

künstliches leben gibt es nicht

Seite 16

rätselfhafte RNAs

Seite 12

metabolic engineering halophiler bakterien

Seite 58

im gespräch:

Ursula Klingmüller und Jens Timmer

Seite 44

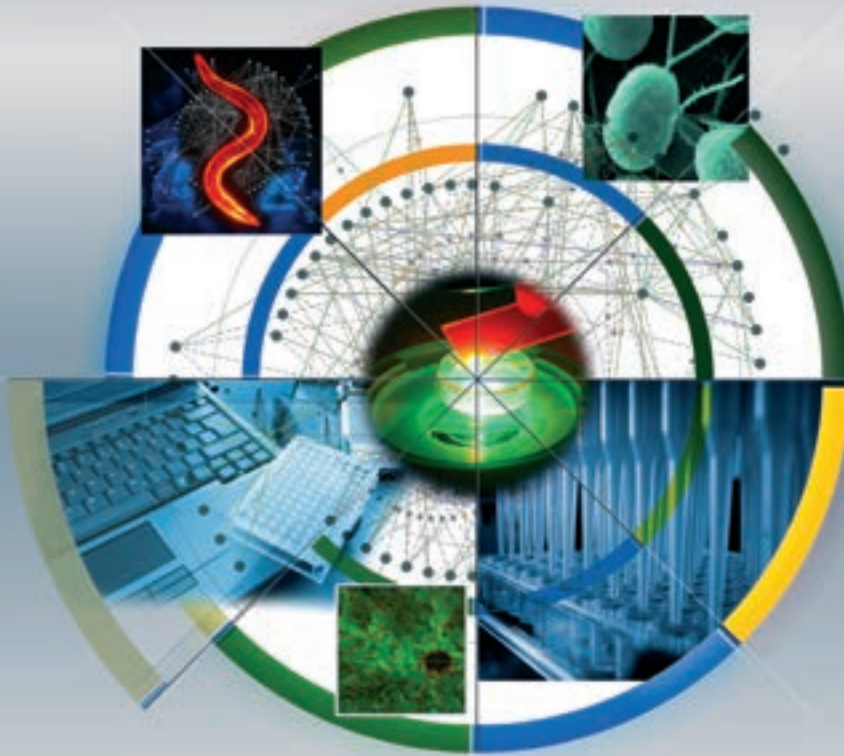
GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



HELMHOLTZ
| GEMEINSCHAFT



systembiologie.de

Die Systembiologie ist eine junge und dynamische Disziplin mit dem Blick fürs Ganze. Als Teil der molekularen Lebenswissenschaften schlägt sie die Brücke zwischen ausgeklügeltem Laborexperiment und mathematischer Modellierung, zwischen hoch technisierter Erfassung von Messdaten und computergestützter Datenauswertung. Ihr Forschungsgegenstand sind die netzwerkartig verwobenen Abläufe der Signalübertragung und Stoffumwandlung in Zellen, Geweben, Organen und Organismen. Die systembiologische Forschung stellt sich dieser Komplexität, indem sie sich in fächerübergreifenden Netzwerken organisiert. Erfahren Sie im Magazin systembiologie.de, wie dieser faszinierende und aufstrebende Wissenschaftszweig arbeitet und welche Antworten er auf die bislang ungelösten Fragen des menschlichen Lebens findet.



Titelbild: Salzteiche in der Bucht von San Francisco. Die rote Farbe wird durch halophile Mikroben erzeugt. (siehe auch Artikel Seite 58 ff)
Quelle: Lizenziert unter CC Attribution-NonCommercial-ShareAlike 2.0 Generic license by Kevin Kemmerer (fanngelman at Flickr)

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



auf dem globalen Markt des Wissens sichern Forschung und Innovation die Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands und Europas. Der gemeinsame europäische Forschungsraum ist dabei ein wesentlicher Schlüssel für Fortschritt. Mit dem neuen Forschungsrahmenprogramm „Horizont 2020“ und seinem Fördervolumen von über 70 Milliarden Euro setzt die Europäische Union ein wichtiges Zeichen für die Internationalisierung von Forschung und Innovation in Europa.

Als vergleichsweise junges Forschungsfeld hat die Systembiologie von Beginn an vorbildlich auf europäische und internationale Kooperationen gesetzt. Der iterative Ansatz aus wissenschaftlichem Experiment und mathematischer Modellierung erfordert die Einbindung verschiedenster Disziplinen und damit die Zusammenarbeit mitunter weltweit beheimateter Expertinnen und Experten. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat das Potential und die speziellen Anforderungen der Systembiologie schon vor mehr als zehn Jahren erkannt und gezielt frühzeitig europäische und internationale Initiativen gefördert.

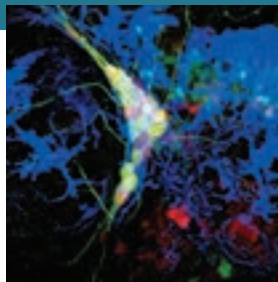
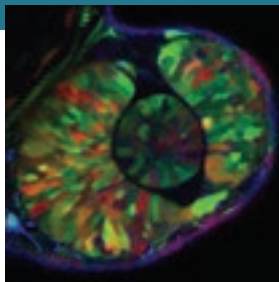
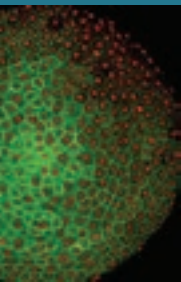
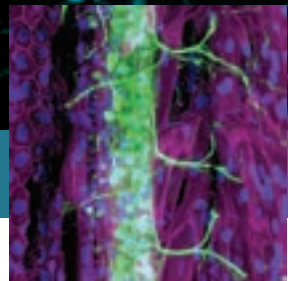
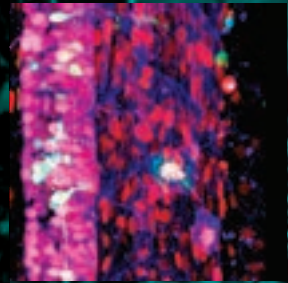
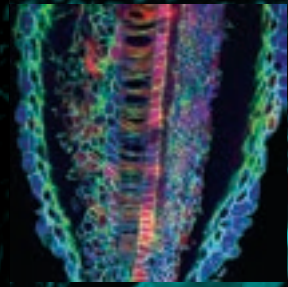
Die nach fünfjähriger Laufzeit im Jahr 2011 beendete Koordinierungsmaßnahme ERASysBio und ihre Spin-offs SysMO und SysMO2 haben entscheidend zur Vernetzung und einer gemeinsamen Ausrichtung der europäischen Systembiologieforschung beigetragen. Neben Fördermaßnahmen mit einem Gesamtbudget von rund 70 Millionen Euro gehen einige der derzeit bedeutendsten Initiativen in der internationalen Systembiologie auf ERASysBio zurück. Hierzu zählen unter anderem die aktuellen ERA-Netze und Koordinierungsmaßnahmen zur angewandten Systembiologie (ERASysAPP) und zur Systemmedizin (CASyM).

In der vorliegenden Ausgabe von systembiologie.de erfahren Sie mehr über die erfolgreiche Arbeit und Weiterentwicklung der Forschungsnetzwerke zur Systembiologie.

Prof. Dr. Johanna Wanka

Bundesministerin für Bildung und Forschung

INTERNATIONAL CONFERENCE ON SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE



THE JOSEPH B. MARTIN CONFERENCE CENTER
HARVARD MEDICAL SCHOOL
77 AVENUE LOUIS PASTEUR
BOSTON, MA 02115

JUNE
17-19 2014

REGISTRATION AND DETAILS AT:

sbhd2014.org

Early registration: March 10, 2014

Regular registration: May 12, 2014

Poster abstract submission: May 12, 2014

CONFIRMED SPEAKERS:

John Albeck – University of California, Davis
Leonidas Alexopoulos – National Technical University of Athens
Grégoire Altan-Bonnet – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Chris Bakal – The Institute of Cancer Research, London
Bernd Bodenmiller – University of Zurich
Markus Covert – Stanford University
Dirk Drasdo – INRIA, Paris/IZBI, Leipzig
Roland Eils – German Cancer Research Center (DKFZ)
Kevin Janes – University of Virginia
Ursula Klingmüller – German Cancer Research Center (DKFZ)
Doug Lauffenburger – Massachusetts Institute of Technology
Franziska Michor – Dana-Farber Cancer Institute
Chris Sasseti – University of Massachusetts Medical School
Birgit Schoeberl – Merrimack Pharmaceuticals
Luis Serrano – Center for Genomic Regulation, Barcelona
Sabrina Spencer – Stanford University
Olga Troyanskaya – Princeton University
Tim van Opijnen – Boston College
Marian Walhout – University of Massachusetts Medical School

SPONSORED BY:



vorwort

Erst der Fleiß macht das Genie



Theodor Fontane schloss mit einer ähnlich lautenden Verszeile einst ein Gedicht, das er seinem Freund Adolf Menzel widmete. Beide waren Mitglieder der literarischen Gesellschaft „Tunnel über der Spree“, die im 19. Jahrhundert mehr als ein halbes Jahrhundert lang das literarische Leben im aufstrebenden Berlin prägte. Der Name dieses verschlossenen Zirkels, dem auch Theodor Storm angehörte, war angelehnt an ein damaliges Bauprojekt in London, dem ersten Tunnel unter der Themse. Getreu des Mottos dieses Zirkels, „*Unendliche Ironie und unendliche Wehmut*“, wollten sie damit ironisch auf die traurige Tatsache hinweisen, dass ihre Stadt Berlin kein solches Bauwerk vorweisen konnte.

Theodor Fontane besuchte mehrmals den echten Tunnel in London. Obschon von der Weltpresse als bauingenieurliches Meisterwerk gefeiert, enttäuschte der Tunnel im Realitätstest. Theodor Fontane fühlte sich – trotz allen Fleißes und Genies, das in diesem Bauwerk steckte – wie in einem verlängerten Festungs-Torweg. Die Genialität des Ortes erschloss sich ihm nicht.

Gilt dies auch für die Berichte aus der faszinierenden Welt der Systembiologie? Zeugnis von viel Fleiß, liebe Leserinnen und Leser, findet sich allen Orten in der Ihnen vorliegenden achten Ausgabe von systembiologie.de. Die dahinter liegende Genialität erschließt sich jedoch nicht leicht. Liegt es an der Komplexität der Systembiologie, dass die Genialität im Verborgenen ruht und sich oftmals nur einem kleinen Kreis eingedachter Wissenschaftler offenbart? Für viele mag der eine oder andere Bericht als unspektakulärer Festungs-Torweg daher kommen. Diesem Eindruck möchte ich mit Theodor Fontanes Kommentar zu seinem ersten, wenig begeisternden Besuch des Themsetunnels begegnen: „Großen Eindruck macht immer nur das, was einem im Moment auf die Sinne fällt, man muss die Größe direkt fühlen; ist man aber gezwungen, sich diese Größe erst herauszurechnen, kommt man erst auf Umwegen und mit Hilfe von allerlei Vorstellungen zu der Erkenntnis: ‚Jawohl, das ist eigentlich was Großes‘ (...).“

Dieses Zitat klingt, als wenn Theodor Fontane das Credo der Systembiologie am Beispiel des Londoner Themsetunnels beschreiben wollte. Erst das Abbilden einer vielleicht auf den ersten Blick wenig aufregenden experimentellen Beobachtung in einem Rechenmodell macht aus dem vordergründig unspektakulären Befund eine kleine Sensation. Lesen Sie zum Beispiel in diesem Heft, wie zwei Biophysiker mit Hochdurchsatzsequenzierung im Verbund mit Computersimulationen die Zugangskontrolle zum Genom entschlüsseln wollen. Oder aber wie ein Team von unerfahrenen Studenten der Systembiologie die Fachwelt der Synthetischen Biologie mit ihren grundlegenden Arbeiten zur Goldgewinnung mit Hilfe von Bakterien verblüffte. Für erfrischende Einblicke in die mitunter verborgene Welt der Systembiologie ist reichlich gesorgt.

Wie ging nun eigentlich diese Tunnelgeschichte aus? Dank der umfangreichen Berichterstattung über den Bau des Themsetunnels wurde der englische Begriff Tunnel fest in der deutschen Sprache verankert. Das letzte verbrieftete Treffen des Bundes „Tunnel über der Spree“ fand 1898 statt. Just ein Jahr, bevor Berlin nun endlich seinen ersten Tunnel *unter* der Spree erhalten sollte; ein Straßentunnel zwischen Stralau und Treptow, der jedoch nach schweren Schäden im zweiten Weltkrieg aufgegeben wurde. Den genialen Themsetunnel gibt es freilich heute noch zu bestaunen.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen beim Lesen!



