nicht-Stammzellkompartiment von Organen und Geweben sind ebenfalls wichtig.

Der Forschungsfokus von Projektbereich 2 liegt auf den Mechanismen der Gewebeerhaltung und konzentriert sich insbesondere auf altersabhängige Veränderungen im Mikromilieu und in entwicklungsbiologischen Signalwegen sowie auf systemische Signale, die zusammen zu einer Verschlechterung des Organerhalts im Alter beitragen. Der Projektbereich „Altern und Organerhalt“ hat sich in den vergangenen Jahren sehr erfolgreich entwickelt. Drei frühere Juniorgruppenleiter haben Tenure-Positionen an anderen Instituten erhalten, und Helen Morrison wurde auf nachdrückliche Empfehlung externer Gutachter und aufgrund der Bedeutung ihrer Forschung für das Altern von Nervenzellen zur Seniorgruppenleiterin am FLI ernannt. Folgende Fragestellungen werden im Projektbereich 2 bearbeitet:

- altersassoziierte Verschlechterung der Kommunikation zwischen Zellen bei Regeneration und Krankheit (Helen Morrison)
- Veränderung in entwicklungsbiologischen Signalwegen während des Alterns (Christoph Englert)
- Immunalterung und Entzündungen bei Organerhalt und -regeneration (Ronny Hänold).

Insgesamt beschäftigt sich Projektbereich 2 „Altern und Organerhalt“ mit zellintrinsic und interzellulären Signalen und Netzwerken, die den Erhalt und die Regeneration von Organen steuern. Gemeinsam mit Projektbereich 1 „Altern von Stammzellen“ bildet Projektbereich 2 den Programmbereich I des Instituts: „Altern von Stammzellen und Organerhalt“. Dieser Programmbereich profitiert sehr vom neuen Projektbereich 5 „Systembiologie des Alterns“, der den Austausch der Programmbereiche 1 und 2 methodisch insgesamt weiter stärkt und befördert.



**Forschungsfokus von Projektbereich 2.** Der Organerhalt wird von lokalen und systemischen Faktoren gesteuert, die altersbedingten Veränderungen unterliegen. **a.** Es wird vermutet, dass genetische und epigenetische Veränderungen von entwicklungsbiologischen Signalwegen zur progressiven Alterung und Krankheitsentwicklung im Alter beitragen. Um den Organerhalt im Alter besser zu verstehen, ist es essenziell, die Ursachen und Konsequenzen dieser Veränderungen zu untersuchen. **b.** Ein alterndes Immunsystem und chronische Entzündungen erhöhen das Infektionsrisiko und tragen zur Zerstörung von Geweben im Alter bei. **c.** Veränderungen des Stoffwechsels, Änderungen in der mikrobiellen Besiedlung des Darms, chronische Entzündungen sowie seneszente oder geschädigte Zellen führen zu altersbedingten Veränderungen systemischer Signale im Blut, die wiederum zur Entstehung von Krankheiten oder Tumoren im Alter beitragen.

## Projektbereich 3: Altern und molekulare Schäden

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

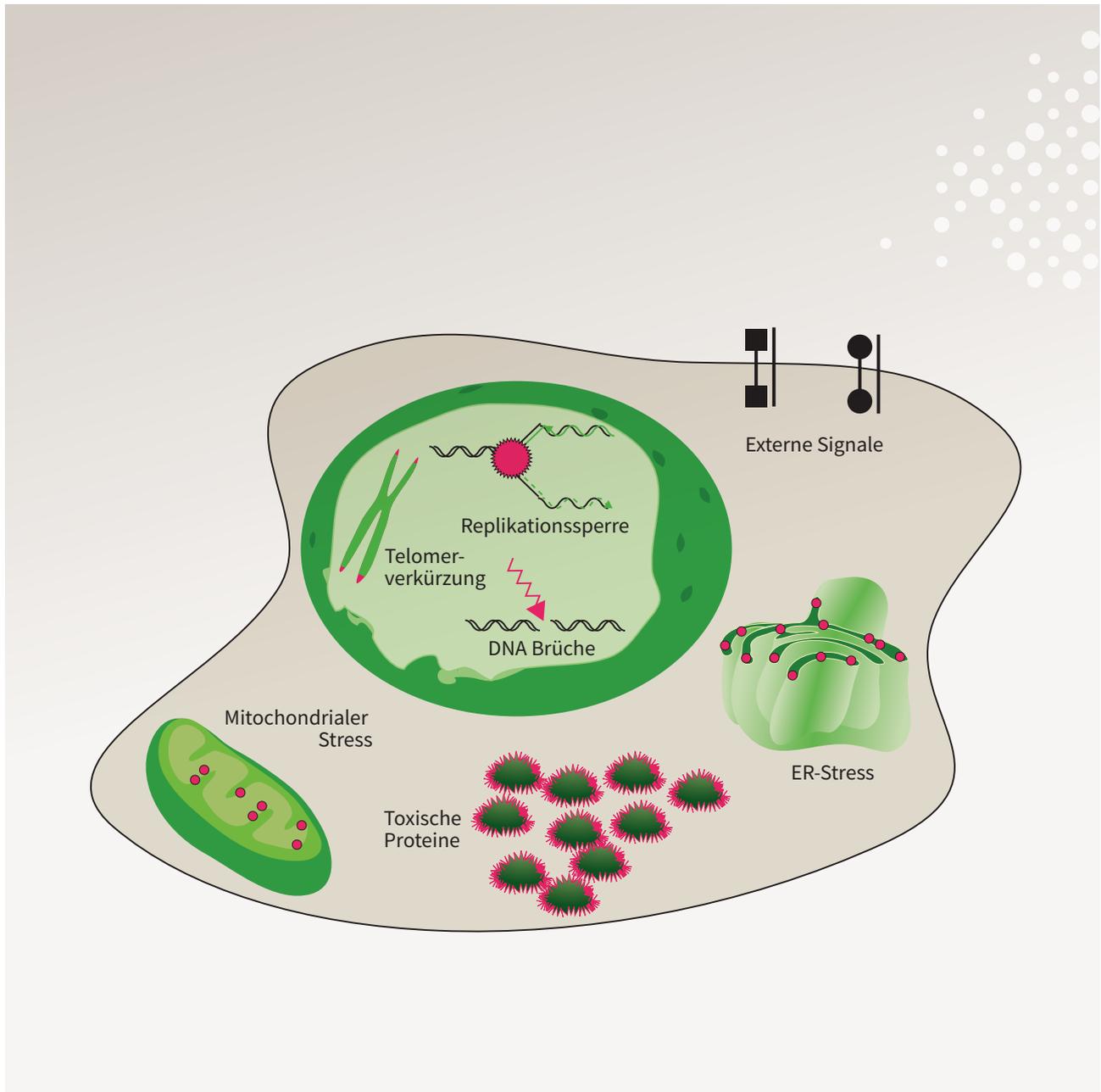
Bereits seit 2004 beschäftigt sich das FLI mit den Mechanismen, die zu einer Anhäufung von molekularen Schäden in alternden Zellen und Geweben führen. Die Hauptinteressen des Projektbereichs „Altern und molekulare Schäden“ liegen in den Ursachen und Folgen von DNA- und Proteinschäden:

- DNA-Schadensantwort bei der Entwicklung und dem Erhalt von Neuronen (Zhao-Qi Wang)
- Mechanismen der DNA-Verdopplung, -Schadensantwort und -Reparatur im Alter (Frank Große)
- Proteintransport, Proteostase und Proteinspaltung im Alter (Christoph Kaether)
- Folgen der Zellalterung (Seneszenz) für Gewebe und das Altern (Christoph Kaether).

Für das Verständnis der grundlegenden zellulären und organismischen Fehlfunktionen im Alter ist es von besonderer Wichtigkeit, die altersbedingte Entstehung molekularer Schäden und die Reaktionen darauf zu analysieren. *Vice versa* ist auch das altersbedingte Nachlassen der Stammzell- und Gewebefunktion eine mögliche Ursache molekularer Schäden. Dazu zählen etwa die nachlassende Immunfunktion, die geschädigte oder alte Zellen nicht mehr aussortiert, oder Veränderungen im Stoffwechsel.

Der Projektbereich 3 ist deswegen eng mit den Projektbereichen 1 und 2 verbunden und grundlegend für die Forschungsarbeit des gesamten Instituts.

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. Der Projektbereich 3 „Altern und molekulare Schäden“ befindet sich durch die Pensionierung von Gruppenleitern (Stephan Diekmann 2015, Frank Große 2018) sowie durch die Auflösung der NMR- und Röntgen-Strukturbiologie 2015 derzeit im Umbruch. Für 2017 ist in Vorbereitung der Pensionierung von Frank Große die Ausschreibung einer weiteren Seniorgruppe geplant.



**Forschungsfokus von Projektbereich 3.** Die Anhäufung von geschädigten Makromolekülen oder subzellulären Strukturen (Organellen) steht in engem Zusammenhang mit der Fehlfunktion von Zellen, was zu Gewebe- und Organversagen im Alter beiträgt. 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.

## Projektbereich 4: (Epi)Genetik des Alterns und Alternsmodelle

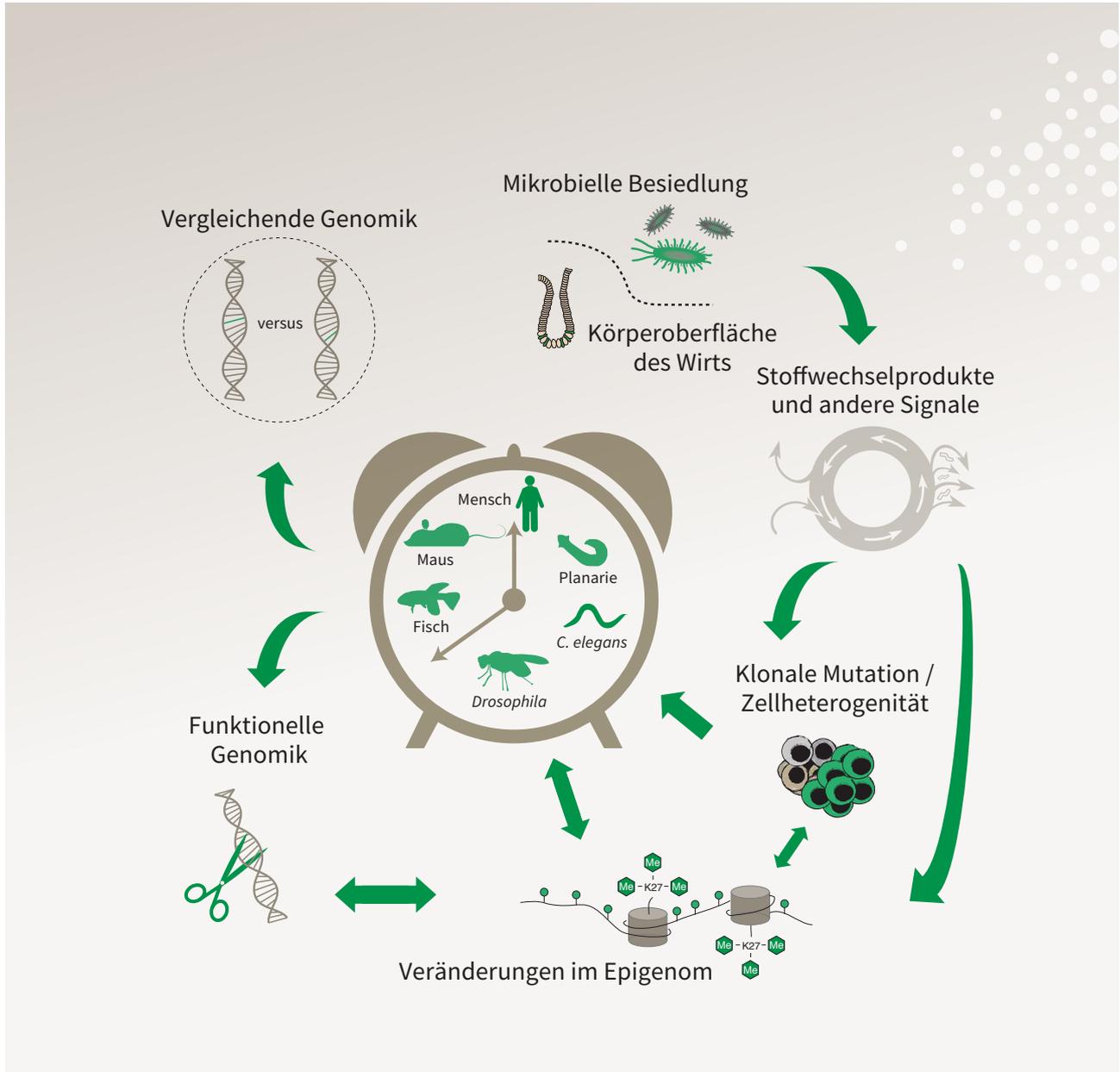
Zwillingsstudien lassen vermuten, dass 30% der individuellen Unterschiede beim menschlichen Altern auf genetische Faktoren zurückzuführen sind. Wenn es gelingt, die genetischen Faktoren zu identifizieren, die diese Unterschiede zwischen einzelnen Individuen oder zwischen unterschiedlichen Spezies ausmachen, 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 bereits 2004 einen Forschungsbereich „Genomik des Alterns“ aufgesetzt.

- Die Gruppe „Molekulare Genetik“ um Matthias Platzer hat zusammen mit der Gruppe „Molekulargenetik“ um Christoph Englert (Projektbereich 2) und der früheren Juniorgruppe um Alessandro Cellerino (Kooperationsgruppe mit der Universität Pisa, Italien) die genomische und funktionelle Analyse des kurzlebigen Fisches *N. furzeri* als neues Modell in der Alternsforschung maßgeblich vorangetrieben.
- Die funktionelle Genetik wird zusätzlich durch die Rekrutierung von Maria Ermolaeva 2015 gestärkt. Sie nutzt den Wurm *C. elegans*, um genetische Faktoren zu identifizieren, die Proteostase, Stressreaktionen und Organerhalt während des Alterns beeinflussen. Das Projekt verbindet die Projektbereiche 2 und 4.
- Neben genetischen Gründen für das Altern gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass ein wesentlicher Einfluss auch von epigenetischen Veränderungen wie bspw. einer nachlassenden DNA-Methylierung oder Veränderungen von Histonmodifikationen ausgeht.

- In Kooperationen mit Alessandro Cellerino (Universität Pisa) und Manja Marz (Friedrich-Schiller-Universität Jena) erforscht das FLI die Rolle langer, nicht codierender RNAs und Mikro-RNAs, die die Genregulation im Alter steuern.

Zusammengefasst, wendet der Projektbereich 4 vergleichende genomische und funktionell genetische Analysen an, um genetische und epigenetische Faktoren 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 den Projektbereichen 1 bis 3 verknüpft und profitiert stark von der Etablierung des neuen Projektbereichs „Systembiologie des Alterns“.



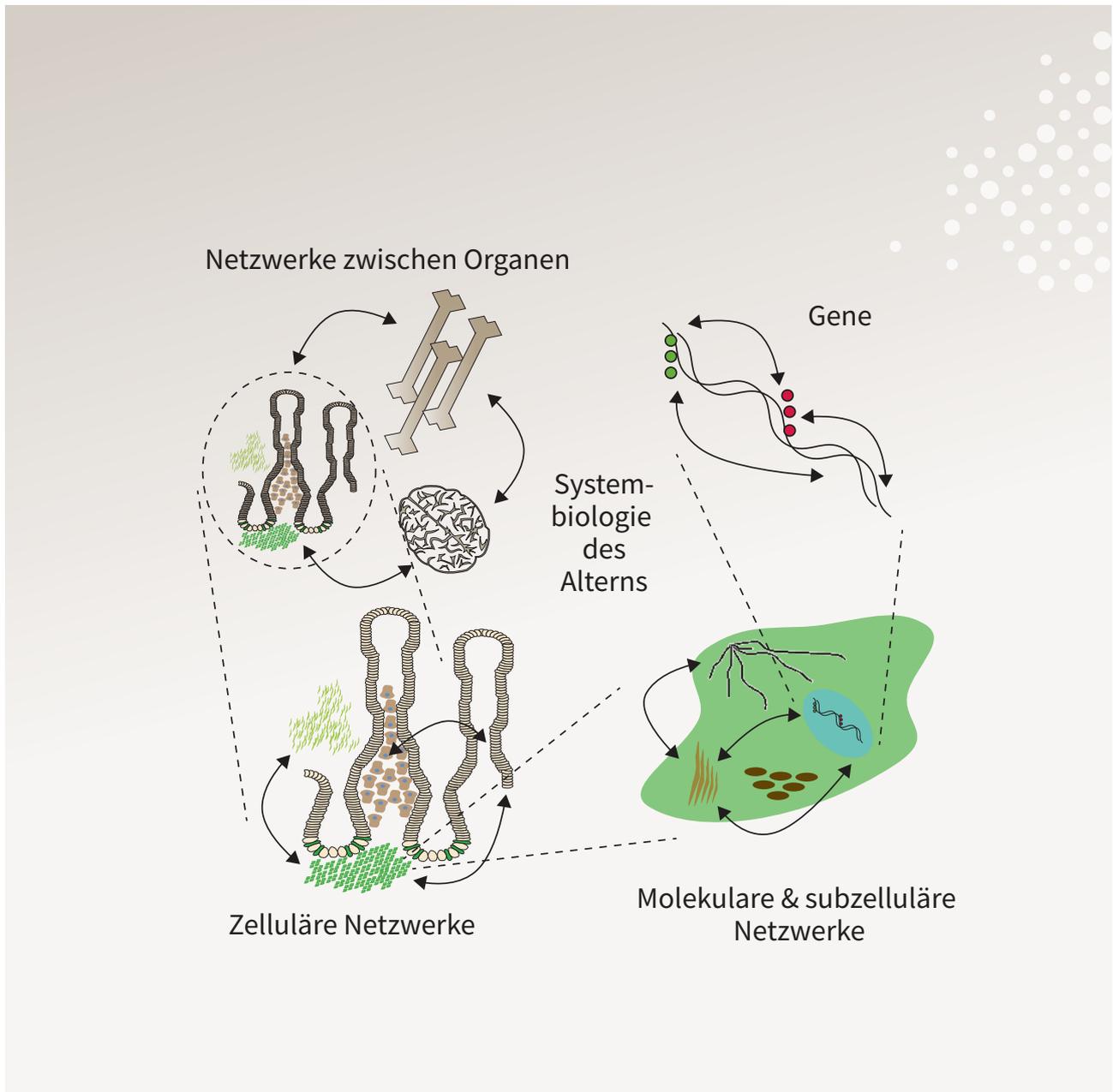
**Forschungsfokus von Projektbereich 4.** Um die Ursachen des Alterns erklären zu können, werden vergleichende Genomanalysen in kurz- und langlebigen Modellsystemen durchgeführt. Die funktionelle Genomik soll Ursachen und Mechanismen identifizieren, die am Altern von Lebewesen beteiligt sind. Außerdem werden genetische Risikofaktoren für die Entstehung altersbedingter Krankheiten identifiziert. Zukünftig soll der Projektbereich um Analysen der im Alter veränderten Beziehung zwischen Wirt und Mikrobiom ergänzt werden. Hier steht die Frage im Mittelpunkt, wie diese Veränderungen klonale Mutationen und epigenetische Veränderungen durch Stoffwechselprodukte und andere Signale beeinflussen. Die Kombination dieser Ansätze wird dabei helfen, die Folgen dieser Änderungen für die nachlassende Stammzellfunktionalität, den abnehmenden Organerhalt und die verstärkte Krankheitsentwicklung im Alter zu verstehen.

## Projektbereich 5: Systembiologie des Alterns

Mit dem Forschungsfokus auf die altersbedingte Verschlechterung von Stammzellfunktionen und des Organerhalts sowie den zugrundeliegenden molekularen und genetischen Ursachen 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 Projektbereich „Systembiologie des Alterns“ geschaffen. Dieser 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 Projektbereiches wurde durch das GerontoSys-Programm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert, das von 2009 bis 2014 in Jena ein Kooperationsprojekt zur bioinformatischen Analyse von Alternsprozessen (JenAge) gefördert hat. In diesem Projekt wurden in einem Multispeziesansatz erfolgreich Gene und Signalwege mittels funktionaler Genomanalyse verglichen, um genetische Faktoren und molekulare Mechanismen zu identifizieren, die zum Altern von Zellen und Organen beitragen.

Insgesamt ist die Etablierung des Projektbereichs 5 zur „Systembiologie des Alterns“ eine elementare Grundlage dafür, ein umfassendes Verständnis für die Komplexität des Alterns auf unterschiedlichen organismischen Ebenen zu entwickeln und die Forschungsansätze der Projektbereiche 1-4 am FLI zu verbinden und voranzubringen.

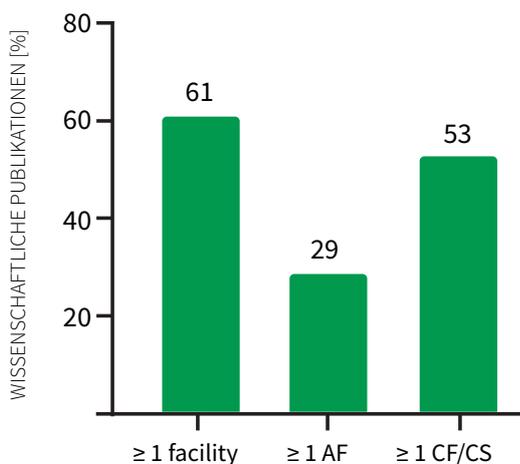


**Forschungsfokus von Projektbereich 5.** Die Biologie des Alterns ist ein vielschichtiges Zusammenspiel von Netzwerken auf organischer, zellulärer, molekularer und genetischer Ebene. Mit der Etablierung des Projektbereichs „Systembiologie des Alterns“ will das FLI der Komplexität dieses Zusammenspiels gerecht werden. Ziel ist es, die Forschung in den Bereichen 1 bis 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 Oktober 2014 wurde damit begonnen, die zentralen Technologie- und Serviceplattformen am FLI neu zu strukturieren. Dafür wurde eine „Core“-Struktur etabliert und Ende 2015 umgesetzt, die die Facility- und Serviceeinheiten von einzelnen Forschungsgruppen trennt. Einige Technologien (z. B. Sequenzierung, Massenspektrometrie) haben sich in den vergangenen Jahren von einer gruppeninternen Methodik zu halbautonomen Substrukturen entwickelt, die durch die vernetzte Forschungsstruktur am Institut und gruppenübergreifende Projekte mittlerweile mehreren Gruppen zur Verfügung stehen müssen. Um die Effizienz und Transparenz für alle Technologienutzer, das Facility-Personal und die notwendigen administrativen Prozesse am Institut zu erhöhen, wurden wissenschaftliche Technologie- und Serviceeinrichtungen, sogenannte „Core Facilities und Services“, als Einheiten separiert. Gleichzeitig wurden technologische Einrichtungen, die für die wissenschaftliche Ausrichtung des FLI geringe Relevanz haben (Röntgen-Kristallographie und NMR-Spektroskopie), geschlossen.

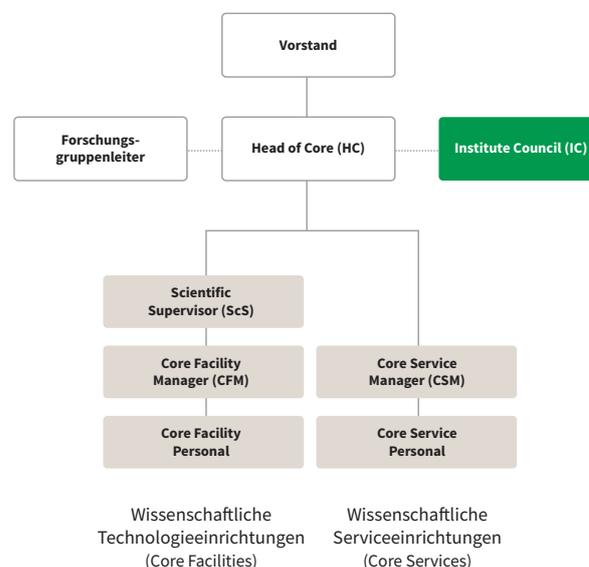
Die Core Facilities (CF) sind Technologieeinrichtungen und werden von je einem CF Manager betreut. Ihre Aktivitäten und Entwicklung überwacht ein Gruppenleiter, um technologische Bedarfe frühzeitig abschätzen und erkennen zu können. Darüber hinaus gibt es wissenschaftliche Serviceeinrichtungen (Core 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 Nutzungsanleitungen bzw. SOPs für die technologischen Einrichtungen erstellt. Er ist auch Ansprechpartner für Anfragen externer Nutzer. Die Technologie- und Serviceeinrichtungen leisten am FLI einen erheblichen Beitrag zu den wissenschaftlichen Publikationen, beispielweise im Zeitraum von 2013 bis 2015 zu 61% der 256 peer-reviewed Veröffentlichungen.



