



Presentation of the research center (FZL) for FOM students



FZL - Building F2 - level U2 / U1 / 00 / 10
- Building F4-level U1 / 00 / 10

Research groups in FZL - F2

Augenklinik, AG Experimentelle Ophthalmologie

Klinik für Geburtsmedizin (Placenta-Labor)

KIM IV- Gastroenterologie

Institut für Infektionsmedizin und

Krankenhaushygiene (IIMK)

Center for Sepsis Control & Care

KIM II - AG Stammzelleralterung

KIM III - Nephrologie

Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Institut für Arbeits-, Sozial- u. Umweltmedizin

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Onkologisches Forschungslabor

Klinik für Urologie

Klinik für Frauenheilkunde

FB Gynäkologische Molekularbiologie

Dr. Martin Hammer

apl. Prof. Dr. Udo Markert

Dr. Sven Stengel

Dr. Oliwia Makarewicz

PD Dr. Alexander Mosig

Prof. Dr. Florian Heidel

Dr. Tzvetanka Bondeva

PD Dr. Ivonne Löffler

PD Dr. Gerlind Schneider

Prof. Dr. Astrid Heutelbeck

Dr. Jürgen Sonnemann

Dr. Daniel Steinbach

Prof. Dr. Matthias Dürst

Research groups in FZL - F4

KIM I Kardiologie

**KIM I Molekulare Kardiologie und
Stammzellforschung**

KIM I Pneumologie

KIM I Kardiovaskuläres Remodelling

KIM II Onkologisches Forschungslabor

AG Experimentelle Unfallchirurgie

AG Experimentelle Radiologie

AG Experimentelle Mikrochirurgie

AG Experimentelle Anästhesie

Forschungslabore Experimentelle Neurologie

AG Herz-Thorax-Chirurgie

Forschungslabore Klinische Chemie

AG Neurochirurgie

Prof. Dr. Christian Schulze

Prof. Dr. Maria Wartenberg

Dr. Martin Förster

apl. Prof. Dr. Marcus Franz

Dr. Joachim Clement

Prof. Dr. Britt Wildemann

apl. Prof. Dr. Ingrid Hilger

Prof. Dr. Dr. St. Schultze-Mosgau

apl. Prof. Dr. Ignacio Rubio

Prof. Dr. Knut Holthoff

Dr. Michael Schwarzer

Dr. Sophie Neugebauer

PD Dr. Jan Walter



Presentation of selected projects and fields of research

Experimental ophthalmology group

Focus on functional and molecular imaging of the retina

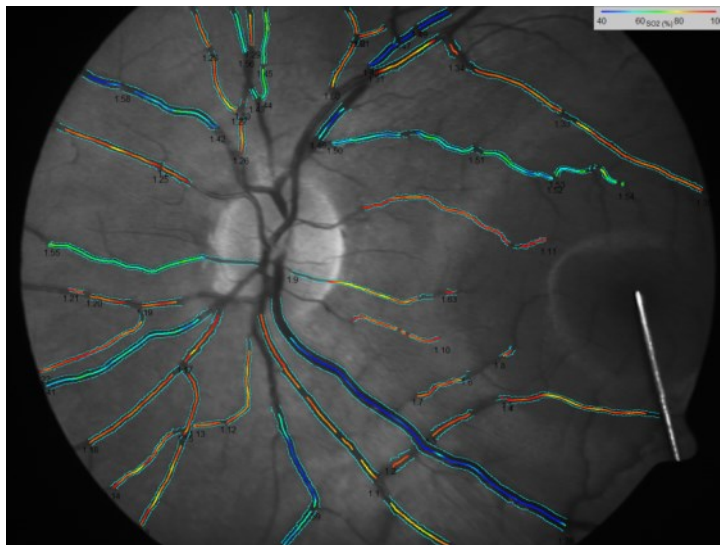
Major target diseases: Age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy, glaucoma

Techniques:

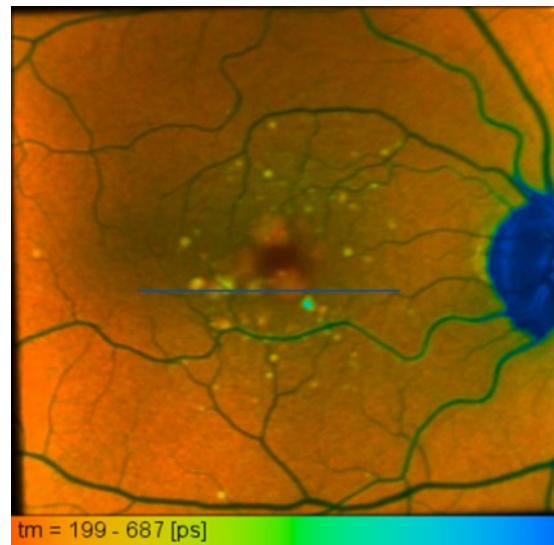
Clinical investigations: measurement of parameters of retinal blood flow and oxygen supply and fluorescence lifetime imaging of the retina

Lab: cell-, organoid-, and organ culture models, 2-photon microscopy with spectral and temporal (FLIM) resolution

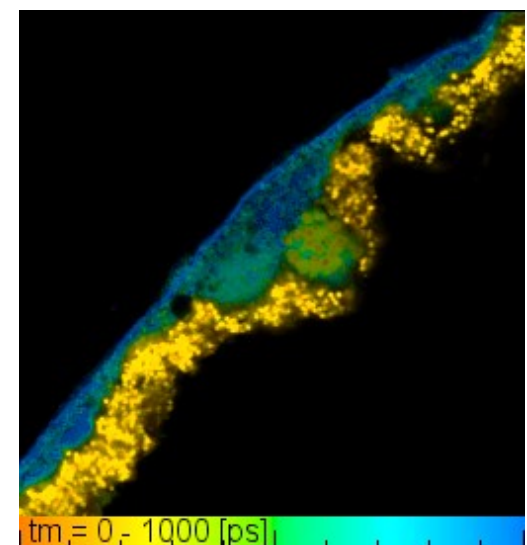
Examples:



Oxygen saturation in retinal vessels



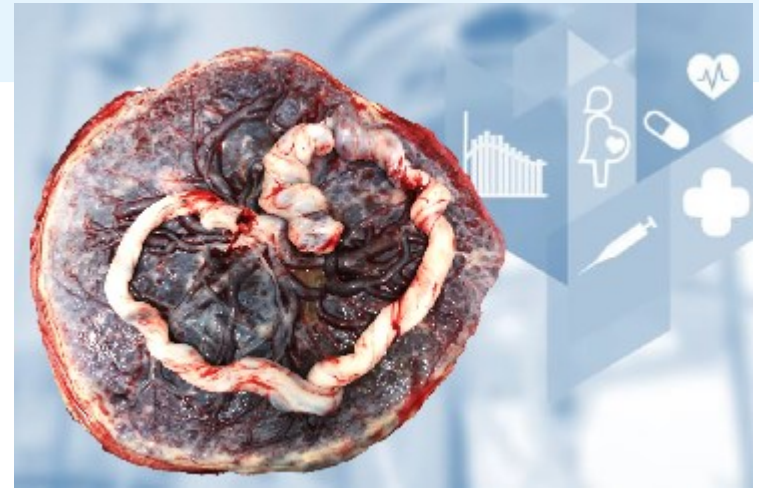
Fluorescence lifetime images showing metabolic byproduct aggregation in AMD (drusen) in vivo (left) and in histology (right)



Placenta Lab

Major research topics

- ✓ ex vivo human placenta perfusion
- ✓ trophoblast research
- ✓ non-coding RNA and extracellular vesicles
- ✓ breast cancer in pregnancy
- ✓ endometrium
- ✓ ovarian follicles
- ✓ toxicology and alternatives to animal experiments



Contact:

Prof. Dr. med. Udo Markert
markert@med.uni-jena.de
www.placenta-labor.de

Forschungszentrum - Haus F2, Ebene 10
Am Klinikum 1, 07747 Jena



Research laboratory *Gynecological Molecularbiology* of the Clinic for Gynecology and Reproductive Medicine (Building F2)

Prof. Dr. Matthias Dürst, Dr. Claudia Backsch, Dr. Norman Häfner and colleagues

The focus of the research laboratory lies on gynaecological malignancies in particular ovarian and cervical cancer. Understanding the molecular mechanisms involved in **carcinogenesis and therapy resistance** are essential to make advances in prophylaxis, early detection of disease and effective targeted therapies.

Ongoing funded (DFG, BMBF and B. & K. Wegener Stiftung) projects among others are:

- Tumor specific epigenetic alterations and platin resistance in epithelial ovarian cancer
- Point of care test for early detection of gynecological cancers in women (ASSURER)
- Integrated HPV DNA as individualized biomarker for the detection of recurrent pre-cancers in posttreatment surveillance
- GynTect® as a **prognostic marker** – longitudinal observational study of women with CIN2/3
- **Effects of chemotherapy drugs in cervical carcinoma cell lines using 3D tumorspheroid models**

For further details see pages 112/113 of the Research Report 2017/18 available under www.uniklinik-jena.de

Our laboratory is qualified for adenoviral and lentiviral mediated gene transfer (S2 lab). Further expertise includes meta- and interphase FISH, Cell culturing (2D and 3D), CpG-microarray analyses, quantitative-multiplex-PCR, methylation-specific-PCR, luciferase-based reporter assays, Immunohistochemistry.

Recent publications:

- Int J Mol Sci. 2018 Jan 15;19(1). pii: E253. Tumor-Suppressive Functions for CaMKII α and Dichotomous Roles for RUNX3 Transcript Variants. Heinze K, Kritsch D, Mosig AS, Dürst M, Häfner N, Runnebaum IB.
- Clin Epigenetics. 2017 Oct 24;9:118. Performance of a methylation specific real-time PCR assay as a triage test for HPV-positive women. Schmitz M, Wunsch K, Hoyer H, Scheungraber C, Runnebaum IB, Hansel A, Dürst M.
- Int J Mol Sci. 2017 Sep 22;18(10). pii: E2032. Viral-Cellular DNA Junctions as Molecular Markers for Assessing Intra-Tumor Heterogeneity in Cervical Cancer and for the Detection of Circulating Tumor DNA. Carow K, Göllitz M, Wolf M, Häfner, Jansen L, Hoyer H, Schwarz, E, Runnebaum IB, Dürst M.
- Int J Cancer. 2017 Oct 15;141(8):1600-1614.
- Tribbles 2 mediates cisplatin sensitivity and DNA damage response in epithelial ovarian cancer. Kritsch D, Hoffmann F, Steinbach D, Jansen L, Mary Photini S, Gajda M, Mosig AS, Sonnemann J, Peters S, Melnikova M, Thomale J, Dürst M, Runnebaum IB, Häfner N.
- Mol Carcinog. 2017 Jun;56(6):1578-1589. Gene expression analysis combined with functional genomics approach identifies ITIH5 as tumor suppressor gene in cervical carcinogenesis.
- Dittmann J, Ziegfeld A, Jansen L, Gajda M, Klotten V, Dahl E, Runnebaum IB, Dürst M, Backsch C.

Forschungslabor der Klinik für Urologie

In experimentellen Forschungsprojekten suchen wir nach Biomarkern für die Diagnose und Nachsorge des Urothelkarzinoms der Harnblase und untersuchen die molekularen Mechanismen der Karzinogenese, speziell der Tumorprogression (siehe Abbildung).