Ihr Roland Eils

Chefredakteur

inhalt

grußwort Prof. Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung	3	
vorwort Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur	5	
licht aus der dunklen materie des genoms Die funktionelle Relevanz nicht-kodierender RNAs von Sven Diederichs	8	
rätselhafte RNAs Ringförmige RNAs (circRNAs) sind eine weitverbreitete Molekülklasse von Sebastian Memczak, Ulrike Ziebold und Nikolaus Rajewsky	12	
künstliches leben gibt es nicht Anmerkungen zur Ethik der synthetischen Biologie von Thorsten Moos	16	
in silico hämatologie Anwendung mathematischer Modellierung zur Vorhersage des Behandlungserfolgs bei Leukämie von Ingmar Glauche und Ingo Röder	19	
vom genotyp zum phänotyp Die Metabolomik als zentrale Technologie in den Lebenswissenschaften Firmenportrait Metabolomic Discoveries GmbH von Nicolas Schauer	24	
braunschweiger systembiologie-zentrum BRICS Systembiologie für Infektionsforschung und Biotechnologie von Dietmar Schomburg, Ida Retter und Dieter Jahn	28	
hepatomasys Evaluierung des Metabolismus für die Diagnose und Therapie des Leberkrebses von Stefan Kempa, Thorsten Cramer und Hergo Holzhütter	32	
neuigkeiten aus dem BMBF	36	
neuigkeiten der helmholtz-gemeinschaft	40	
systembiologie im doppelack Ursula Klingmüller & Jens Timmer im Porträt von Svantje Braun	44	
NGFN – nationales genomforschungsnetz 12 Jahre herausragende Genomforschung – für unsere Gesundheit von morgen von Silke Argo	48	

<p>homöostase der blutglucose</p> <p>Computersimulationen zentraler Leberfunktionen von Matthias König und Hermann-Georg Holzhütter</p>	53	
<p>OpHeLIA – optimierung von <i>halomonas elongata</i> für industrielle anwendungen</p> <p>Auf dem Weg zum Metabolic Engineering halophiler Bakterien von Alberto Marín-Sanguino</p>	58	
<p>deutsches netzwerk für bioinformatik infrastruktur – de.NBI</p> <p>Eine neue Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung von Yvonne Pfeiffenschneider</p>	62	
<p>ERASynBio</p> <p>Förderung und verantwortungsvolle Entwicklung der synthetischen Biologie in europäischen und internationalen Verbänden von Annette Kremser</p>	64	
<p>das nukleosom – zugangskontrolle zum genom?</p> <p>Computersimulationen und Hochdurchsatzsequenzierungen entschlüsseln die Zusammenhänge von Karsten Rippe und Gero Wedemann</p>	67	
<p>bridging the gap</p> <p>Studenten- und Postdoc Retreat des Virtual Liver Networks von Saskia Sperber, Lorenza A. D'Alessandro, Jonathan Fuller, Philippe Lucarelli, Madlen Matz, Christian Priesnitz, Julia Sanwald, Maria Thomas und Sebastian Vlaic</p>	72	
<p>preisgekrönte goldgewinnung mit bakterien</p> <p>Weltmeister 2013 im iGEM-Wettbewerb</p>	74	
<p>kommunikation ist das, was ankommt</p> <p>Konferenzbericht der Comm4Biotech 2013 von Fanny Georgi</p>	76	
<p>events</p>	78	
<p>news</p>	82	
<p>impresum</p>	85	
<p>wir über uns</p>	86	
<p>kontakt</p>	87	

licht aus der dunklen materie des genoms

Die funktionelle Relevanz nicht-kodierender RNAs

von Sven Diederichs

Eine schon früh offenbare Überraschung bei der Entschlüsselung des menschlichen Genoms war die Tatsache, dass nur ein sehr kleiner Teil der Genominformation – weniger als 2 % – ausreicht, um alle Proteine des Organismus herzustellen. Der große Rest wurde schon als unnötige „Junk DNA“ oder auch als die dunkle Materie des Genoms bezeichnet, deren funktionelle Bedeutung – abgesehen von einigen regulatorischen Sequenzen – stark bezweifelt wurde, zumindest aber unbekannt war.

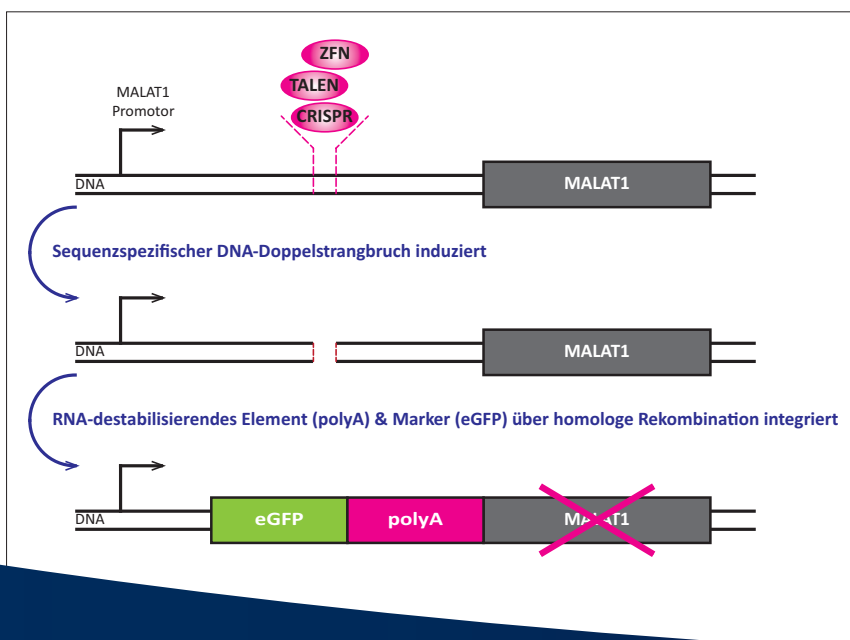
Erst Hochdurchsatzmethoden wie „Deep Sequencing“ oder „Tiling Arrays“ konnten in der letzten Dekade Licht auf diesen Bereich des Genoms werfen, der gar nicht so dunkel ist: Im Gegenteil, ein sehr großer Teil des menschlichen Genoms wird in RNA transkribiert, aber nicht in Proteine translatiert (Djebali *et al.*, 2012). In ersten Studien fand man mindestens 70% des Genoms in RNA transkribiert. Neueste Methoden wie „Capture Sequencing“ geben sogar Anlass zu der Spekulation, dass – wenn die Sequenzierung tief genug reicht und alle Zelltypen eines Organismus umfasst – jedes Nukleotid des Genoms einmal transkribiert gefunden werden kann.

Dies hat die Frage der funktionellen Relevanz aber lediglich von der genomischen Ebene der DNA zur transkriptomischen Ebene der RNA verschoben. Bei der Vielzahl der so genannten nicht-protein-kodierenden RNAs (ncRNAs), die mittlerweile die Zahl der protein-kodierenden Gene übersteigt, stellt sich umso mehr die Frage, welche in der Zelle tatsächlich eine relevante Rolle spielen. Selbst eine Abschätzung, welcher Anteil der ncRNAs grundsätzlich für die Zelle bedeutsam sein könnte, ist heute nicht möglich. Für jedes einzelne Molekül muss eine detaillierte molekularbiologische Analyse in einem relevanten System nachweisen, ob diese ncRNA funktionell aktiv, eher ein Zufallsprodukt des transkriptionellen Hintergrunds oder ein Nebenprodukt eines regulatorischen Prozesses ist.

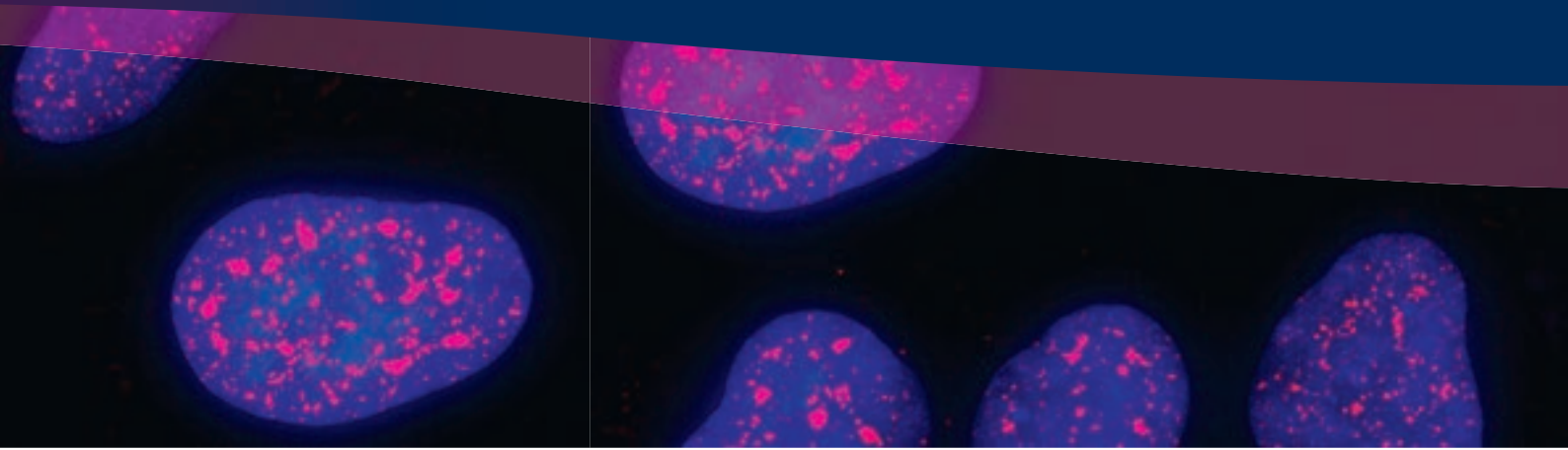
Funktion nicht-kodierender RNAs: Eine neue Ebene der Regulation... und mehr?

Erste Beispiele funktionell aktiver ncRNAs zeigen ohne Zweifel, dass diese eine relevante Funktion in der Zelle wahrnehmen können. Kleine ncRNAs, die microRNAs, sind die am besten untersuchte Gruppe der ncRNAs und sind wichtige Regulatoren der Genexpression. Aber auch lange ncRNAs (lncRNAs) können

Abbildung 1: Strategie für Funktionsverluststudien von *MALAT1*



Durch Genome Editing wird ein quantitativer Knockout von *MALAT1* erreicht: Sequenzspezifische Nukleasetechnologien wie ZFN, TALEN oder CRISPR schneiden das humane Genom unmittelbar nach dem *MALAT1*-Promotor. Das zelluläre Reparatursystem für diesen Doppelstrangbruch dient zur Integration eines RNA-destabilisierenden Elements (z. B. polyA-Signal) gemeinsam mit einem CMV-getriebenen GFP-Markergen. Dies führt zur mehr als 1000-fachen Reduktion von *MALAT1* in Lungenkrebszellen (Gutschner *et al.*, 2011) (Grafik: Sven Diederichs).



bedeutsame Funktionen ausführen: Die lncRNA *XIST* und weitere benachbarte lncRNAs dieses X-chromosomalen Locus vermitteln die Inaktivierung des zweiten X-Chromosoms in weiblichen Zellen zur Dosiskompensation. Die lncRNAs *HOTAIR* und *HOTTIP* beeinflussen die Expression der für die Individualentwicklung wichtigen *HOX* Gene. Die lncRNA *linc-MD1* kontrolliert die Differenzierung von Muskelzellen.