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



Dr. Matthias Görlach  
Head of Core



## Wissenschaftliche Technologieeinrichtungen (Core Facilities):



Bioinformatik



Durchfluss-Zytometrie



Funktionelle Genomik



DNA-Sequenzierung



Proteomik



Zelluläre Lichtmikroskopie



Technologietransfer (SPARK)

## Wissenschaftliche Serviceeinrichtungen:



Histologie, Pathologie & Elektronenmikroskopie



Proteinproduktion



Isotopenlabor



Gamma Bestrahlungsanlage



Kleintier-CT



Labor mit S2-Sicherheitsstufe



Medienküche



Fotolabor

## Tierhäuser:



Maushaltung

Fischhaltung  
(Zebrafisch/  
Prachtgrundkarpfing)





Laborarbeit am FLI

## Veränderungen auf Gruppenebene

Die wissenschaftliche Fokussierung am FLI geht mit einer erfolgreichen Umstrukturierung einher. Ende 2015 waren am FLI 7 Seniorgruppen und 5 Juniorgruppen beschäftigt. 2 weitere Gruppen werden aktuell rekrutiert. Von den insgesamt 14 Gruppen, die 2017 am Institut sein werden, sind 60% neue Gruppenleiter. Gleichzeitig sind 8 von 10 der früheren Juniorgruppenleiter vom FLI in leitende Positionen an anderen Institutionen berufen und in zwei Fällen als Seniorgruppenleiter am FLI gehalten worden.

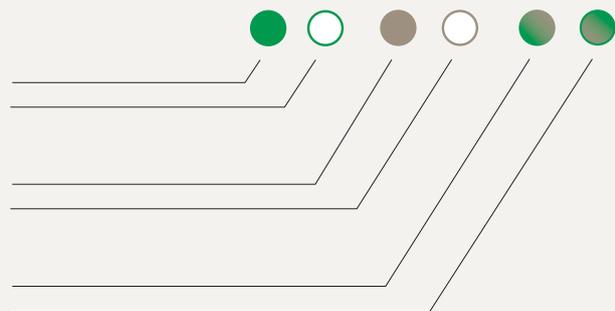
Die erfolgreiche Umstrukturierung am FLI hat ein Momentum an neuen wissenschaftlichen Kooperationen induziert, was über die Institutsgrenzen hinausgeht. So wurden die Kooperationen mit der Friedrich-Schiller-Universität, dem Universitätsklinikum Jena und den Nachbarinstituten am Beutenberg-Campus verstärkt und Drittmittel für die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus „Regeneratives Altern“ eingeworben.

### Legende Gruppenfluktuation

**Programmbereich I:**  
 Projektbereich 1+2 Junior/Senior  
 Projektbereich 1+2 assoziiert/Kooperation

**Programmbereich II:**  
 Projektbereich 3+4 Junior/Senior  
 Projektbereich 3+4 assoziiert/Kooperation

**Übergreifender Projektbereich 5 Junior/Senior**  
 Projektbereich 5 assoziiert/Kooperation



2014

2015



Entwicklung der Forschungsgruppen am FLI in den Jahren 2014 und 2015.

## Forschungskooperationen 2014–2015

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 deshalb den interdisziplinären Austausch innerhalb der Forschungsthemen der Alterns- und Krebsforschung. Neben der regionalen Vernetzung mit der Friedrich-Schiller-Universität und dem Universitätsklinikum Jena ist das FLI in über 250 nationale Forschungskooperationen und Verbünde integriert und pflegt einen systematischen Austausch mit Forschungseinrichtungen in 30 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 steigendem Alter nehmen Dysfunktionen und alters-assoziierte 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 deshalb der **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 Profilzentrum der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena in enger Kooperation mit dem FLI gegründet. Es ist Bestandteil der Profillinie „Life“ der FSU. Das ZAJ bündelt die Forschungsaktivitäten zur Alternsforschung am Standort Jena 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 Jena (FSU), dem Universitätsklinikum Jena (UKJ) sowie Carl Zeiss in Jena. Das Projekt wird im Rahmen der ProExzellenz-Initiative 2 des Landes Thüringen von 2015 bis 2019 mit 3,9 Millionen Euro gefördert. In interdisziplinären Projekten steht die funktionelle Analyse der altersabhängigen Veränderungen in den 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 nationale 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 „Regeneratives Altern“

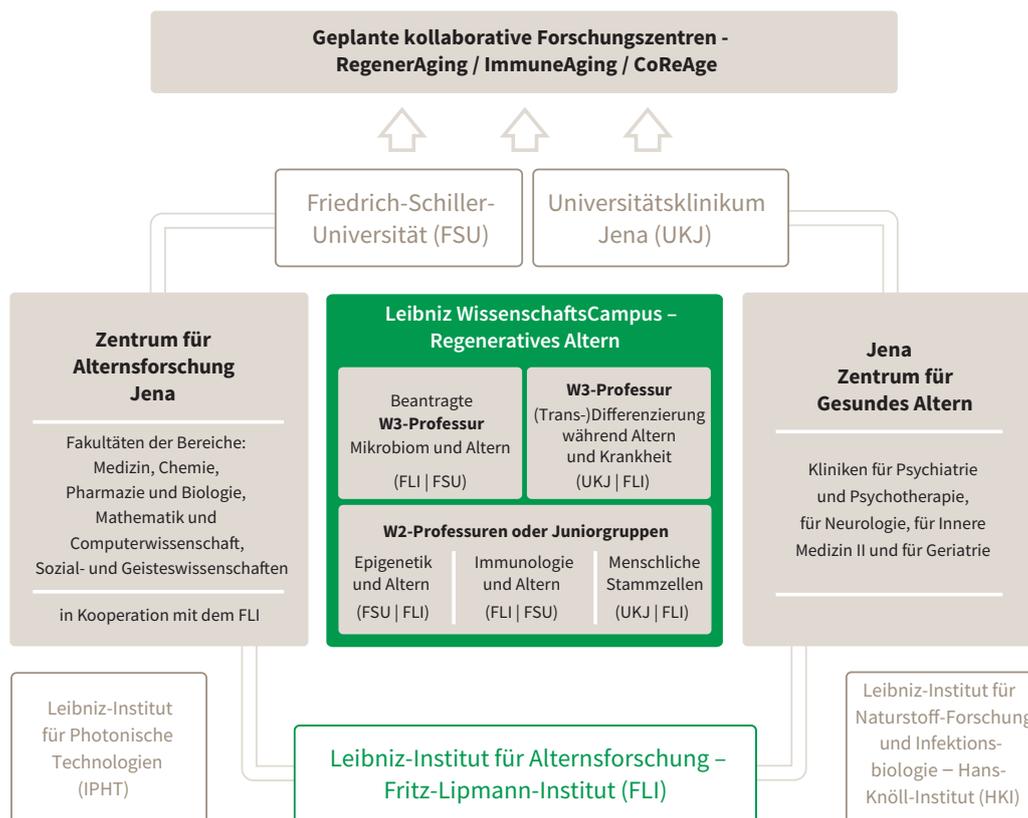
Um die Alternsforschung am Standort Jena zu stärken und weiter zu vernetzen, fördert die Leibniz-Gemeinschaft die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus „Regeneratives Altern“. Der WissenschaftsCampus wird zunächst für vier Jahre gefördert und über die ProExzellenz-Initiative des Landes Thüringen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

## Weitere neue Kooperationen

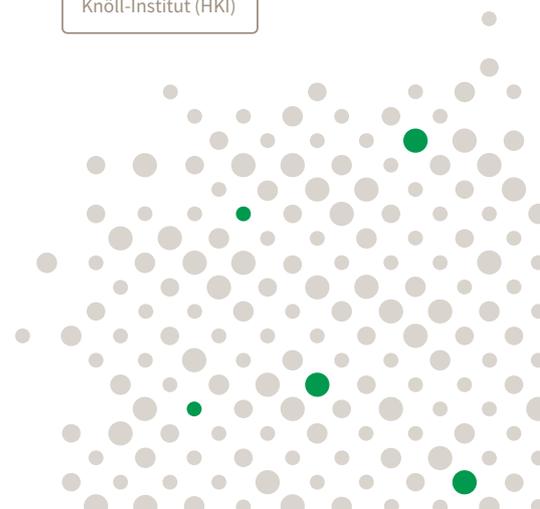
Seit 2015 ist das FLI Mitglied im DFG-geförderten Forschungsnetzwerk „**Häm und Häm-Abbauprodukte**“ (**hhdp**) sowie des BMBF-geförderten Projektes „**Modell-basierte Optimierung und Individualisierung von Behandlungsstrategien in der Hämatologie**“ (**HaematoOpt**). Außerdem wurden 2015 gemeinsam mit der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und der FSU Jena erfolgreich Drittmittel für die Research Training Group „**Protein Modification: A Key Mechanism for Aging – ProMoAge**“ (RTG 2155) eingeworben (zwei Projekte).

## 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. Zwischen 2013 und 2015 wurden 208 Vorträge auf wissenschaftlichen Konferenzen gehalten.



Wissenschaftliche Vernetzung des FLI in der Region Jena.



# Zahlen & Fakten

## 2014 – 2015 im Überblick

Anzahl der  
Mitarbeiter\*:

<b>292</b>	<b>312</b>
------------	------------

2014	2015
------	------

Kumulativer Impact-Faktor  
der FLI-Publikationen:

<b>755</b>	<b>801</b>
------------	------------

2014	2015
------	------

Anzahl assoziierter  
Forschungsgruppen:

<b>6</b>	<b>5</b>
----------	----------

2014	2015
------	------

Auszeichnungen für  
FLI-Wissenschaftler:

<b>7</b>	<b>6</b>
----------	----------

2014	2015
------	------

Anzahl kooperierender  
Institutionen:

<b>372</b>	<b>353</b>
------------	------------

2014	2015
------	------

Publikationen in peer-  
reviewed Journals:

<b>112</b>	<b>100</b>
------------	------------

2014	2015
------	------

Eingeworbene  
Drittmittel  
(absolut in k€):

<b>3,868</b>	<b>4,149</b>
--------------	--------------

2014	2015
------	------

Anzahl der Junior-/  
Seniorgruppen:

<b>12</b>	<b>13</b>
-----------	-----------

2014	2015
------	------

Wissenschaftliche  
Vorträge:

<b>91</b>	<b>94</b>
-----------	-----------

2014	2015
------	------

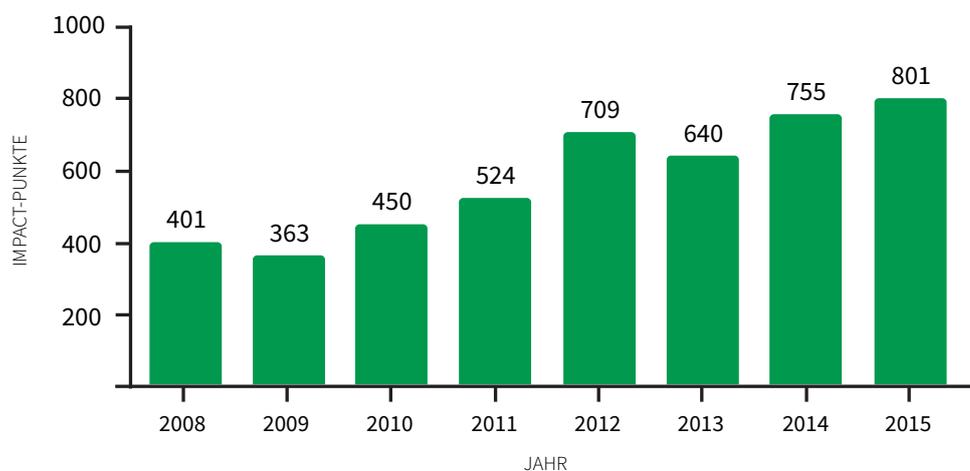
Anzahl Vorlesungen/  
Seminare von FLI-Wissenschaft-  
lern an örtlichen Hochschulen:

<b>71</b>	<b>47</b>
-----------	-----------

2014	2015
------	------

## Entwicklung der Publikationen

Bei gleichbleibender Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen hat sich in den vergangenen Jahren die Qualität der Veröffentlichungen weiter deutlich 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 2008 verdoppelt und ist auch in den letzten Jahren weiter angestiegen. Im gleichen Zeitraum ist auch die Qualität der Veröffentlichungen gestiegen. Der Prozentsatz der FLI-Veröffentlichungen mit hohem Impact-Faktor (>7) ist von 15% im Jahr 2008 auf 34% im Jahr 2015 gewachsen. Damit wird deutlich, dass es dem FLI gelungen ist, sich eine hervorragende wissenschaftliche Exzellenz und Reputation im nationalen und internationalen Umfeld zu erarbeiten.



### Zunehmende Publikationsaktivität.

Gemessen am jährlichen kumulativen Impact-Faktor der Publikationen mit FLI-Beteiligung.

## Ausgewählte Publikationen 2014-2015

### 2015

Reichwald K, Petzold A, Koch P, Downie BR, Hartmann N, Pietsch S, Baumgart M, Chalopin D, Felder M, Bens M, Sahn A, Szafranski K, Taudien S, Groth M, Arisi I, Weise A, Bhatt SS, Sharma V, Kraus JM, Schmid F, Priebe S, Liehr T, Görlach M, Than ME, Hiller M, Kestler HA, Volf JN, Scharlt M, Cellerino A, Englert C, Platzer M.  
Insights into sex chromosome evolution and aging from the genome of a short-lived fish.  
*Cell* 2015, 163, 1527-38.

Mansfeld J, Urban N, Priebe S, Groth M, Frahm C, Hartmann N, Gebauer J, Ravichandran M, Dommaschk A, Schmeisser S, Kuhl D, Monajembashi S, Bremer-Streck S, Hemmerich P, Kiehnopf M, Zamboni N, Englert C, Guthke R, Kaleta C, Platzer M, Sühnel J, Witte OW, Zarse K, Ristow M.  
Branched-chain amino acid catabolism is a conserved regulator of physiological ageing.  
*Nat Commun* 2015, 6, 10043.

Hu\* D, Mohanta\* SK, Yin C, Peng L, Ma Z, Srikakulapu P, Grassia G, MacRitchie N, Dever G, Gordon P, Burton FL, Ialenti A, Sabir SR, McInnes IB, Brewer JM, Garside P, Weber C, Lehmann T, Teupser D, Habenicht L, Beer M, Grabner R, Maffia P, Weih\* F, Habenicht\* AJR.  
Artery tertiary lymphoid organs control aorta immunity and protect against atherosclerosis via vascular smooth muscle cell lymphotoxin  $\beta$  receptors.  
*Immunity* 2015, 42(6), 1100-15 (\* equal contribution).

Hartmann K, Illing A, Leithäuser F, Baisanry A, Quintanilla-Martinez L, Rudolph KL.  
Gene dosage reductions of Trf1 and/or Tin2 induce telomere DNA damage and lymphoma formation in aging mice.  
*Leukemia* 2015, doi: 10.1038/leu.2015.173.

Li T, Shi Y, Wang P, Guachalla LM, Sun B, Joeris T, Chen YS, Groth M, Krueger A, Platzer M, Yang YG, Rudolph KL, Wang ZQ.  
Smg6/Est1 licenses embryonic stem cell differentiation via nonsense-mediated mRNA decay.  
*EMBO J* 2015, 34(12), 1630-47.

Meena JK, Cerutti A, Beichler C, Morita Y, Bruhn C, Kumar M, Kraus JM, Speicher MR, Wang ZQ, Kestler HA, d'Adda di Fagagna F, Günes\* C, Rudolph\* KL.  
Telomerase abrogates aneuploidy-induced telomere replication stress, senescence and cell depletion.  
*EMBO J* 2015, 34(10), 1371-84 (\* co-corresponding author).

Dong L, Pietsch S, Tan Z, Perner B, Sierig R, Kruspe D, Groth M, Witzgall R, Gröne HJ, Platzer M, Englert C.  
Integration of cistromic and transcriptomic analyses identifies Nphs2, Mafk, and Magi2 as Wilms' Tumor 1 target genes in podocyte differentiation and maintenance.  
*J Am Soc Nephrol* 2015, 26(9), 2118-28.

Tao S, Tang D, Morita Y, Sperka T, Omrani O, Lechel A, Sakk V, Kraus J, Kestler HA, Kühl\* M, Rudolph\* KL.  
Wnt activity and basal niche position sensitize intestinal stem and progenitor cells to DNA damage.  
*EMBO J* 2015, 34(5), 624-40 (\* co-corresponding author).

Vettorazzi S, Bode C, Dejager L, Frappart L, Shelest E, Kläßen C, Tasdogan A, Reichardt HM, Libert C, Schneider M, Weih F, Henriette Uhlenhaut N, David JP, Gräler M, Kleiman\* A, Tuckermann\* JP.  
Glucocorticoids limit acute lung inflammation in concert with inflammatory stimuli by induction of SphK1.  
*Nat Commun* 2015, 6, 7796 (\* equal contribution).

Zidek LM, Ackermann T, Hartleben G, Eichwald S, Kortman G, Kiehn-topf M, Leutz A, Sonenberg N, Wang ZQ, von Maltzahn J, Müller C, Calkhoven CF.  
Deficiency in mTORC1-controlled C/EBP $\beta$ -mRNA translation improves metabolic health in mice.  
*EMBO Rep* 2015, 16(8), 1022-36.

---

## 2014

Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, Dumont NA, Yin H, Chang NC, Wilson DH, Frenette J, Rudnicki MA.  
Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function.  
*Nat Med* 2014, 20(10), 1174-81.

Gonzalez OG, Assfalg R, Koch S, Schelling A, Meena JK, Kraus J, Lechel A, Katz SF, Benes V, Scharffetter-Kochanek K, Kestler HA, Günes\* C, Iben\* S.  
Telomerase stimulates ribosomal DNA transcription under hyperproliferative conditions.  
*Nat Commun* 2014, 5, 4599 (\* equal contribution).

Kumar\* ST, Meinhardt\* J, Fuchs AK, Aumüller T, Leppert J, Büchele B, Knüpfner U, Ramachandran R, Yadav JK, Prell E, Morgado I, Ohlenschläger O, Horn U, Simmet T, Görlach\*\* M, Fändrich\*\* M.  
Structure and biomedical applications of amyloid oligomer nanoparticles.  
*ACS NANO* 2014, 8(11), 11042-52 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

Keller H, Kiosze K, Sachsenweger J, Haumann S, Ohlenschläger O, Nuutinen T, Syväoja JE, Görlach M, Grosse F, Pospiech H.  
The intrinsically disordered amino-terminal region of human RecQL4: multiple DNA-binding domains confer annealing, strand exchange and G4 DNA binding.  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(20), 12614-27.

Mayerl S, Müller J, Bauer R, Richert S, Kassmann CM, Darras VM, Buder K, Boelen A, Visser TJ, Heuer H.  
Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis.  
*J Clin Invest* 2014, 124(5), 1987-99.

Behrens A, van Deursen JM, Rudolph\* KL, Schumacher B.  
Impact of genomic damage and ageing on stem cell function.  
*Nat Cell Biol* 2014, 16(3), 201-7 (\* corresponding author, based on the Else Kröner-Fresenius-Symposium in Molecular Medicine). (Review)

Schulz\* A, Kyselyova\* A, Baader SL, Jung MJ, Zoch A, Mautner VF, Hagel\* C, Morrison\* H.  
Neuronal merlin influences ERBB2 receptor expression on Schwann cells through neuregulin 1 type III signalling.  
*Brain* 2014, 137(2), 420-32 (\* equal contribution).

Tapias A, Zhou ZW, Shi Y, Chong Z, Wang P, Groth M, Platzer M, Huttner W, Herceg Z, Yang YG, Wang ZQ.  
Trrap-dependent histone acetylation specifically regulates cell-cycle gene transcription to control neural progenitor fate decisions.  
*Cell Stem Cell* 2014, 14(5), 632-43.

Bruhn C, Zhou ZW, Ai H, Wang ZQ.  
The essential function of the MRN complex in the resolution of endogenous replication intermediates.  
*Cell Rep* 2014, 6(1), 182-95.



## Auszeichnungen 2014–2015

2015

Der Industrieclub Düsseldorf verlieh die SENECA-Medaille für international herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Altersforschung an Prof. K. Lenhard Rudolph.



In Anerkennung seines Engagements für ein familienfreundliches Arbeitsumfeld erhielt das FLI das „Jenaer Familiensiegel“.



Der Laborneubau des FLI wurde vom Bund Deutscher Architekten mit dem BDA-Architekturpreis „eins:eins“ ausgezeichnet.



Dr. Dr. Alexander Schulz wurde mit dem Campus-Preis des Beutenberg-Campus Jena für die beste Doktorarbeit sowie mit dem Promotionspreis der Friedrich-Schiller-Universität für die beste Promotion an der medizinischen Fakultät ausgezeichnet.



Prof. K. Lenhard Rudolph erhielt den Krebspreis 2015 der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebsstiftung in der Kategorie „Experimentelle Forschung“.





## Eingeladene Vorträge und Reden 2014–2015

Vorträge eingeladener internationaler Gastredner am FLI

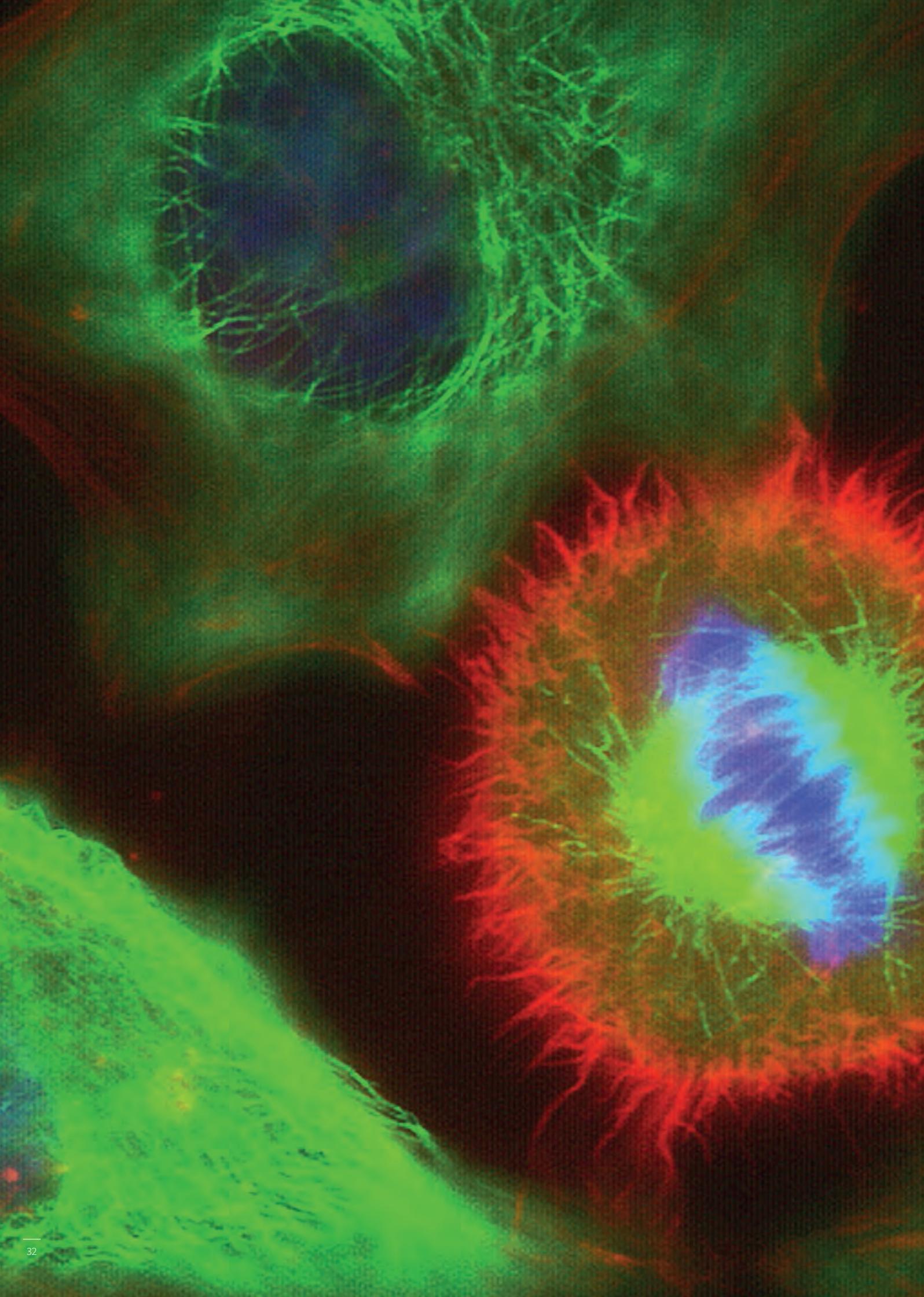
2014 (gesamt: 50)			
Deutschland	Europa	Asien	Amerika
30	10	2	8
2015 (gesamt: 49)			
Deutschland	Europa	Asien	Amerika
24	14	2	9

