

# INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIEN (IBMT)

## LEHRSTUHL FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIEN - ZELLBIOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. MARTIN ZENKE

### WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS:

#### W2-PROFESSUR FÜR STAMMZELLBIOLOGIE UND CELLULAR ENGINEERING

UNIV.-PROF. DR. MED. DR. RER. NAT. WOLFGANG WAGNER

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 5**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 28 WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER UND 7 NICHT-WISSENSCHAFTLICHE**

## 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Thema der wissenschaftlichen Forschung am Institut für Biomedizinische Technologien - Zellbiologie, sind Studien zum Wachstums- und Differenzierungspotential, sowie zu Alterungsprozessen von Stammzellen und von verschiedenen Vorläuferzellen. Stamm-/Vorläuferzellen befinden sich in Geweben und Organen mit einem hohen Selbstregenerationsvermögen. Sie besitzen die einzigartige Eigenschaft sich selbst zu reduplizieren und in verschiedene reife Zelltypen auszudifferenzieren. In der Abteilung werden z. Zt. im Wesentlichen hämatopoetische und mesenchymale Stammzellen studiert, sowie daraus differenzierte Zellen (antigenpräsentierende dendritische Zellen, Knorpel-, Knochen- und Fettzellen). Des Weiteren werden embryonale Stammzellen (ES Zellen) und reprogrammierte somatische Stammzellen, wie z. B. induzierte pluripotente Stammzellen (iPS Zellen) untersucht.

Das besondere Interesse gilt der Identifizierung von Genen und Bedingungen, die für die Determinierung von Stamm-/Vorläuferzellen, sowie für Zellalterungsprozesse und funktionelle Eigenschaften differenzierter Zellen eine entscheidende Rolle spielen. Dies beinhaltet auch molekulare Mechanismen der Zell-Zell-Interaktion und der Zellmigration.

Humane Zellen und Zellen der Maus werden in Kultursystemen in vitro vermehrt und unter geeigneten Kulturbedingungen in terminal differenzierte Zellen überführt. Das Genrepertoire von wachsenden Stamm-/Vorläuferzellen und differenzierenden Zellen wird mittels der Chromatinimmunopräzipitation und deep sequencing (ChIP seq) und der DNA Microarray Technologie untersucht. Ziel ist aus Kenntnis der entwicklungspezifischen Faktoren, das Wachstums- und Differenzierungspotential von Stamm- und/oder frühen Vorläuferzellen gezielt zu beeinflussen und auch im Sinne einer Reprogrammierung für die Anwendung in der medizinischen Therapie zu entwickeln. In diesem Zusammenhang wird mit verschiedenen akademischen und industriellen Partnern in Aachen, Bonn und Dortmund eine automatische Produktionsanlage (StemCellFactory) für humane iPS Zellen entwickelt.

## 2. DRITTMITTEL

### 2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

#### **P 1: Osteoporotic Bone Disease: A "Holistomics" Approach to Deconstruct the Pathology**

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner  
 Förderer: BMBF  
 Bewilligungszeitraum: 08/14 – 03/18

Kooperationen: F. Jakob, Universität Würzburg, und OBELICS Konsortium  
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life Sciences

#### **P 2: EPI-Senescence**

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner  
 Förderer: Else Kröner Fresenius Stiftung  
 Bewilligungszeitraum: 04/2015 – 04/2019

Kooperationen: Dr. A. Papantonis (Uni Köln)  
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life Sciences

**P 3: Untersuchung des Met Tyrosinkinase-Signalwegs bei der Migrationsregulation dendritischer Zellen**

Projektleiter: Dr. Thomas Hieronymus  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum: 01/2016 – 01/2019  
 FSP der Fakultät: Organ Crosstalk

**P 4: StemCellFactory III**

Projektleiter: Prof. Dr. rer.nat. Martin Zenke  
 Förderer: EU/ Land NRW  
 Bewilligungszeitraum: 07/2017 – 06/2020  
 Kooperationen: Life& Brain (Bonn), Universität Bonn, Fraunhofer Institut für Produktionstechnologie (IPT, Aachen), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, Bonn), Lead Discovery GmbH (Dortmund), P3 aviation GmbH (Aachen)  
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life Sciences