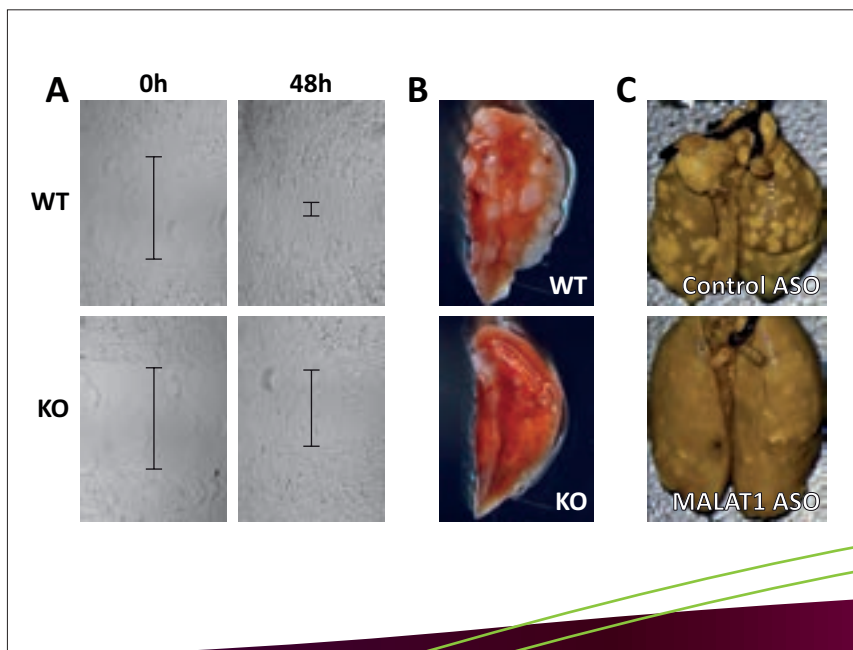
Mechanistisch können ncRNAs an DNA, RNA oder Proteine binden und so eine Vielzahl verschiedener Mechanismen nutzen, von denen wahrscheinlich nur ein kleiner Teil bisher entdeckt wurde. Bereits bekannte ncRNAs vermitteln Genregulation auf der Ebene der Transkription, der mRNA-Prozessierung, der mRNA-Stabilität oder der Translation, können aber auch direkt die Aktivität von Proteinen oder die Zusammensetzung von Proteinkomplexen beeinflussen. Von den kurzen bis zu den langen ncRNAs ist damit eines bereits unzweifelhaft klar: Sie bilden eine wesentliche neue Ebene der Regulation verschiedenster zellulärer Aktivitäten und dürfen daher in keiner systembiologischen Betrachtung eines physiologischen oder pathologischen Prozesses fehlen.

lncRNAs als Produkte des Krebsgenoms

Krebs – zumindest die nicht durch infektiöse Agenzien ausgelösten Tumorerkrankungen – wird auch als „Krankheit des Genoms“ bezeichnet, die durch Genomveränderungen, die Aktivierung von Onkogenen und die Inhibition von Tumorsuppressorgenen verursacht wird. Wenn Krebs aber eine Krankheit des Genoms ist, dann müssen alle Produkte des Krebsgenoms untersucht werden – und der Großteil des Genoms wird in ncRNAs transkribiert. Daher konzentriert sich unsere Forschung auf die Analyse der langen nicht-kodierenden RNAs in Tumorerkrankungen (Gutschner *et al.*, 2012). Wie das gesamte Feld der ncRNA-Biologie stehen auch für unsere Forschung zwei fundamentale Herausforderungen im Mittelpunkt:

Zum einen ist die Identität der meisten ncRNAs unbekannt. Zwar ergibt sich aus *Deep Sequencing*-Studien schnell, dass weite Teile des Genoms in RNA transkribiert werden. Welche der kurzen RNA-Stücke davon aber als ein Transkript zusammenhängen, welche Spleißformen es gibt, wie die primären Transkripte weiter prozessiert werden, welche Transkripte stabil in der Zelle sind und welche in einer funktionell bedeutsamen

Abbildung 2: *MALAT1* als essentieller Faktor in der Metastasierung von Lungenkrebs



Der Verlust von *MALAT1* in humanen Lungenkrebszellen (KO) führt zur epigenetischen Inhibition einer metastatischen Gensignatur, wodurch die Zellen weniger migrieren (A) und weniger Metastasen im Xenograft-Mausmodell bilden (B). Die Inhibition von *MALAT1* durch Antisense-Oligonukleotide (ASOs; C) kann als therapeutischer Ansatz ebenfalls die Metastasierung von subkutanen Xenograft-Tumoren blockieren (Abbildung: Sven Diederichs, adaptiert aus Gutschner *et al.*, 2013).



Die Helmholtz-Hochschul-Nachwuchsgruppe „Molekulare RNA Biologie & Krebs“ (Foto: Sven Diederichs).

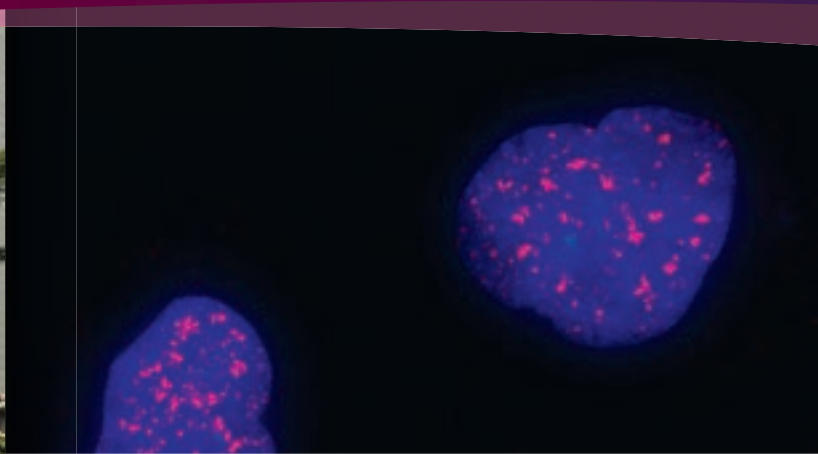
Menge vorliegen, ist für den Großteil des Genoms weiterhin unbekannt. Eine weitere Unbekannte für den Großteil des Transkriptom ist das „Coding Potential“ der neu entdeckten Transkripte, also die Frage, ob ein neues Transkript tatsächlich nicht-kodierend ist oder doch in ein kurzes Peptid translatiert werden kann.

Zum anderen ist die Funktion der übergroßen Mehrheit der bereits bekannten Transkripte vollkommen unbekannt. Weniger als 100 der mittlerweile in die Zehntausende gehenden lncRNAs sind bisher funktionell untersucht, der molekulare Mechanismus ist für noch weniger verstanden.

Daher zielt unsere Forschung darauf ab, zunächst die Expressions- und Regulationsmuster von lncRNAs in Lungen- und Leberkrebs zu untersuchen, deren genaue Identität zu bestimmen und ihre Funktion auf zellulärer und molekularer Ebene aufzudecken.

MALAT1: Modell-lncRNA in Tumorerkrankungen

Eine lange, nicht-protein-kodierende RNA mit Modellcharakter in Tumorerkrankungen ist MALAT1. Entdeckt haben wir MALAT1 als einen Marker, der signifikant mit der Metastasierung von Lungenkrebs assoziiert ist, daher steht MALAT1 für *Metastasis-Associated in Lung Adenocarcinoma Transcript 1*. Lungentumoren früher Stadien, die nach Resektion des Tumors trotzdem eine Metastase entwickeln, exprimieren deutlich mehr MALAT1 als Tumoren, die nach der Operation nicht wieder auftreten (Ji, Diederichs *et al.*, 2003). Somit war MALAT1 eine der ersten



lncRNAs, die mit Krebs in Verbindung gebracht werden konnte. Nach der initialen Entdeckung von MALAT1 fanden andere Forscher eine Deregulation von MALAT1 auch in vielen anderen Tumorentitäten. Trotzdem war die Funktion und der Mechanismus von MALAT1 lange unbekannt.

MALAT1 ist mit über 8000 Nukleotiden ein recht langes Transkript unter den lncRNAs. Trotzdem enthält MALAT1 nur einen sehr kurzen offenen Leserahmen von 53 Aminosäuren, der zusätzlich über keine relevante Kozak-Sequenz verfügt und *in vitro* kein Peptid generiert. Es handelt sich also um eine nicht-kodierende RNA. Zudem ist MALAT1 evolutionär hoch konserviert - ein weiterer möglicher Hinweis für seine funktionelle Relevanz. Erste funktionelle Studien haben MALAT1 mit der Regulation des alternativen Spleißens oder der epigenetischen Genregulation im Zellzyklus in Verbindung gebracht.

Eine besondere Herausforderung für die Erforschung von MALAT1 liegt in seiner extrem hohen Expression in allen bisher untersuchten Geweben und seiner nukleären Lokalisation, die beide effektive Funktionsverlustmodelle mittels RNA-Interferenz (RNAi) behindern. Daher haben wir einen neuen Weg gesucht, um lncRNAs in humanen Zellen quantitativ abzuschalten und nicht nur mittels RNAi zu reduzieren. Dazu haben wir die Technik des „Genome Editing“, die eine dauerhafte Modifikation des Genoms erlaubt, für das Abschalten von lncRNAs weiter entwickelt (Gutschner *et al.*, 2011). Hierbei werden mittels sequenzspezifischer Nukleasen (ZFN, TALEN oder CRISPR/Cas9), die einen Doppelstrangbruch an einer bestimmten Stelle im Genom induzieren, RNA-destabilisierende Elemente wie poly-Adenylierungssignale (polyA) oder RNase P-Schnittstellen in den MALAT1-Locus integriert (Abb. 1). Während mit RNAi lediglich eine fünffache Reduktion der extrem abundanten lncRNA MALAT1 möglich ist, erreicht der neue Ansatz eine mehr als eintausendfache Inhibition und damit ein wirkliches Funktionsverlustmodell für MALAT1 (Gutschner *et al.*, 2011).

Lungenkrebszellen, die MALAT1 quantitativ verloren haben, migrieren *in vitro* signifikant weniger und können auch im Xenograft-Mausmodell *in vivo* deutlich weniger Metastasen bil-

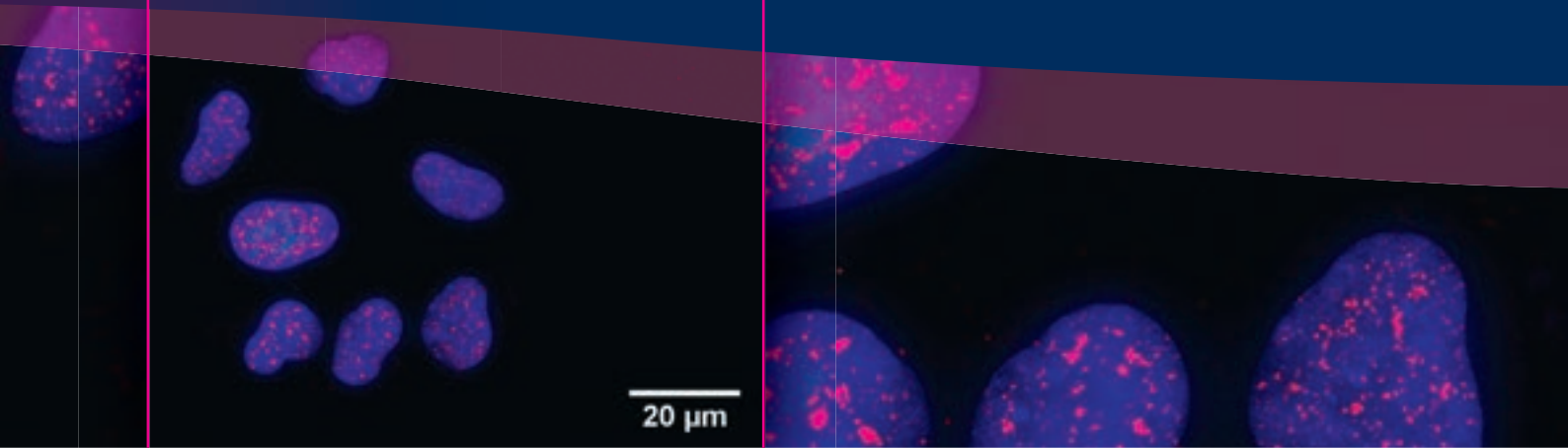


Abbildung 3: Nukleäre Lokalisation von MALAT-1 in humanen Lungenkrebszellen. Mithilfe einer fluoreszenten Sonde kann MALAT-1 (rot) im Zellkern (blau) sichtbar gemacht werden (Quelle: Anna Roth, Sven Diederichs).

den (Abb. 2) (Gutschner *et al.*, 2013). Eine Inhibition von MALAT1 durch Antisense-Oligonukleotide kann im Mausmodell ebenfalls die metastatische Kaskade unterbrechen und macht MALAT1 so zu einer interessanten therapeutischen Zielstruktur zur Prävention von Lungenkrebsmetastasen (Gutschner *et al.*, 2013). Auf molekularer Ebene beeinflusst das nukleäre MALAT1 in Lungenkrebszellen nicht das Spleißen, sondern die Transkription einer Signatur von Zielgenen, die in der Metastasierung eine wesentliche Rolle spielen (Gutschner *et al.*, 2013).

Zusammenfassend ist MALAT1 ein Marker für die Metastasierung von Lungenkrebs, aber auch als epigenetischer Regulator ein aktiver und essentieller Faktor in diesem Prozess und eine attraktive Zielstruktur für eine therapeutische Intervention. MALAT1 stellt so eine der wenigen lncRNAs dar, deren Identität, Expressionsmuster, zelluläre Funktion und molekularer Mechanismus untersucht sind.