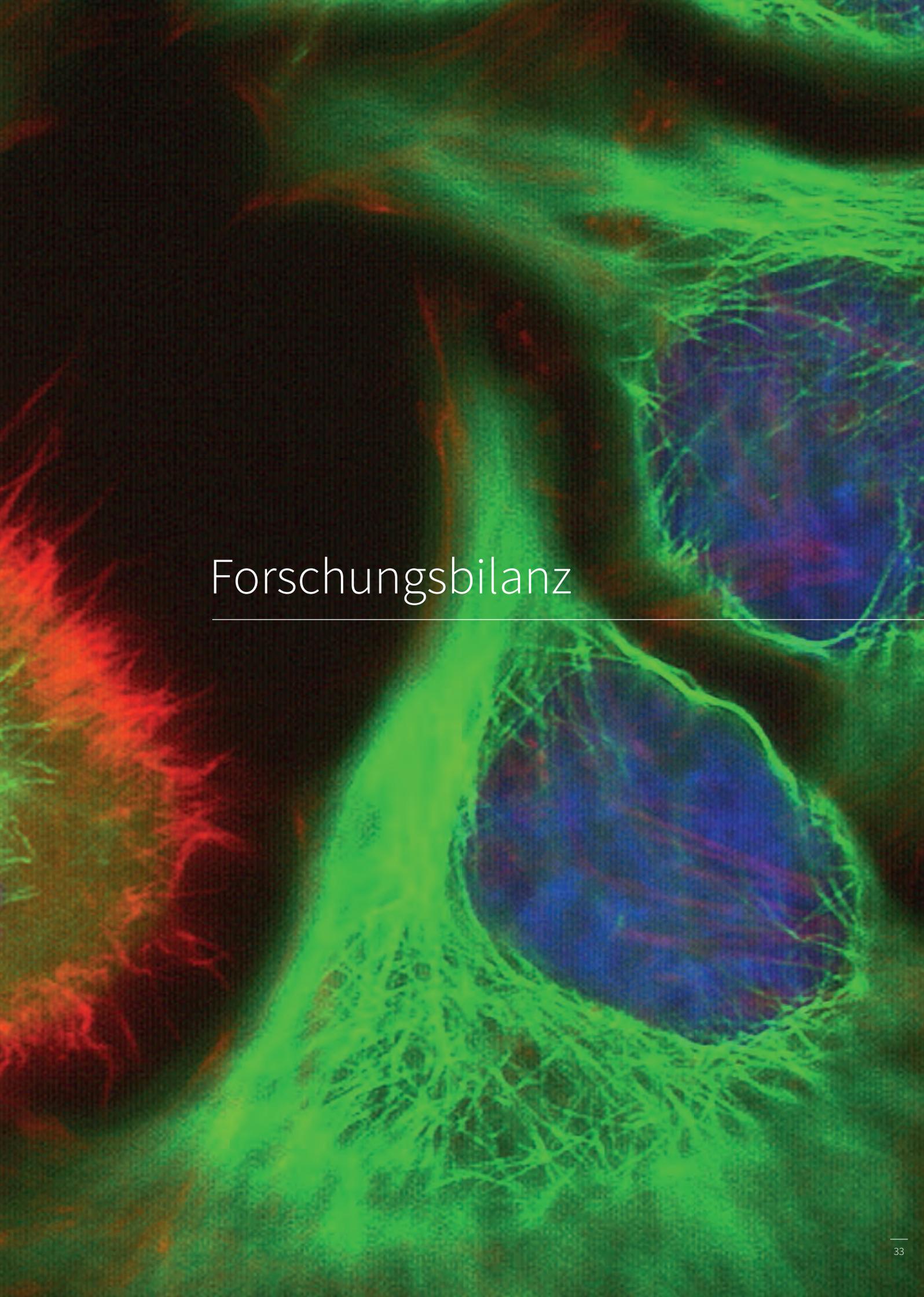
Eingeladene wissenschaftliche Vorträge von FLI-Wissenschaftlern

2014 (gesamt: 53)		
Vorträge auf Tagungen	Gastvorträge in wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in nichtwissenschaftlichen Einrichtungen
33	17	3
2015 (gesamt: 52)		
Vorträge auf Tagungen	Gastvorträge in wissenschaftlichen Einrichtungen	Vorträge in nichtwissenschaftlichen Einrichtungen
31	20	1

## Wissenschaftliche Events 2014–2015

- 
- 08.09.2014 – Workshop - Systems Biology of Ageing, Jena, organisiert von: Jürgen Sühnel (FLI) und JenAge  
09.09.2014
- 
- 14.09.2014 – Sino-German Summer School – Cellular Stress Responses, Peking (China), organisiert von: Zhao-Qi  
23.09.2014 Wang (FLI) und Quan Chen (China)
- 
- 05.12.2014 – Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Alternsforschung (DGfA) 2014, Köln, organisiert von:  
06.12.2014 Karl Lenhard Rudolph (FLI) und Björn Schumacher (CECAD, Köln)
- 
- 16.01.2015 Symposium on Molecular Signaling in Health and Disease in Gedenken an Falk Weih, Jena, organisiert  
von: Ronny Hänold (FLI) und Debra Weih, Christoph Englert, Marc Riemann (FLI)
- 
- 15.02.2015 – Gordon Research Conference – Stem Cells & Cancer, Ventura (United States of America) organisiert von:  
20.02.2015 Karl Lenhard Rudolph (FLI) und Leonard I Zon (HHMI/Boston Children's Hospital, Boston, USA)
- 
- 25.02.2015 – Interdisziplinäres Symposium LFV Healthy Ageing – Better understanding healthy ageing: A trans- and  
26.02.2015 interdisciplinary research approach, Mannheim, organisiert von: Astrid van der Wall (FLI)
- 
- 31.05.2015 – VII. Else Kröner-Fresenius Symposium on Adult Stem Cells in Aging, Diseases and Cancer, Erice/Sicily  
03.06.2015 (Italien), organisiert von: Karl Lenhard Rudolph (FLI)
- 
- 19.07.2015 – Statistical Computing 2015 – 47th Meeting of the Working Groups “Statistical Computing” (GMDS/  
22.07.2015 IBS-DR) and “Biostatistics” (GfKI), Günzburg, organisiert von: Hans Kestler (FLI) sowie Axel Fürstberger  
und Johann Kraus (Universität Ulm)
- 
- 10.09.2015 – Sino-German Symposium: Development and Maintenance of Brain Function: from Basic Mechanisms  
15.09.2015 to Disease, Peking (China), organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI) und Zhiheng Xu (Chinese Academy of  
Sciences, Institute of Genetics and Developmental Biology, Peking, China)
- 
- 19.09.2015 – 4th International Meeting Jena-Beijing (RTG 1715) – Molecular Signatures of Adaptive Stress Responses,  
23.09.2015 Jena und Dresden, organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI)
- 
- 11.10.2015 – 16th Ataxia-Telangiectasia Workshop (ATW), Peking (China), organisiert von: Zhao-Qi Wang (FLI) und  
14.10.2015 Xingzhi Xu (Beijing Key Laboratory of DNA Damage Response, CNU, Peking, China)
- 
- 04.12.2015 – DGfA meeting 2015, Jena, organisiert von: Karl Lenhard Rudolph (FLI) und Björn Schumacher (CECAD  
05.12.2015 Research Center, Universität Köln)
-



A fluorescence microscopy image showing a complex biological structure. The image is composed of three color channels: green, red, and blue. The green channel highlights a dense network of fibers or structures, possibly representing the cytoskeleton or a specific protein expression. The red channel shows a more diffuse, fibrous network, likely representing another component of the cell or tissue. The blue channel highlights specific regions, possibly nuclei or other organelles. The overall appearance is that of a highly organized, interconnected network of biological components.

# 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:

Programmbereich I.  
Altern von Stammzellen und  
Organerhalt

### Altern von Stammzellen und Organerhalt

Im Alter nimmt der Erhalt der Körpergewebe ab. Dadurch verschlechtern sich Organfunktionen, und das Risiko für die Entstehung von altersassoziierten Krankheiten nimmt zu. 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. Zu Programmbereich I zählen die Projektbereiche 1 und 2.

Programmbereich II.  
Akkumulation molekularer Schäden und  
(Epi)Genetik des Alterns

### Akkumulation molekularer Schäden und (Epi)Genetik 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 (DNA). Es gibt zunehmend Hinweise, dass die Schädigung von Proteinen und DNA zur Fehlfunktion von Stammzellen und zur Störung des Gewbeerhalts beiträgt. Die Ursachen für die altersabhängige Anhäufung von DNA- und Proteinschäden 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. Die Projektbereiche 3 und 4 sind diesem Programmbereich zugewiesen.

Übergreifender Projektbereich  
Systembiologie und Bioinformatik

### Systembiologie

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 Projektbereich 5.

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



### I. Altern von Stammzellen und Organerhalt

1

#### I. Altern von Stammzellen

**Aktiv:** Karl Lenhard Rudolph (Leiter)  
Julia von Maltzahn  
**Fellow:** Cristina González-Estévez  
**Assoziiert:** Peter Herrlich  
Aspasia Ploubidou  
**Kooperation:** Heinrich Jasper (seit 12/2015)

2

#### Altern und Organerhalt

**Aktiv:** Christoph Englert  
Helen Morrison (Leiter)  
**Assoziiert:** Heike Heuer (bis 12/2014)  
Falk Weih/Ronny Hänold

### II. Akkumulation molekularer Schäden und (Epi)Genetik des Alterns

3

#### II. Altern und molekulare Schäden

**Aktiv:** Stephan Diekmann (bis 09/2014)  
Matthias Görlach (bis 12/2015)  
Frank Große  
Christoph Kaether  
Manuel Than (bis 12/2015)  
Zhao-Qi Wang (Leiter)

4

#### (Epi)Genetik des Alterns und Alternsmodelle

**Aktiv:** Matthias Platzer (Leiter)  
Maria Ermolaeva (seit 04/2015)  
**Fellow:** Ion Cirstea (bis 12/2015)  
**Kooperation:** Alessandro Cellerino  
Manja Marz (seit 02/2015)

### Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

5

#### Systembiologie des Alterns

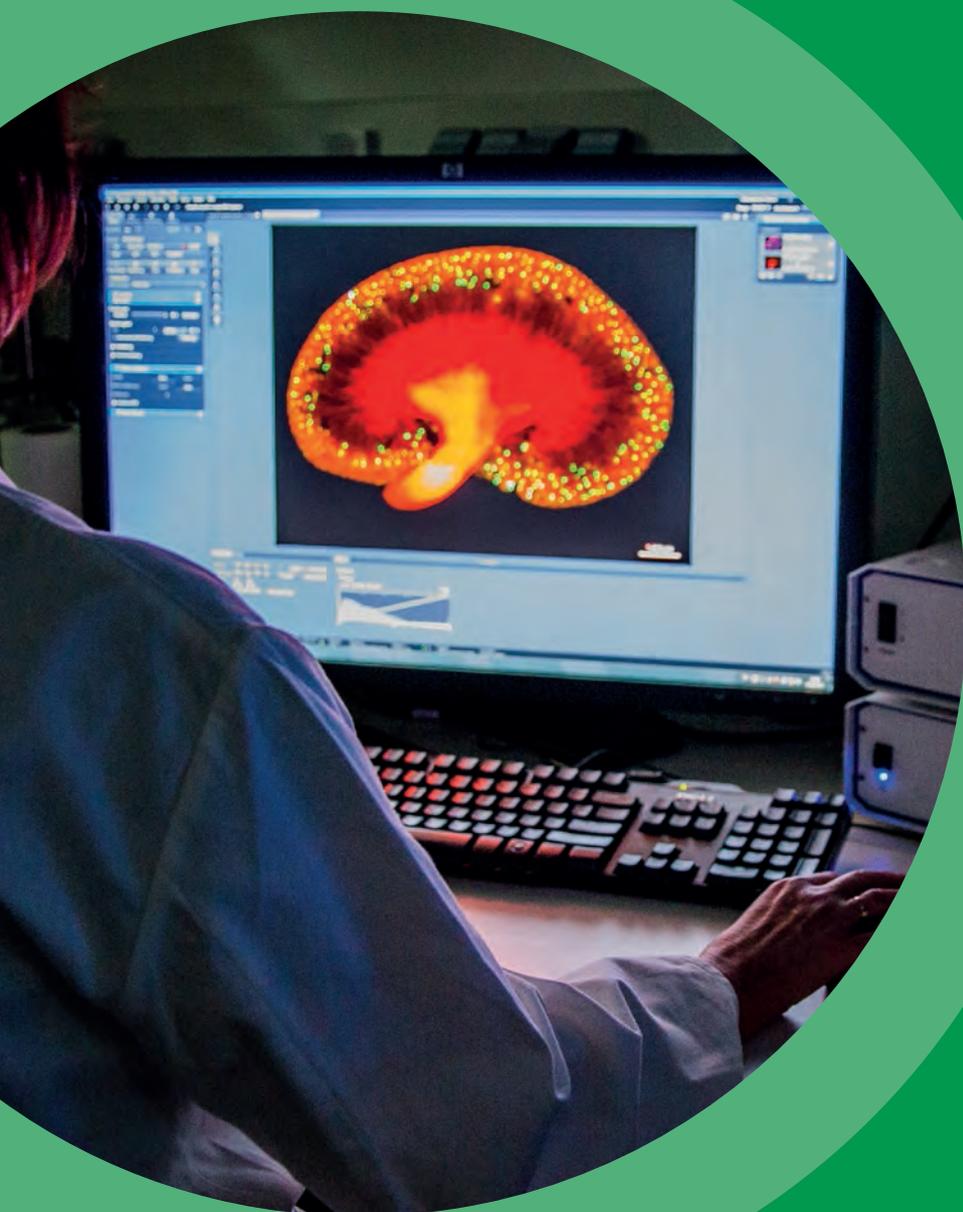
**Aktiv:** Hans A. Kestler (bis 12/2015)  
Alessandro Ori (seit 10/2015)  
**Assoziiert:** Jürgen Sühnel (bis 12/2014)

**Forschungsgruppen am FLI.** Alle Forschungsgruppen, die 2014 und 2015 am Institut geforscht haben.

Programmbereich I

---

*Altern von Stammzellen und Organerhalt*



---

# Altern von Stammzellen und Organerhalt

---

	<b>Projektbereich 1: Altern von Stammzellen .....</b>	<b>1</b>
38	<i>Forschungsgruppe Rudolph</i>	
40	<i>Forschungsgruppe von Maltzahn</i>	
42	<i>Fellow-Gruppe González-Estévez</i>	
43	<i>Assoziierte Gruppe Herrlich</i>	
44	<i>Assoziierte Gruppe Ploubidou</i>	
45	<i>Kooperationsgruppe Jasper</i>	
	<b>Projektbereich 2: Altern und Organerhalt .....</b>	<b>2</b>
46	<i>Forschungsgruppe Englert</i>	
48	<i>Forschungsgruppe Morrison</i>	
50	<i>Assoziierte Gruppe Heuer</i>	
51	<i>Assoziierte Gruppe Weih/Hänold</i>	



Prof. Dr. K. Lenhard Rudolph  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Rudolph: Stammzellalterung

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Warum lässt die Funktionalität von Stammzellen im Alter nach?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe um K. Lenhard Rudolph, Wissenschaftlicher Direktor des FLI, beschäftigt sich mit den Ursachen, Prozessen und Folgen der Stammzellalterung. Stammzellen sind für den lebenslangen Erhalt und die Regeneration der Gewebe und Organe des Körpers unerlässlich. Experimentelle und klinische Daten deuten darauf hin, dass die funktionelle Reserve adulter Stammzellen und damit ihre Regenerationskraft während des Alterns abnimmt. Die molekularen Mechanismen, die dem Funktionsverlust der Stammzellen zugrunde liegen, sind derzeit noch weitgehend unbekannt.

Mithilfe genetischer Analysen werden immer mehr Gene und genetische Loci identifiziert, die die Lebensdauer sowie die Geschwindigkeit des Alterns verschiedener Organismen bis hin zum Menschen beeinflussen. Die exakte Funktion, die diese Gene beim Altern von Säugetieren haben, und die mit ihnen verbundenen molekularen Mechanismen sind jedoch bislang ebenfalls nicht ausreichend verstanden. Immer mehr experimentelle Daten lassen vermuten, dass zumindest einige der mit Altern verbundenen Gene auch die funktionelle Reserve adulter Stammzellen beeinflussen.

### Aktuelle Projekte

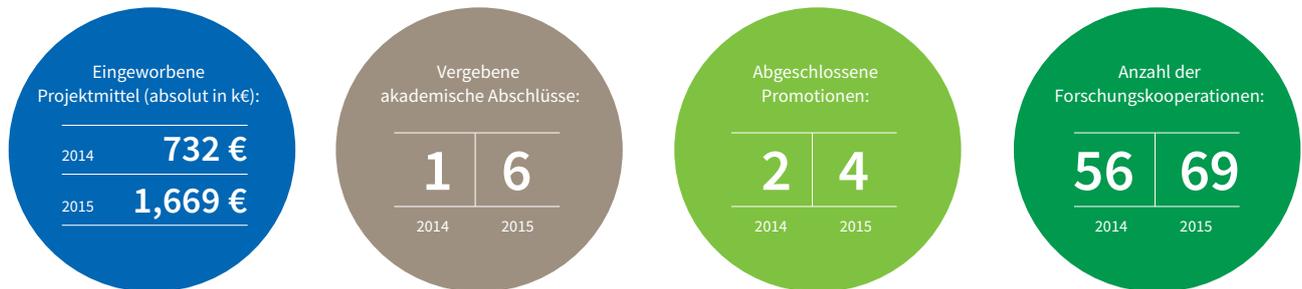
**Gene beim Altern adulter Stammzellen** | Im Forschungsprojekt „Longevity and Aging-Associated Genes in Adult Stem Cell Aging“ (ERC Advanced Grant) wird durch reversible genetische Screenings der Einfluss von Genen, die mit Lebensspanne und Altern verbunden werden, auf die Alterung

von Stammzellen bestimmt. Zielsetzung ist es, neuartige Mechanismen der Stammzellalterung und ihren Einfluss auf Organerhalt und -regeneration im Alter aufzuzeigen.

**Fehlfunktionen der Telomere** | Ein zweiter Arbeitsschwerpunkt gilt den Kontrollpunkten und dem Funktionsverlust von Stammzellen als Antwort auf Telomer-Dysfunktion und DNA-Schädigung – ein Projekt des EU-geförderten Marie Curie Initial Training Network „Chronic DNA damage in Ageing“ (CodeAge). Hier steht die Frage im Vordergrund, inwieweit Stammzellen von altersabhängigen Fehlfunktionen der Telomere, den „Schutzkappen“ der Chromosomen, beeinträchtigt werden und welche molekularen Mechanismen dem zugrunde liegen. Die identifizierten Target-Moleküle sollen durch Substanztestungen Grundlage für die Entwicklung neuer Wirkstoffe in der regenerativen Medizin sein.

**Das alternde Immunsystem** | Im Alter kommt es zu einem Funktionsverlust der blutbildenden (hämatopoetischen) Stammzellen; vor allem ihre Fähigkeit, Immunzellen zu bilden, ist dann eingeschränkt. Dies kann die Abwehr von Infektionen erschweren. Gleichzeitig kann ein Nachlassen des Immunsystems selbst den Alternsprozess beschleunigen, da geschädigte Körperzellen von den Akteuren des Immunsystems nicht mehr zuverlässig erkannt und eliminiert werden. Sie können die Funktion von Geweben und Organen stören und zu der erhöhten Krebsrate im Alter beitragen.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

## 2015

Adams\* PD, Jasper\* H, Rudolph\* KL.  
Aging-Induced Stem Cell Mutations as Drivers for Disease and Cancer.  
*Cell Stem Cell* 2015, 16(6), 601-12 (\*co-corresponding authors). (Review)

Meena JK, Cerutti A, Beichler C, Morita Y, Bruhn C, Kumar M, Kraus JM, Speicher MR, Wang ZQ, Kestler HA, d'Adda di Fagagna F, Günes\* C, Rudolph\* KL.  
Telomerase abrogates aneuploidy-induced telomere replication stress, senescence and cell depletion.  
*EMBO J* 2015, 34(10), 1371-84 (\*co-corresponding authors).

Tao S, Tang D, Morita Y, Sperka T, Omrani O, Lechel A, Sakk V, Kraus J, Kestler HA, Kühl\* M, Rudolph\* KL.  
Wnt activity and basal niche position sensitize intestinal stem and progenitor cells to DNA damage.  
*EMBO J* 2015, 34(5), 624-40 (\*co-corresponding authors).

## 2014

Behrens A, van Deursen JM, Rudolph\* KL, Schumacher B.  
Impact of genomic damage and ageing on stem cell function.  
*Nat Cell Biol* 2014, 16(3), 201-7 (\* corresponding author, based on the Else Kröner-Fresenius-Symposium in Molecular Medicine). (Review)

Wang J, Lu X, Sakk V, Klein CA, Rudolph KL.  
Senescence and apoptosis block hematopoietic activation of quiescent hematopoietic stem cells with short telomeres.  
*Blood* 2014, 124(22), 3237-40.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Wiss. Mitarbeiter:	Catagay Günes
Postdocs:	Daniel Andre Felix, Yohei Morita, Sonja Schätzlein, Tobias Sperka, Duo Zhuang Tang, Stefan Tümpel, Mei-Fang Wu, Jianwei Wang, Vasily Romanov (extern)
Doktoranden:	Alush Irene Avila, Ali Hyder Baig, Seerat Bajwa, Phillip Gerald Calmes, Yulin Chen, Zhiyang Chen, Sarmistha Deb, George Garside, Bing Han, Ilwook Kim, Sospeter Ngoci Njeru, Omid Omrani, Simon Schwörer, Miaomiao Suo, Jiangnan Yang
Forschungsingenieur:	Melanie Kettering
Technische Assistenten:	Sebastian Benkhoff, Sabrina Eichwald, Antje Vester
Masterstudenten:	Elias Amro, Amama Kanwal, Ute Köber, Sachin Sridharan, Christy Susan Varghese, Sarah von Löhneysen
Bachelorstudent:	Daniel Whisenant

## Drittmittel





Dr. Julia von Maltzahn  
Gruppenleiterin

## Forschungsgruppe von Maltzahn: Stammzellen und die Regeneration des Skelettmuskels

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Warum lässt die Funktion der  
Muskelstammzellen im Alter nach?**

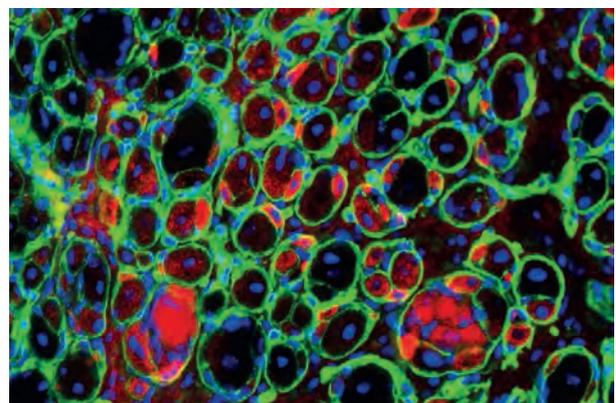
### Forschungsschwerpunkt

Der Skelettmuskel erfüllt im Organismus eine Vielzahl an Aufgaben und weist eine erstaunliche Fähigkeit zur Adaption auf, unter anderem Wachstum und Regeneration. An diesen Prozessen sind die Muskelstammzellen 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 ein verändertes Zellumfeld, zum anderen durch Veränderungen in den Stammzellen selbst verursacht wird. Unser Labor beschäftigt sich mit den intrinsischen Unterschieden zwischen alten und jungen Muskelstammzellen und Veränderungen in der Stammzellnische. Wir untersuchen Signalwege, die in alten Muskelstammzellen verändert sind, und versuchen durch Eingriff in diese Signalwege, den alten Muskel wieder zu „verjüngen“.

### Methodik

Um die Funktion der Muskelstammzellen besser zu verstehen, analysieren wir sie in geschädigten Skelettmuskeln adulter und alter Mäuse. Insbesondere interessiert uns der Regenerationsprozess zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Verletzung. So konnten wir bereits zeigen, dass der JAK/STAT-Signalweg in alten Muskelstammzellen stärker

exprimiert wird als in Muskelstammzellen adulter Mäuse, wodurch sich die Regenerationsfähigkeit deutlich verschlechtert. Das finale Ziel der Behandlung der Sarkopenie – des altersbedingten Verlusts 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. Daher werden wir einen Screen auf Faktoren durchführen, die diese Homöostase wiederherstellen.



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

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

### 2015

Dumont NA, Wang YX, von Maltzahn J, Pasut A, Bentzinger CF, Brun CE, Rudnicki MA.  
Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division.  
*Nat Med* 2015, 21(12), 1455-63.

Zidek LM, Ackermann T, Hartleben G, Eichwald S, Kortman G, Kiehn-topf M, Leutz A, Sonenberg N, Wang ZQ, von Maltzahn J, Müller\* C, Calkhoven\* CF.  
Deficiency in mTORC1-controlled C/EBP $\beta$ -mRNA translation improves metabolic health in mice.  
*EMBO Rep* 2015, 16(8), 1022-36 (\* equal contribution).

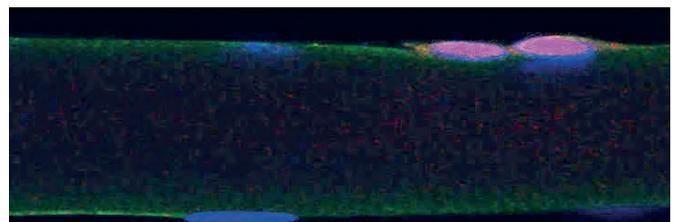
### 2014

Bentzinger\* CF, von Maltzahn\* J, Dumont NA, Stark DA, Wang YX, Nhan K, Frenette J, Cornelison DDW, Rudnicki MA.  
Wnt7a stimulates myogenic stem cell motility and engraftment resulting in improved muscle strength.  
*J Cell Biol* 2014, 205(1), 97-111 (\* equal contribution).