**P 5: Gerichtsmedizinische Altersschätzungen**

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum: 04/2017 – 03/2020  
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life Sciences

**P 6: RNA-DNA triple helix formation by long non-coding RNAs**

Projektleiter: Dr. Kristin Seré  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum: 01/2018 – 12/2018  
 FSP der Fakultät: Organ Crosstalk

**P 7: Hollow Fiber Membrane**

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner  
 Förderer: ERS Seed Fund  
 Bewilligungszeitraum: 01/2018 – 12/2018  
 FSP der Fakultät: Medical Technology & Digital Life Sciences

**P 8: Dissecting the cross talk between megakaryocytes and Gli1+ stromal cells in bone marrow fibrosis and leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms**

Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Martin Zenke  
 Förderer: IZKF  
 Bewilligungszeitraum: 01/2018 – 12/2020  
 FSP der Fakultät: Phase Transition in Disease

**3. PUBLIKATIONEN****3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline**

- [1] Božić T, Frobel J, Raic A, Ticconi F, Kuo CC, Heilmann-Heimbach S, Goecke TW, Zenke M, Jost E, Costa IG, Wagner W (2018) Variants of cause transcript-specific DNA methylation patterns and affect hematopoiesis. *Life Sci Alliance*.1:e201800153 (IF 2017: 0,2)
- [2] Capucha T, Koren N, Nassar M, Heyman O, Nir T, Levy M, Zilberman-Schapira G, Zelentova K, Eli-Berchoer L, Zenke M, Hieronymus T, Wilensky A, Bercovier H, Elinav E, Clausen BE, Hovav AH (2018) Sequential BMP7/TGF- $\beta$ 1 signaling and microbiota instruct mucosal Langerhans cell differentiation. *J Exp Med*.215:481-500 (IF 2017: 10,79)
- [3] Chteinberg E, Rennspiess D, Sambo R, Tauchmann S, Kelleners-Smeets NWJ, Winnepeninckx V, Speel EJ, Kurz AK, Zenke M, Zur Hausen A (2018) Phosphatidylinositol 3-kinase p110 $\delta$  expression in Merkel cell carcinoma. *Oncotarget*.9:29565-29573 (IF 2017: 0,2)
- [4] Chteinberg E, Sauer CM, Rennspiess D, Beumers L, Schiffelers L, Eben J, Haugg A, Winnepeninckx V, Kurz AK, Speel EJ, Zenke M, Zur Hausen A (2018) Neuroendocrine Key Regulator Gene Expression in Merkel Cell Carcinoma. *Neoplasia*.20:1227-1235 (IF 2017: 4,994)
- [5] Drescher HK, Schumacher F, Schenker T, Baues M, Lammers T, Hieronymus T, Trautwein C, Streetz KL, Kroy DC (2018) c-Met Signaling Protects from Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Induced Fibrosis in Different Liver Cell Types. *Oxid Med Cell Longev*.2018:6957497 (IF 2017: 4,936)
- [6] Fernandez-Rebollo E, Eipel M, Seefried L, Hoffmann P, Strathmann K, Jakob F, Wagner W (2018) Primary Osteoporosis Is Not Reflected by Disease-Specific DNA Methylation or Accelerated Epigenetic Age in Blood. *J Bone Miner Res*.33:356-361 (IF 2017: 6,314)
- [7] Frobel J, Božić T, Lenz M, Uciechowski P, Han Y, Herwartz R, Strathmann K, Isfort S, Panse J, Esser A, Birkhofer C, Gerstenmaier U, Kraus T, Rink L, Koschmieder S, Wagner W (2018) Leukocyte Counts Based on DNA Methylation at Individual Cytosines. *Clin Chem*.64:566-575 (IF 2017: 8,636)
- [8] Frobel J, Rahmig S, Franzen J, Waskow C, Wagner W (2018) Epigenetic aging of human hematopoietic cells is not accelerated upon transplantation into mice. *Clin Epigenetics*.10:67 (IF 2017: 6,091)
- [9] Göbel C, Goetzke R, Eggermann T, Wagner W (2018) Interrupted reprogramming into induced pluripotent stem cells does not rejuvenate human mesenchymal stromal cells. *Sci Rep*.8:11676 (IF 2017: 4,122)
- [10] Goetzke R, Franzen J, Ostrowska A, Vogt M, Blaeser A, Klein G, Rath B, Fischer H, Zenke M, Wagner W (2018) Does soft really matter? Differentiation of induced pluripotent stem cells into mesenchymal stromal cells is not influenced by soft hydrogels. *Biomaterials*.156:147-158 (IF 2017: 8,806)