Trotzdem hält auch diese lncRNA noch Überraschungen bereit: Trotz der beeindruckenden Phänotypen, die der Verlust von MALAT1 in humanen Zellen verursacht, seiner starken Expression und hohen evolutionären Konservierung und seiner Verbindung zu fundamentalen Prozessen wie Zellmigration oder Zellzyklus, führt der quantitative Verlust von MALAT1 in drei unabhängigen Mausmodellen bisher zu keinerlei physiologischen oder entwicklungsbiologischen Phänotypen. Die Untersuchung der murinen Knockout-Modelle im Hinblick auf Tumorfragestellungen und die Analyse von MALAT1 in anderen humanen Organen, in denen diese ubiquitär exprimierte lncRNA ebenfalls präsent ist, stellen somit spannende Herausforderungen für die Zukunft dar.

IncrNAs als neue regulatorische Ebene im zellulären System

MALAT1 als Modell-lncRNA illustriert, welche fundamentalen Funktionen diese Klasse von Molekülen ausfüllen kann. Viele der bisher untersuchten lncRNAs spielen in der Genregulation eine aktive Rolle und können so eine Vielzahl unterschiedlicher Signalwege kontrollieren. Wie schon bei den microRNAs, darf man auch für die lncRNAs erwarten, dass sich in jedem physio-

logischen oder pathologischen Prozess eine lncRNA finden lässt, die diesen beeinflusst. Für ein globales Verständnis der molekularen Zusammenhänge in einer Zelle ist diese neue Ebene der Regulation zwischen Genom und Proteom daher unverzichtbar.

Referenzen:

- Djebali S., *et al.* (2012). Landscape of transcription in human cells. *Nature* 489 (7414), 101-108.
- Gutschner T., Diederichs S. (2012). The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol.* 9 (6), 703-719.
- Gutschner T., Baas M., Diederichs S. (2011). Noncoding RNA gene silencing through genomic integration of RNA destabilizing elements using zinc finger nucleases. *Genome Res.*, 21 (11), 1944-1954.
- Gutschner T., Hämmerle M., Eissmann M., Hsu J., Kim Y., Hung G., Revenko A., Arun G., Stenstrup M., Gross M., Zörnig M., MacLeod A.R., Spector D.L., Diederichs S. (2013). The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res.*, 73(3), 1180-9.
- Ji P.*, Diederichs S.*, Wang W., Böing S., Metzger R., Schneider P.M., Tidow N., Brandt B., Buerger H., Bulk E., Thomas M., Berdel W.E., Serve H., Müller-Tidow C. (2003). MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 22 (39), 8031-8041.

Kontakt:



Dr. Sven Diederichs

Leiter der Helmholtz-Hochschul-Nachwuchsgruppe „Molekulare RNA Biologie & Krebs“ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg
s.diederichs@dkfz.de

www.dkfz.de/en/molekulare-rna-biologie/index.php

rätselfhafte RNAs

Ringförmige RNAs (circRNAs)

sind eine weitverbreitete Molekülklasse

von Sebastian Memczak, Ulrike Ziebold und Nikolaus Rajewsky

Ringförmige Ribonukleinsäuren galten lange Zeit als vereinzelt auftretende RNA-Exoten, deren Funktion in höheren Organismen bisher unbekannt war. Erst kürzlich wurden jedoch durch Hochdurchsatz-Analysen diese zirkulären RNAs (circRNAs) neu beleuchtet. Diese Arbeiten zeigen, dass circRNAs eine überraschend große und weitverbreitete Klasse von RNA Molekülen darstellen. Ihre Häufigkeit, gewebespezifische Expression und insbesondere ihre außerordentliche Stabilität machen sie in Zukunft sowohl für die Grundlagenforschung, als auch für die angewandte medizinische Forschung attraktiv. Die Analyse der Expression und Entstehung von circRNAs verspricht dabei neue Einblicke in die allgemeine Kontrolle von Spleißreaktionen, sowie der Interaktion von RNAs untereinander und mit Proteinen. Die möglichen molekularen und physiologischen Funktionen von circRNAs im Menschen sind noch weitgehend unerforscht. In Zukunft könnten circRNAs eine wichtige Rolle in der Diagnose und Ursachenforschung von Krankheiten spielen. Aufgrund der Bedeutung dieses Themas stellt sich die Arbeitsgruppe um Nikolaus Rajewsky mit Hilfe des vom BMBF finanzierten Berliner Instituts für medizinische Systembiologie (BIMSB) diesem komplexen Thema.

Das RNA-Universum ist längst nicht zu Ende erforscht, und ebenso wie noch viel Unbekanntes in den Tiefen des Weltalls ruht, ist es auch sicher, dass noch mehr RNA-Varianten in neuen unbekanntenen Formen und Funktionen im Mikrokosmos menschlicher Zellen existieren und darauf warten, entdeckt zu werden.

In jüngerer Vergangenheit wurde eine Vielzahl von RNA Molekülen beschrieben, die im Gegensatz zu lange bekannten Klassikern wie der Boten-RNA (mRNA) oder der an der Proteinbiosynthese beteiligten tRNA gen-regulatorische Aufgaben in

der Zelle übernehmen. Zu diesen gehören unter anderem kurze mikro-RNAs (miRNAs), die durch partielle Basenkomplementarität an mRNAs binden und dadurch deren Übersetzung in Proteine steuern, sowie die bisher wenig verstandenen, langen nicht-kodierenden RNAs (lncRNAs).

Zirkuläre RNAs rücken in den Fokus

Im letzten Jahr haben spannende Ergebnisse und Publikationen verschiedener Labore dazu beigetragen, die bisher weitgehend unbekanntenen zirkulären RNAs (circRNAs) nicht nur als neue Klasse von Biomolekülen zu identifizieren, sondern auch mögliche Funktionsmechanismen dieser Moleküle aufzudecken. CircRNAs sind im Gegensatz zu mRNAs oder tRNAs nicht etwa lineare Moleküle mit klar definierten Enden, sondern zirkularisierte Ribonukleinsäuremoleküle, also RNA-Ringe (Danan *et al.*, 2012; Hansen *et al.*, 2013; 2011; Memczak *et al.*, 2013; Salzman *et al.*, 2012).

Die Entdeckung und systematische Beschreibung von circRNAs ist durch neue Protokolle in der bioinformatischen Analyse von RNA-Sequenzierdaten möglich geworden. Dabei macht man sich zunutze, dass circRNAs Nukleotidsequenzen enthalten, die in anderen RNAs nicht vorkommen. Allgemein wird bei der Transkription ein RNA-Strang von einer DNA-Matrize durch RNA-Polymerasen synthetisiert. Durch eine komplexe Spleißreaktion werden normalerweise RNA-Introns aus diesem primären Transkript ausgeschnitten und die verbleibenden Abschnitte, Exons, aufeinanderfolgend zusammengefügt. Im Falle der circRNAs werden wahrscheinlich spezifische Abschnitte der RNA durch bisher noch weitgehend unbekanntene Mechanismen mit sich selbst rück-gespleißt und dadurch zu einer kovalent geschlossenen circRNA verbunden. Das so zirkularisierte Molekül weist einen Bereich auf, der aus der Fusion eines Sequenzabschnitts mit einer ursprünglich in der DNA nachgelagerten („downstream“) gelegenen Sequenz besteht (siehe Abb. 1). Diese fusionierten Bereiche sind es, die in Sequenzierdaten aufgespürt werden können und spezifisch circRNAs anzeigen (Danan *et al.*, 2012; Salzman *et al.*, 2012).

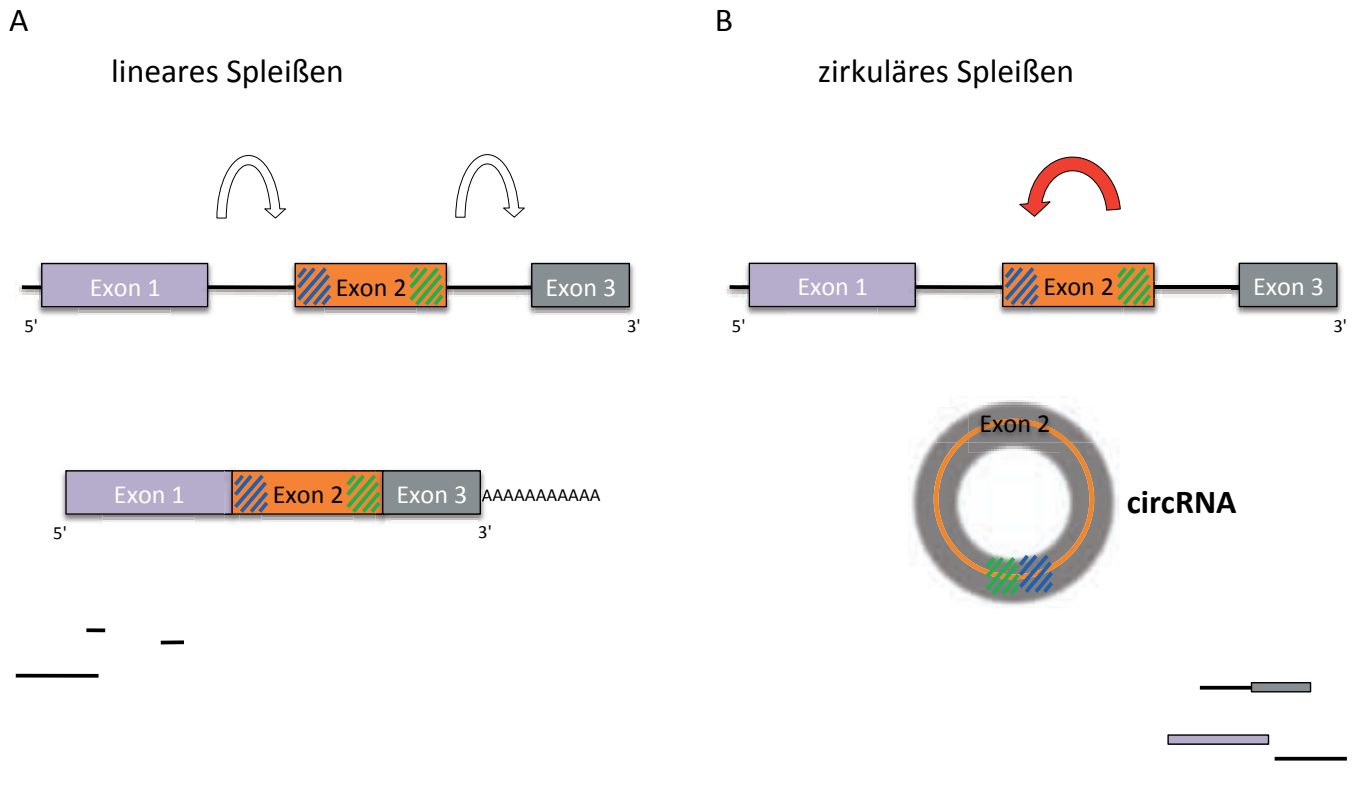


Abbildung 1:

- A)** In einer komplexen Spleißreaktion werden die Exons eines primären RNA-Transkripts nacheinander miteinander verbunden, die dazwischen liegenden Introns werden degradiert. Das entstehende Produkt ist ein lineares Molekül, das z. B. als Vorlage für die Synthese von Proteinen dient.
- B)** In einigen Fällen kommt es zum Rückspleißen von Exons: das Ende eines oder mehrerer Exons (blau schraffiert) wird mit dem Beginn eines Exons (grün schraffiert) verbunden. Die dadurch entstehende RNA ist ringförmig und weist eine charakteristische Sequenz auf (grün-blau) die in linearen RNAs nicht vorkommt und in Sequenzierdaten nachgewiesen werden kann. Die verbleibenden RNA Fragmente werden (höchstwahrscheinlich) abgebaut. Die Funktion zirkulärer RNAs im Menschen ist noch weitgehend unbekannt (Quelle: S. Memczak).

Bis dato wurden diese Abschnitte in Sequenzanalysen einfach übersehen oder verworfen, da sie nicht direkt auf das Genom „gemappt“ werden können. Die Gruppe um Nikolaus Rajewsky hingegen machte sie sich zunutze. Die fusionierten Sequenzabschnitte können mit Hilfe eines bioinformatischen Protokolls als spezifische Indikatoren für circRNAs in großen Transkriptomdatensätzen detektiert werden. Anschließend werden eine Reihe molekularbiologischer Methoden kombiniert und gezielt eingesetzt, um zwischen circRNA und linearer RNA unterscheiden zu können. Diese sind sehr wichtig für die Charakterisierung von circRNAs, da in vielen Fällen sowohl die lineare, als auch die zirkuläre Form der RNA in der Zelle koexistieren. Sowohl die bioinformatischen als auch die molekularbiologischen Methoden stehen jetzt zur Verfügung, um einzelne circRNAs näher zu charakterisieren und ihre Funktion aufzuklären.