Price\* FD, von Maltzahn\* J, Bentzinger CF, Dumont NA, Yin H, Chang NC, Wilson DH, Frenette J, Rudnicki MA.  
Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function.  
*Nat Med* 2014, 10, 1174-81 (\* equal contribution).

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs: Marie Juliane Jung, Hellen Elisa Ahrens,  
Laura Zidek  
Doktorand: Manuel Schmidt  
Technische Assistenten: Sabine Landmann, Christine Poser



Satellitenzellen (Rot gefärbt) sind die Stammzellen der Skelettmuskulatur.

## Drittmittel



## Ausgewählte Kooperationen

- Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), Ottawa, Kanada
- Nestlé Institute of Health Sciences, Lausanne, Schweiz
- European Research Institute for the Biology of Aging (ERIBA), Niederlande



Cristina González-Estévez, PhD  
Fellow-Gruppenleiterin

## Fellow-Gruppe González-Estévez: Stammzellen, Fasten und Regeneration von Planarien

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

### Forschungsschwerpunkt

Die Fellow-Gruppe um Cristina González-Estévez untersucht, wie Stammzellen während einer Nahrungsreduktion reguliert werden. Es ist seit langem bekannt, dass Kalorienrestriktion im gesamten Tierreich eine der besten Strategien gegen das Altern ist und in Wirbeltieren wie auch in Wirbellosen zu einer Verlängerung des Lebens führen kann. Außerdem schützt eine Diät gegen die Entstehung altersassoziierter Krankheiten wie Diabetes, Bluthochdruck oder Krebs. Es wird vermutet, dass diese positiven Effekte zumindest teilweise auf eine verbesserte Stammzellfunktion während des Fastens zurückzuführen sind. Allerdings ist nur wenig darüber bekannt, mit welchen zellulären und molekularen Mechanismen während einer Diät die Stammzellfunktion gesteuert wird. Das Ziel der Fellow-Gruppe González-Estévez ist es deshalb, 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 und insbesondere deren Regulierung während einer Kalorienrestriktion sind Planarien ein exzellentes Tiermodell, weil sie sehr lange Hungerszeiten unbeschadet überstehen können. Sie passen

sich der verminderten Nahrungsmenge an, indem sie ohne körperliche Einschränkungen und unter Beibehaltung der Anzahl und Teilungsfähigkeit ihrer Stammzellen schrumpfen.

### Aktuelle Projekte

- Hochdurchsatz-Screenings von Planarien während Kalorienreduktion. Ziel ist die Identifizierung neuer Gene, die in die Verbesserung der Stammzellfunktion (Erhalt, Pluripotenz und Klonogenität von Stammzellen) sowie in Alterns-/Verjüngungsmechanismen involviert sind.
- Untersuchung der Autophagie bei der Regulierung von Stammzellen in Planarien.
- Messung der Telomerlänge zur Unterscheidung verschiedener Stammzellpopulationen von Planarien während Kalorienrestriktion.

### Zahlen 2014 – 2015



### Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Doktorand:

Technische Assistentin:

Oscar Gutierrez-Gutierrez

Marta Iglesias Garcia



Prof. Dr. Peter Herrlich  
Wissenschaftlicher Direktor Emeritus  
Assoziierter Wissenschaftler

## Assoziierte Forschungsgruppe Herrlich (Emeritus PI): Krebszellbiologie

1

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

### Welche Rolle spielt das Stammzell-Gen CD44 in der Tumor-Metastasierung?

### Forschungsschwerpunkt

Im Fokus der Gruppe des früheren Wissenschaftlichen Direktors Peter Herrlich steht das Tumorprotein CD44. Es wurde vor vielen Jahren von der Arbeitsgruppe in Tumoren entdeckt und kennzeichnet sogenannte Tumor-Stammzellen und metastasierende Tumorzellen. Seine molekulare Funktion ist jedoch noch nicht vollständig bekannt. Darüber hinaus arbeitet die Forschungsgruppe mit zwei Mauslinien, bei denen die Gene für den Protein-Co-Faktor TRIP 6 und das Zentrosomprotein RHAMM mutiert sind. Die Gruppe analysiert den Einfluss dieser Gene auf neuronale Stammzellen und die Gehirnentwicklung.

### Zahlen 2014 – 2015



### Mitarbeiter

Postdocs: Monika Hartmann, Woo Kee Min  
Technische Assistentin: Silke Schulz  
Masterstudenten: Sheikh Adnan Ali, Johannes Peter

### Aktuelle Projekte

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

### Ausgewählte Publikationen

2015

Hartmann\* M, Parra\* LM, Ruschel A, Schubert S, Li Y, Morrison H, Herrlich\*\* P, Herrlich\*\* P.  
Tumor suppressor NF2 blocks cellular migration by inhibiting ectodomain cleavage of CD44.  
*Mol Cancer Res* 2015, 13(5), 879-90 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Hartmann M, Parra LM, Ruschel A, Lindner C, Morrison H, Herrlich\*\* A, Herrlich\*\* P.  
Inside-out Regulation of Ectodomain Cleavage of Cluster-of-Differentiation-44 [CD44] and of Neuregulin-1 requires Substrate Dimerization.  
*J Biol Chem* 2015, 290(28), 17041-54 (\*\* co-senior authors, 2015 Best of jbc Papers of the Week Winner).

Li H, Moll J, Winkler A, Frappart L, Brunet S, Hamann J, Kroll T, Verlhac MH, Heuer H, Herrlich P, Ploubidou A.  
RHAMM deficiency disrupts folliculogenesis resulting in female hypofertility.  
*Biol Open* 2015, 4(4), 562-71.

Parra\* LM, Hartmann\* M, Schubach S, Li Y, Herrlich P, Herrlich A.  
Distinct Intracellular Domain Substrate Modifications Selectively Regulate Ectodomain Cleavage of NRG1 or CD44  
*Mol Cell Biol* 2015, 35(19), 3381-95 (\* equal contribution).

2014

Romanov\* VS, Brichkina\* AI, Morrison H, Pospelova TV, Pospelov VA, Herrlich P.  
Novel mechanism of JNK pathway activation by adenoviral E1A.  
*Oncotarget* 2014, 5(8), 2176-86 (\* equal contribution).



Aspasia Ploubidou, PhD  
Assoziierte Gruppenleiterin

# Assoziierte Forschungsgruppe Ploubidou: Virusinduzierte Onkogenese

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche Rolle spielt die Zentrosomaktivität bei Zellerneuerung und Krebsentwicklung?**

## Forschungsschwerpunkt

Der Forschungsschwerpunkt der Gruppe um Aspasia Ploubidou ist Krebs, eine der Haupterkrankungen im Alter. Man geht davon aus, dass eine Ursache des Wachstums von Krebszellen in der Deregulation des Zytoskeletts liegt. Dieses „Zellgerüst“ hat die Aufgabe, intra- und extrazelluläre Signale in strukturbildende und -umformende Prozesse umzusetzen. Hauptziel der Forschungsarbeiten ist es zu verstehen, wie die Signalisierung im Zytoskelett – insbesondere die Zentrosomaktivität – funktioniert, welche Rolle sie bei der Zellerneuerung sowie Zelldifferenzierung spielt und wie die Signalisierung zur Krebsentstehung beiträgt.

## Aktuelle Projekte

- Mechanismen und Folgen der Inaktivierung des Zentrosoms, insbesondere die Beantwortung der Frage, ob eine Zentrosominaktivierung zur Krebsentstehung in menschlichen Zellen führt
- Mitotische Funktion von RHAMM, einem multifunktionalen Protein, das bei Krebs im Menschen dereguliert wird

## Beiträge in Herausgeberwerken 2015

Bedi MS, Ploubidou A.  
Virus-induced human oncogenesis  
In: *eLS*, pp 1–11. John Wiley and Sons Ltd, 2015.

## Ausgewählte Publikationen 2015

Li H, Moll J, Winkler A, Frappart L, Brunet S, Hamann J, Kroll T, Verlhac MH, Heuer H, Herrlich P, Ploubidou A.  
RHAMM deficiency disrupts folliculogenesis resulting in female hypofertility.  
*Biol Open* 2015, 4(4), 562-71.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs: Manmeet Sakshi Bedi, Huaibiao Li

## Zahlen 2014 – 2015





Prof. Dr. Heinrich Jasper  
Gastwissenschaftler

Kooperation mit dem Buck Institute for  
Research on Aging, Novato, USA

# Kooperationsgruppe Jasper: Alternde Darm-Stammzellen

(seit 12/2015)

1

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

## Forschungsschwerpunkt

Stammzellen sind für viele Gewebe essenziell für die kontinuierliche Erneuerung von Zellen, 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 altersassoziierter Krankheiten. Die Kooperationsgruppe um Heinrich Jasper möchte herausfinden, wie Stress, Stoffwechsel und andere Prozesse die Stammzellfunktion im Laufe des Lebens beeinflussen. Dafür arbeitet sie mit der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) als Modellsystem für die Stammzellbiologie und nutzt die Fülle an vorhandenen genetischen, molekularen oder genomischen Techniken und Kenntnissen, die für diesen Modellorganismus vorliegen. Kürzlich hat die Gruppe die gewonnenen Erkenntnisse auf Stammzellsysteme von Säugetieren übertragen, etwa auf ein Organoid von Darmstammzellen oder das Atemwegsystem der Maus, die beide sehr 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 ohne FLI-Beteiligung

2015

Adams\* PD, Jasper\* H, Rudolph\* KL.  
Aging-Induced Stem Cell Mutations as Drivers for Disease and Cancer.  
*Cell Stem Cell* 2015, 16(6), 601-12 (\*co-corresponding authors).  
(Review)

Ayyaz A, Li H, Jasper H.  
Haemocytes control stem cell activity in the *Drosophila* intestine.  
*Nat Cell Biol* 2015, 17(6), 736-48.

Deng H, Gerencser AA, Jasper H.  
Signal integration by Ca<sup>2+</sup> regulates intestinal stem-cell activity.  
*Nature* 2015, 528(7581), 212-7.

2014

Chatterjee D, Katewa SD, Qi Y, Jackson SA, Kapahi P, Jasper H.  
Control of metabolic adaptation to fasting by dILP6-induced insulin signaling in *Drosophila* oenocytes.  
*Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111(50), 17959-64.

Guo L, Karpac J, Tran SL, Jasper H.  
PGRP-SC2 promotes gut immune homeostasis to limit commensal dysbiosis and extend lifespan.  
*Cell* 2014, 156(1-2), 109-22.



Prof. Dr. Christoph Englert  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Englert: Molekulare Genetik

2



ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

### Forschungsschwerpunkt

**Molekulare Basis der urogenitalen Entwicklung** | Viele menschliche „Krankheitsgene“ 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 einen Nierenkrebs verursacht. Unser Ziel ist es, zu verstehen, wie Mutationen dieses Gens Fehlentwicklungen beim Menschen verursachen. Dazu untersuchen wir mit biochemischen und zellbiologischen Methoden sowie verschiedenen Tiermodellen die molekularen Mechanismen, durch die das *Wt1*-Protein seine Funktion ausübt.

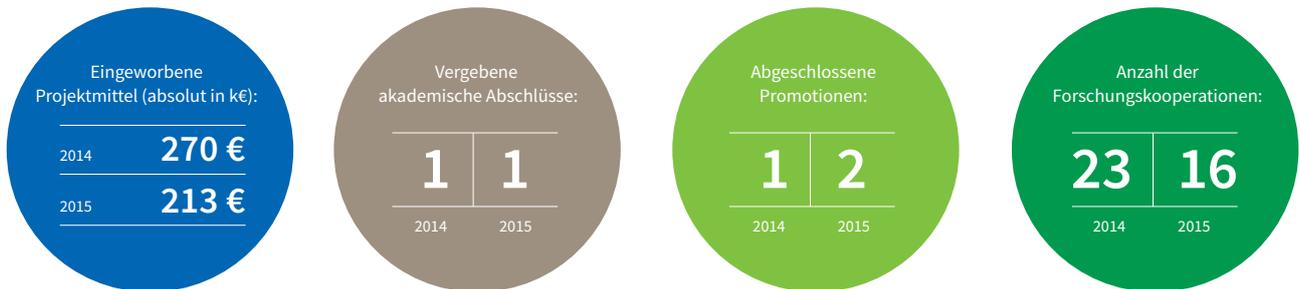
**Signalwege, die das Altern und die Lebensspanne kurzlebiger Wirbeltiere regulieren** | Die Identifizierung von Wirbeltier-Genen, die den Alterungsprozess kontrollieren, wird durch die relativ große Lebensspanne bislang verfügbarer Tiermodelle erschwert. Vor ein paar Jahren wurde eine Spezies einjähriger Fische mit einer außergewöhnlich kurzen Lebensspanne beschrieben. Der türkise Prachtgrundkärpfling (*Nothobranchius furzeri*) hat in Gefangenschaft eine maximale Lebenserwartung von nur wenigen Monaten. Mittlerweile können wir mittels der CRISPR/Cas9-Methode Gene in *N. furzeri* aus- und einschalten. Wir benutzen diese Technologie, um genetische Programme und biochemische Signalwege zu identifizieren und zu charakterisieren, die das Altern von Wirbeltieren regulieren.

**Regeneration von Organen** | Die Regenerationsfähigkeit menschlicher Organe ist 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 benutzen wir vor allem den Zebrafisch und analysieren die Regeneration der Schwanzflosse und der Nieren. Besonders interessiert uns dabei die Frage nach der Altersabhängigkeit der regenerativen Kapazität. Darüber hinaus wollen wir verstehen, warum das Regenerationspotenzial sich zwischen verschiedenen Tierarten 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
- Etablierung eines Zebrafischmodells zur Analyse des Wilms-Tumorproteins *Wtx*
- Analyse der Altersabhängigkeit der Nierenregeneration
- Analyse der biochemischen Signalwege, die den Alterungsprozess beim kurzlebigen Wirbeltier *Nothobranchius furzeri* regulieren

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

### 2015

Dong L, Pietsch S, Englert C.  
Towards an understanding of kidney diseases assoziiert with WT1 mutations.  
*Kidney Int* 2015, 88(4), 684-90. (Review)

Dong L, Pietsch S, Tan Z, Perner B, Sierig R, Kruspe D, Groth M, Witzgall R, Gröne HJ, Platzer M, Englert C.  
Integration of Cistromic and Transcriptomic Analyses Identifies Nphs2, Mafb, and Magi2 as Wilms' Tumor 1 Target Genes in Podocyte Differentiation and Maintenance.  
*J Am Soc Nephrol* 2015, 26(9), 2118-28.

Mansfeld J, Urban N, Priebe S, Groth M, Frahm C, Hartmann N, Gebauer J, Ravichandran M, Dommaschk A, Schmeisser S, Kuhl D, Monajembashi S, Bremer-Streck S, Hemmerich P, Kiehnopf M, Zamboni N, Englert C, Guthke R, Kaleta C, Platzer M, Sühnel J, Witte OW, Zarse K, Ristow M.  
Branched-chain amino acid catabolism is a conserved regulator of physiological ageing.  
*Nat Commun* 2015, 6, 10043.

Reichwald\* K, Petzold\* A, Koch\* P, Downie\* BR, Hartmann\* N, Pietsch S, Baumgart M, Chalopin D, Felder M, Bens M, Sahm A, Szafranski K, Taudien S, Groth M, Arisi I, Weise A, Bhatt SS, Sharma V, Kraus JM, Schmid F, Priebe S, Liehr T, Görlach M, Than ME, Hiller M, Kestler HA, Volf JN, Schartl M, Cellerino\*\* A, Englert\*\* C, Platzer\*\* M.  
Insights into Sex Chromosome Evolution and Aging from the Genome of a Short-Lived Fish.  
*Cell* 2015, 163(6), 1527-38 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors, featured in Nature News by Ewen Callaway: Short-lived fish may hold clues to human ageing.  
*Nature* 2015 528(7581):175).

Wendler\* S, Hartmann\* N, Hoppe B, Englert C.  
Age-dependent decline in fin regenerative capacity in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*.  
*Aging Cell* 2015, 14(5), 857-66 (\* equal contribution).

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs:	Thomas James David Bates, Lihua Dong, Nils Hartmann, Abinaya Nathan, Birgit Perner
Doktoranden:	Andreas Große, Uta Naumann, Stefan Pietsch, Danny Schnerwitzki, Peter Singer
Wiss. Mitarbeiter:	Eric Kegan Donahue (Fulbright-Stipendiat)
Forschungsingenieurin:	Dagmar Kruspe
Technikerin:	Gabriele Günther
Masterstudenten:	Paul Cramer, Johannes Krug
Gast:	Bingjue Li

Drittmittel

**DFG** Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Deutsche Krebshilfe**  
HELLEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

EISE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG  
Forschung, Bildung, Engagement

## Ausgewählte Kooperationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Universität Würzburg, Würzburg



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 von Helen Morrison erforscht die Prozesse bei der Regeneration von Nerven, die Kommunikation im Inneren von Zellen und zwischen den Zellen, um herauszufinden, ob Fehler bei der Kommunikation zu Krankheiten oder beschleunigtem Altern führen können. 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 Gruppe um Morrison untersucht die strikte Kontrolle der Aktivierung von kleinen GTPasen – Proteinen, die vielen biologischen Kernprozessen zugrunde liegen. Dieses Interesse an kleinen GTPasen entstammt der Entdeckung, dass Mitglieder der Familie der Aktin-bindenden Proteine – das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin 2 (Merlin) und die vermeintlich tumorfördernden Ezh2, 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 Krebsentstehung und alle Ras-abhängigen physiologischen Prozesse relevant sind.

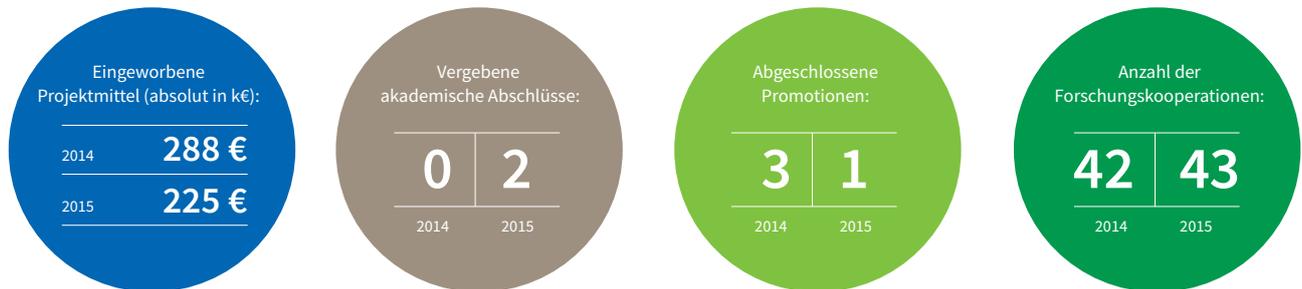
### Aktuelle Projekte

**Regeneration und Altern von peripheren Nerven** | Es gilt als sicher, dass sich im Zuge des Alternsprozesses 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 Morrison befasst sich 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). Das Team um Helen Morrison besitzt eine umfassende Expertise in der Erforschung von NF2 und ist deshalb Teil des internationalen klinischen Konsortiums Synodos.

**Plastizität und Regeneration des Gehirns** | Die Forschungsgruppe 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, und damit einer gesunden Gehirnalterung und effektiven Regeneration nach einer Gehirnverletzung ein Stück näher zu kommen.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

2015

Hartmann M, Parra LM, Ruschel A, Lindner C, Morrison H, Herrlich\*\* A, Herrlich\*\* P.  
 Inside-out Regulation of Ectodomain Cleavage of Cluster-of-Differentiation-44 [CD44] and of Neuregulin-1 requires Substrate Dimerization.  
*J Biol Chem* 2015, 290(28), 17041-54 (\*\* co-senior authors, 2015 Best of jbc Papers of the Week Winner).

Riecken LB, Tawamie H, Dornblut C, Buchert R, Ismayel A, Schulz A, Schumacher J, Sticht H, Pohl KJ, Cui Y, Reis A, Morrison\* H, Jamra\* RA.  
 Inhibition of RAS Activation Due to a Homozygous Ezrin Variant in Patients with Profound Intellectual Disability.  
*Hum Mutat* 2015, 36(2), 270-8 (\* equal contribution).

Zoch A, Mayerl S, Schulz A, Greither T, Frappart L, Rübsam J, Heuer H, Giovannini M, Morrison H.  
 Merlin Isoforms 1 and 2 Both Act as Tumour Suppressors and Are Required for Optimal Sperm Maturation.  
*PLoS One* 2015, 10(8), e0129151.

2014

Schulz\* A, Kyselyova\* A, Baader SL, Jung MJ, Zoch A, Mautner VF, Hagel\* C, Morrison\* H.  
 Neuronal merlin influences ERBB2 receptor expression on Schwann cells through neuregulin 1 type III signalling.  
*Brain* 2014, 137(2), 420-32 (\* equal contribution).

Schulz A, Walther C, Morrison H, Bauer R.  
 In vivo electrophysiological measurements on mouse sciatic nerves.  
*J Vis Exp* 2014 (Author-Produced Video).

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs:	Yan Cui, Susann Groth, Lars Björn Riecken, Alexander Schulz, Ansgar Zoch
Doktoranden:	Robert Büttner, Annemarie Carlstedt, Carsten Dornblut, Frederike Kramer, Stephan Schacke, Cassandra Walluks
Wissenschaftler:	Junzhi Ma
Techniker:	Birgit Pavelka, Uta Petz, Christin Ritter
Masterstudenten:	Lin Ma

Drittmittel



**DFG** Deutsche  
Forschungsgemeinschaft





Dr. Heike Heuer  
Assoziierte Gruppenleiterin

## Assoziierte Forschungsgruppe Heuer: Neuroendokrinologie (bis 12/2014)

2

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche Rolle spielen Thyroidhormone bei der Entwicklung und Alterung des Gehirns?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Hormone der Schilddrüse (Thyroidhormone) sind essenziell für eine normale Entwicklung des Gehirns und beeinflussen den Stoffwechsel einer Vielzahl von Organen. Eine Unterfunktion mit Thyroidhormonen führt beim Erwachsenen u.a. zu Beeinträchtigungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit und zu Symptomen, die denen einer Depression ähneln. Kommt es bereits während der Entwicklung zu einer hormonellen Unterversorgung des Gehirns, so sind unter Umständen die neuronalen Schädigungen, die zu einer mentalen Retardierung und Schwierigkeiten bei der Steuerung von Bewegungsabläufen führen, irreparabel. Welche Prozesse auf molekularer Ebene durch Thyroidhormone gesteuert werden, ist noch weitgehend unbekannt und deshalb eine wichtige Fragestellung für unsere Forschung.

### Aktuelle Projekte

- Funktionen von Thyroidhormonen bei der Entwicklung und Alterung des Gehirns
- (Patho-)physiologische Rolle von Thyroidhormon-Transportern bei Mäusen
- Entwicklung therapeutischer Ansätze für Patienten mit Allan-Herndon-Dudley-Syndrom
- Einfluss von Thyroidhormonen bei einer ischämischen Hirnschädigung
- Rolle des Anti-Aging-Hormons Klotho im neuroendokrinen System

### Ausgewählte Publikationen

2015

Schnell C, Shahmoradi A, Wichert SP, Mayerl S, Hagos Y, Heuer H, Rossner MJ, Hülsmann S.  
The multispecific thyroid hormone transporter OATP1C1 mediates cell-specific sulforhodamine 101-labeling of hippocampal astrocytes.  
*Brain Struct Funct* 2015, 220(1), 193-203.

2014

Kersseboom\* S, Horn\* S, Visser WE, Chen J, Friesema ECH, Vaurs-Barrière C, Peeters RP, Heuer\* H, Visser\* TJ.  
In Vitro and Mouse Studies Supporting Therapeutic Utility of Triiodothyroacetic Acid in MCT8 Deficiency.  
*Mol Endocrinol* 2014, 28(12), 1961-70 (\* equal contribution).

Mayerl S, Müller J, Bauer R, Richert S, Kassmann CM, Darras VM, Buder K, Boelen A, Visser TJ, Heuer H.  
Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis.  
*J Clin Invest* 2014, 124(5), 1987-99.

Müller J, Mayerl S, Visser TJ, Darras VM, Boelen A, Frappart L, Mariotta L, Verrey F, Heuer H.  
Tissue-Specific Alterations in Thyroid Hormone Homeostasis in Combined Mct10 and Mct8 Deficiency.  
*Endocrinology* 2014, 155(1), 315-25.

Stenzel D, Wilsch-Bräuninger M, Wong FK, Heuer H, Huttner WB.  
Integrin  $\alpha\beta 3$  and thyroid hormones promote expansion of progenitors in embryonic neocortex.  
*Development* 2014, 141(4), 795-806.

### Zahlen 2014 – 2015

Eingeworbene  
Projektmittel  
(absolut in k€):

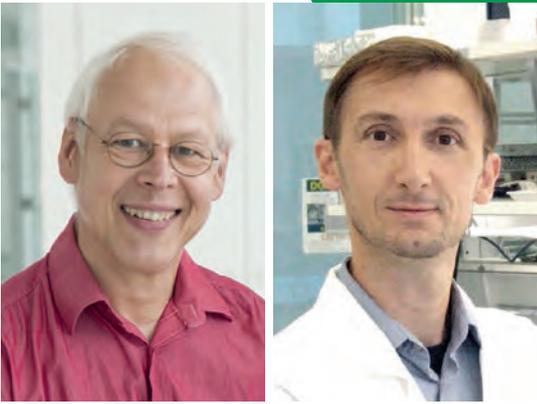
**131 €**

2014

Anzahl der  
Forschungskooperationen:

**25**

2014



Prof. Dr. Falk Weih  
Gruppenleiter bis 2014

Dr. Ronny Hänold  
Komm. Gruppenleiter

Die Gruppe und das Institut trauern um Falk Weih, der im Oktober 2014 verstarb.