- [11] Goetzke R, Sechi A, De Laporte L, Neuss S, Neuss S, Wagner W (2018) Why the impact of mechanical stimuli on stem cells remains a challenge. *Cell Mol Life Sci.*75:3297-3312 (IF 2017: 6,721)
- [12] Grezella C, Fernandez-Rebollo E, Franzen J, Ventura Ferreira MS, Beier F, Wagner W (2018) Effects of senolytic drugs on human mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther.*9:108 (IF 2017: 4,963)
- [13] Han Y, Eipel M, Franzen J, Sakk V, Dethmers-Ausema B, Yndriago L, Izeta A, de Haan G, Geiger H, Wagner W (2018) Epigenetic age-predictor for mice based on three CpG sites. *eLife.*7: (IF 2017: 7,616)
- [14] Li J, Carrillo García C, Riedt T, Brandes M, Szczepanski S, Brossart P, Wagner W, Janzen V (2018) Murine hematopoietic stem cell reconstitution potential is maintained by osteopontin during aging. *Sci Rep.*8:2833 (IF 2017: 4,122)
- [15] Lubberich RK, Walenda T, Goecke TW, Strathmann K, Isfort S, Brümmendorf TH, Koschmieder S, Wagner W (2018) Serum of myeloproliferative neoplasms stimulates hematopoietic stem and progenitor cells. *PLoS ONE.*13:e0197233 (IF 2017: 2,766)
- [16] Marioni RE, Belsky DW, Deary IJ, Wagner W (2018) Association of facial ageing with DNA methylation and epigenetic age predictions. *Clin Epigenetics.*10:140 (IF 2017: 6,091)
- [17] Oberacker T, Bajorat J, Ziola S, Schroeder A, Röth D, Kastl L, Edgar BA, Wagner W, Gülow K, Krammer PH (2018) Enhanced expression of thioredoxin-interacting-protein regulates oxidative DNA damage and aging. *FEBS Lett.*592:2297-2307 (IF 2017: 2,999)
- [18] Sagi Z, Hieronymus T (2018) The Impact of the Epithelial-Mesenchymal Transition Regulator Hepatocyte Growth Factor Receptor/Met on Skin Immunity by Modulating Langerhans Cell Migration. *Front Immunol.*9:517 (IF 2017: 5,511)
- [19] Schmidt E, Dhaouadi I, Gaziano I, Oliverio M, Klemm P, Awazawa M, Mitterer G, Fernandez-Rebollo E, Pradas-Juni M, Wagner W, Hammerschmidt P, Loureiro R, Kiefer C, Hansmeier NR, Khani S, Bergami M, Heine M, Ntini E, Frommolt P, Zentis P, Ørom UA, Heeren J, Blüher M, Bilban M, Kornfeld JW (2018) LincRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat. *Nat Commun.*9:3622 (IF 2017: 12,353)
- [20] Sheng C, Jungverdorben J, Wiethoff H, Lin Q, Flitsch LJ, Eckert D, Heibisch M, Fischer J, Kesavan J, Weykopf B, Schneider L, Holtkamp D, Beck H, Till A, Wüllner U, Ziller MJ, Wagner W, Peitz M, Brüstle O (2018) A stably self-renewing adult blood-derived induced neural stem cell exhibiting patternability and epigenetic rejuvenation. *Nat Commun.*9:4047 (IF 2017: 12,353)
- [21] Zirkel A, Nikolic M, Sofiadis K, Mallm JP, Brackley CA, Gothe H, Drechsel O, Becker C, Altmüller J, Josipovic N, Georgomanolis T, Brant L, Franzen J, Koker M, Gusmao EG, Costa IG, Ullrich RT, Wagner W, Roukos V, Nürnberg P, Marenduzzo D, Rippe K, Papantonis A (2018) HMGB2 Loss upon Senescence Entry Disrupts Genomic Organization and Induces CTCF Clustering across Cell Types. *Mol Cell.*70:730-744.e6 (IF 2017: 14,248)