Zwei wegweisende Arbeiten zur Charakterisierung von zirkulären RNAs wurden 2013 zeitgleich in Nature publiziert: Hansen *et al.* aus dem Labor von Jorgen Kjems an der Aarhus University in Dänemark und Memczak *et al.* von der Arbeitsgruppe um Nikolaus Rajewsky, Berlin Institute for Medical Systems Biology mit Kollegen vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch (Hansen *et al.*, 2013; Memczak *et al.*, 2013). Die interdisziplinäre Berliner Studie wurde dabei u. a. von dem

Nasslabor-Team Francesca Torti und Sebastian Memczak, sowie den Bioinformatikern Antigoni Elefsinioti und Marvin Jens erarbeitet. In beiden Artikeln wurden einzelne circRNAs charakterisiert, die als Antagonisten der kleinen, regulatorischen miRNAs fungieren können. Die untersuchten zirkulären RNAs können viele Kopien bestimmter miRNAs binden und dadurch deren freie Konzentration verringern. Diese neuartige circRNA Funktion wurde in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Ferdinand le Noble am MDC im Zebrafisch-Modell untersucht.

circRNAs sind noch weitgehend unerforschte Biomoleküle

Neben der Analyse einzelner zirkulärer RNAs wurden im Rajewsky-Labor mit Hilfe der Bioinformatik tausende dieser Moleküle in unterschiedlichen Organismen beschrieben: in menschlichen und Mauszellen sowie in verschiedenen Entwicklungsstadien des Wurms *C. elegans* (Memczak *et al.*, 2013). Dabei zeigte sich, dass viele circRNAs differentiell in verschiedenen menschlichen Zellen oder Entwicklungsstadien im Tier zu finden sind. Diese spezifische Expression macht circRNAs interessant. Um diese neue Klasse der RNA-Moleküle besser beschreiben und katalogisieren zu können, wurde im Rajewsky-Labor eine frei zugängliche Datenbank (www.circbase.org) entwickelt (in Revision). Neben Informationen zu den zirkulären RNAs



Abbildung 2: Das circRNA-Team (von links nach rechts)

Janna Krüger (Postdoc bei Ferdinand le Noble) und aus dem Labor von Nikolaus Rajewsky: Francesca Torti (Doktorandin, Nasslabor), Antigoni Elefsinioti (ehem. Postdoc, Bioinformatik), Sebastian Memczak (Doktorand, Nasslabor), Marvin Jens (Postdoc, Bioinformatik) (Foto: Maimona Id.).

selbst, finden sich dort Computerprogramme für die Detektion von circRNAs. Langjährige Erfahrungen haben gezeigt, dass solche Datenbanken unerlässlich sind, um die Vielzahl und Tiefe von genomweiten Datensätzen für ein großes Publikum verständlich, zugänglich und letztlich nutzbar zu machen. Die „circbase“ bietet dafür eine Plattform, die von biomedizinischen Forschungsgruppen für krankheitsrelevante Fragestellungen genutzt werden kann.

Die große Zahl bisher detektierter circRNAs und ihre biochemische Heterogenität deuten darauf hin, dass das Binden von miRNAs nur eine von vielen möglichen Funktionen ist. Eine herausragende Eigenschaft unterscheidet circRNAs von allen anderen bekannten RNA Molekülen: ihre Langlebigkeit. Da viele RNA-Abbaumechanismen an den Moleküleenden angreifen, sind ringförmige RNAs wesentlich länger stabil als verwandte Moleküle. Diese Beobachtung deutet daraufhin, dass circRNAs auch dem intrazellulären Transport oder als Reservoir für RNAs oder Proteine dienen könnten. Diese potentiellen Funktionen werden derzeit intensiv im Labor von Nikolaus Rajewsky bearbeitet.

Den Publikationen aus Aarhus und Berlin folgten zahlreiche internationale Kommentare und Review-Artikel (Hentze and Preiss, 2013; Kosik, 2013; Taulli *et al.*, 2013; Toit, 2013; Wilusz and Sharp, 2013).

Zudem wurden von weiteren Laboren zwischenzeitlich tausende weitere circRNAs in verschiedenen menschlichen Zelllinien beschrieben und Daten gewonnen, die eine Regulation der Transkription durch bestimmte intronische circRNAs nahelegen (Jeck *et al.*, 2013; Salzman *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2013).

Das Forschungsfeld zu circRNAs steht jedoch noch ganz am Anfang. Noch ist es unklar, ob oder wie viele circRNAs überhaupt eigene Funktionen haben. Es ist auch denkbar, dass durch die circRNA-Biogenese die Produktion von „normalen“ linearen Molekülen reguliert wird. Die ungewöhnliche Stabilität von circRNAs eröffnet außerdem die Möglichkeit, dass diese zukünftig als Biomarker in der medizinischen Diagnostik oder sogar als Therapeutikum eingesetzt werden könnten (Bak *et al.*, 2013).

Referenzen:

Bak, R.O., Hollensen, A.K., and Mikkelsen, J.G. (2013). Managing MicroRNAs with Vector-Encoded Decoy-Type Inhibitors. *Molecular Therapy* 21, 1478–1485.

Danan, M., Schwartz, S., Edelheit, S., and Sorek, R. (2012). Transcriptome-wide discovery of circular RNAs in Archaea. *Nucleic Acids Res.* 40, 3131–3142.

Hansen, T.B., Jensen, T.I., Clausen, B.H., Bramsen, J.B., Finsen, B., Damgaard, C.K., and Kjems, J. (2013). Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 495, 384–388.

Hansen, T.B., Wiklund, E.D., Bramsen, J.B., Villadsen, S.B., Statham, A.L., Clark, S.J., and Kjems, J.O.R. (2011). miRNA-dependent gene silencing involving Ago2-mediated cleavage of a circular antisense RNA. *Embo J.* 30, 4414–4422.

Hentze, M.W., and Preiss, T. (2013). Circular RNAs: splicing's enigma variations. *Embo J.* 32, 923–925.

Jeck, W.R., Sorrentino, J.A., Wang, K., Slevin, M.K., Burd, C.E., Liu, J., Marzluff, W.F., and Sharpless, N.E. (2013). Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *Rna* 19, 141–157.

Kosik, K.S. (2013). Circles reshape the RNA world. *Nature* 1–2.

Memczak, S., Jens, M., Elefsinioti, A., Torti, F., Krueger, J., Rybak, A., Maier, L., Mackowiak, S.D., Gregersen, L.H., Munschauer, M., *et al.* (2013). Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 495, 333–338.

Salzman, J., Chen, R.E., Olsen, M.N., Wang, P.L., and Brown, P.O. (2013). Cell-Type Specific Features of Circular RNA Expression. *PLoS Genetics* 9, e1003777.

Salzman, J., Gawad, C., Wang, P.L., Lacayo, N., and Brown, P.O. (2012). Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS ONE* 7, e30733.

Taulli, R., Loretelli, C., and Pandolfi, P.P. (2013). From pseudo-ceRNAs to circ-ceRNAs: a tale of cross-talk and competition. *Nature Structural & Molecular Biology* 20, 541–543.

Toit, Du, A. (2013). RESEARCH HIGHLIGHTS. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14, 195–195.

Wilusz, J.E., and Sharp, P.A. (2013). A Circuitous Route to Noncoding RNA. *Science* 340, 440–441.

Zhang, Y., Zhang, X.-O., Chen, T., Xiang, J.-F., Yin, Q.-F., Xing, Y.-H., Zhu, S., Yang, L., and Chen, L.-L. (2013). Circular Intronic Long Noncoding RNAs. *Molcell* 1–15.

Kontakt:

Sebastian Memczak

AG „Systems Biology of Gene Regulatory Elements“
Berlin Institute for Medical Systems Biology
(BIMSB)
sebastian.memczak@mdc-berlin.de

Ulrike Ziebold

AG „Systems Biology of Gene Regulatory Elements“
Berlin Institute for Medical Systems Biology
(BIMSB)
uziebold@mdc-berlin.de

Nikolaus Rajewsky

Leiter der AG „Systems Biology of Gene Regulatory Elements“
Wissenschaftlicher Direktor des
Berlin Institute for Medical Systems Biology
(BIMSB)
sebastian.memczak@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/rajewsky

<http://circbase.org>

künstliches leben gibt es nicht

Anmerkungen zur Ethik der synthetischen Biologie

von Thorsten Moos

In der ethischen Debatte um die synthetische Biologie lassen sich zwei Stränge unterscheiden. Der eine, *fundamentale* Strang behandelt Grundfragen des Verhältnisses von Leben und Technik, insbesondere anhand des Begriffs „künstliches Leben“; im anderen, eher *pragmatischen* Strang bündeln sich konkrete forschungs- und anwendungsethische Problemstellungen.

Die prekäre Unterscheidung von Natürlichem und Künstlichem

Die synthetische Biologie – das dürfte zu einem Gutteil ihren Reiz ausmachen – spielt mit der kulturell tief verwurzelten Grenze von Natürlichem versus Künstlichem, Lebendigem versus Technischem, Gegebenem versus Gemachtem. Diese Grenze ist niemals fest gewesen, sondern hat sich immer wieder verschoben. Seit Menschen begannen, die dickeren Körner zur Wiederaussaat zurückzubehalten, haben sie in das Leben, das sie vorfanden, eingegriffen. Nicht erst in der Moderne ist dieser Umstand auch reflektiert worden: Das gegebene Leben enthält immer auch Gemachtes und in diesem Sinne Künstliches. So präsentiert etwa die Architektur englischer Gärten eine besonders ‚natürliche‘ Natur als Resultat sorgfältigster Planung. In diesem Sinne steht die synthetische Biologie in einer Kontinuität von Biotechnologien der Domestizierung, Züchtung und genetischen Modifikation von Leben.

Nichts Neues also? Nun, immerhin kommt in der Debatte um die synthetische Biologie diese Grenze auf neue Weise zu Bewusstsein. Denn die – teils praktizierte, teils programmatische – Anwendung ingenieurtechnischer Methoden auf das Gebiet des Lebendigen geht einher mit dem Versprechen, die Lücke zwischen dem Lebendigen und dem technisch Hergestellten zu schließen. Wenn die Top-Down-Ansätze einst erfolgreich eine Minimalzelle erzeugt und die Bottom-Up-Ansätze bis zur Protocelle gekommen sein werden, dann – so die Vision der synthetischen Biologie – werden die Mechanismen des Lebens nicht

nur verstanden, sondern auch standardisiert und beherrschbar sein, sodass Lebewesen mit nahezu beliebigen Zwecken entworfen und gebaut werden können. Die Grenze zwischen Gegebenem und Gemachtem, Natürlichem und Künstlichem wird dann nicht wieder einmal verschoben, sondern endgültig aufgehoben sein. Dafür steht der Begriff des *künstlichen Lebens*, der im Kern des „Hypes“ (Grunwald, 2013) um die synthetische Biologie steht. In dieser Leitvorstellung gründen sowohl der forschungsgelderzeugende Glanz der synthetischen Biologie wie auch das Unbehagen an ihr, das mit Hilfe von Mythen wie „Golem“ oder „Frankenstein“ wie auch religiös in der Anmerkung, der Mensch dürfe nicht Gott spielen (Boldt *et al.*, 2012), artikuliert wird.

Die Rede vom künstlichen Leben ist ambivalent. In einem weiteren Sinne verstanden, kann sie ethisch fruchtbar sein. Im strengen Sinne halte ich sie jedoch für falsch, da sich zeigen lässt, dass es schon unter recht schwachen begrifflichen Voraussetzungen künstliches Leben nicht geben kann. Unter „künstlich“ verstehe ich: technisch hergestellt im Sinne Hannah Arendts (Arendt, 2011), also zweckhaft modelliert und produziert, sodass das Hergestellte Produkt ist und bleibt (also insbesondere bedenkenlos wieder zerstört werden kann). „Leben“ zu definieren möchte ich nicht versuchen. Was auch immer es sei: Hier soll nur vorausgesetzt werden, dass der Zugang, den wir als Menschen zum Lebendigen haben, dadurch ausgezeichnet ist, dass wir selbst Leben sind. Wenn wir etwas als lebendig wahrnehmen bzw. anerkennen (Rehmann-Sutter, 2013), erkennen wir das Lebendige, das uns ausmacht, in ihm wieder. Sollte es also eines Tages gelingen, *bottom up* im Labor selbstreplizierende, stoffwechselnde, irritable Systeme zu erzeugen (woran zu zweifeln ich keinen prinzipiellen Grund sehe), und sollten wir diese tatsächlich als Leben erkennen, dann werden diese Systeme im selben Moment aufhören, bloß Produkte, also im genannten Sinne „künstlich“ zu sein: eben da sie uns, die wir Leben sind, als Leben gegenüberreten. Der Mythos lässt Golem und Frankenstein sich gegen ihre Schöpfer wenden; im Science-Fiction verliert sich die Ingenieurin in den im doppelten Sinne gut gebauten Roboter. Wir können dem Leben gegenüber



(Foto: Serg Nvns, Fotolia)

(unabhängig davon, wie es entstand) aus prinzipiellen Gründen keine rein technisch-herstellende Haltung einnehmen. In diesem Sinne gibt kein künstliches Leben.