Wir bieten folgendes Methodenspektrum:

- Genomweite Exomsequenzierung
- Genomweite Methylierungsanalysen
- DNA Analytik
- quantitative (methylierungsspezifische) PCR
- Proteinanalytik (Westernblot)
- funktionelle Zellkulturanalysen
- Reporter-Gen Assays
- Histologie
- Immunhistochemie

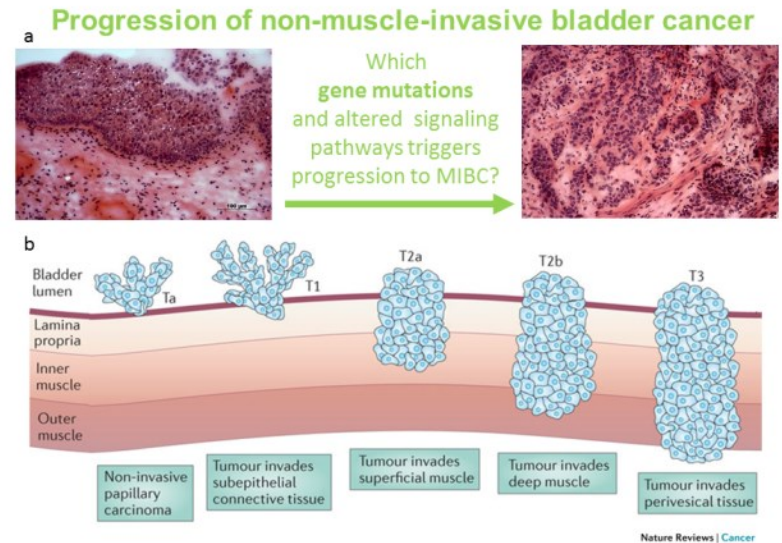
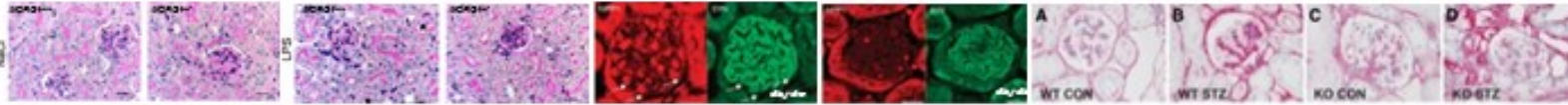


Abb.: Genmutationen in kodierenden Sequenzen, aber auch in regulatorischen untranslatierten Regionen (UTR), und deren Einfluss auf Signalwege der Tumorzelle, können für die Progression des Harnblasenkarzinoms zum muskelinvasiven Tumor verantwortlich sein.

(Grafik b in Anlehnung an Knowles & Hurst 2015, Nature Reviews Cancer)

Kontakt:

Forschungslabor der Klinik für Urologie
Dr. rer. nat. Daniel Steinbach
FZL Haus F2 Ebene U1
EMail: D.Steinbach@med.uni-jena.de
Tel: 03641 9-390880



Nephrologisches Forschungslabor, KIM III

Im Fokus unserer Untersuchungen stehen Fragestellungen zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der diabetischen Nephropathie (DN). Die DN ist eine der wichtigsten Spätfolgen von Diabetes und die häufigste Ursache der terminalen Niereninsuffizienz in den Industrieländern. Die durch Diabetes verursachten Schädigungen betreffen alle renalen Kompartimente (die Glomeruli sowie das tubulointerstitielle System) und viele Faktoren tragen in ihrer Gesamtheit zur Pathogenese der DN bei. Die Pathophysiologie der DN ist sehr komplex, wobei unser Fokus auf Untersuchungen zur Rolle von MORG1, Kollagen VIII (Col8), Neuropilin-1 und NIPP1 bei der DN liegt.

AG Bondeva (aktuelle Schwerpunktprojekte)

- 1) Advanced Glycated-End products and podocytes gene expression in DN (Dr. Bondeva)
- 2) Neuropilin-1/ Semaphorin 3A signaling in DN (Dr. Bondeva)
- 3) Function of MORG1-PHD3 complex in DN (Dr. Bondeva)
- 4) Mechanisms of Matrilins in DN (Dr. Bondeva)
- 5) Epigenetische Dysregulation von Podozyten bei der DN (Dr. Liebisch)
- 6) NIPP1 in der alternden und diabetischen Niere (Dr. Liebisch)

AG Löffler (aktuelle Schwerpunktprojekte)

- 1) Col8-abhängige Geschlechtsunterschiede bei der DN (PD Dr. Löffler)
- 2) Renoprotektion durch Erythropoietin in der DN (PD Dr. Löffler)
- 3) MORG1 und Lipidtoxizität in der alternden und diabetischen Niere (PD Dr. Löffler)
- 4) MORG1 in der Embryonalentwicklung (PD Dr. Löffler)
- 5) Epigenetische Dysregulation tubulärer Zellen bei der DN (Dr. Liebisch)
- 6) RAGE in der alternden und diabetischen Niere (Dr. Liebisch)

Kontakt | PD Dr. rer. nat. Ivonne Löffler (AG-Leiterin); ivonne.loeffler@med.uni-jena.de; phone: 03641 – 9 32 46 30
 Dr. rer. nat. Tzvetanka Bondeva (AG-Leiterin); tzvetanka.bondeva@med.uni-jena.de; phone: 03641 – 9 32 43 54
 Dr. rer. nat. Marita Liebisch ; marita.liebisch@med.uni-jena.de, phone: 03641-9 32 58 34

Onkologisches Labor der Kinderklinik

Overcoming drug resistance

Most patients with advanced cancer die because their disease displays or develops drug resistance. This problem remains pervasive despite substantial progress in cancer biology and treatment. Of note, drug resistance occurs with conventional chemotherapy, molecularly targeted therapy and immunotherapy. The challenge is that drug resistance is heterogeneous and multifactorial (Figure 1). Thus, new approaches are needed to overcome resistance in order to accomplish durable disease control in patients with advanced cancer. Our approach centres on the exploration and modulation of epigenetic mechanisms and autophagy in cancer cells.

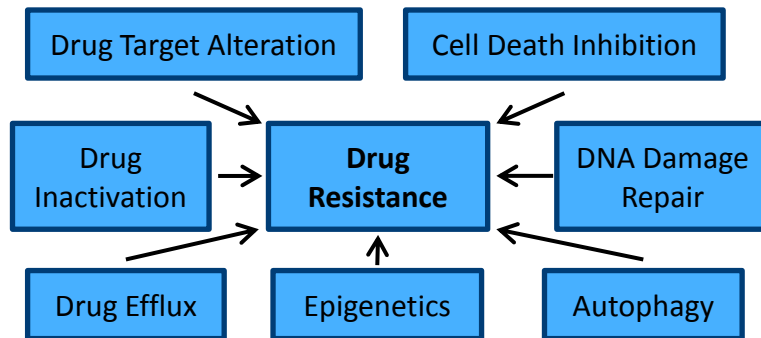


Figure 1. Drug resistance mechanisms.