## Ehemalige Forschungsgruppe Weih/ Assoziierte Forschungsgruppe Hänold: Immunologie

2

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

## Forschungsschwerpunkt

Ein intaktes Immunsystem ist essenziell für einen guten Gesundheitszustand. Dies gilt insbesondere für das Alter. Die ehemalige Forschungsgruppe von Falk Weih "Immunologie" unter Leitung von Ronny Hänold untersucht, welche Bedeutung ein wichtiger Genregulator – der Transkriptionsfaktor NF-kappaB (NF- $\kappa$ B) – für das Immunsystem hat. Dabei handelt es sich um einen Proteinkomplex, der die Abschrift (Transkription) von Genen gezielt veranlassen oder verhindern kann. Weiter interessiert die Gruppe, wie NF- $\kappa$ B im Alter zur Entstehung von Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen im Gehirn und anderen Organsystemen beiträgt.

## Aktuelle Projekte

- NF- $\kappa$ B-induzierte Autoimmunität als Ursache des Entzündungsalterns
- NF- $\kappa$ B-Signalwege bei Lymphopoese, Entzündungen und Organerhalt
- Das alternde Gehirn: Aufklärung der Rolle von NF- $\kappa$ B im verletzten und alternden Gehirn

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

2015

Hu\* D, Mohanta\* SK, Yin C, Peng L, Ma Z, Srikakulapu P, Grassia G, MacRitchie N, Dever G, Gordon P, Burton FL, Ialenti A, Sabir SR, McInnes IB, Brewer JM, Garside P, Weber C, Lehmann T, Teupser D, Habenicht L, Beer M, Grabner R, Maffia P, Weih\*\* F, Habenicht\*\* AJR. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin  $\beta$  Receptors. *Immunity* 2015, 42(6), 1100-15 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors).

Weidemann A, Lovas A, Rauch A, Andreas N, von Maltzahn J, Riemann M, Weih F. Classical and alternative NF- $\kappa$ B signaling cooperate in regulating adipocyte differentiation and function. *Int J Obes (Lond)*. 2016, 40(3), 452-9. *Epub* 2015 Sep 25.

Reissig S, Hövelmeyer N, Tang Y, Weih D, Nikolaev A, Riemann M, Weih F, Waisman A. The deubiquitinating enzyme CYLD regulates the differentiation and maturation of thymic medullary epithelial cells. *Immunol Cell Biol* 2015, 93(6), 558-66.

2014

Haenold R, Weih F, Herrmann KH, Schmidt KF, Krempler K, Engelmann C, Nave KA, Reichenbach JR, Löwel S, Witte OW, Kretz A. NF- $\kappa$ B controls axonal regeneration and degeneration through cell-specific balance of RelA and p50 in the adult CNS. *J Cell Sci* 2014, 127, 3052-65.

Krljanac B, Weih D, Jacobsen ID, Hu D, Koliesnik I, Reppe K, Witzentrath M, Weih F. NF- $\kappa$ B2/p100 deficiency impairs immune responses to T-cell-independent type 2 antigens. *Eur J Immunol* 2014, 44(3), 662-72.

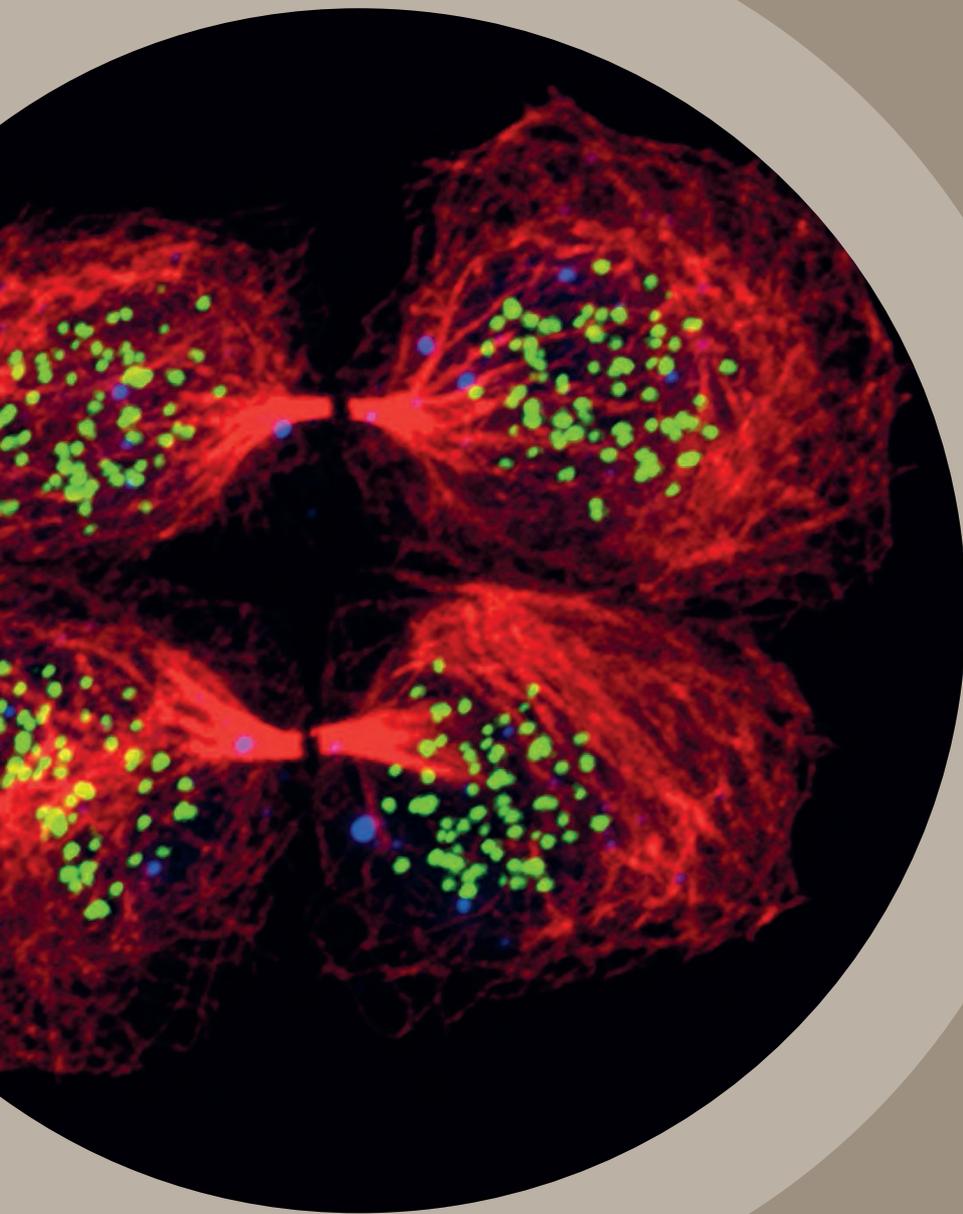
## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs:	Ievgen Koliesnik, Marc Riemann
Doktorand:	Christian Engelmann
Forschungsingenieure:	Nico Andreas, Debra Weih
Technische Assistentinnen:	Elke Meier, Heike Dittmar

## Programmbereich II

---

*Akkumulation molekularer Schäden und  
(Epi)Genetik des Alterns*



---

# Akkumulation molekularer Schäden und (Epi)Genetik des Alterns

---

## **Projektbereich 3: Altern und molekulare Schäden .....**

3

- 54 *Forschungsgruppe Diekmann*
- 56 *Forschungsgruppe Görlach*
- 58 *Forschungsgruppe Große*
- 60 *Forschungsgruppe Kaether*
- 62 *Forschungsgruppe Than*
- 64 *Forschungsgruppe Wang*

## **Projektbereich 4: (Epi)Genetik des Alterns und Alternsmodelle .....**

4

- 66 *Forschungsgruppe Ermolaeva*
- 68 *Forschungsgruppe Platzer*
- 70 *Fellow-Gruppe Cirstea*
- 71 *Kooperationsgruppe Cellerino*
- 72 *Kooperationsgruppe Marz*



Prof. Dr. Stephan Diekmann  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Diekmann: Molekularbiologie (bis 09/2014)

3

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

### Wie funktioniert das Zentromer und wie altern Zellen?

#### Forschungsschwerpunkt

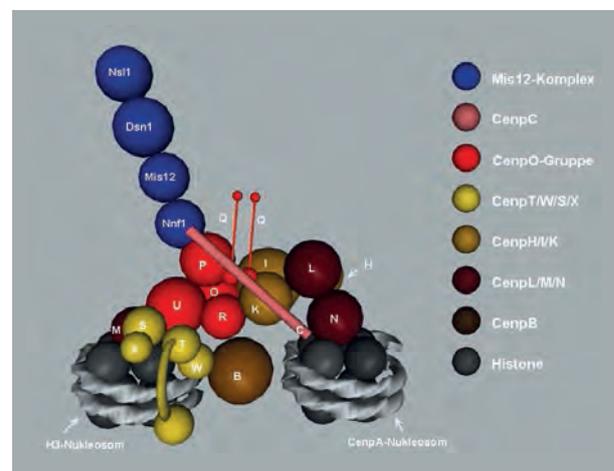
Stephan Diekmann, ehemaliger Professor für Biophysikalische Chemie, legte seinen Forschungsschwerpunkt bis zu seiner Emeritierung auf die Struktur-Funktions-Beziehung des menschlichen Zentromer-Kinetochor-Komplexes. Das Zentromer ist eine chromosomale Substruktur, die für die Zellteilung verantwortlich ist. Proteine des Zentromer-Kinetochor-Multiprotein-Komplexes binden dabei an das Zentromer und verknüpfen es mit den Mikrotubuli des Spindelapparates. Dieser Prozess wird vom sogenannten mitotischen Checkpoint gesteuert. Die korrekte Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen ist enorm wichtig, denn fehlerhaft zugeteilte Chromosomen können die Zelle entarten lassen. Die Gruppe untersuchte in lebenden menschlichen Zellen sowie mittels *in-vitro*- und Pull-down-Analysen die Proteine des Zentromer-Kinetochor-Multiprotein-Komplexes, insbesondere ihre Zusammensetzung und ihr komplexes Bindungsverhalten.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt lag auf dem Altern von Zellen (zelluläre Seneszenz). Diekmann führte dafür im Rahmen des BMBF-geförderten Forschungskonsortiums JenAge Transkriptomanalysen alter Zellen durch. In menschlichen primären Fibroblasten untersuchte er den Effekt von mildem Stress und entwickelte ein quantitatives Modell dafür, warum Zellen vom Status der Zellvermehrung zur Zellalterung und schließlich zum Zelltod übergehen.

Stephan Diekmann verabschiedete sich im September 2014 in den Ruhestand.

#### Projekte

- **Der Zentromer-Kinetochor-Komplex**  
Analyse der Eigenschaften des menschlichen inneren Kinetochor-Komplexes
- **Mechanismen der zellulären Seneszenz**  
Entwicklung eines systembiologischen Modells der zellulären Seneszenz, das ein neuartiges mathematisches Modell zur quantitativen Beschreibung des Alterungsprozesses menschlicher Fibroblasten während der replikativen Seneszenz darstellt



Untersuchungen des Kinetochors mit bildgebenden Verfahren in lebenden menschlichen Zellen führten a) zur Beschreibung der Bindungsdynamik aller Kinetochorproteine im gesamten Zellzyklus und b) zur erstmaligen Darstellung des Aufbaus des Komplexes.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

## 2015

Abendroth C, Hofmeister A, Hake SB, Kamweru PK, Miess E, Dornblut C, Küffner I, Deng W, Leonhardt H, Orthaus S, Hoischen C, Diekmann S. The CENP-T C-Terminus Is Exclusively Proximal to H3.1 and not to H3.2 or H3.3. *Int J Mol Sci* 2015, 16(3), 5839-63.

Marthandan S, Priebe S, Groth M, Guthke R, Platzer M, Hemmerich P, Diekmann S, Hormetic effect of rotenone in primary human fibroblasts. *Immun Ageing* 2015, 12(11), doi: 10.1186/s12979-015-0038-8. eCollection 2015.

## 2014

Diekmann S, Hoischen C. Biomolecular dynamics and binding studies in the living cell. *Phys Life Rev* 2014, 11(1), 1-30. (Review)

Dornblut\* C, Quinn\* N, Monajambashi S, Prendergast L, van Vuuren C, Münch S, Deng W, Leonhardt H, Cardoso MC, Hoischen C, Diekmann S, Sullivan KF. A CENP-SX complex assembles at the centromere in S and G2 phases of the human cell cycle. *Open Biol* 2014, 4(2), 130229 (\*equal contribution).

Marthandan S, Priebe S, Hemmerich P, Klement K, Diekmann S. Long-term quiescent fibroblast cells transit into senescence. *PLoS One* 2014, 9(12), e115597.

Drittmittel

Carl Zeiss Stiftung



## Ausgewählte Kooperationen

- National Institutes of Health (NIH), Washington, USA
- National University of Ireland Galway, Irland
- Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), München
- Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. - Hans-Knöll-Institut (HKI), Jena
- Leibniz-Institut für Photonische Technologien e.V. (IPHT), Jena



Dr. Matthias Görlach  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Görlach: Biomolekulare NMR-Spektroskopie (bis 12/2015)

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welche strukturellen Konsequenzen haben molekulare Schäden und wie sehen die damit verknüpften Prozesse der Erhaltung und Reparatur des Genoms aus?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Anhäufung molekularer Schäden und eine abnehmende Reparaturkapazität sind typische Merkmale alternder Zellen und Gewebe. Eine Unterfunktion oder das Fehlen von Proteinen, die in die Replikation oder die Reparatur der DNA eingebunden sind, kann zu Schäden am Genom und so zu vorzeitigem Altern führen. Eine zufällige Schädigung durch chemische Modifikationen, z. B. durch reaktive Sauerstoffspezies, oder durch (Fehl)Prozessierungsvorgänge fördert darüber hinaus die Fehlfaltung und/oder die Aggregation von Proteinen. Dies wiederum kann direkte aber auch indirekte Folgen haben und zum Beispiel den Umsatz von Proteinen oder Signalwege in den betroffenen Zellen nachteilig beeinflussen. Letztlich kann dies zu zellulären Fehlfunktionen und damit zur Gewebedegeneration führen.

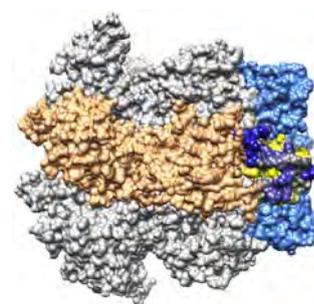
Forschungsziel der Gruppe ist zum einen, die Konsequenzen molekularer Schäden und die damit verknüpften Prozesse der Erhaltung und Reparatur des Genoms zu verstehen. Zum anderen erforscht die Gruppe Ursachen und Wirkung der Proteinaggregation. Dazu werden die dreidimensionale Struktur und die enzymatische Funktion von DNA-Replikations- und -Reparaturenzymen sowie die strukturellen Eigenschaften von Häm-bindenden Proteinen und von Morbus Alzheimer-assoziierten Amyloid-Aggregaten untersucht.

### Aktuelle Projekte

Die untersuchten Biomoleküle umfassen

- Reparatur von DNA-Schäden
- Proteine, die an der Aufrechterhaltung der Genom-Stabilität und der Reparatur von Schäden an DNA beteiligt sind,
- Häm-bindende Motive und Proteine sowie
- Oligomere Aggregate des  $\beta$ -Amyloid Peptids, die zur Pathogenese der Alzheimerschen Krankheit beitragen.

In diesem Kontext werden auch methodische Entwicklungen auf dem Gebiet der Kernresonanz (NMR)-Spektroskopie vorangetrieben, die eine sehr potente Technologie zur strukturellen Charakterisierung von Biomolekülen und deren Interaktion in Lösung und im Festkörper darstellt.



Erstes vollständiges, auf experimentellen Daten beruhendes Modell des „Minichromosome Maintenance (MCM)“-Komplexes aus Archaeobakterien. Das Modell wurde auf Grundlage eigener biochemischer und NMR-spektroskopischer Daten und publizierter Strukturinformation entwickelt. Zu sehen ist der hexamere MCM-Komplex. Eine der MCM-Untereinheiten ist in Orange hervorgehoben. Die blau dargestellten Bereiche sind die sogenannten „trunkierten Winged Helix“-Domänen des MCM-Hexamers. Diese Domänen steuern die Aktivität des ATPase-Zentrums im MCM-Komplex.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

## 2015

Kumar ST, Leppert J, Bellstedt P, Wiedemann C, Fändrich M, Görlach M.  
Solvent Removal Induces a Reversible  $\beta$ -to- $\alpha$  Switch in Oligomeric A $\beta$  Peptide.  
*J Mol Biol* 2016, 428(2 Pt A), 268-73; Epub 2015 May 11.

Reichwald\* K, Petzold\* A, Koch\* P, Downie\* BR, Hartmann\* N, Pietsch S, Baumgart M, Chalopin D, Felder M, Bens M, Sahm A, Szafranski K, Taudien S, Groth M, Arisi I, Weise A, Bhatt SS, Sharma V, Kraus JM, Schmid F, Priebe S, Liehr T, Görlach M, Than ME, Hiller M, Kestler HA, Volff JN, Scharl M, Cellerino\*\* A, Englert\*\* C, Platzer\*\* M. Insights into Sex Chromosome Evolution and Aging from the Genome of a Short-Lived Fish.  
*Cell* 2015, 163(6), 1527-38 (\* equal contribution, \*\*co-senior authors, featured in Nature News by Ewen Callaway: Short-lived fish may hold clues to human ageing.  
*Nature* 2015, 528(7581), 175).

Wiedemann C, Szambowska A, Häfner S, Ohlenschläger O, Gührs KH, Görlach M.  
Structure and regulatory role of the C-terminal winged helix domain of the archaeal minichromosome maintenance complex.  
*Nucleic Acids Res* 2015, 43(5), 2958-67.

## 2014

Keller H, Kiosze K, Sachsenweger J, Haumann S, Ohlenschläger O, Nuutinen T, Syväoja J, Görlach M, Grosse F, Pospiech H.  
The intrinsically disordered amino-terminal region of human RecQL4: multiple DNA-binding domains confer annealing, strand exchange and G4 DNA binding.  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(20), 12614-27.

Kumar\* ST, Meinhardt\* J, Fuchs AK, Aumüller T, Leppert J, Büchele B, Knüpfel U, Ramachandran R, Yadav JK, Prell E, Morgado I, Ohlenschläger O, Horn U, Simmet T, Görlach\*\* M, Fändrich\*\* M.  
Structure and biomedical applications of amyloid oligomer nanoparticles.  
*ACS NANO* 2014, 8(11), 11042-52 (\* equal contribution, \*\* co-corresponding authors).

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Senior-Wissenschaftler:	Ramadurai Ramachandran
Wiss. Mitarbeiter:	Oliver Ohlenschläger
Doktorand:	Nishit Bharat Goradia, Amit Kumar
Forschungsingenieur:	Georg Peiter
Technische Assistentinnen:	Sabine Häfner, Angelika Heller

## Drittmittel



## Ausgewählte Kooperationen

- Friedrich-Schiller-Universität Jena
- Universität Bonn
- Universität Ulm
- Bauhaus Universität Weimar

# Forschungsgruppe Große: Biochemie

3



Prof. Dr. Frank Große  
Gruppenleiter



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. Unsere Forschungsgruppe interessiert sich für die grundlegenden Aspekte der DNA-Replikation, deren Regulierung und ihren Umgang mit Fehlern, die während dieses Prozesses auftreten können.

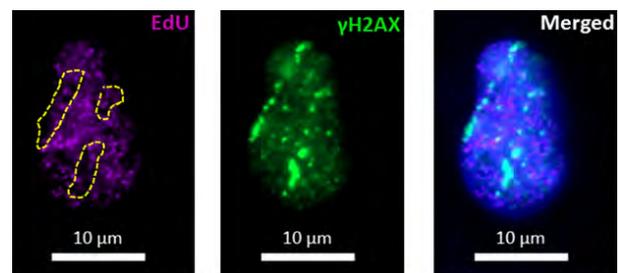
Die Fragen, denen sich die Gruppe in diesem Zusammenhang zuwendet, lauten:

- 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 Große möchte einen Beitrag zum besseren Verständnis dazu 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
- Mikrotubuli und Kinesin



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 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

### 2015

Böhm KJ.  
Elevated copper ion levels as potential cause of impaired kinesin-dependent transport processes.  
*Arch Toxicol* 2015, 89(4), 565-72.

Lee T, Di Paola D, Malina A, Mills JR, Kreps A, Grosse F, Tang H, Zannis-Hadjopoulos M, Larsson O, Pelletier J.  
Suppression of the DHX9 helicase induces premature senescence in human diploid fibroblasts in a p53-dependent manner.  
*J Biol Chem* 2014, 289(33), 22798-814.

### 2014

Keller H, Kiosze K, Sachsenweger J, Haumann S, Ohlenschläger O, Nuutinen T, Syväoja J, Görlach M, Grosse F, Pospiech H.  
The intrinsically disordered amino-terminal region of human RecQL4: multiple DNA-binding domains confer annealing, strand exchange and G4 DNA binding.  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(20), 12614-27.

Licht\* V, Noack\* K, Schlott B, Förster M, Schlenker Y, Licht A, Krämer OH, Heinzel T.  
Caspase-3 and Caspase-6 cleave STAT1 in leukemic cells.  
*Oncotarget* 2014, 5(8), 2305-17 (\* equal contribution).

Szambowska A, Tessmer I, Kursula P, Usskilat C, Prus P, Pospiech H, Grosse F.  
DNA binding properties of human Cdc45 suggest a function as molecular wedge for DNA unwinding.  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(4), 2308-19.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Wiss. Mitarbeiter:	Konrad Böhm, Helmut Pospiech, Bernhard Schlott
Postdoc:	Anna Szambowska
Doktoranden:	Yasser Said Helmy Aly (extern, DAAD), Heidi Keller, Julia Kutz (extern)
Technische Assistentinnen:	Annerose Gleiche, Anita Willitzer, Marina Wollmann
Masterstudentinnen:	Isabell Küffner, Vera Tröster

## Drittmittel



## Ausgewählte Kooperationen

- Friedrich-Schiller-Universität Jena
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- Universität Oulu, Finnland
- Universität Ulm



PD Dr. Christoph Kaether  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Kaether: Membrantransport

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

### Forschungsschwerpunkt

Der Forschungsschwerpunkt der Forschungsgruppe von Christoph Kaether sind der Transport sowie die Lokalisation von Proteinen im Innern von Zellen, hauptsächlich von Membranproteinen. Zu diesen Membranproteinen gehören Rezeptoren, die für den korrekten Proteintransport bzw. die konkrete Signalüberführung in das Innere von Zellen verantwortlich sind, und Proteine, die an Alterungsvorgängen beteiligt sind. Ziel ist es, grundlegende zellbiologische Prozesse aufzuklären und daraus Ansätze für Therapien alterns-assoziierter Krankheiten abzuleiten.

### Aktuelle Projekte

**"Anti-Aging"-Hormon Klotho** | Wird ein äußerer, aus der Membran herausragender Teil des Membranproteins „Klotho“ enzymatisch abgeschnitten, zirkuliert Klotho als „Anti-Aging-Hormon“ im Blutkreislauf. Mäuse, denen Klotho fehlt, altern extrem schnell. Sie zeigen bereits nach kurzer Lebenszeit Symptome und Krankheiten, die sonst nur bei sehr alten Tieren auftreten: Osteoporose, Arteriosklerose, Calciumablagerungen oder Verlust des Fettgewebes. 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 Gruppe schaltet Klotho mit gentechnischen Methoden gezielt aus und prüft, wie sich diese Veränderung auf das Verhalten, die Lebensspanne oder den Körperbau von Mäusen auswirkt.

### **Rer1, ein neuer Typ eines Rücktransport-Rezeptors** |

Eine sehr wichtige Funktion des Endoplasmatischen Retikulums (ER) ist es, den Transport korrekt gefalteter Proteinkomplexe zu garantieren. Der Gruppe Kaether ist es gelungen, in Säugetierzellen einen Rücktransport-Rezeptor zu charakterisieren: „Rer1“ transportiert Proteine vom cis-Golgi-Apparat zurück zum ER. Seine Besonderheit ist, dass er Sortiersignale in Transmembran-Domänen erkennt und nur für bestimmte Membranprotein-Komplexe zuständig ist, die derzeit noch nicht alle bekannt sind. Ziel der Forschungen ist es, die Funktion dieses Rezeptors zu verstehen und zu untersuchen, welche Proteine von Rer1 transportiert werden.