Die Vision künstlichen Lebens und die nötige Nüchternheit der Ethik

Auch wenn es kein künstliches Leben gibt, mag es doch sinnvoll sein, davon zu reden, solange diese Rede als paradox durchschaut ist. Denn es geht bei dieser Grenze von „natürlich“ und „künstlich“ um Grundbedingungen wissenschaftlich-technischen Handelns. Alles Gemachte enthält Anteile des Gegebenen; alles, was wir tun, ruht auf Vorbedingungen, die wir nicht selbst erzeugt haben, und die auch nicht komplett beherrschbar sind. Aus dieser Einsicht entsteht ein gutes Misstrauen gegen die Reißbrett-Metapher, die die synthetische Biologie begleitet – so als könne die reine Idee bruchlos wirklich werden. Spätestens, wenn es um Leben geht, dürfte diese Leonardo-da-Vinci-Idee menschlicher Kreativität an der Widerständigkeit des Wirklichen scheitern. So hat man die Praxis der synthetischen Biologie auch eher als Basteln (*tinkering*) denn als Planen (*blueprinting*) bezeichnet (Köchy, 2013) (Das ist auch der Wahrheitsgehalt der missverständlichen Rede vom „Gott-Spielen“: Nicht, als *dürfe* der Mensch nicht Gott spielen, das ist theologisch Unsinn; sondern er *kann* es schlicht nicht. Die Idee der voraussetzungslosen und durch nichts gehinderten Kreativität ist naiv, und es mag helfen, sich das hin und wieder vor Augen zu führen.)

Es bedarf also an der Grenze von Wissenschaft und Gesellschaft eines aufgeklärten Umgangs mit den großen Erwartungen, die *emerging technologies* begleiten. Armin Grunwald hat darauf hingewiesen, dass die Produktion von „Technovisionen“ (Grunwald, 2013) zwar bei der Generierung von Forschungsgeldern hilfreich ist, sich aber gesellschaftlich negativ auswirken kann, wenn sie Protest, Frustration oder schlicht Ermüdung hervor-

ruft. Für die Ethik heißt das, dass sie sich von diesem visionären Überschwang nicht vorschnell zu einem entsprechenden moralischen Überschwang hinreißen lassen darf. Wir wissen schlicht zu wenig darüber, was sich als wirklich ethisch problematisch herausstellen wird. Eine nüchterne Aufmerksamkeit steht da gut zu Gebote. Allerdings lässt sich darüber, in welche Richtungen es sich lohnt, diese Aufmerksamkeit zu richten, doch etwas sagen. Damit ist der pragmatische Strang der Debatte erreicht. Hierzu will ich drei Punkte nennen, die meines Erachtens bisher zu wenig Aufmerksamkeit erfahren.

Wer bastelt?

Technologische Umschwünge gehen immer auch mit Elitenwechseln einher. Mit der industriellen Revolution kamen die Bürger und entmachteten endgültig den Adel. Wer sind die Eliten der synthetischen Biologie? Hier geschieht etwas Interessantes: Das Feld der Akteure erweitert sich in zweifacher Hinsicht. Zum einen disziplinär: Die hochgradig interdisziplinäre Struktur der synthetischen Biologie erlaubt einer Fülle von Disziplinen, am Glanz der Lebenswissenschaften teilzuhaben. Selbst die seit der Fertigstellung der Atombombe etwas an Relevanzdepressionen leidende Physik darf wieder mitspielen. Zum anderen strukturell: Klassische Biotechnologiezweige zeichnen sich durch hohe Konzentration aus; wenige große Player dominieren den Pharmasektor oder die Grüne Gentechnik. In der synthetischen Biologie spielen hingegen nicht nur die etablierten Großforschungseinrichtungen in Universität, Forschungsgesellschaften, Industrie und Militär eine Rolle. Auch in der Garage scheint einiges möglich. Dafür spricht etwa der iGEM-Wettbewerb, bei denen Gruppen von Nichtgraduierten um die Wette an neuen Organismen werkeln, dafür spricht auch das Phänomen der „Biohacker“ und Do-it-yourself-Biologen. Die Baukastenstruktur der synthetischen Biologie erlaubt, dass viele mit diesen Bauklötzen

spielen. Ich bin skeptisch, ein neues Zeitalter wissenschaftlicher Schwarmintelligenz, eine Art Wikipedia-Struktur der Forschung, auszurufen; aber es lohnt sich, aufmerksam zu beobachten, inwieweit sich die Struktur der Forschungsinstitutionen tatsächlich erweitert oder verschiebt. Denn daran unter anderem hängt es, ob die Öffentlichkeit Vertrauen in die wissenschaftlichen Akteure findet und sich das Missbrauchspotential der synthetischen Biologie eindämmen lässt.

Wer denkt mit?

Wenn sich zum einen die kommenden heiklen Aspekte der synthetischen Biologie erst im Laufe der Zeit abzeichnen und sich zum anderen die Wissenschaft umstrukturiert, entsteht eine weitere Frage: Gibt es in den an der synthetischen Biologie beteiligten Wissenschaften ein funktionierendes Frühwarnsystem für wichtige gesellschaftliche Fragen? Gibt es ein Bewusstsein dafür, gibt es entsprechende Orte und Institutionen, diese zu thematisieren, und gibt es – das vor allem – genug Zutrauen in die Öffentlichkeit und in die Politik, dass sich eine öffentliche Debatte auch lohnen würde? Jedenfalls bedarf die öffentliche Debatte nicht nur guter Einrichtungen der Technikfolgenabschätzung und Bioethik, sondern auch einer entwickelten ethischen Sensibilität unter den forschenden Wissenschaftlern/-innen selbst.

Wer steuert?

Schließlich gilt es, die Entwicklungsdynamik der synthetischen Biologie zu beobachten und zu verstehen. Diese hängt ja nicht nur an wissenschaftlicher Genialität und am Forschungserfolg, sondern auch an Förderkulissen und Forschungsmöglichkeiten. Hier gibt es wiederum viele Player: die öffentliche, visionsgetriebene Förderpolitik, insbesondere der EU; das industrielle und durchaus auch das militärische Engagement. Wenn also die synthetische Biologie nur ein wenig so chancenreich ist, wie behauptet, dann liegt es im gesellschaftlichen Interesse, zu verstehen, wer die synthetische Biologie wohin zieht. Ich will damit nicht naiven Phantasien das Wort reden, Wissenschaft ließe sich gesellschaftlich einfach auf gewünschte Ziele hinsteuern. Die Mechanismen, die die Wissenschaften lenken, sind mindestens so kompliziert wie die Signalwege in einer Zelle. Hier wie da sollten wir aber verstehen, wo die entscheidenden Stellschrauben sind; das liegt meines Erachtens im gemeinsamen Interesse von Wissenschaft und Gesellschaft.

Referenzen:

- Arendt, H. (2011). *Vita activa oder Vom tätigen Leben* (München, Germany: Piper), pp. 161ff.
- Boldt, J., Müller, O., Maio, G. (ed.) (2012). *Leben schaffen? Ethische Reflexionen zur synthetischen Biologie* (Paderborn, Germany: Mentis).

Grunwald, A. (2013). Synthetische Biologie zwischen Durchbruch und Hype. In *Werkstatt Leben. Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft*, Deutscher Ethikrat, ed. (Berlin, Germany: Deutscher Ethikrat), pp. 51-65.

Köchy, K. (2012). Philosophische Implikationen der Synthetischen Biologie. In *Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie?*, Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht, K. Köchy, A. Hümpel, ed. (Berlin, Germany: Forum) pp. 137-161.

Rehmann-Sutter, C. (2013). Das „Leben“ synthetischer Zellen. In *Werkstatt Leben. Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft*, Deutscher Ethikrat, ed. (Berlin, Germany: Deutscher Ethikrat), pp. 75-88.

Zur Person:

Dr. Thorsten Moos ist Diplomphysiker und Theologe und leitet den Arbeitsbereich „Religion, Recht und Kultur“ an der Forschungsstätte der Evangelischen Studiengemeinschaft (FEST) in Heidelberg. Seine Forschungsschwerpunkte liegen auf den Gebieten der Bio- und Medizinethik sowie der Grundlagen theologischer Ethik. Der vorliegende Text ist ein geringfügig überarbeitetes Statement aus der Podiumsdiskussion „Konstruiertes Leben – synthetisch, praktisch, ... gut?“ anlässlich der Konferenz „Synthetic Biology – from understanding to application“, 9.-11. Dezember 2013 am DKFZ in Heidelberg.

Die Forschungsstätte der Evangelischen Studiengemeinschaft (FEST) ist ein außeruniversitäres, hochgradig interdisziplinär ausgerichtetes Forschungsinstitut, dessen Schwerpunkte unter anderem auf den Themenfeldern Religion im Kontext von Kultur, Ethik und Recht, Nachhaltige Entwicklung, Friedensforschung sowie Anthropologie und Naturphilosophie liegen (www.fest-heidelberg.de).

Kontakt:



Dr. Thorsten Moos

Leiter der AG „Religion, Recht und Kultur“
Forschungsstätte der Evangelischen
Studiengemeinschaft (FEST)
thorsten.moos@fest-heidelberg.de

www.fest-heidelberg.de

in silico hämatologie

Anwendung mathematischer Modellierung zur Vorhersage des Behandlungserfolgs bei Leukämie

von Ingmar Glauche und Ingo Röder

Die chronische myeloische Leukämie (CML) macht etwa 20 % aller Leukämieerkrankungen im Erwachsenenalter aus. Verantwortlich dafür sind maligne Zellen, die das sogenannte BCR-ABL-Fusionsprotein produzieren, was allerdings mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) effektiv bekämpft werden kann. Mit dieser spezifischen Behandlungsform hat sich CML in ein Paradebeispiel für eine effiziente und zielgerichtete Tumorthherapie entwickelt. Basierend auf der Anwendung eines einzelzellbasierten mathematischen Modells, das CML als klonale Konkurrenz zwischen normalen und leukämischen hämatopoetischen Stammzellen beschreibt, schlagen wir unterschiedliche Ansätze zur weiteren Optimierung der CML-Therapie vor. Bei unseren Modellvorhersagen konzentrieren wir uns insbesondere auf Kombinationstherapien und patientenspezifische Protokolle zum Absetzen der Behandlung.

Chronische myeloische Leukämie als Modell-erkrankung

Chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine tödliche Erkrankung des blutbildenden Systems, auf die etwa 20 % aller Leukämieerkrankungen im Erwachsenenalter entfallen. Im Gegensatz zu vielen anderen Leukämiearten ist bei dem Großteil der Patienten das Leukämie-auslösende Ereignis bekannt – bei etwa 95 % liegt eine charakteristische Translokation der Chromosomen 9 und 22 vor. Durch diese Translokation entsteht das BCR-ABL-Fusionsgen, das auf dem verkürzten Chromosom 22 kodiert ist, dem sogenannten „Philadelphia-Chromosom“, und das zur Expression des BCR-ABL-Onkoproteins, einer dauerhaft aktivierten Tyrosinkinase, führt. Das Tragen dieser Mutation in einer hämatopoetischen Stammzelle kann eine zunächst langsame, jedoch stetige Ausbreitung der leukämischen Zellpopulation zur Folge haben. Diese Ausbreitung geht mit einer Verdrängung der normalen Hämatopoese einher und führt letztendlich zur Ausbildung einer CML (Abbildung 1A). Aus der anfänglichen, in der Regel weitgehend symptomfreien chronischen Phase der Erkrankung entwi-

ckelt sich schließlich eine akute Blastenkrise, wobei die große Anzahl undifferenzierter peripherer Blutzellen die normale Blutfunktion erheblich einschränkt und unbehandelt zum Tod des Patienten führt. Diese Vielzahl unreifer weißer Blutkörperchen war namensgebend für eine ganze Familie von Tumorerkrankungen des blutbildenden Systems: Leukämie (griechisch *leuchaimia*, von *leukós* = weiß und *haima* = Blut).