Essential techniques (in part in collaboration with the FLI Jena):

- Flow cytometry analysis of cell surface antigens, cell cycle distribution, autophagy and cell death parameters
- Fluorescence-activated cell sorting
- Western blot
- Real-time RT-PCR
- Live-cell metabolic assays
- Enzymatic assays
- Fluorescence microscopy

Ex vivo expansion of haematopoietic stem cells

Multipotent haematopoietic stem cells (HSCs) restore the blood system after HSC transplantation, a potentially curative treatment for leukaemias and genetic diseases. However, the number of available donor HSCs is frequently too low for successful transplantation. Ex vivo expansion of HSCs holds promise to overcome this hurdle, yet this approach remains challenging. We have developed an artificial 3D bone marrow-like scaffold made of polydimethylsiloxane that supports the cultivation of HSCs (Figure 2). It effectively expands HSCs while preserving their multipotency. Further investigations aim at an in-depth characterisation of the ex vivo expanded HSCs by combining transcriptomic, proteomic and metabolomic analyses.

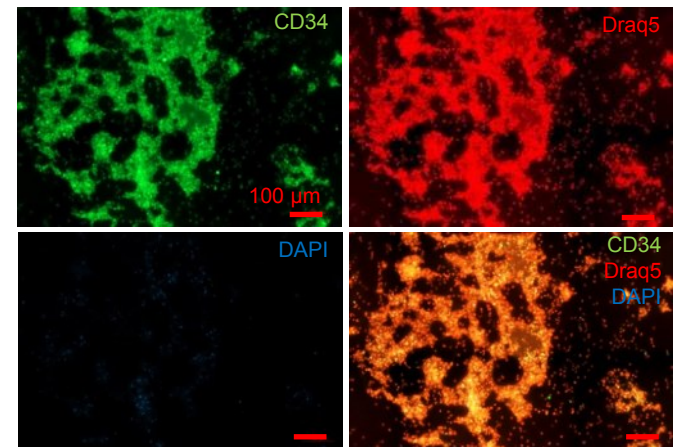


Figure 2. Ex vivo cultivated human HSCs. All cells were stained with DRAQ5 (red), HSCs were decorated with an anti-CD34 antibody (green) and dead cells were labelled with DAPI (blue).

AG Biomateriallabor



PD Dr.
Gerlind
Schneider

Sibylle Voigt

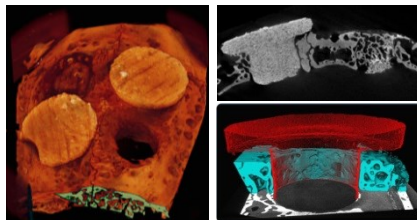
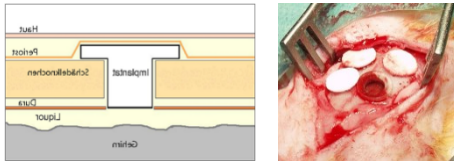
Dr. Astrid
Enkelmann

Dirk Linde

Katja Otto

development and evaluation of materials and technologies

- Bone replacement materials
- Soft tissue replacement
- tissue adhesives



Preclinical examinations of biomaterials

- Biocompatibility Tests - Cell Viability
- In vivo experiments
- Histological investigations

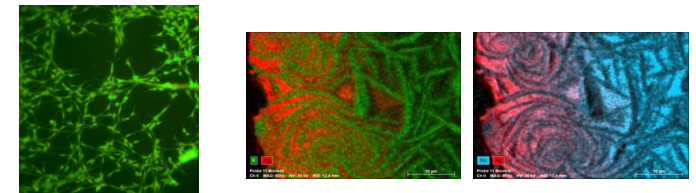
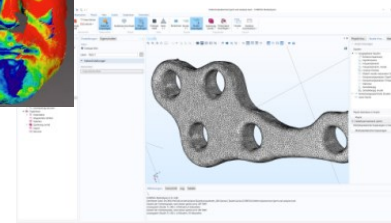
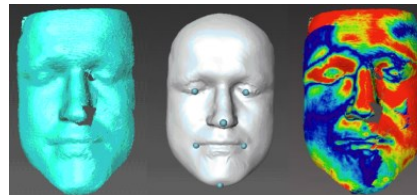
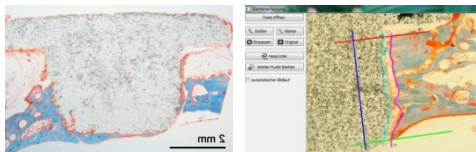
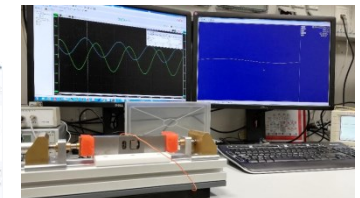


Image analysis and image processing

- 2D/ 3D- Image analysis
- Finite Element-Modeling(FEM)
- 3D-printing



Vibration analysis for osseointegration



AG MALDI-Imaging

Mass Spectrometry Imaging – Visualization of molecules within tissue



Prof. Ferdinand
von Eggeling



Dr. Franziska



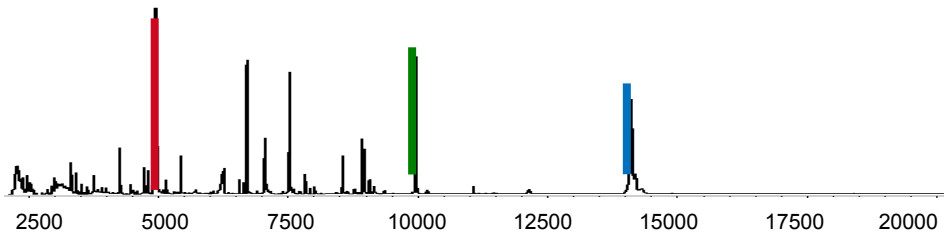
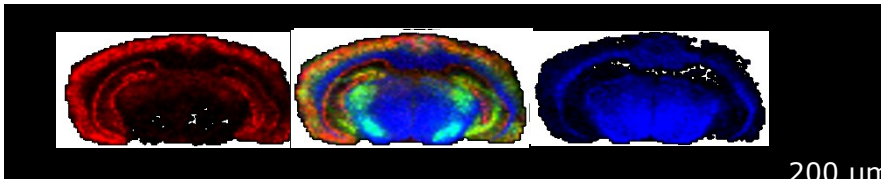
Dr. Günther Ernst