### **Notch in Neuronen** |

Notch ist nicht nur essenziell für Entwicklungs- und Differenzierungsvorgänge, sondern auch für Lernen und Gedächtnisbildung. In vielen Tumorarten ist er jedoch überaktiv. Die Gruppe Kaether erforscht, wie und wo Notch in Neuronen prozessiert wird und wie die Notch-vermittelte Signaltransduktion abläuft. Untersucht wird auch, wie die von der Gruppe entdeckten neuen Notch-Inhibitoren ihre Wirkung entfalten und wie sie verbessert werden können. Mit Hochdurchsatz-Screenings von chemischen Substanzen und dem gesamten menschlichen Erbgut versucht die Gruppe außerdem, Wirkstoffe und weitere Proteine zu finden, die an der Notch-Signaltransduktion beteiligt sind.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

## 2015

Marthandan S, Priebe S, Baumgart M, Groth M, Cellerino A, Guthke R, Hemmerich P, Diekmann S.  
Similarities in Gene Expression Profiles during In Vitro Aging of Primary Human Embryonic Lung and Foreskin Fibroblasts.  
*Biomed Res Int* 2015, 2015, 731938.

Tansi F, Kallweit E, Kaether C, Kappe K, Schumann C, Hilger I, Reissmann S.  
Internalization of near-infrared fluorescently labeled activatable cell-penetrating peptide and of proteins into human fibrosarcoma cell line HT-1080.  
*J Cell Biochem* 2015, 116(7), 1222-31.

## 2014

Kornak U, Mademan I, Schinke M, Voigt M, Krawitz P, Hecht J, Barvenick F, Schinke T, Gießelmann S, Beil FT, Pou-Serradell A, Vilchez JJ, Beetz C, Deconinck T, Timmerman V, Kaether C, De Jonghe P, Hübner CA, Gal A, Amling M, Mundlos S, Baets J, Kurth I.  
Sensory neuropathy with bone destruction due to a mutation in the membrane-shaping atlastin GTPase 3.  
*Brain* 2014, 137(Pt 3), 683-92.

Scherer O, Steinmetz H, Kaether C, Weinigel C, Barz D, Kleinert H, Menche D, Müller R, Pergola C, Werz O.  
Targeting V-ATPase in primary human monocytes by archazolid potently represses the classical secretion of cytokines due to accumulation at the endoplasmic reticulum.  
*Biochem Pharmacol* 2014, 91(4), 490-500.

Wang S, Yu Y, Geng S, Wang D, Zhang L, Xie X, Wu B, Li C, Xu H, Li X, Hu Y, Zhang L, Kaether C, Wang B.  
A coimmunization vaccine of A $\beta$ 42 ameliorates cognitive deficits without brain inflammation in an Alzheimer's disease model.  
*Alzheimers Res Ther* 2014, 6(3), 26.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs:	Hellen Elisa Ahrens, Shivashankar Marthandan, Sigrun Nagel, Malle Soom, Christina Valkova, Yoji Yonemura
Doktoranden:	Bastian Kindermann, Mandy Rothe, Denica Doycheva (extern)
Technische Assistentin:	Jana Hamann
Masterstudenten:	Paul Atigbire, Talitha Feuerhake, Anne Heiner

Drittmittel

 Deutsche  
Forschungsgemeinschaft



PD Dr. Manuel E. Than  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Than: Proteinkristallographie (bis 12/2015)

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Was sind die Struktur-Funktionsbeziehungen von Schlüsselproteinen bei neurodegenerativen Erkrankungen, Alterungsprozessen und der proteolytischen Weiterverarbeitung von Proproteinen?**

### Forschungsschwerpunkt

Um zu verstehen, wie Proteine arbeiten und wie sie mit anderen Molekülen wechselwirken, ist es wichtig, ihre hochaufgelöste dreidimensionale Struktur zu kennen. Mithilfe derartiger Strukturdaten können gezielt organische Verbindungen entwickelt werden, die die Proteinaktivitäten beeinflussen. So können neue Medikamente und spezifische Inhibitoren entwickelt werden. Die Forschungsgruppe um Manuel E. Than erforscht daher die Struktur-Funktionsbeziehungen von Schlüsselproteinen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, bei Alterungsprozessen sowie bei der proteolytischen Weiterverarbeitung von Proproteinen. Mittels der Röntgen-Proteinkristallographie sowie unter Verwendung biochemischer und biophysikalischer Verfahren untersuchen die Forscher lösliche oder transmembrane Proteine, die eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung von Alzheimer und der proteolytischen Aktivierung von Proproteinen haben. Die Arbeit umfasst auch weitere neurodegenerative Erkrankungen und Altersprozesse.

### Aktuelle Projekte

#### **Alzheimer-Krankheit und $\beta$ -Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) |**

Bei der Alzheimer-Krankheit lagern sich sogenannte „senile Plaques“ im Gehirn ab. Sie bestehen vorwiegend aus amyloiden  $\beta$ -Peptiden ( $A\beta$ ) und entstehen aus der enzymatischen Spaltung des  $\beta$ -Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP). Bis heute ist nur wenig über die atomaren Strukturen und physiologischen Funktionen der an der Bildung von  $A\beta$  beteiligten Moleküle bekannt. Die Than-Gruppe setzt deshalb einen Forschungsfokus darauf.

**PC-Inhibitoren** | Viele Proteine und Peptide müssen durch eine spezielle Klasse von Serinproteasen, die Proprotein/Prohormon Convertasen (PCs), gespalten werden, um aktiv zu werden. Zu diesen PC-Substraten zählen Peptid-Hormone (z. B. Insulin), Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (bspw. bei neurodegenerativen Krankheiten oder der Entstehung/Metastasierung von Krebs), aber auch bakterielle Toxine und virale Hüllproteine. PCs sind damit ein hochinteressantes pharmakologisches Zielmolekül. Ein PC, dessen dreidimensionale Struktur die Gruppe um Manuel Than entschlüsseln konnte, ist das Furin. Mit einem neu entwickelten Expressions- und Kristallisationssystem können nun die Wechselwirkung zwischen humanem Furin und pharmazeutisch wichtigen Inhibitoren effizient untersucht werden – ein wichtiger Schritt in Richtung einer späteren pharmazeutischen Anwendung.

**Etablierung neuer Methoden** | Bei einer proteinkristallographischen Forschungsarbeit, die primär auf das Strukturverständnis von Zielproteinen ausgerichtet ist, müssen immer wieder neue Methoden entwickelt und etabliert oder bestehende Methoden adaptiert werden. Methoden aus dem Than-Labor sind bspw. eine element-spezifische Elektronendichtekarte, ein neuartiger Ansatz zur experimentellen Phasenbestimmung in der Proteinkristallographie oder die Transformation von Proteinkristallen durch gezielte Feuchteänderungen.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

### 2015

Dahms SO, Mayer MC, Roeser D, Multhaup G, Than ME.  
Interaction of the amyloid precursor protein-like protein 1 (APLP1) E2 domain with heparan sulfate involves two distinct binding modes.  
*Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2015, 71(Pt 3), 494-504.

Dienemann C, Coburger I, Mehmedbasic A, Andersen OM, Than ME.  
Mutants of Metal Binding Site M1 in APP E2 Show Metal Specific Differences in Binding of Heparin but Not of sorLA.  
*Biochemistry* 2015, 54(15), 2490-9.

Hoefgen S, Dahms SO, Oertwig K, Than ME.  
The Amyloid Precursor Protein Shows a pH-Dependent Conformational Switch in Its E1 Domain.  
*J Mol Biol* 2015, 427(2), 433-42.

### 2014

Coburger I, Hoefgen S, Than ME.  
The structural biology of the amyloid precursor protein APP - a complex puzzle reveals its multi-domain architecture.  
*Biol Chem* 2014, 395(5), 485-98 (Featured in Global Medical Discovery). (Review)

Dahms SO, Harges K, Becker GL, Steinmetzer T, Brandstetter H, Than ME.  
X-ray structures of human furin in complex with competitive inhibitors.  
*ACS Chem Biol* 2014, 9(5), 1113-18.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdoc:	Sven Dahms
Technische Assistentin:	Sabine Gallert
Bachelorstudent:	Oliver Waldmann

## Ausgewählte Kooperationen

- Diverse Universitäten und Forschungseinrichtungen in Deutschland, Österreich, Belgien, Dänemark, den Niederlanden, Polen, Kanada und den USA



Prof. Dr. Zhao-Qi Wang  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Wang: Genomische Stabilität

3

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie beeinflussen Fehler in den Signalwegen und Reparaturmechanismen der DNA-Schadensantwort die menschliche Alterung?**

### Forschungsschwerpunkt

Erfolgt durch intrinsische oder extrinsische Faktoren eine DNA-Schädigung, gibt es darauf eine prompte zelluläre Antwort. Diese „DNA-Schadensantwort“ umfasst die Schadensmeldung, DNA-Reparatur sowie Zelltod (Apoptose) und 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 Forschungsgruppe um Zhao-Qi Wang konzentriert sich mithilfe von Zell- und Tiermodellen auf die Transkriptionsfaktoren, die genetische Instabilität und DNA-Schäden, um herauszufinden, wie eine Fehlfunktion der DNA-Schadensantwort Krankheiten verursacht und welche Rolle sie im Alternsprozess spielt.

### Aktuelle Projekte

**Die zelluläre Antwort auf DNA-Schäden** | Kommt es in der DNA zu Schäden (Einzelstrangbrüche, Doppelstrangbrüche oder Blockaden der Replikationsgabeln), werden sog. 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 der Gruppe Wang 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 Poly(ADP-Ribose)-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 Transkription, Chromatin-Remodellierung, Zellvermehrung (Proliferation) und Zelltod (Apoptose) sowie Entzündungs- und Alternsprozessen. Die Wang-Gruppe erforscht, wie Zielproteine z. B. das PAR-Signal wahrnehmen und die DNA-Schadensantwort regulieren.

**Neurogenese** | Für die normale Entwicklung des Gehirns ist die strenge Kontrolle neuraler Stammzellen enorm wichtig. Die Modellierung des Chromatins – des Materials, aus dem Chromosomen bestehen – spielt während der Stammzellendifferenzierung und Bildung von Nervenzellen (Neurogenese) eine bedeutende Rolle. Während der Histon-Acetylierung wird der gedrehte DNA-Strang an manchen Stellen „geloockert“, wodurch Transkriptionsfaktoren binden und die Gene ausgelesen werden können. Ziel ist es, die epigenetische Modellierung des Histon-Status 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 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

2015

Li T, Shi Y, Wang P, Guachalla LM, Sun B, Joerss T, Chen YS, Groth M, Krueger A, Platzer M, Yang YG, Rudolph KL, Wang ZQ.  
Smg6Est1 licenses embryonic stem cell differentiation via non-sense-mediated mRNA decay.  
*EMBO J* 2015, 34(12), 1630-47 (Have you seen by Lou and Shum and Wilkinson: RNA degradation drives stem cell differentiation  
*EMBO J* 2015, 34(12), 1608-8).

2014

Bruhn C, Kroll T, Wang ZQ.  
Systematic Characterization of Cell Cycle Phase-dependent Protein Dynamics and Pathway Activities by High-content Microscopy-assisted Cell Cycle Phenotyping.  
*Genomics Proteomics Bioinformatics* 2014, 12(6), 255-65 (Cover Story).

Bruhn C, Zhou ZW, Ai H, Wang ZQ.  
The Essential Function of the MRN Complex in the Resolution of Endogenous Replication Intermediates.  
*Cell Rep* 2014, 6(1), 182-95.

Perucho L, Artero-Castro A, Guerrero S, Ramón Y Cajal S, LLeonart ME, Wang ZQ.  
RPLP1, a Crucial Ribosomal Protein for Embryonic Development of the Nervous System.  
*PLoS One* 2014, 9(6), e99956.

Tapias A, Zhou ZW, Shi Y, Chong Z, Wang P, Groth M, Platzer M, Huttner W, Herceg Z, Yang YG, Wang ZQ.  
Trrap-dependent histone acetylation specifically regulates cell-cycle gene transcription to control neural progenitor fate decisions.  
*Cell Stem Cell* 2014, 14(5), 632-43.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs:	Paulius Grigaravicius, Xiaoqian Liu, Nadine Schneble, Alicia Tapias Soler, Zhongwei Zhou
Doktoranden:	Reham Mohamed Mahmoud Atteya, Sören Hüttner, David Lazaro Pellon, Gabriela Pereira Carvalho Guerra, Harald Schuhwerk, Kanstantsin Siniuk
Wissenschaftler:	Christian Marx
Forschungsingenieurin:	Tina Rüdiger
Technische Assistenten:	Tjard Jörß, Chris Meisezahl



Dr. Maria Ermolaeva  
Gruppenleiterin

## Forschungsgruppe Ermolaeva: Stresstoleranz und Organerhalt (seit 04/2015)

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie können Zellregeneration und Organerhalt unter Stressbedingungen nachhaltig verbessert werden?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Stresstoleranz und Homöostase“ um Maria Ermolaeva beschäftigt sich mit dem stressbedingten Zelltod und seinen Auswirkungen auf den Organerhalt (Homöostase) im Alter. Physiologischer Stress entsteht als Nebenprodukt des Stoffwechsels oder durch externe Einflüsse wie UV-Strahlung, Fettleibigkeit oder Umweltverschmutzung und ist praktisch unvermeidbar. Da sich im Alter die Stoffwechselaktivität, Immunfunktion und Funktion von Organellen verschlechtern, kommt es zu einer vermehrten Stressproduktion und einer Anhäufung stressbedingter Schäden.

Wege zu finden, wie Zellen und Gewebe mit Stress umgehen können, ist daher ein Hauptansatzpunkt der Altersforschung. Die Forschungsgruppe Ermolaeva versucht, neuartige genetische Faktoren und chemische Wirkstoffe aufzudecken, die die Fähigkeit von Zellregeneration und Organerhalt unter Stressbedingungen verbessern und schlussendlich zu neuen Therapieansätzen bei altersbedingten, degenerativen Erkrankungen führen.

### Aktuelle Projekte

Eine der neuesten Forschungserkenntnisse der Ermolaeva-Gruppe ist, dass die kurzzeitige Aktivierung der eigenen Immunreaktion durch eine DNA-Schädigung oder probiotisches Futter zu einer erhöhten Stressresistenz beim Fadenwurm führt. Grund ist eine verstärkte Aktivität des Ubiquitin-Proteasom-Systems, das offensichtlich dafür sorgt,

dass das zelluläre Proteom nach der Stresserzeugung „gesünder“ ist als vorher. Erstaunlicherweise eignen sich bereits solche einfachen, kostengünstigen Ansätze zur Verstärkung der Zellerhaltung unter Stress.

Die molekularen Prozesse zwischen schützenden Stimuli und Organerhalt müssen noch weiter im Detail erforscht werden. Dabei ist es auch das Ziel der Gruppe, potenzielle molekulare Targets für Anti-Stress-Therapien aufzuzeigen. Zur Erforschung neuartiger Wirkstoffe und relevanter genetischer Signalwege, die mit einem verbesserten Gewbeerhalt in Verbindung stehen, arbeiten die Forscher mit zwei Modellsystemen: Fadenwürmern (*C. elegans*) und Primärzellen von Säugetieren. Des Weiteren soll das Zusammenspiel von Immunität und der Qualitätskontrolle von Proteinen in Fadenwürmern und Zellkulturen untersucht werden. Mithilfe der Untersuchung der Gewebedegeneration bei Mäusen soll schließlich ein erster Schritt zu Anti-Stress-Therapien beim Menschen gemacht werden.

#### Aktuelle Projekte umfassen:

- Untersuchung der Auswirkungen von Strahlenhormese im organ degenerierten Mausmodell
- Hochdurchsatz-Screening der Mediatoren von Stresstoleranz in menschlichen Zellen
- Genomweite Stresstoleranz-Screens in *C. elegans*
- Untersuchung der Auswirkungen von Diät, Sport und Entzündung auf Langlebigkeit und Erhalt von Metazoen (mithilfe *C. elegans* als Modellorganismus)

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

### 2015

Ermolaeva\* MA, Dakhovnik A, Schumacher\* B.  
Quality control mechanisms in cellular and systemic DNA damage responses.  
*Ageing Res Rev* 2015, 23(Pt A), 3-11 (\*co-corresponding authors).

### 2014

Ermolaeva MA, Schumacher B.  
Systemic DNA damage responses: organismal adaptations to genome instability.  
*Trends Genet* 2014, 30(3), 95-102.

Ermolaeva MA, Schumacher B.  
Insights from the worm: the *C. elegans* model for innate immunity.  
*Semin Immunol* 2014, 26(4), 303-9.

Mueller MM, Castells-Roca L, Babu V, Ermolaeva MA, Müller RU, Frommolt P, Williams AB, Greiss S, Schneider JI, Benzing T, Schermer B, Schumacher B.  
DAF-16FOXO and EGL-27GATA promote developmental growth in response to persistent somatic DNA damage.  
*Nat Cell Biol* 2014, 16(12), 1168-79.

Wolters S, Ermolaeva MA, Bickel JS, Fingerhut JM, Khanikar J, Chan RC, Schumacher B.  
Loss of *Caenorhabditis elegans* BRCA1 promotes genome stability during replication in *smc-5* mutants.  
*Genetics* 2014, 196(4), 985-99.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdoc:	Lilia Pinela Soares Espada
Doktoranden:	Oleksandr Dakhovnik
Technische Assistentin:	Yvonne Schaub
Gast:	Tetiana Poliezhaieva

## Drittmittel

**DFG** Deutsche  
Forschungsgemeinschaft



## Ausgewählte Kooperationen

- Universitätsklinikum Jena (UKJ)
- Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. – Hans-Knöll-Institut (HKI), Jena



PD Dr. Matthias Platzer  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Platzer: Genomanalyse

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

### Forschungsschwerpunkt

Die Forschungsgruppe „Genomanalyse“ um Matthias Platzer beschäftigt sich mit den (epi)genetischen Aspekten des Alterns. Mithilfe modernster Methoden können die im Erbmolekül DNA gespeicherten Informationen in kürzester Zeit gelesen und die Abfolge von Abermillionen DNA-Bausteinen bestimmt werden. Die Arbeitsgruppe nutzt diese Methoden, um sowohl die Erbinformation als auch die Prozesse zu beschreiben, die bspw. zur Produktion von Proteinen führen. Die Forscher um Matthias Platzer 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 langlebigen Modellorganismen zu bestimmen. Mit klinischen Partnern sucht die Forschungsgruppe Platzer nach (epi)genetischen Variationen, die die individuelle Veranlagung für ein gesundes Altern oder altersbedingte Erkrankungen bestimmen.

### 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 2012)
- 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 von bioinformatischen Verfahren zur Assemblierung und Repeat-Annotation komplexer Genome

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen

### 2015

Reichwald\* K, Petzold\* A, Koch\* P, Downie\* BR, Hartmann\* N, Pietsch S, Baumgart M, Chalopin D, Felder M, Bens M, Sahn A, Szafranski K, Taudien S, Groth M, Arisi I, Weise A, Bhatt SS, Sharma V, Kraus JM, Schmid F, Priebe S, Liehr T, Görlach M, Than ME, Hiller M, Kestler HA, Volff JN, Scharl M, Cellerino\*\* A, Englert\*\* C, Platzer\*\* M.  
Insights into Sex Chromosome Evolution and Aging from the Genome of a Short-Lived Fish.  
*Cell* 2015, 163(6), 1527-38 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors, featured in \*Nature News\* by Ewen Callaway: *Short-lived fish may hold clues to human ageing*. *Nature* 2015, 528(7581), 175).

Mansfeld J, Urban N, Priebe S, Groth M, Frahm C, Hartmann N, Gebauer J, Ravichandran M, Dommaschk A, Schmeisser S, Kuhlow D, Monajembashi S, Bremer-Streck S, Hemmerich P, Kiehnopf M, Zamboni N, Englert C, Guthke R, Kaleta C, Platzer M, Sühnel J, Witte OW, Zarse K, Ristow M.  
Branched-chain amino acid catabolism is a conserved regulator of physiological ageing.  
*Nat Commun* 2015, 6, 10043.

### 2014

Koch P, Platzer M, Downie BR.  
RepARK--de novo creation of repeat libraries from whole-genome NGS reads.  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(9), e80.

Szafranski K, Fritsch C, Schumann F, Siebel L, Sinha R, Hampe J, Hiller M, Englert C, Huse K, Platzer M.  
Physiological state co-regulates thousands of mammalian mRNA splicing events at tandem splice sites and alternative exons.  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(14), 8895-904.

Zhang X, Müller S, Möller M, Huse K, Taudien S, Book M, Stuber F, Platzer M, Groth M.  
8p23 beta-defensin copy number determination by single-locus pseudogene-based paralog ratio tests risk bias due to low-frequency sequence variations.  
*BMC Genomics* 2014, 15(1), 64.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Wiss. Mitarbeiter:	Klaus Huse
Postdocs:	Kathrin Reichwald, Karol Szafranski, Marcel Kramer
Doktoranden:	Ogechukwu Brenda Agba, Martin Bens, Maja Kinga Dziegelewska, Arne Sahn
Forschungstechniker:	Niels Jahn, Cornelia Luge, Bernd Senf
Technische Assistentinnen:	Susanne Fabisch, Silke Förste, Beate Szafranski

## Kooperationen

- Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung (IZW), Berlin
- Universität Duisburg-Essen (UDE)
- Center for Sepsis Control & Care (CSCC), Jena
- Universitätsklinikum Jena
- Universität Ulm
- Technische Universität Dresden (TU), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Medizinische Klinik I
- Leibniz-Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK), Gatersleben
- National and Kapodistrian University of Athens, Athen, Griechenland
- Tilburg University, Tilburg, Niederlande



Ion Cirstea, PhD  
Fellow-Gruppenleiter

## Fellow-Gruppe Cirstea: Zelluläre Signalwege

4

?

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie ist der mechanistische Zusammenhang zwischen Altern und Krebs?**

### Forschungsschwerpunkt

Die kleinen GTPasen der RAS Proteinfamilie fungieren als molekulare Schalter in einer Vielzahl zellulärer Signalwege, indem sie zwischen einer aktiven, GTP-gebundenen, und einer inaktiven, GDP-gebundenen Form hin und her schalten. Sie regulieren viele biologische Prozesse wie z. B. Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Migration.

Somatische Mutationen des HRAS Gens (Kodone 12, 13 und 61) führen zu Krebs, wohingegen Keimbahnmutationen (meist auf Kodon 12) zum seltenen Costello Syndrom (CS) führen, einer Erkrankung, bei der Patienten ein auffälliges, frühzeitig gealtertes Erscheinungsbild entwickeln. Obwohl die Mutationen die gleichen Stellen betreffen wie RAS-onkogene Mutationen, entwickeln CS-Patienten nur selten Krebs. Zusammengefasst führen diese Beobachtungen zu der Hypothese, dass die Hyperaktivierung von HRAS im Costello Syndrom durch bisher unbekannte Mechanismen zu frühzeitigem Altern sowie zu einer gewissen Resistenz gegen onkogene Transformation führt.

### Aktuelle Projekte

- molekularen Mechanismen von Tumorvermeidung und Tumorchemmung bei CS
- altersbedingte Veränderungen des RAS-Signalosomes im Tiermodell
- Nebenprojekt: Die Bedeutung des alternativen Spleißproduktes von HRAS (p19HRAS) in der Vermeidung onkogener Transformation

### Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Doktorand: Saravanakkumar Chennappan  
Masterstudenten: Murat Kirtay, Tanja Schulze

### Ausgewählte Publikationen

2015

Nakhaei-Rad S, Nakhaeizadeh H, Kordes C, Cirstea IC, Schmick M, Dvorsky R, Bastiaens PIH, Häussinger D, Ahmadian MR.  
The function of embryonic stem cell-expressed Ras (E-Ras), a unique Ras family member, correlates with its additional motifs and its structural properties.  
*J Biol Chem* 2015, 290(25), 15892-903.

2014

Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, De Luca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EMM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, Van Der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Cristina Digilio M, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, Carè A, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M.  
Activating mutations in RRAS underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis.  
*Hum Mol Genet* 2014, 23(16), 4315-27.

Jaiswal M, Dvorsky R, Amin E, Risse SL, Fansa EK, Zhang SC, Taha MS, Gauhar AR, Nakhaei-Rad S, Kordes C, Koessmeier KT, Cirstea IC, Olayioye MA, Häussinger D, Ahmadian MR.  
Functional crosstalk between Ras and Rho pathways: p120RasGAP competitively inhibits the RhoGAP activity of Deleted in Liver Cancer (DLC) tumor suppressors by masking its catalytic arginine finger.  
*J Biol Chem* 2014, 289(10), 6839-49.

Zhang SC, Gremer L, Heise H, Janning P, Shymanets A, Cirstea IC, Krause E, Nürnberg B, Ahmadian MR.  
Liposome reconstitution and modulation of recombinant prenylated human Rac1 by GEFs, GDI1 and Pak1.  
*PLoS One* 2014, 9(7), e102425.

### Zahlen 2014 – 2015

Vergebene akademische Abschlüsse:

1 2  
2014 2015

Anzahl der Forschungsk Kooperationen:

2 3  
2014 2015



Alessandro Cellerino, PhD  
Gastwissenschaftler

Kooperation mit der Scuola Normale  
Superiore di Pisa, Italien

## Kooperationsgruppe Cellerino: Biologie des Alterns

4

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

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

### Forschungsschwerpunkt

Das Interesse der assoziierten Forschungsgruppe um Alessandro Cellerino gilt dem einjährigen Fisch *Nothobranchius furzeri*, mit dem wir das Altern erforschen. Die Arbeiten erfolgen im Rahmen des „Jena Centre for System Biology of Ageing – JenAge“-Projektes.