In den letzten 10-15 Jahren hat sich die Behandlung und damit auch die Prognose von CML Erkrankungen erheblich verändert, sodass die Krankheit heute im Allgemeinen gut kontrolliert werden kann. Die Verfügbarkeit spezifischer Medikamente, der so genannten Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), ermöglicht die gezielte Bekämpfung von Zellen mit dem BCR-ABL-Onkoprotein. Aufgrund dieser zielgerichteten Behandlung bleiben bei der TKI-Therapie, anders als bei klassischen Chemotherapien, gesunde Zellen weitgehend verschont (Abbildung 1B). Bereits die Einführung von TKI der ersten Generation, namentlich *Imatinib*, resultierte in einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsprognose im Vergleich zu den vorangegangenen Therapiemöglichkeiten, wie der Behandlung mit Hydroxyurea, Interferon- α (IFN α) oder durch Knochenmarktransplantation. Die Überlebensrate der Patienten fünf Jahre nach Diagnose der CML stieg auf über 90 %. Die Entwicklung von TKI der zweiten (*Dasatinib*, *Nilotinib*) und dritten Generation (*Bosutinib*, *Ponatinib*) ermöglicht aktuell eine weitere Verbesserung des Therapieerfolgs, insbesondere im Hinblick auf die erfolgreiche Behandlung eines breiten Spektrums von sekundären Resistenzmutationen. Aufgrund der Verfügbarkeit und des Erfolgs einer Therapie zur gezielten Bekämpfung der Tumorzellen („targeted therapy“) entwickelte sich CML zu einem Musterbeispiel für die Behandlung zahlreicher Tumorentitäten.

Die molekulare Verlaufskontrolle der Tumorlast im peripheren Blut mit Hilfe quantitativer reverser Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) zeigte, dass die Monotherapie mit *Imatinib* bei den meisten Patienten eine zweiphasige Abnahme

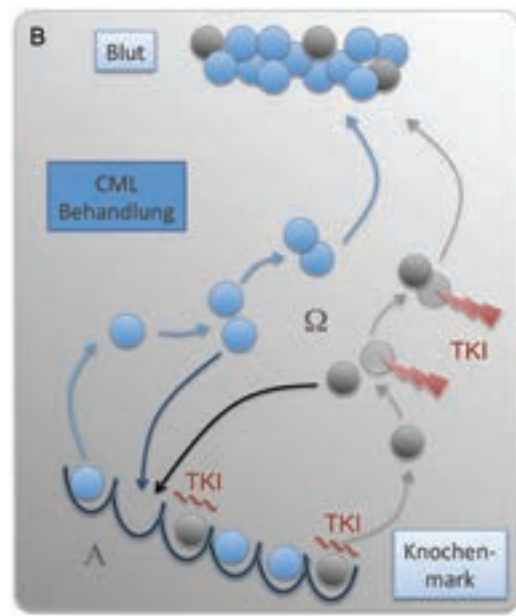
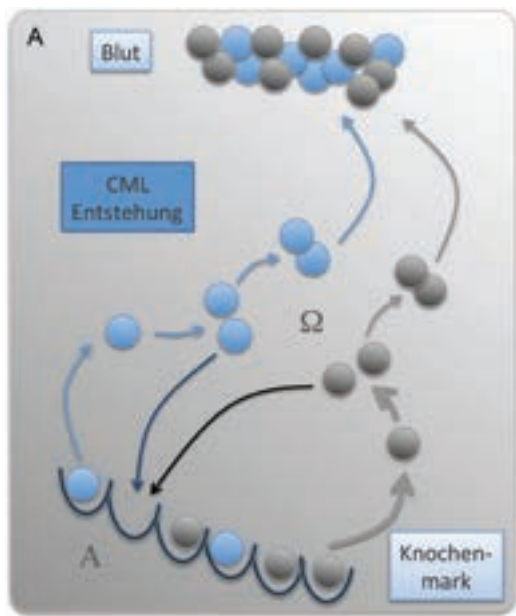


Abbildung 1: Chronische myeloische Leukämie (CML)

- A)** Normale (blaue) und leukämische (graue) Stammzellen werden regelmäßig aus ihren Knochenmarksnischen aktiviert (unten, im Modell als *Signalumgebung A* bezeichnet) und teilen sich daraufhin (im Modell als *Signalumgebung Ω* bezeichnet). Während einige Zellen zu ihren Nischen zurückkehren, durchlaufen andere Zellen weitere Proliferations- und Differenzierungsschritte und tragen somit zum peripheren Blut bei. Durch eine erhöhte Aktivierung der leukämischen Zellen gegenüber den normalen Zellen verdrängt der leukämische Anteil sukzessive die normale Hämatopoese.
- B)** TKIs richten sich vor allem gegen aktivierte leukämische Zellen (durch rote Pfeile dargestellt) und bewirken dadurch eine deutliche Reduzierung der Tumorlast. Darüber hinaus sind leukämische Stammzellen unter TKI-Behandlung in einer Art Ruhezustand (durch rote Linien dargestellt), und können so über längere Zeiträume unentdeckt bleiben (Quelle: überarbeitet nach Glauche *et al.*, 2012).

der BCR-ABL-Transkriptmengen zur Folge hat (Abbildung 2A). Diese ist zu Beginn durch einen steilen Abfall der BCR-ABL-Transkripte gekennzeichnet, dem ein zweiter, mäßigerer Abfall folgt. Eine plausible Erklärung für den ersten, steilen Abfall ist die schnelle Beseitigung von teilungsaktiven BCR-ABL-positiven leukämischen Zellen. Im Gegensatz dazu repräsentiert der zweite Rückgang höchstwahrscheinlich das langsamere Aussterben der verbliebenen, deutlich weniger teilungsaktiven Leukämiestammzellen (LSC).

Die Mehrheit der Patienten spricht gut auf die TKI-Therapie an und oft wird eine vollständige zytogenetische bzw. sogar eine vollständige molekulare Remission erreicht (d. h., es können kaum, oft sogar keine leukämischen Zellen im peripheren Blut nachgewiesen werden). Allerdings bleibt offenbar bei den meisten Patienten eine Resterkrankung zurück, die selbst nach einer massiven und anhaltenden Reduzierung der Tumorlast über viele Jahre der Behandlung hinweg noch zum Rückfall führen kann. Während bei der Mehrzahl der Patienten nach dem Absetzen der TKI-Therapie ein Wiederanstieg der Tumorlast zu verzeichnen ist, konnte allerdings bei einigen Patienten nach Beendigung der Behandlung eine anhaltende molekulare Remission beobachtet werden (z. B. Mahon *et al.*, 2010). Diese Fälle deuten darauf hin, dass eine dauerhafte Heilung der Leukämie prinzipiell möglich ist. Außerdem unterstützen sie die

Ansicht, dass sich CML-Stammzellen nicht immer in einem, vor der Therapie geschützten (potenziell ruhenden) Zustand befinden, sondern über einen langen Zeitraum erfolgreich bekämpft werden können.

Obwohl sich die CML durch die TKI-Therapie zu einer beherrschbaren Erkrankung entwickelt hat, bleiben die Nebenwirkungen dieser Behandlung bestehen. Insbesondere sind die Auswirkungen einer andauernden TKI-Behandlung auf junge Patienten noch nicht umfassend bekannt. Des Weiteren stellen die hohen Kosten einer TKI-Therapie eine wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem dar. Damit bleibt die Frage bestehen, ob eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten die Therapiewirkung bei dieser Krankheit mit dem Endziel einer vollständiger Heilung weiter verbessern kann oder ob bei ausgewählten Patienten die Therapie zu einem bestimmten Zeitpunkt mit geringem Risiko unterbrochen oder gar beendet werden kann.

Mathematische Modellierung der CML

Aus theoretischem, systembiologischem Blickwinkel betrachten wir die CML als ein klonales Wettbewerbsphänomen zwischen normalen hämatopoetischen und leukämischen Stammzellen, das mithilfe eines agentenbasierten Modellierungsansatzes im Computer simuliert werden kann. Diese Beschreibung, sowie die entsprechende mathematische Formulierung, wurden ursprünglich von Ingo Röder und Markus Löffler an der Universität

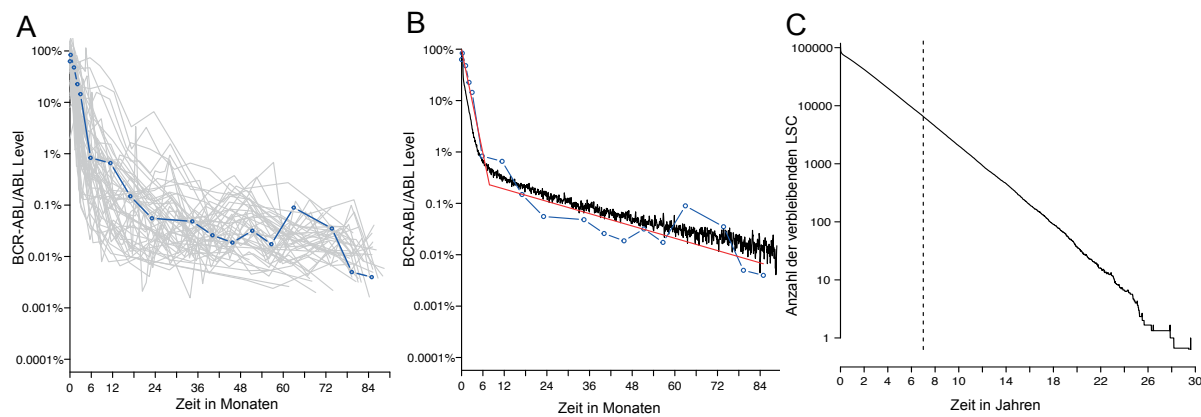


Abbildung 2: CML-Kinetik unter kontinuierlicher TKI-Behandlung

- A)** Individuelle Zeitverläufe von BCR-ABL Transkriptleveln bei CML-Patienten unter *Imatinib*-Behandlung mit der typischen zweiphasigen Abnahme. Der Zeitverlauf für einen einzelnen Patienten ist in blau dargestellt.
- B)** Eine bi-phasige Regression (rot) ist die Voraussetzung für eine simulierte Modellvorhersage des Therapieverlaufes für einzelne Patienten (schwarz).
- C)** Auf Basis des mathematischen Modellierungsansatzes wird die Anzahl der verbleibenden leukämischen Stammzellen für den betreffenden Patienten abgeschätzt. Dieser Wert ist ein maßgeblicher Faktor zur Abschätzung des Rückfallrisikos nach Absetzen der TKI-Therapie. (Quelle: überarbeitet nach Horn *et al.*, 2012).

Leipzig entwickelt, um unterschiedliche Phänomene der Stammzellregulation in Mäusen zu untersuchen (Roeder und Loeffler, 2002). Später wurde dieses Modell erfolgreich auf die humane Blutbildung übertragen, vor allem im Rahmen der Beschreibung der CML (Roeder *et al.*, 2006; Glauche *et al.*, 2012; Horn *et al.*, 2013). So konnten wir zeigen, dass bereits kleine Unterschiede der zellspezifischen Parameter von leukämischen und normalen Zellen zu einer langsamen, aber dauerhaften Verdrängung der normalen Zellen führen und auf dieser Grundlage die klinisch beobachtete chronische Phase der CML beim Menschen simulieren. Weiterhin nehmen wir an, dass bei der Behandlung von CML-Patienten mit dem TKI *Imatinib* einerseits eine zytotoxische Wirkung vorliegt und andererseits eine Verringerung der Proliferationsaktivität leukämischer Stammzellen bewirkt wird. Aus technischer Sicht erfolgte die Modellierung der zytotoxischen Wirkung durch eine selektive Auslöschung eines festen Prozentsatzes leukämischer Zellen je Zeitschritt, während die Proliferationsunterdrückung durch eine Verringerung der Aktivierung leukämischer Stammzellen in den Zellzyklus modelliert wird (siehe Abbildung 1B). Wir konnten zeigen, dass diese Annahmen hinreichend sind, um die typische zweiphasige Abnahme der BCR-ABL-Transkriptlevel bei TKI-behandelten CML-Patienten zu erklären (Abbildung 2A,B).

Therapiekombinationen zur Steigerung des langfristigen Erfolgs der TKI-Therapie

Die Kombination der TKI-Therapie mit einem den Zellzyklus stimulierenden Medikament ist eine potentielle Möglichkeit zur Wirkungssteigerung der Behandlung. Die Idee der Kombinationstherapie basiert auf der Annahme, dass die leukämischen Stammzellen durch die Aktivierung ihres Zellzyklus stärker auf die zytotoxische Wirkung der TKI ansprechen und somit zu einer schnelleren Reduzierung des verbliebenen leukämischen Klons führen. Marieke Essers und Andreas Trumpp von HI-STEM/DKFZ in Heidelberg beschreiben eine Zellzyklus-aktivierende Wirkung

von IFN α , die sich direkt auf die hämatopoetischen Stammzellen (HSC) von Mäusen auswirkt (Essers *et al.*, 2009). Obwohl diese Erkenntnisse in Mausexperimenten gewonnen wurden, beeinflussten sie nachhaltig die Diskussion über eine Verbesserung der TKI-Therapie bei CML-Patienten durch Zellzyklus-stimulierende Medikamente.