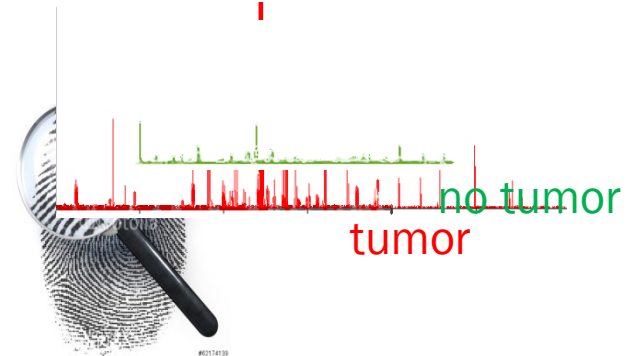
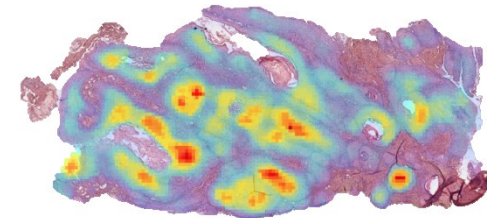
Daniela Pelzel



Annett Urbanek



- Mass spectrometry (imaging) analysis:
 - Biomarker discovery in human tumor tissue
 - Host-pathogen interactions in fungal infections
- Multimodal optic tissue analysis
- Data and imaging analysis





- Nanopore Sequencing and Downstream Analysis
- Custom workflow and pipeline development

- Strain characterization and comparisons
- Metagenomic and phage analysis
- Plasmid and antibiotic resistance prediction



- Specific mRNA enrichment
- Micro-Array-based detection methods
- Multiplexing
- Plasmid-Characterization
- Site-directed mutagenesis



Bioinformatics



Molecular diagnostics

IIMK Research



Biofilms

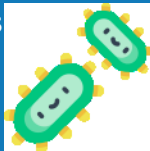


New Therapy strategies



Synergism-testing

- Effectiveness of therapeutics in biofilm
- Mechanisms of resistance / tolerance
- Antibiofilm surfaces



- Antibiotic – encapsulation in nanoparticles
- CO-releasing nano tiles
- Bacteriophages

Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene



Combination therapy:

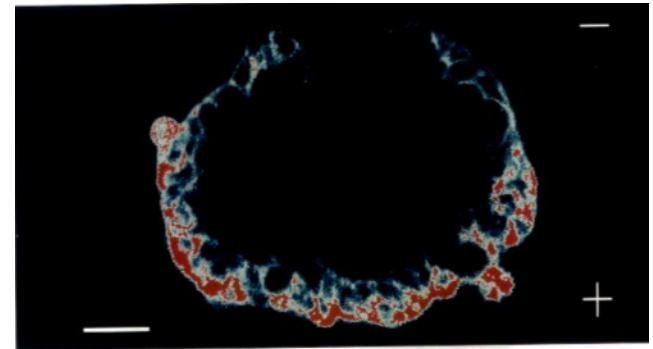
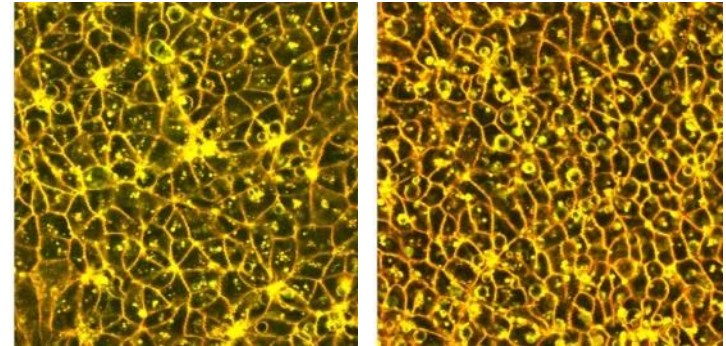
- New Antibiotics: Ceftaroline, Ceftobiprole, Dalbavancine
- Old antibiotics : Colistin, Fosfomycin, Chloramphenicol, Nitroxoline
- Efflux-Pump-Inhibitors
- *In vivo* insect model (*Galleria mellonella*) for synergism testing

KIM I, Stammzellforschung und mol. Kardiologie

Angebotene Projekt(e) im Rahmen des Mentoring-Programms:

- Altersabhängige Unterschiede der Plastizität von Stammzellen aus Patientenproben und deren Ursachen
- Untersuchungen zur Beteiligung von Fett-abgeleiteten Stammzellen an inflammatorischen Prozessen und am Wachstum solider Tumore
- Beschreibung unterschiedlicher ROS-abhängiger Signalkaskaden in Stammzellen aus Probanden mit Diabetes und Krebserkrankungen sowie der mögliche Einfluss der Stammzellen auf die Erkrankung
- Stabilisierung und Alterung von Kardiomyozyten *in vitro* mit Resveratrol – Beeinflussung der Seneszenz
- Etablierung eines neuen Modells zur Zell- und Gewebsalterung *in vitro* an Stammzell-abgeleiteten Kardiomyozyten und Blutgefäßen

Methoden: Zellkultur, Isolation adulter Stammzellen aus Patientenproben; Immunhistochemie, PCR, Western blot; Physiologische Messungen, Ca²⁺-Messungen, ROS-Messungen, Konfokale Laserrastermikroskopie



Induced membrane potential changes at a multicellular spheroid following application of external electromagnetic field pulses; di-8-ANNEPS and Confocal laser scanning microscopy.