### Aktuelle Projekte

- **Mikro-RNAs und Altern** | Identifizierung der Regulierung der Mikro-RNAs während des Alterns mithilfe des „Next Generation Sequencing“ und funktionelle Tests zur Erforschung der Genaktivität
- **Alterung neuronaler Stammzellen** | Untersuchung neu entdeckter Gene, die in neuronalen Stammzellen exprimiert und im *N. furzeri* und Menschen ähnlich reguliert werden. Ziel ist es, zu zeigen, wie diese Gene neuronale Stammzellfunktionen regulieren
- **Auswirkungen von leichtem Stress (Hormese)** | Erforschung am *N. furzeri*, wie leichter Stress dem Alternsprozess entgegenwirken und die Langlebigkeit fördern kann

### Zahlen 2014–2015



### Ausgewählte Publikationen

2015

Reichwald\* K, Petzold\* A, Koch\* P, Downie\* BR, Hartmann\* N, Pietsch S, Baumgart M, Chalopin D, Felder M, Bens M, Sahm A, Szafranski K, Taudien S, Groth M, Arisi I, Weise A, Bhatt SS, Sharma V, Kraus JM, Schmid F, Priebe S, Liehr T, Görlach M, Than ME, Hiller M, Kestler HA, Volf JN, Scharf M, Cellerino\*\* A, Englert\*\* C, Platzer\*\* M. Insights into Sex Chromosome Evolution and Aging from the Genome of a Short-Lived Fish. *Cell* 2015, 163(6), 1527-38 (\* equal contribution, \*\* co-senior authors, featured in Nature News by Ewen Callaway: Short-lived fish may hold clues to human ageing. *Nature* 2015, 528(7581), 175).

2014

Baumgart\* M, Groth\* M, Priebe\* S, Savino A, Testa G, Dix A, Ripa R, Spallotta F, Gaetano C, Ori M, Terzibasi Tozzini E, Guthke R, Platzer M, Cellerino A. RNA-seq of the aging brain in the short-lived fish *N. furzeri* - conserved pathways and novel genes associated with neurogenesis. *Aging Cell* 2014, 13(6), 965-74 (\* equal contribution)

Ng'oma E, Reichwald K, Dorn A, Wittig M, Balschun T, Franke A, Platzer M, Cellerino A. The age related markers lipofuscin and apoptosis show different genetic architecture by QTL mapping in short-lived *Nothobranchius* fish. *Aging (Albany NY)* 2014, 6(6), 468-80.

Terzibasi Tozzini E, Savino A, Ripa R, Battistoni G, Baumgart M, Cellerino A. Regulation of microRNA expression in the neuronal stem cell niches during aging of the short-lived annual fish *Nothobranchius furzeri*. *Front Cell Neurosci* 2014, 8, 51

Dolfi L, Ripa R, Cellerino A. Transition to annual life history coincides with reduction in cell cycle speed during early cleavage in three independent clades of annual killifish. *Evodevo* 2014, 5, 32

### Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdoc:	Mario Baumgart
Technische Assistentin:	Sabine Matz
Gast:	Alessia Montesano



Prof. Dr. Manja Marz  
Gastwissenschaftlerin

Kooperation mit der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena

## Kooperationsgruppe Marz: Regulation des Alternsprozesses (seit 02/2015)

4

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 solche kleinen genetischen Regler. Momentan sind etwa 2.400 ncRNA-Familien bekannt, deren Funktion jedoch bislang kaum verstanden ist: Welche ncRNAs spielen eine Rolle beim Alternsprozess? Was genau sind ihre Funktionen und wie groß ist ihr Einfluss in verschiedenen Stadien des Alterns? Wie hängen ncRNAs und alternsbedingte Erkrankungen wie bspw. Neurodegeneration zusammen?

Die Marz-Kooperationsgruppe versucht, sich diesen Fragestellungen interdisziplinär zu nähern, indem hochmoderne bioinformatische Hochdurchsatzverfahren mit Labor-Ansätzen kombiniert werden. Dafür nutzt die Gruppe ihre exzellenten Expertisen in der Analyse von RNA-Seq-Daten, in der *in silico*-Identifikation und Charakterisierung von ncRNA und der Virus-Bioinformatik. Darüber hinaus beschäftigt sich die Gruppe mit RNA:DNA-Triplex- und G4-Quadruplex-Strukturen, die eine neue Ebene der genomischen Regulation durch die Kontrolle der Chromatin-Organisation darstellen.

### Aktuelle Projekte

- Die Bedeutung von Mikro-RNAs beim Altern
- Altersrelevante RNA:DNA-Triplex-Strukturen
- Nicht-kodierende RNA-Elemente als Ursache von X-linked Dystonia-Parkinson

### Ausgewählte Publikationen

2015

Fricke M, Du:nnes N, Zayas M, Bartenschlager R, Niepmann M, Marz M.  
Conserved RNA secondary structures and long-range interactions in hepatitis C viruses.  
*RNA* 2015, 21(7), 1219-32.

Linde J, Duggan S, Weber M, Horn F, Sieber P, Hellwig D, Riege K, Marz M, Martin R, Guthke R, Kurzai O.  
Defining the transcriptomic landscape of *Candida glabrata* by RNA-Seq.  
*Nucleic Acids Res* 2015, 43(3), 1392-406.

Marz M, Ferracin M, Klein C.  
Mikro-RNAs as biomarker of Parkinson disease? Small but mighty.  
*Neurology* 2015, 84(7), 636-8.

2014

Marz M, Beerenwinkel N, Drosten C, Fricke M, Frishman D, Hofacker IL, Hoffmann D, Middendorf M, Rattei T, Stadler PF, Töpfer A.  
Challenges in RNA virus bioinformatics.  
*Bioinformatics* 2014, 30(13), 1793-9. (Review)

Sachse K, Laroucau K, Riege K, Wehner S, Dilcher M, Creasy HH, Weidmann M, Myers G, Vorimore F, Vicari N, Magnino S, Liebler-Tenorio E, Ruetzger A, Bavoiil PM, Hufert FT, Rossello-Mora R, Marz M.  
Evidence for the existence of two new members of the family Chlamydiaceae and proposal of *Chlamydia avium* sp. nov. and *Chlamydia gallinacea* sp. nov.  
*Syst Appl Microbiol* 2014, 37(2), 79-88.



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

Übergreifender Projektbereich

*Systembiologie und Bioinformatik des Alterns*



---

# Systembiologie und Bioinformatik des Alterns

---

	<b>Projektbereich 5: Systembiologie des Alterns .....</b>
76	<i>Forschungsgruppe Kestler</i>
78	<i>Forschungsgruppe Ori</i>
80	<i>Assoziierte Forschungsgruppe Sühnel</i>





Prof. Dr. Hans Kestler  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Kestler: Bioinformatik und Systembiologie des Alterns (bis 12/2015)

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 hier eine große Rolle bei der Extraktion und Integration der zentralen Untersuchungsergebnisse von Hochdurchsatz-Experimenten. Die Systembiologie liefert darüber hinaus Ansätze zur Modellierung und Simulierung der Abläufe in biologischen Systemen. Der Forschungsschwerpunkt der Forschungsgruppe „Bioinformatik und Systembiologie des Alterns“ um Hans A. Kestler befindet sich im Spannungsfeld zwischen Computerwissenschaft, Statistik und Lebenswissenschaften und fokussiert 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

### Aktuelle Projekte

**Bioinformatik** | Die Etablierung von biomolekularen Hochdurchsatz-Technologien führt dazu, dass vielseitige Detaildaten für die Forschung zugänglich werden. Die Vielzahl an Ansatzpunkten für ihre Untersuchung bei gleichzeitig geringerer Anzahl der Proben stellt jedoch eine große Herausforderung für die Datenanalyse dar, die sich daher auf Methoden des maschinellen Lernens und statistische Verfahren zur Interpretation von Daten stützt. Beispielsweise fassen Clusteranalysen die Proben zu in sich homogenen Gruppen zusammen, und Techniken zur Funktionsselektion können Markierungsgene identifizieren, die für die Unterscheidung bestimmter Phänotypen benötigt werden. Mit Klassifizierungsalgorithmen können dann die Phänotypen der Proben entsprechend dieser Analysen vorhergesagt werden.

**Systembiologie** | Die Interaktion zwischen Genen und Genprodukten sowie das Übersprechen von individuellen Signalpfaden führen zu einem enorm komplexen regulatorischen Netzwerk in Organismen, dessen Verständnis nicht mehr intuitiv ist. Je besser genetische Interaktionen erforscht sind, desto notwendiger werden daher mathematische Modellbildung und Simulationsverfahren für die Analyse dieser regulatorischen Netzwerke. Der Abstraktionsgrad bestimmt dabei die Detailgenauigkeit und Verständlichkeit der entstehenden Modelle. Die Forschungsgruppe Kestler beschäftigt sich mit den sehr abstrakten Boole'schen Modellen sowie umfassenden Differenzialgleichungsmodellen.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen 2015

Grieb M, Burkovski A, Sträng JE, Kraus JM, Groß A, Palm G, Kühl M, Kestler HA.  
Predicting Variabilities in Cardiac Gene Expression with a Boolean Network Incorporating Uncertainty.  
*PLoS One* 2015, 10(7), e0131832.

Hein K, Mittler G, Cizelsky W, Kühl M, Ferrante F, Liefke R, Berger IM, Just S, Sträng JE, Kestler HA, Oswald F, Borggreve T.  
Site-specific methylation of Notch1 controls the amplitude and duration of the Notch1 response.  
*Sci Signal* 2015, 8(369), ra30.

Krause JM, Lausser L, Kestler HA.  
Exhaustive k-nearest-neighbour subspace clustering  
*J Stat Comput Sim* 2015, 85(1), 30-46 (published during change of institution).

Schmid M, Kestler HA, Potapov S.  
On the validity of time-dependent AUC estimators.  
*Brief Bioinform* 2015, 16(1), 153-68 (published during change of institution).

Völkel G, Lausser L, Schmid F, Kraus JM, Kestler HA.  
Sputnik: Ad hoc distributed computation.  
*Bioinformatics* 2015, 31(8), 1298-301.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Postdocs: Ludwig Maximilian Lausser,  
Alexander Groß, Stefan Taudien

## Drittmittel





Alessandro Ori, PhD  
Gruppenleiter

## Forschungsgruppe Ori: Proteomik des Alterns (seit 09/2015)

5

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Wie beeinflussen Alter, Mutationen und Umweltfaktoren unsere Organe auf molekularer Ebene?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Gruppe um Alessandro Ori erforscht, wie Alter, Mutationen und Umweltfaktoren unsere Organe auf molekularer Ebene beeinflussen. Mit ultrasensitiven Verfahren können tausende von Proteinen in Geweben und seltenen Zellpopulationen quantifiziert werden. Ziel ist es, möglichst unverzerrt und objektiv Veränderungen im Proteom zu identifizieren, die zum Organverfall führen und die Gesundheit im Alter beeinflussen.

### Aktuelle Projekte

**Funktionelle Proteomik des Alterns** | Zellen von Säugetieren bestehen aus über 10.000 verschiedenen Proteinarten. Dieser Eiweißreichtum wird streng reguliert. So können auf Basis der gleichen genetischen Informationen spezialisierte Zellen wie Muskel- oder Nervenzellen hergestellt werden. Für ein Verständnis der molekularen Veränderungen, die zur Fehlfunktion von speziellen Geweben oder Zelltypen führen, ist es daher elementar, die Proteinvielfalt messen zu können. Mithilfe modernster massenspektrometrischer Verfahren der Proteomik erstellt die Gruppe Proteomprofile von Geweben und Zelltypen unterschiedlichen genetischen Hintergrundes oder Alters und analysiert die Folgen äußerer Einflussfaktoren wie Stress, Diät oder Sport.

**Proteinkomplexe mit veränderlicher Zusammensetzung** | Proteine arbeiten nicht allein, sondern interagieren mit anderen Proteinen, mit denen sie Proteinkomplexe bilden. Diese Proteinkomplexe sind die molekularen Maschinen, die für lebenswichtige innerzelluläre Funktionen wie

Energieproduktion, Replikation des genetischen Materials oder Molekültransport zuständig sind. Die Gruppe konnte bereits zeigen, dass bestimmte Proteinkomplexe wie bspw. der Kernporenkomplex in der Lage sind, ihre Zusammensetzung an die Erfordernisse der Zelle anzupassen – eine clevere Strategie der Zellen, die Funktion von Proteinkomplexen durch die Veränderung von nur einer kleinen, wichtigen Komponente zu steuern. Ziel der Gruppe ist es zu verstehen, wie das Alter und altersassoziierte Mutationen die Struktur und Funktion von Proteinkomplexen beeinflussen. Dafür nutzt sie einen bioinformatischen Ansatz, um die Zusammensetzung von Proteinkomplexen zwischen unterschiedlichen Proteomikprofilen vergleichen zu können. Außerdem arbeiten die Forscher mit biochemischen Methoden, um Proteinkomplexe mit einer bestimmten Zusammensetzung isolieren und ihre Interaktion mit anderen Proteinen beobachten zu können.

**Neue Ansätze zur proteomischen Datenanalyse und -integration** | Die Proteinvielfalt kann unterschiedlich reguliert werden, etwa durch Transkription, Translation oder Zersetzung. Um zu verstehen, ab welchem Punkt das Alter auf die Regulierung Einfluss nimmt, müssen die proteomischen Daten um weitere Informationen wie Messdaten zur Transkriptionsvielfalt oder Translationsrate ergänzt werden. Dafür arbeitet die Gruppe mit führenden Bioinformatikern zusammen, um Methoden für die Analyse großer proteomischer Datensätze und deren Vernetzung mit genomischen Informationen zu entwickeln.

## Zahlen 2014 – 2015



## Ausgewählte Publikationen 2015

Ori\* A, Toyama\* BH, Harris MS, Bock T, Iskar M, Bork P, Ingolia NT, Hetzer MW, Beck M.  
Integrated Transcriptome and Proteome Analyses Reveal Organ-Specific Proteome Deterioration in Old Rats  
*Cell Systems* 2015, 1(3), 224–237 (\* equal contribution, published during change of institution).

Poli\* M, Ori\* A, Child T, Jaroudi S, Spath K, Beck M, Wells D.  
Characterization and quantification of proteins secreted by single human embryos prior to implantation.  
*EMBO Mol Med* 2015, 7(11), 1465-79 (\* equal contribution, published during change of institution).

von Appen A, Kosinski J, Sparks L, Ori A, DiGiulio AL, Vollmer B, Mackmull MT, Banterle N, Parca L, Kastiris P, Buczak K, Mosalaganti S, Hagen W, Andres-Pons A, Lemke EA, Bork P, Antonin W, Glavy JS, Bui KH, Beck M.  
In situ structural analysis of the human nuclear pore complex.  
*Nature* 2015, 526(7571), 140-3 (published during change of institution).

## Ausgewählte Publikationen ohne FLI-Beteiligung: 2015

Mackmull MT, Iskar M, Parca L, Singer S, Bork P, Ori\* A, Beck\* M.  
Histone Deacetylase Inhibitors (HDACi) Cause the Selective Depletion of Bromodomain Containing Proteins (BCPs).  
*Mol Cell Proteomics* 2015, 14(5), 1350-60 (\* co-corresponding authors).

## 2014

Piazza I, Rutkowska A, Ori A, Walczak M, Metz J, Pelechano V, Beck M, Haering CH.  
Association of condensin with chromosomes depends on DNA binding by its HEAT-repeat subunits.  
*Nat Struct Mol Biol* 2014, 21(6), 560-8.

## Mitarbeiter (Stand: 31.12.2015)

Doktorandin:	Nadja Gebert
Technische Assistentin:	Ivonne Heinze

## Kooperationen

- Biognosys AG, Zürich, Schweiz
- ETH Zürich: Institut für Molekulare Systembiologie, Schweiz
- Europäisches Labor für Molekularbiologie (EMBL), Heidelberg
- Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften (ISAS), Berlin und Dortmund
- Universität Basel: Biozentrum - Proteomics Core Facility (PCF), Schweiz
- Universitätsklinikum Heidelberg
- University of Oxford: Department of Biochemistry, Großbritannien
- University of Oxford: Institute of Reproductive Sciences, Großbritannien



PD Dr. Jürgen Sühnel  
Gastwissenschaftler

## Assoziierte Forschungsgruppe Sühnel: Bioinformatik und Systembiologie (bis 12/2014)

5

ZENTRALE FORSCHUNGSFRAGE:

**Welchen Beitrag können Bioinformatik und Systembiologie zu strukturellen und genomischen Analysen leisten?**

### Forschungsschwerpunkt

Die Arbeitsgruppe hat in Bioinformatik und Systembiologie mit Schwerpunkten in der Strukturbiologie, der Computer-Genomanalyse und der Datenbankentwicklung gearbeitet. Die strukturellen Arbeiten hatten das Ziel, neue ungewöhnliche Motive und Interaktionen in der dreidimensionalen Struktur von Proteinen und Nukleinsäuren zu identifizieren und zu analysieren. Dafür wurden quantenchemische Berechnungen, Moleküldynamik-Simulationen und strukturelle bioinformatische Analysen eingesetzt. Die Expertise im Bereich der Datenbankentwicklung war eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung einer Datenbank zu altersrelevanten Faktoren (AgeFactDB) im „Jena Centre for Systems Biology of Ageing (JenAge)“, einem von 2009 bis 2014 vom BMBF geförderten Forschungskonsortium.

### Aktuelle Projekte

- Entwicklung von Werkzeugen zur beschleunigten und verbesserten Annotation und Analyse prokaryotischer Genome in der Computer-Genomanalyse
- Etablierung eines neuen Genom-Browser-Typs
- Entwicklung verschiedenster Datenbanken und Internet-Werkzeuge

Zahlen 2014 – 2015

Eingeworbene  
Projektmittel (absolut in k€):

142

2014

### Ausgewählte Publikationen 2015

Mansfeld J, Urban N, Priebe S, Groth M, Frahm C, Hartmann N, Gebauer J, Ravichandran M, Dommaschk A, Schmeisser S, Kuhlow D, Monajembashi S, Bremer-Streck S, Hemmerich P, Kiehnopf M, Zamboni N, Englert C, Guthke R, Kaleta C, Platzer M, Sühnel J, Witte OW, Zarse K, Ristow M.  
Branched-chain amino acid catabolism is a conserved regulator of physiological ageing.  
*Nat Commun* 2015, 6, 10043.

### 2014

Huehne R, Thalheim T, Sühnel J.  
AgeFactDB – The JenAge Ageing Factor Database – Towards data integration in ageing research  
*Nucleic Acids Res* 2014, 42(1), D892-6.

Sachse K, Laroucau K, Riege K, Wehner S, Dilcher M, Creasy HH, Weidmann M, Myers G, Vorimore F, Vicari N, Magnino S, Liebler-Tenorio E, Ruetger A, Bavoil PM, Hufert FT, Rossello-Mora R, Marz M.  
Evidence for the existence of two new members of the family Chlamydiaceae and proposal of *Chlamydia avium* sp. nov. and *Chlamydia gallinacea* sp. nov.  
*Syst Appl Microbiol* 2014, 37(2), 79-88.

Zugehöriges  
Forschungskonsortium





## Projekt-Rückblick: JenAge

(BMBF-gefördert bis 30. September 2014)

Altern und die Entstehung altersbedingter Krankheiten sind extrem komplexe Phänomene. In den vergangenen Jahren hat sich deshalb mit der Systembiologie ein neuer multidisziplinärer Ansatz entwickelt, der die Interaktionen zwischen den Komponenten verschiedenster Organismen systematisch analysiert. In Jena konnte mithilfe externer BMBF-Mittel Ende 2009 das „Jena Centre for Systems Biology of Ageing (JenAge)“ ins Leben gerufen werden. Es hatte zum Ziel, evolutionär alte, durch milden Stress aktivierte Netzwerke zu identifizieren und ihre Rolle beim Erhalt der Körperfunktionen im Alter zu untersuchen.

### Ansatz

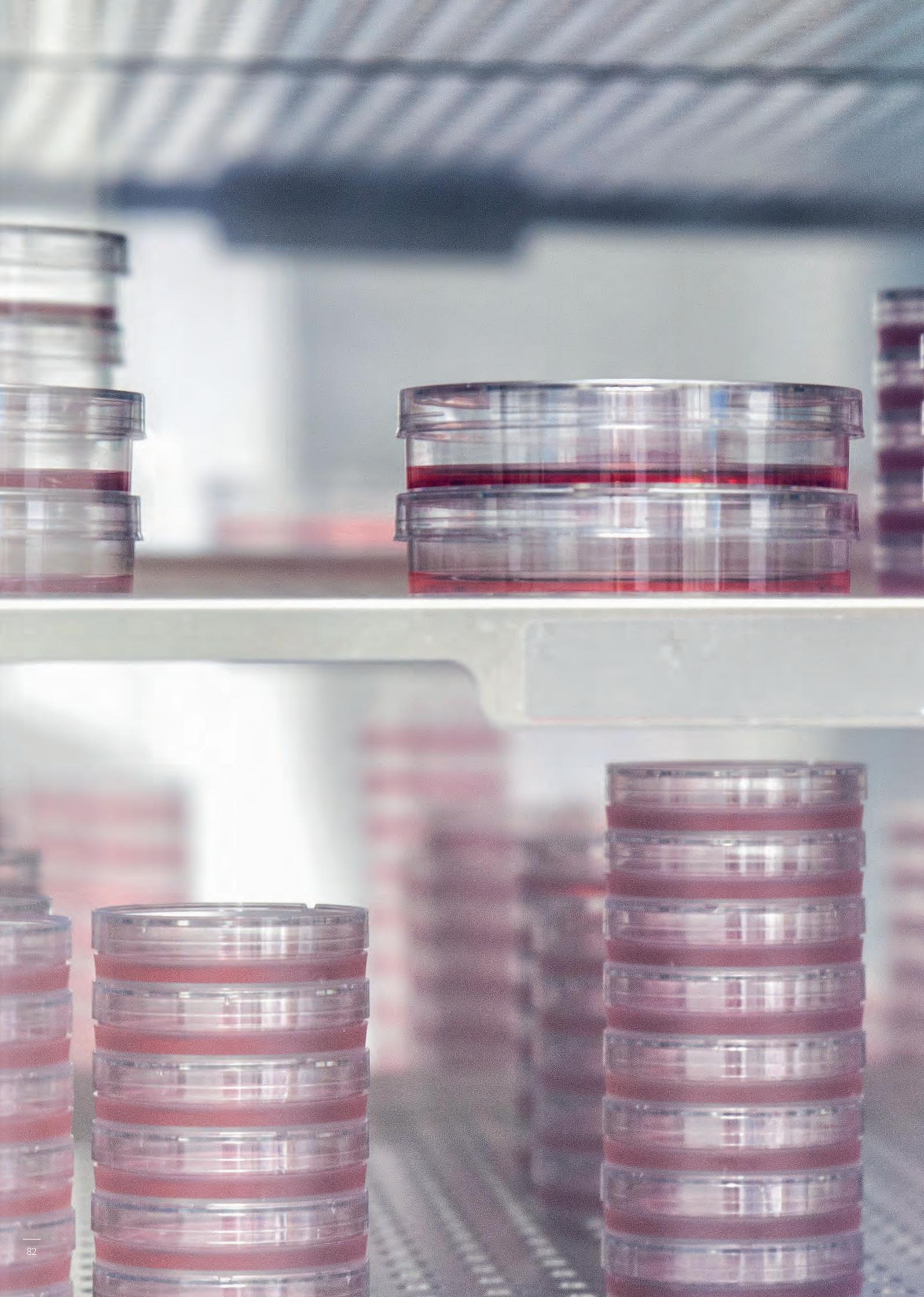
JenAge verfolgte einen Multi-Spezies-Ansatz, um durch die Umwelt, Pharmazeutika und Lebensstil bedingte Netzwerkveränderungen im Menschen (*ex vivo/in vivo*) mit denen in Fadenwürmern (*C. elegans*), im Türkisen Prachtgrundkarpfing (*N. furzeri*), Zebrafisch (*D. rerio*) und in Mäusen (*M. musculus*) zu vergleichen. Die gewonnenen experimentellen Daten wurden mathematisch analysiert, in einem iterativen Prozess modelliert und in Modellorganismen validiert. Um die großen Datenmengen optimal verarbeiten und auch für zukünftige Analysen nutzbar machen zu können, wurde ein am FLI entwickeltes eigenes Datenmanagementsystem verwendet. Darüber hinaus entstanden eine Datenbank für Altersfaktoren, die die Daten verschiedenster bestehender Datenbanken aggregiert und um eigene JenAge-Daten ergänzt.

### Ergebnisse

Die interdisziplinäre Arbeit im JenAge-Konsortium mündete bislang in 79 Publikationen, darunter 28 unter Beteiligung des FLI. JenAge unterhält ferner drei öffentliche Informationsplattformen:

- Die **Website** beinhaltet Daten und Fakten zum Forschungsprojekt „JenAge“.
- Das **Information Centre** stellt allgemeine Informationen zum Altern und zur Systembiologie zur Verfügung.
- Die Altersfaktoren-Datenbank **AgeFactDB** integriert verschiedenste Daten aus der Altersforschung.