### **3.2 Sonstige Publikationen**

- [1] Wagner W et al., Synthetische Biologie, Standortbestimmung. Positionspapier der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung, 2018
- [2] Wagner W et al., Translation – von der Stammzelle zur innovativen Therapie. Analyse und Empfehlungen zur klinischen Translation von Stammzellforschung in Deutschland. White Paper des German Stem Cell Networks, Arbeitsgruppe Translation stammzellbasierter Therapien, 2018

### **3.3 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**

#### **Diplomarbeiten / Masterarbeiten:**

- [1] Lennartz, Daniel: Genome Editing in Hoxb8 Hematopoietic Progenitors using inducible CRISPR/Cas9 System
- [2] Prithiviraj, Sujeethkumar: Accessing the Role of Long Non-coding RNA in Dendritic Cell Development
- [3] Riegert, Janine: Role of Gas2L1 in sensing and responding to topography and rigidity of poly (N-isopropylacrylamide) nanogels
- [4] Brecht, Johanna: Tracking of Clonal Development in Induced Pluripotent Stem Cells and iPSC-Derived Mesenchymal Stromal Cells
- [5] Göbel, Carolin: Effects of Transient Expression of Pluripotency Genes in Human Mesenchymal Stem Cells with Regard to Cellular Aging

#### **Dissertationen:**

- [1] Frobels, Joana: DNA Methylation Changes in Hematopoietic Development and iPSC-Derived Model Systems

## **4. SONSTIGES**

### **4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

*Prof. Dr. Martin Zenke*

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO)
- Medical Research Council (MRC, UK)
- Alexander von Humboldt Stiftung
- Human Frontier Science Program

*Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner*

- Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- VW Stiftung
- Deutsche Krebshilfe

#### **4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften**

*Prof. Dr. Martin Zenke*

- Journal Biological Chemistry
- Journal Experimental Medicine
- The Journal of Immunology
- Stem Cells
- Stem Cells and Development
- Stem Cell Reports
- PLoS Genetics
- Critical Reviews in Immunology
- Journal Molecular Medicine

*Dr. Kristin Seré*

- Scientific Reports

*Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner*

- Aging Cell
- Clinical Epigenetics
- Cytotherapy
- Elife
- Genome Biology
- Genome Medicine
- Genome Research
- Nature Genetics Reviews
- Nature Materials
- Nature Communication
- PLoS Genetics
- Scientific Reports
- Stem Cell Reports
- Stem Cell

#### **4.3 wissenschaftliche Ämter**

*Prof. Dr. Martin Zenke*

- Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellenforschung, Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Berlin
- Berlin Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW), Gentechnologiebericht
- Koordinator StemCellFactory
- Stammzellnetzwerk.NRW
- Exploratory Research Space (ERS), RWTH Aachen

*Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner*

- Gewähltes Mitglied des erweiterten Boards des German Stem Cell Network (GSCN)
- Mitglied der ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Vertreter des Universitätsklinikums Aachen für das Stammzellnetzwerk NRW

#### **4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board**

*Prof. Dr. Martin Zenke*

- Journal Biological Chemistry

*Prof. Dr. Dr. Wolfgang Wagner*

- Editor of PLoS ONE
- Editor of Clinical Epigenetics
- Editor of Scientific Reports

*Dr. Antonio Sechi*

- Managing Editor, Frontiers in Bioscience

#### **4.5 Preise/ Auszeichnungen**

*Dr. Marie Kalwa*

- Friedrich-Wilhelm-Preis für die medizinische Dissertation
- Promotionspreis des Universitätsklinikum Aachen für die medizinische Dissertation