Department of Neurosurgery – Experimental Neurooncology

Basic research

Main topics:

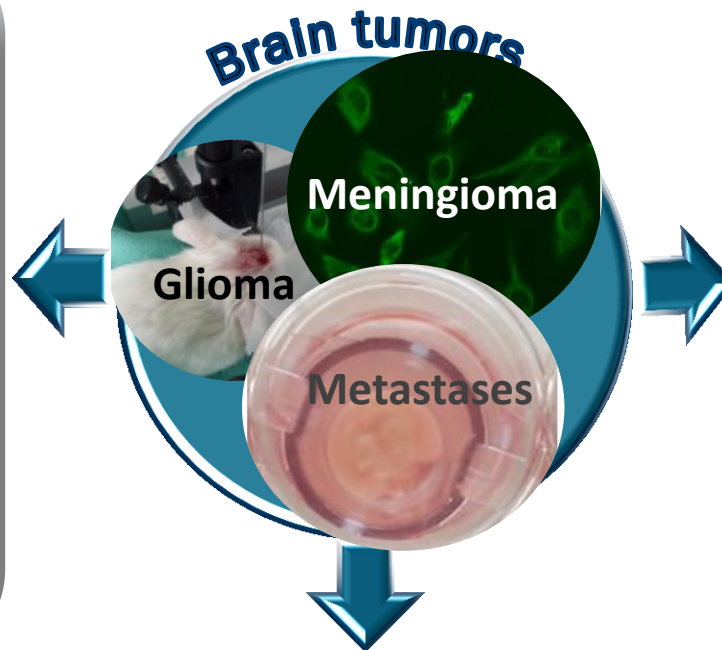
tumor biology, tumorigenesis,
cancer stem cells

Current subjects:

„Relevance of tumor stem cells
for tumor biology of intracranial
neoplasias“

“Identification of tumorigenic
and dedifferentiating processes
in the meningeal system“

“Tauopathies in human
gliomas“



Preclinical research

Main topics:

targeted therapies, tumor
treating fields (TTF), infection
models

Current subjects:

„TTFs and MAPK/MEK inhibitors
as treatment for intracranial
melanoma metastases“

“Immunomodulation of
glioblastoma cells by infection
with *Staphylococcus aureus*“

Method engineering

Main topics:

Xenograft mouse models,
primary cell characterisation,
replacement models

Current subjects:

“Establishment of a xenograft model
for benign human meningiomas“

“Characterization of primary cells
from human brain tumors“

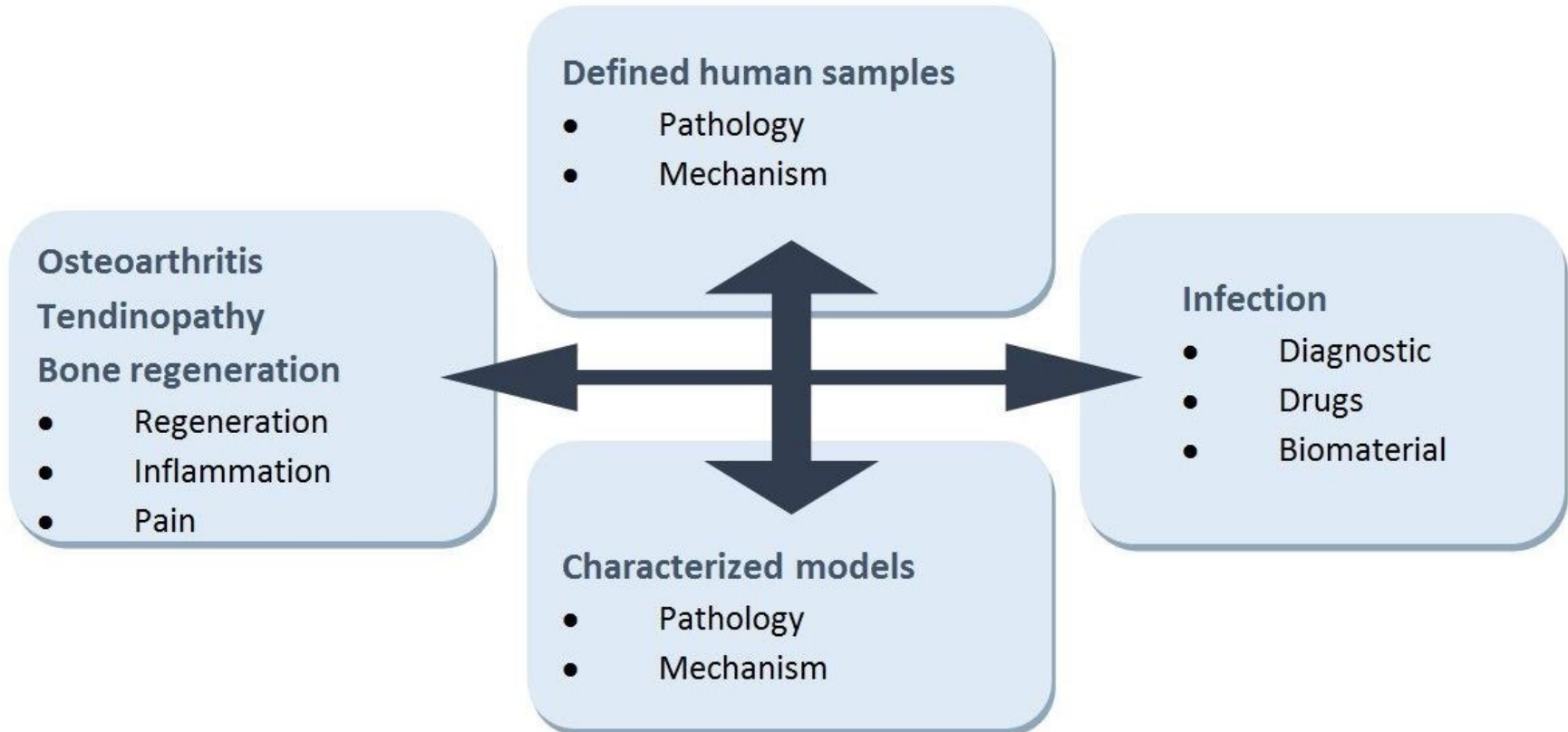
Group:

PD Dr. med. Jan Walter
Dr. rer. nat. Diana Freitag
Dr. rer. nat. Susanne Grube
Cand. med. Aaron Lawson McLean
Cand. med. Johannes Bauer
B.Eng. Undine Tiller

Experimental Trauma Surgery Musculoskeletal research



Wildemann Eitner Pentzold Thierbach Lemser Palm

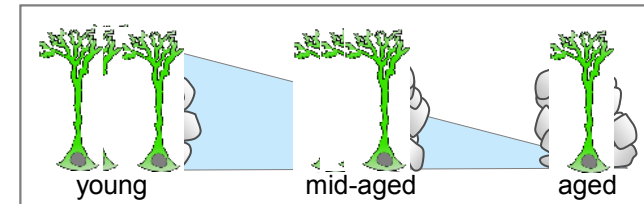


In our research projects, we strive to get as close as possible to the clinical problem and therefore use defined human material and characterized *in vitro* and *in vivo* models.