Obwohl die Förderung von JenAge Ende 2014 ausgelaufen ist, wird die Arbeit im Konsortium fortgesetzt. So werden weiterhin generierte Hypothesen getestet und mathematische Analysen der vorhandenen Daten durchgeführt. Beispielsweise stehen Daten von ca. 2.500 Proben aus DNA-Sequenzierungen für weiterführende Analysen im JenAge-Datenmanagementsystem sowie nach Publikation in öffentlichen Datenbanken zur Verfügung.





# Organisation

---

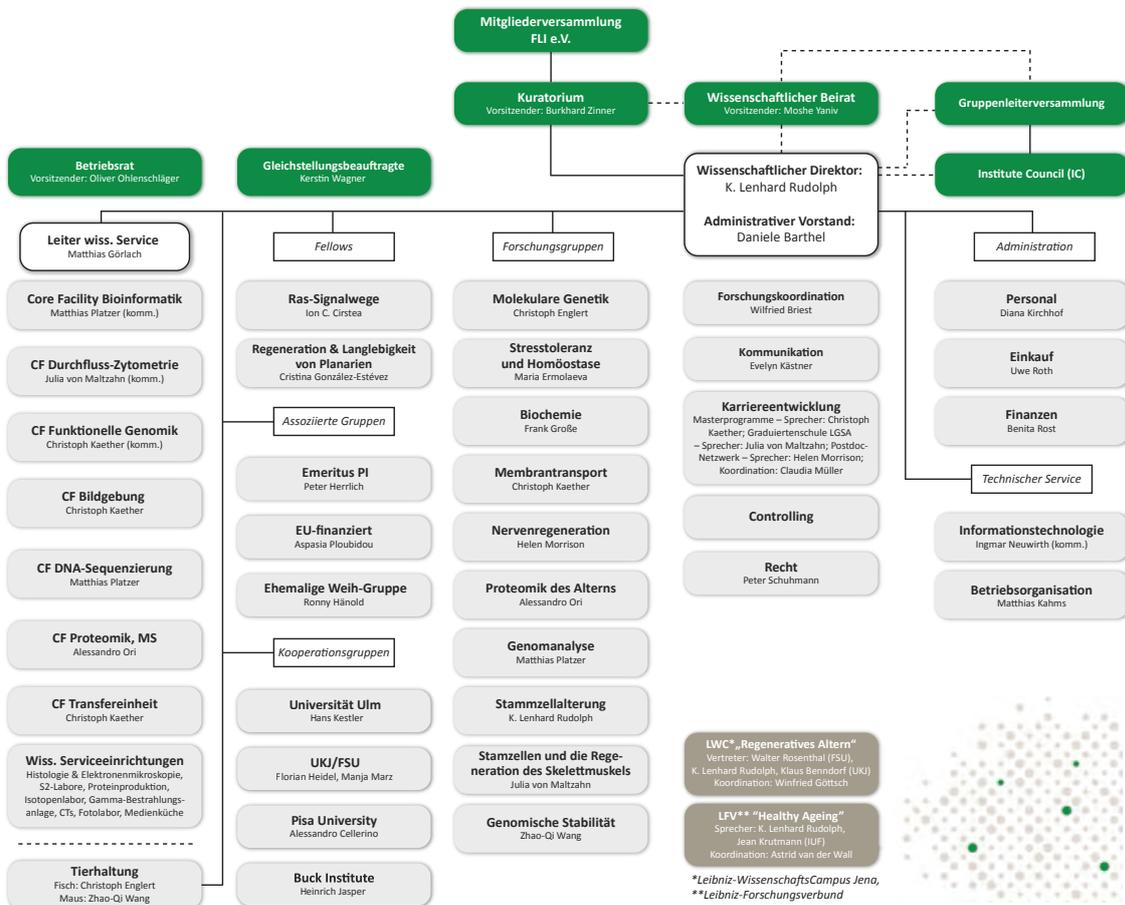
# Organisation

## Struktur des Instituts

Das Leibniz-Institut für Alternforschung (FLI) ist eines von 88 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 Alternforschung 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 etwa gleich viele Senior- (tenured) und Juniorgruppen,

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 vier Senior- und ein Juniorgruppenleiter, die vom Wissenschaftlichen Direktor benannt werden. Externes Kontrollorgan des Instituts ist das Kuratorium; ein international besetzter Wissenschaftlicher Beirat (Scientific Advisory Board, SAB) hält eine beratende Funktion. Weiterhin umfasst die Organisationsstruktur Stabsstellen, eine Kernverwaltung sowie einen Servicebereich, der neben technischen Services auch wissenschaftliche Serviceeinrichtungen und wissenschaftliche Koordinatorenstellen umfasst.



Organigramm des FLI.

## Vereinsorgane

### Kuratorium

#### Mitglieder

Burkhard Zinner (Vorsitzender)	Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft (TMWWDG) Ref. 51 Grundsatzangelegenheiten der Forschungspolitik	Max-Reger-Straße 4-8 99096 Erfurt
Dr. Joachim Klein	Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Ref. 615 Gesundheitsforschung	Kapelle-Ufer 1 10117 Berlin
Prof. Dr. Thorsten Heinzel	Friedrich-Schiller-Universität Jena Vizepräsident für Forschung	Fürstengraben 1 07743 Jena
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus	Universitätsklinikum Jena Direktor der Abteilung Hämatologie/Internistische Onkologie, Direktor des Universitäts-Tumorzentrums Jena	Erlanger Allee 101 07747 Jena
Prof. Dr. med. Nisar P. Malek	Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Innere Medizin I: Hepatologie, Gastroenterologie, Infektionskrankheiten	Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen
Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Ernst Th. Rietschel		
Prof. Dr. Moshe Yaniv	Institut Pasteur Département de Biologie due Développement	25, Rue du Docteur Roux 75724 Paris CEDEX 15, Frankreich
Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger	Leibniz-Institut für Neurobiologie Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie	Brenneckestraße 6 39118 Magdeburg

### Wissenschaftlicher Beirat (SAB)

Prof. Dr. Moshe Yaniv (Vorsitzender)	Institut Pasteur Département de Biologie due Développement	25, Rue du Docteur Roux 75724 Paris CEDEX 15, Frankreich
Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger (Stellv. Vorsitzender)	Leibniz-Institut für Neurobiologie Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie	Brenneckestraße 6 39118 Magdeburg
Prof. Dr. Rudi Balling	Universität von Luxemburg Luxembourg Centre for Systems Biomedicine	7, Avenue des Hauts Fourneaux 4362 Belval, Luxemburg
Prof. Dr. Carmen Birchmeier-Kohler	Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch	Robert-Rössle-Straße 10 13125 Berlin
Prof. Dr. Cedric Blanpain	Université Libre de Bruxelles Interdisciplinary Research Institute	808, route de Lennik, BatC, C6-130 1070 Bruxelles, Belgien
Prof. Dr. Gerard Evan	University of Cambridge Head of the Department of Biochemistry	80 Tennis Court Road Cambridge CB2 1GA, UK
Prof. Dr. Magdalena Götz	Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Stammzellforschung	Ingolstädter Landstraße 1 85764 Neuherberg
Prof. Dr. Stephen West	The Francis Crick Institute Clare Hall Laboratories	South Mimms Herts EN6 3LD, UK
Prof. Dr. med. Otto W. Witte	Universitätsklinikum Jena Direktor der Klinik für Neurologie	Erlanger Allee 101 07747 Jena
Prof. Dr. med. Lars Zender	Universität Tübingen Medizinische Fakultät, Bereichsleiter Onkologie	Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen

### Mitgliederversammlung

EAH Ernst-Abbe-Hochschule Jena	Carl-Zeiss-Promenade 2 07745 Jena	Prof. Dr. Gabriele Beibst Rektorin
Thüringer Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft	Max-Reger-Straße 4-8 99096 Erfurt	Robert Fetter Ref. 54 Institutionelle Forschung
Friedrich-Schiller-Universität Jena	Fürstengraben 1 07743 Jena	Prof. Dr. Thorsten Heinzel Vizepräsident für Forschung
Stadt Jena	Am Anger 15 07743 Jena	Dr. Albrecht Schröter Oberbürgermeister

## Personalentwicklung

Das Leibniz-Institut für Altersforschung (FLI) hat in den letzten zehn Jahren eine fulminante Entwicklung genommen. Die Zahl der Mitarbeiter hat sich verdoppelt, die Institutssprache wurde Englisch, der Anteil ausländischer Mitarbeiter wuchs auf 25,7% (Stand: 31.12.2015), die Nutzungsflächen des Instituts vergrößerten sich mit der Inbetriebnahme des Neubaus 2013 von 4.500 auf etwa 10.000 qm. All dies bedeutet eine große Herausforderung für alle Mitarbeiter des FLI. Deshalb gilt es, auch in der Zukunft weiterhin große Anstrengungen zu unternehmen, die neuen Anforderungen zu erfüllen.

### Gleichstellung & Familienfreundlichkeit

Ende 2015 (31. Dezember) finanzierte das FLI 312 Mitarbeiter. Davon entfallen 27,6% auf Wissenschaft und Vorstand, 18,6% auf den wissenschaftsunterstützenden Bereich, 24,7% auf Studenten, 6,1% auf die Kernverwaltung, 10,0% auf den infrastrukturellen Bereich sowie 10,5% auf Gäste. Der Frauenanteil lag bei 54,8%.

Bei der Personalbeschaffung und -entwicklung folgt das FLI den Gleichstellungsstandards der DFG und der Leibniz-Gemeinschaft und unterstützt mit zahlreichen Maßnahmen seine Mitarbeiter bei der Vereinbarkeit von Familie und Beruf. Dazu zählen die Einführung von Betriebsvereinbarungen, die Unterstützung von Wissenschaftlerinnen im Leibniz-Mentoring-Programm, flexible Arbeitszeiten, Hilfe bei der Kinderbetreuung sowie die Unterstützung ausländischer Mitarbeiter bei ihrem Umzug nach Jena und junger Eltern bei der Wiedereingliederung nach der Elternzeit.

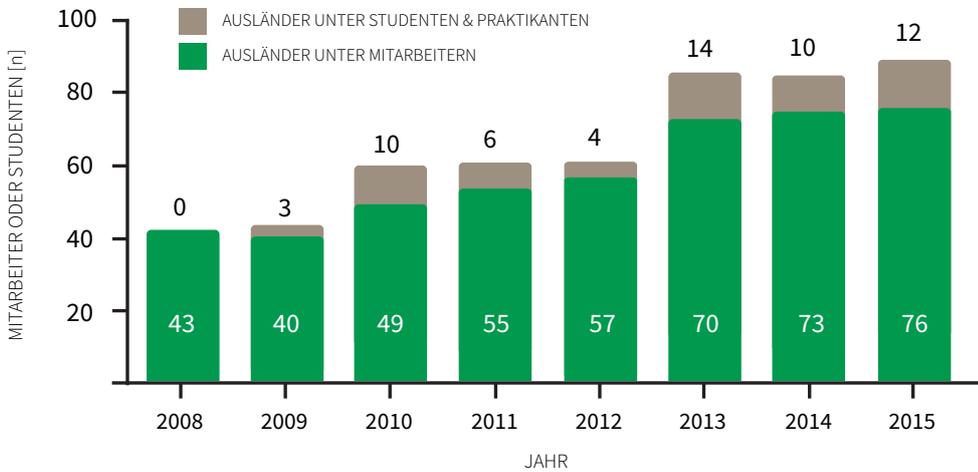
In einem FLI-Gleichstellungsplan (2013-2017) wurden flexible Zielquoten zur Besetzung von Führungspositionen mit Frauen nach dem DFG-Kaskadenmodell festgelegt, die jährlich geprüft werden. 2015 konnte das Institut eine neue Juniorgruppenleiterin ans FLI holen und eine Juniorgruppenleiterin zur Seniorgruppenleiterin (tenured) ernennen.

In Anerkennung der Gleichstellungsarbeit wurde das FLI 2013 mit dem Total-E-Quality Award (TEQ) zertifiziert und 2015 mit dem regionalen „Jenaer Familiensiegel“ ausgezeichnet. Beide Zertifikate honorieren die vielfältigen Gleichstellungsmaßnahmen, etwa die Mitgliedschaft im „Jenaer Bündnis für Familie“ und in verschiedensten nationalen Arbeitsgruppen. Auch die Vor-Ort-Unterstützung der Mitarbeiter durch Kooperationen mit örtlichen Kindergärten zur Unterbringung von 15 Kindern oder das FLI-eigene Eltern-Kind-Arbeitszimmer zur Überbrückung von KiTa-Schließzeiten sind wichtiger Bestandteil einer erfolgreichen Gleichstellungsarbeit am FLI. Zudem ist das FLI Mitglied in mehreren regionalen und überregionalen Dual-Career-Netzwerken. Sie unterstützen zugezogene neue Mitarbeiter dabei, ihre Partner mit nach Jena zu bringen und für sie in der Region Arbeit zu finden.

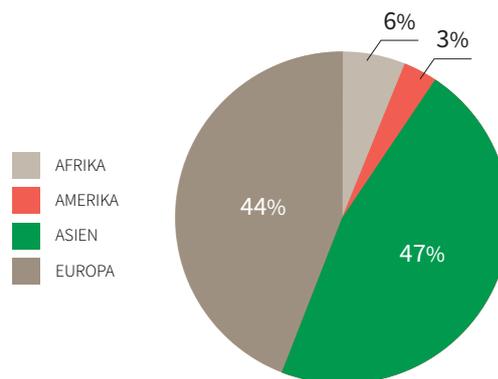
### Internationalisierung

Das FLI ist eines der internationalsten Forschungsinstitute der Leibniz-Gemeinschaft. Der Anteil internationaler Mitarbeiter liegt bei den Wissenschaftlern bei über 45%, insgesamt bei etwa 22%. Das Institut ist komplett zweisprachig (Englisch/Deutsch) aufgestellt und hat mit 38% einen der Leibniz-weit höchsten Ausländeranteile bei Gruppenleitern. Seit 2008 hat es das FLI geschafft, den Anteil von Mitarbeitern aus dem Ausland von 16% auf 22% 2015 zu erhöhen, unter Doktoranden sogar von 28% auf 52%. Auf allen Ebenen im FLI arbeiten Wissenschaftler aus dem Ausland – sie kommen aus insgesamt 31 (2015) Ländern.

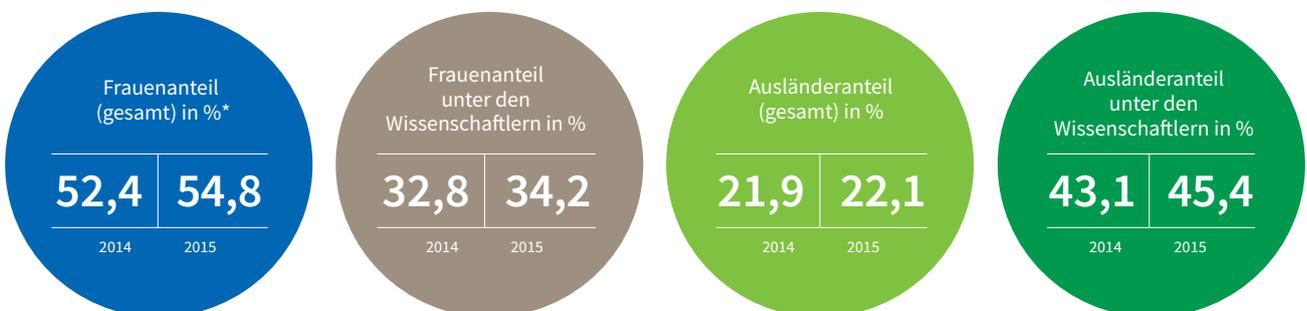
Um ausländische Forscher noch besser auf ihrem Weg nach Deutschland zu unterstützen, ist die FLI-eigene Leibniz Graduate School on Aging seit 2010 Service Point des EURAXESS Germany-Netzwerks. Als solcher hilft sie den Wissenschaftlern und ihren Familien insbesondere bei behördlichen Fragestellungen 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 Teilzeitstelle als Relocation Assistant geschaffen.



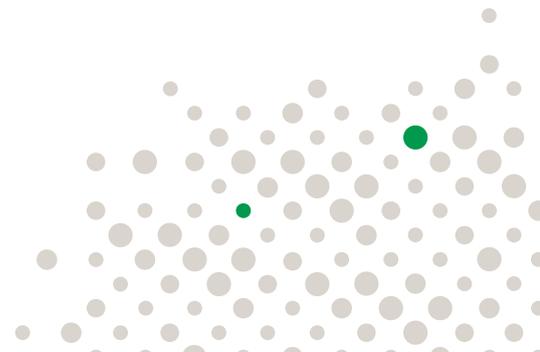
## Herkunft der Ausländer am Institut



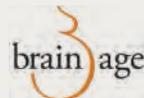
## Zahlen 2014 – 2015



\* Zahlen basieren auf FLI-finanzierten Mitarbeitern.



## Drittmittelprojekte

<p><b>erc</b></p>	<p>ERC Advanced Grant zur Untersuchung von Gerontogenen (StemCellGerontoGenes, 2013-2018, Prof. K. Lenhard Rudolph)</p>	 <p>European Research Council</p>
<p><b>Emmy Noether-Programm</b></p>	<p>Emmy Noether-Programm der DFG zur Untersuchung der Regeneration der Skelettmuskulatur (2013-2018, Dr. Julia von Maltzahn)</p>	 <p>DFG</p>
<p><b>RegenerAging/ Freistaat Thüringen</b></p>	<p>Das erste Forschungsprojekt des interdisziplinären universitären Zentrums für Altersforschung Jena (ZAJ) „Altersinduzierte Hemmung der Regeneration und Gewebshomöostase (RegenerAging)“ wird durch die „ProExzellenz“-Initiative des Freistaates Thüringen gefördert (2015-2019, Sprecher: Prof. K. Lenhard Rudolph).</p>	 <p>Freistaat Thüringen Ministerium für Wirtschaft, Wissenschaft und Digitale Gesellschaft</p>
<p><b>hhdp/DFG</b></p>	<p>Das FLI ist Mitglied der DFG-geförderten Forschergruppe „Häm und Häm-Abbauprodukte“, die die Entstehung von HHDPs sowie ihre Funktionsweisen und Signalwege erforscht (2015-2018, Dr. Oliver Ohlenschläger).</p>	 <p>DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft</p>  <p>DFG 173B hhdp Heme and heme degradation products molecular function and signaling mechanisms</p>
<p><b>RTG 1715/DFG</b></p>	<p>Das FLI ist am Graduiertenkolleg „Molekulare Signaturen adaptiver Stressreaktionen“ (RTG 1715), gefördert durch die DFG, beteiligt.</p>	 <p>RTG 1715</p>  <p>DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft</p>
<p><b>eMed/BMBF</b></p>	<p>Im Rahmen des Konsortiums „eMed Systems Medicine“ engagiert sich das FLI im BMBF-geförderten Projekt „Modell-basierte Optimierung und Individualisierung von Behandlungsstrategien in der Hämatologie“ (HaematoOpt, 2015-2018, Dr. Matthias Platzer; gemeinsam mit Prof. K. Lenhard Rudolph und Prof. Andreas Hochhaus, UKJ).</p>	 <p>Bundesministerium für Bildung und Forschung</p>  <p>e:Med SYSTEMS MEDICINE</p>
<p><b>Leibniz ScienceCampus</b></p>	<p>Um die Altersforschung am Standort Jena weiter zu vernetzen, fördert die Leibniz-Gemeinschaft die Einrichtung eines Leibniz-WissenschaftsCampus „Regeneratives Altern“.</p>	 <p>Leibniz Leibniz-Gemeinschaft</p>
<p><b>JenAge/BMBF</b></p>	<p>Das BMBF-geförderte „Jena Centre for Systems Biology of Ageing (JenAge)“ untersucht aus einer systembiologischen Perspektive in einem Multispezies-Ansatz die Auswirkungen von mildem Stress auf die Lebensspanne.</p>	 <p>JENAGE JENA CENTRE FOR SYSTEMS BIOLOGY OF AGEING</p>  <p>Bundesministerium für Bildung und Forschung</p>
<p><b>BrainAge/7th Framework Programme</b></p>	<p>Mit Beteiligung des FLI werden im „BrainAge“-Projekt die Auswirkungen von vorgeburtlichem Stress auf die Alterung des Gehirns untersucht; ein internationales Projekt innerhalb des 7. Rahmenprogrammes der EU.</p>	 <p>brain age</p> 
<p><b>CodeAge/ 7. Rahmenprogramm der EU/ Marie Curie</b></p>	<p>Das FLI ist an zwei Europäischen Graduiertenkollegs („International Training Networks“) beteiligt: „MARRIAGE“ und „CodeAge“. Beide werden von der EU im 7. Rahmenprogramm „Marie Curie“ finanziert.</p>	 <p>MARRIAGE ACTIONS MARIE CURIE</p> 

# Ausblick

Durch eine intensive Umstrukturierung in den vergangenen Jahren hat sich der Forschungsfokus des FLI weiter geschärft und ist nun einzigartig im nationalen und internationalen Umfeld.

Auch 2016 und 2017 wollen wir unsere Forschungsexpertise weiter ausbauen. Dafür erweitern wir die Forschung zur Stammzellalterung und zum Organerhalt auf Modellorganismen von der Fliege bis zum Menschen. Der kurzlebige *N. furzeri* fungiert dabei als Bindeglied zwischen niederen Organismen wie dem Wurm oder der Fliege und Wirbeltieren. Er wird uns dabei helfen, therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Gesundheit im alternden Menschen zu entwickeln.

Das Institut plant darüber hinaus, seine epigenetische Forschung weiter zu vertiefen und einen neuen Forschungsbereich zu „Mikrobiom und Altern“ aufzubauen. Denn es gibt vermehrt Hinweise darauf, dass sich die Zusammensetzung symbiotischer Bakterien auf Körperoberflächen wie dem Darm oder der Haut im Alter verändert. Diese Veränderung beeinflusst wiederum den Alternsprozess *per se*. Die Interaktion zwischen Wirt und Mikrobiom wird von bakteriellen Stoffwechselsignalen und den entsprechenden epigenetischen Antworten in den Zielgeweben kontrolliert. Das FLI möchte mit dem neuen Forschungsprogramm das Altern des Mikrobioms und seine Auswirkungen auf das Altern des gesamten Organismus erforschen. Das gibt uns die Gelegenheit, uns in Jena sowie auch national und international weiter zu vernetzen.

Um verschiedene Einflussfaktoren des Alternsprozesses optimal zu integrieren, haben wir am FLI begonnen, einen neuen Projektbereich „Systembiologie des Alterns“ einzurichten. Dazu gehören eine hochmoderne Core Facility „Proteomanalyse“ und mehrere Forschungsgruppen. Derzeit rekrutieren wir einen Seniorgruppenleiter im Bereich der Bioinformatik, der neue Ansätze wie Deep Learning und künstliche Intelligenz am Institut etablieren soll, um Netzwerkkinteraktionen auf verschiedensten Ebenen bestimmen und daraus Implikationen für die Biologie des Alterns ableiten zu können.

Auch die Infrastruktur des Instituts wird weiteren Veränderungen unterliegen. So sind in den kommenden Jahren Renovierungsarbeiten für die Gebäudekomplexe aus den 50er Jahren geplant. Damit erhoffen wir uns, durch weitere hochmoderne Arbeits- und Laborplätze die wissenschaftliche Exzellenz des FLI noch besser zu fördern.

Insgesamt ist das FLI auf einem sehr guten Weg, die grundlegenden Prozesse der Stammzellalterung und des nachlassenden Organerhalts im Alter besser zu verstehen. Unser Forschungsprogramm ist im (inter)nationalen Bereich der Alternsforschung einzigartig und wegweisend, so dass wir einen großen Beitrag dazu leisten werden, zukünftige Therapieansätze zur Verbesserung der Gesundheit im Alter zu entwickeln. Wir sind stolz auf das Erreichte und blicken zuversichtlich auf die Institutevaluierung im Oktober 2016, bei der wir unsere Gutachter und Förderer davon überzeugen möchten, unsere exzellente Forschungsarbeit weiter zu unterstützen.



**25 %**

der mesenchymalen Zellen  
des nahezu unsterblichen  
Plattwurms sind adulte  
Stammzellen – beim Men-  
schen weniger als

**1 %.**

**BILDNACHWEIS:**

Anna Schroll Fotografie: 20, 29, 43, 44, 46, 48, 50, 54, 56, 60, 68, 71, 74, 80, 82/83, 90; Andreas Endermann: 29; Augenwerke Fotografie Nadine Grimm: 6, 36, 38, 40, 42, 58, 62, 66, 78; Brigitte Engelhardt: 29; Buck Institute: 45; Gerhard Müller: 29; Jörg Hempel: U1, 29, 89; Manja Marz (privat): 72; Sven Döhning: 22, 51 (links), 64; FLI/Diekmann Lab: 52, 54; FLI/Görlach Lab: 56; FLI/Große Lab: 58; FLI/Hänold Lab: 51 (rechts); FLI/Hartmann: 73; FLI/Kästner: U2, 30; FLI/ÖA: 29; FLI/Ploubidou Lab: 32/33; FLI/Rudolph Lab: U1; FLI/Wagner: 70, 76; FLI/von Maltzahn Lab: 40, 41

**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: 2.500

Redaktionsschluss: Oktober 2016

Design: timespin Digital Communication GmbH, www.timespin.de