AG Dr. rer. nat. Silke Keiner Neural stem cells and adult neurogenesis

Focus of the working group "*Neural stem cells and adult neurogenesis*" are **the mechanisms involved in aging of stem cells** in the neurogenic niches of the adult brain. With increasing age, the number of stem cells and consequently the formation of new neurons, so-called adult neurogenesis, decreases massively. This decline of dentate adult neurogenesis is accompanied by deterioration of learning and memory processes and the development of dementia.

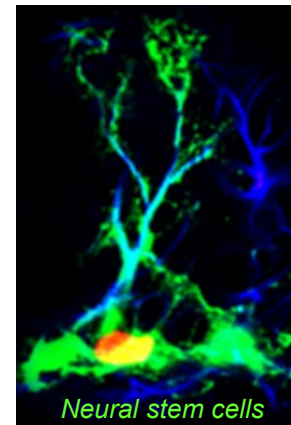
Alzheimer's disease is one of the main neurodegenerative diseases of the 21st century, with a strong impact on cognitive function. To date, the therapeutic interventions are limited and the progression of already diagnosed dementia can hardly be stopped. To what extent the decrease of the stem cell pool and thus the reduction in neurogenesis contributes to the occurring cognitive deficits is still completely unclear.



Reduction of hippocampal neural stem cells during aging

The *aim of the working group* is to

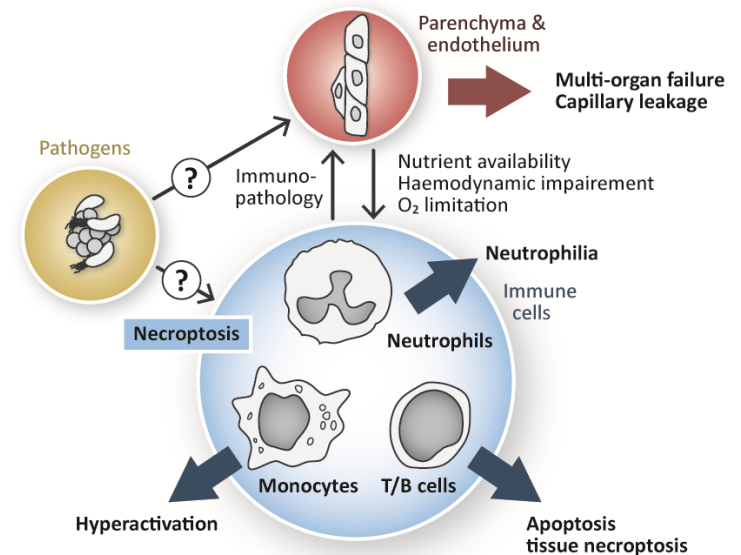
- ▶ identify the processes that lead to a decrease in the stem cell pool and neurogenesis during aging.
- ▶ to reveal new mechanisms that contribute to stem cell restitution and increase of neurogenesis and thus an improvement of cognitive performance in old age and during Alzheimer's Disease.



Experimental Anaesthesiology and Intensive Care (KAI)

We investigate the complex reactions that shape the development of sepsis-associated organ failure. This includes three major areas of research:

- The Immune reaction to sepsis (visit www.EGIS-online.eu !)
- Pathways of stress adaptation that protect organs from sepsis-associated insults
- Development of nano-formulated drug carriers for the tissue-selective delivery of targeted therapeutics



KIM I Pneumologie

Die AG Pneumologie beschäftigt sich mit klinisch orientierter Grundlagenforschung.

Der Schwerpunkt liegt auf der COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung)

Die COPD ist eine entzündliche Lungenerkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch eine unvollständig reversible, persistierende Atemflußlimitation. Im Verlauf der Erkrankung kann es zur irreversiblen Destruktion des Lungenparenchyms (Emphysem) kommen.

Die Hauptursache für COPD ist das regelmäßige Einatmen von Rauch über einen langen Zeitraum. In Europa und Nordamerika sind 90 % der COPD-Patienten Raucher. Die COPD stellt weltweit die 4. häufigste Todesursache dar (nach Herzkrankungen, Malignomen und zerebrovaskulären Krankheiten). Die Zahl der COPD-bedingten Todesfälle pro Jahr wird weltweit auf 2,74 Millionen geschätzt (WHO, 2000). In Deutschland leiden ca. 8 Millionen Menschen an einer COPD. Diese Zahl wird bis 2010 um 25% zunehmen. Jedes Jahr sterben 21.000 Menschen in Deutschland an den Spätfolgen der COPD.

Therapie der COPD

Es gibt keinen pharmakologischen Ansatz, der den Langzeitverlauf der COPD beeinflusst. Die Pharmakotherapie dient deshalb ausschließlich der Therapie von Symptomen und/oder Komplikationen.

Gibt es Hinweise für einen alternativen pathogenetischen Mechanismus?

Ungelöste Aspekte der COPD

Mit den gegenwärtigen Vorstellungen zur Pathogenese der COPD lassen sich folgende Aspekte nicht erklären:

- Warum entwickeln nicht alle Raucher das Vollbild einer COPD/Emphysem?
- Warum beeinflussen Kortikosteroide nicht den Verlauf der Erkrankung?
- Warum ist die Rolle von T-Lymphozyten in der Pathophysiologie der COPD bisher nicht definiert?
- Warum persistiert die Atemwegsentzündung nach Beendigung des Nikotinabusus?
- Welche Mechanismen liegen der Exazerbation der COPD zugrunde?

COPD/Emphysem als Autoimmunerkrankung

Parallelen zu Autoimmunerkrankungen, z.B. rheumatoide Arthritis (RA)

- chronischer Nikotinabusus als Risikofaktor für COPD und RA
- nach Triggerung des immunologischen Prozesses ist die Erkrankung selbst-perpetuierend
- schubweiser Verlauf mit Exazerbationen ohne erkennbare Ursache

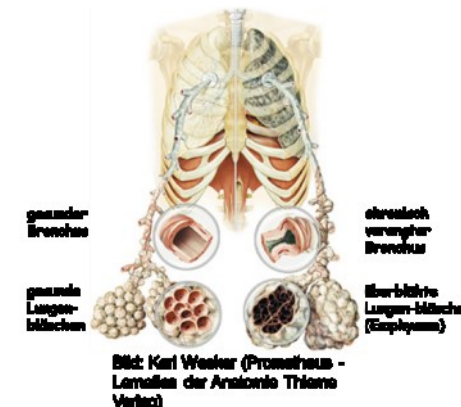
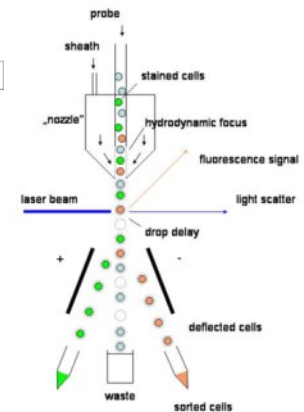
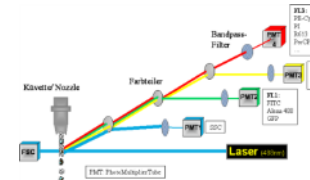
Analytische Durchflusszytometrie / Flow Cytometry

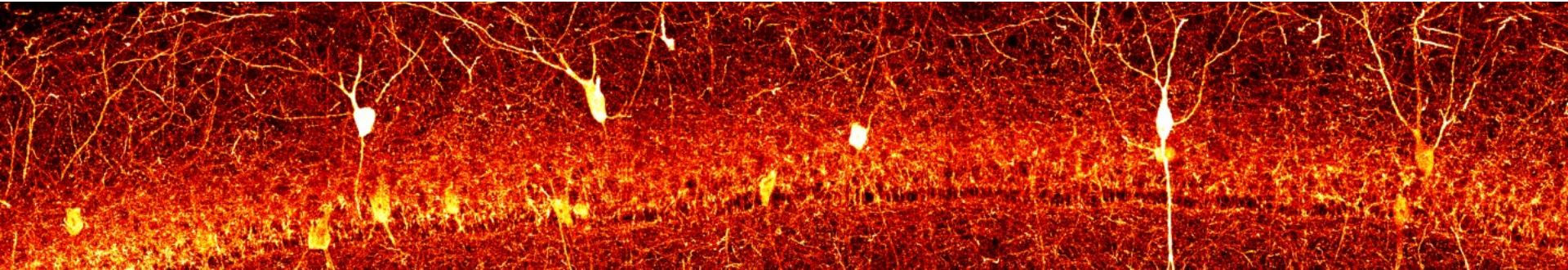
Die Durchflusszytometrie ist eine Methode mit der man Partikel (Zellen, Beads, Mikroben u.a.) in flüssigen Medien zählen kann. Zusätzlich können physikalische und molekulare Eigenschaften der Zellen auf Einzelzellniveau mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoff-markierten Proben analysiert werden.

Durchflusszytometrische Zellsortierung / Cell Sorting

Die Sortierung von Zellen wird durch speziell zur schnellen Sortierung konstruierte Zellsorter (bis zu 20.000 Zellen/s) möglich. Zellen oder Partikel, die zuvor durchflusszytometrisch auf bestimmte Eigenschaften hin analysiert wurden, lassen sich in einem zweiten Schritt sortieren.

Die in Suspension befindlichen Zellen werden durch die in Schwingung versetzte Hüllstromkammer (nozzle) des Zellsorters geschickt. Nach Austritt aus dieser Kammer bricht der Flüssigkeitsstrahl ab einem bestimmten Punkt in gleichmäßig große Tropfen auf. Die Zellen werden dabei in einzelnen Tropfen lokalisiert. Vorher erfasste Streu- und Fluoreszenzsignale helfen zu entscheiden, welche spezielle Zelle von Interesse ist und aussortiert werden soll. Die Tropfen, die diese ausgewählten Zellen enthalten, werden elektrostatisch aufgeladen und in einem elektrischen Feld zwischen zwei geladenen Platten von den anderen Tropfen getrennt. Die so gewonnenen Zellsubpopulationen können dann mit anderen Methoden weiter untersucht werden.





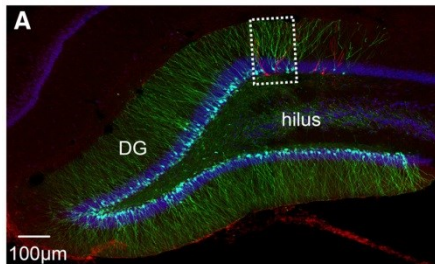
Hans-Berger-Department of Neurology, AG BioImaging

Main scientific interests:

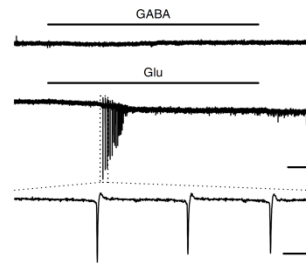
- Mechanisms of proper brain development at the cellular and network level
- Contribution of heme degradation products to vasospasms following hemorrhagic infarcts



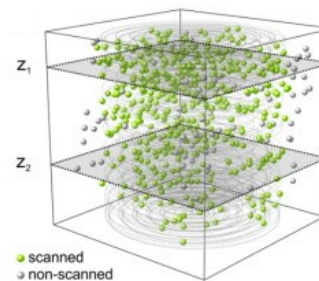
Applied methods:



Immunohistochemistry



Electrophysiology



2-Photon microscopy *in vivo*



9.4T Animal-MRI