In Zusammenarbeit mit unseren Kollegen in Heidelberg griffen wir die Idee einer Kombinationstherapie aus TKI und einem ergänzenden Medikament zur Stimulierung der Zellzyklusaktivität hämatopoetischer Stammzellen auf. Am Beispiel von IFN α wendeten wir unser mathematisches Modell an, um den potentiellen Nutzen der Kombinationstherapie abzuschätzen (Glauche *et al.*, 2012). Wir untersuchten vor allem, inwiefern sich die verschiedenen Aktivierungswirkungen von IFN α auf leukämische Stammzellen des Menschen auswirken und wie unterschiedliche Zeitpunkte der Medikamentengabe den Erfolg der Therapie beeinflussen. Unser Modell deutet darauf hin, dass eine erfolgreiche Kombinationstherapie für CML-Patienten die parallele Verabreichung von TKI und IFN α in sich überschneidenden Zeitintervallen erfordert. Darüber hinaus verringert eine weniger häufige Verabreichung von IFN α zwar die Geschwindigkeit der Tumorreduktion, sie kann allerdings auch die potenziellen Nebenwirkungen und Risiken einer Kombinationstherapie abschwächen. Wir konnten zeigen, dass eine wöchentliche bzw. zweiwöchentliche Verabreichung von IFN α unter optimalen Bedingungen noch immer einen erheblichen Vorteil gegenüber der *Imatinib*-Monotherapie mit sich bringen kann und den voraussichtlichen Zeitraum bis zur vollständigen Tumorradikation erheblich verkürzen würde. Selbst unter weniger günstigen Bedingungen (beispielsweise wenn IFN α beim Menschen keine Aktivierung der leukämischen Stammzellen bewirkt) sagt unser Modell voraus, dass durch die „gepulste“ IFN α -Therapie in Verbindung mit einer kontinuierlichen TKI-

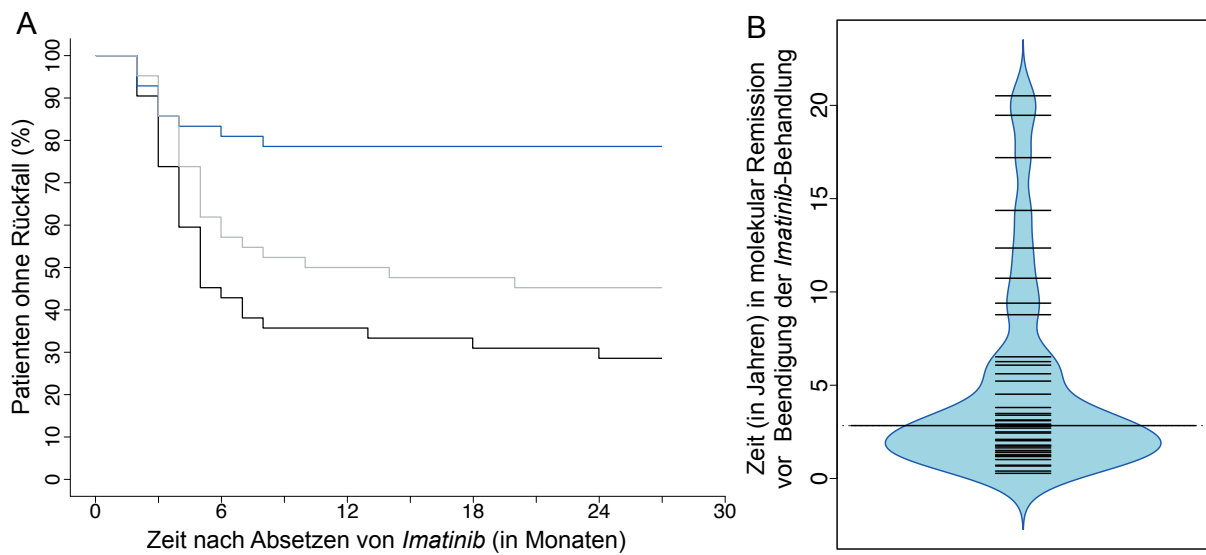


Abbildung 3:

- A)** Modellvorhersagen zur rückfallfreien Überlebenszeit von CML-Patienten nach Absetzen der *Imatinib*-Therapie: **schwarz** (Standardstrategie) – Absetzen der Therapie nach 2 Jahren in vollständiger molekularer Remission; **grau** – Therapieende nach 2,8 Jahren in vollständiger molekularer Remission (vergleiche Median in Abbildung 3B), **blau** (individualisierte Strategie) – Therapieende bei ausreichend niedrigen LSC-Zahlen basierend auf der Modellvorhersage
- B)** Geschätzte individuelle Wartezeiten in vollständiger molekularer Remission bis zum Absetzen der Therapie nach der individualisierten, modellbasierten Strategie. Mediane Behandlungszeit: 2,8 Jahre (Bereich: 0,3 – 20,5 Jahre) (Quelle: überarbeitet nach *Horn et al.*, 2013).

Verabreichung keine nachteiligen Auswirkungen im Vergleich zur herkömmlichen Standard-TKI-Monotherapie entstehen. Diese Erkenntnisse decken sich mit klinischen Ergebnissen, die bei Kombinationstherapien für eine geringere Dosierung und längere Zyklen der IFN α -Verabreichung zur Verringerung der Nebenwirkungen unter Beibehaltung der kurativen Zielstellung sprechen.

Schätzungen zur Resterkrankung und Vorhersage des optimalen Zeitpunkts für das Absetzen der Therapie

Es ist noch immer umstritten, ob bei einer anhaltenden molekularen Remission ein Absetzen der TKI-Therapie angezeigt ist oder nicht. Jüngsten klinischen Studien zufolge bleibt bei etwa 40% der Patienten, die sich seit mindestens zwei Jahren in vollständiger molekularer Remission unter *Imatinib*-Therapie befinden, das zuvor erreichte molekulare Ansprechen erhalten, nachdem die Therapie abgesetzt wurde. Bei den verbleibenden 60% wurde hingegen ein erneuter Anstieg der BCR-ABL-Transkripte beobachtet. Dabei können Rückfälle selbst bei Patienten auftreten, bei denen unter Therapie keine BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten. Gemeinsam mit Markus Löffler und Matthias Horn (Universität Leipzig) benutzen wir unsere mathematischen Modelle um zu analysieren, ob sich anhand des individuellen Therapieansprechens einzelner Patienten Vorhersagen für das Rückfallrisiko nach Beendigung der Therapie treffen lassen (*Horn et al.*, 2013). Vornehmlich war es unser Ziel, zu einer ausreichend präzisen Schätzung der verbliebenen Anzahl an Leukämienstammzellen zu gelangen, die für

das Rückfallrisiko nach Absetzen der Therapie den bestimmenden Faktor darstellt. Mit unseren Kooperationspartnern Andreas Hochhaus (Universitätsklinikum Jena) und Martin Müller (Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg) konnten wir anhand der Zeitverläufe der BCR-ABL-Transkriptlevel von CML-Patienten in der deutschen Kohorte der IRIS-Studie (7-jähriges follow-up) Modellparameter ermitteln, welche das individuelle Therapieansprechen einzelner Patienten adäquat beschreiben. Basierend auf diesen Anpassungen können wir mit den Modellen Vorhersagen für das patientenspezifische langfristige Ansprechverhalten unter *Imatinib*-Therapie ableiten (Abbildung 2B), sowie den individuellen Zeitraum für eine vollständige Eliminierung der verbliebenen Leukämienstammzellen abschätzen (Abbildung 2C). Anhand dieser Abschätzungen lassen sich wiederum Aussagen zum individuellen Rückfallrisiko nach Absetzen der *Imatinib*-Therapie für einzelne Patienten treffen. Ein simulationsbasierter Vergleich verschiedener Strategien zur Therapiebeendigung zeigt, dass unsere modellbasierten, patientenspezifischen Absetzzeiten der Anwendung eines festgelegten Absetzzeitpunktes (z. B. zwei Jahre in anhaltender, vollständiger molekularer Remission) deutlich überlegen sind. Abbildung 3A verdeutlicht, dass damit ein rückfallfreies Überleben möglicherweise bei bis zu 80% der Patienten erreicht werden kann. Darüber hinaus geben unsere Ergebnisse Hinweise darauf, dass in Bezug auf den Zeitraum bis zum Absetzen der Therapie eine hohe Patientenheterogenität herrscht (Abbildung 3B). Während bei einigen Patienten ein sicheres Absetzen der Therapie bereits nach einem Jahr in vollständiger molekularer Remission als vertretbar angesehen wird, scheint bei anderen ein Zeitraum von zehn oder mehr Jahren erforderlich.

Ausblick

Laufende klinische Studien zu Kombinationstherapien (z. B. die CML-V-Studie) sowie zum kontrollierten Absetzen der TKI-Behandlung werden in naher Zukunft weitere Erkenntnisse bezüglich einer potenziellen Heilung der CML liefern und gleichzeitig wichtige Daten zur Validierung der mathematischen Krankheitsmodelle generieren. Durch die Anpassung der Modelle auf den Einzelfall, d. h. auf reale Patienten wird es möglich, den wahrscheinlichen Krankheitsverlauf besser vorher zu sagen und somit die Risikobewertung klinischer Eingriffe deutlich zu verbessern. In Zusammenarbeit mit unseren Partnern aus dem klinischen und experimentellen Bereich wollen wir die bestehenden mathematischen Modelle so weiterentwickeln, dass sie schließlich die klinische Entscheidungsfindung unterstützen können.

Partner:

- **Matthias Horn, Markus Löffler** (IMISE, Universität Leipzig)
- **Marieke Essers, Andreas Trumpp** (DKFZ, HI-STEM Heidelberg)
- **Andreas Hochhaus** (Universitätsklinikum Jena)
- **Martin Müller** (Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg)
- **Rick Proschmann, Tino Rothe** (IMB, TU Dresden)

Weitere Informationen:

www.haematosys.de

Referenzen:

Essers MA, Offner S, Blanco-Bose WE, Waibler Z, Kalinke U, Duchosal MA, Trumpp A. (2009). IFN α activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature* 458 (7240), 904-908.
Glauche, I., Horn, K., Horn, M., Thielecke, L., Essers, M.A., Trumpp, A., and Roeder, I. (2012). Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells: simulation studies of different treatment combinations. *Br J Cancer*.

Horn, M., Glauche, I., Mueller, M.C., Hehlmann, R., Hochhaus, A., Loeffler, M., and Roeder, I. (2013). Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 121, 378-384.

Mahon, F.X., Rea, D., Guilhot, J., Guilhot, F., Huguet, F., Nicolini, F., Legros, L., Charbonnier, A., Guerci, A., Varet, B., et al. (2010). Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11, 1029-1035.

Roeder, I., and Loeffler, M. (2002). A Novel Dynamic Model Of Hematopoietic Stem Cell Organization Based On The Concept Of Within-Tissue Plasticity. *Exp Hematol* 30, 853-861.

Roeder, I., Horn, M., Glauche, I., Hochhaus, A., Mueller, M.C., and Loeffler, M. (2006). Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications. *Nat Med* 12, 1181-1184.

Kontakt:



Dr. Ingmar Glauche

Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Medizinische Informatik und Biometrie
Juniorgruppenleiter
ingmar.glauche@tu-dresden.de



Prof. Dr. Ingo Röder

Technische Universität Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Institut für Medizinische Informatik und Biometrie
Direktor
ingo.roeder@tu-dresden.de

<http://tu-dresden.de/med/imb>

vom genotyp zum phänotyp

Die Metabolomik als zentrale Technologie in den Lebenswissenschaften

Firmenportrait Metabolomic Discoveries GmbH

von Nicolas Schauer

Die technologische Entwicklung in den letzten Jahrzehnten hat in den Lebenswissenschaften vollkommen neue Forschungsmöglichkeiten eröffnet. Basis ist nicht mehr nur die Untersuchung einzelner biologischer Bausteine, sondern auch die umfassende Analyse aller Transkripte, Proteine oder Metabolite. In Kombination mit bioinformatischen Methoden erlauben diese Technologien genaue Einblicke in biologische Systeme. Dabei hat sich die Metabolomik inzwischen als eine zentrale Komponente in den Lebenswissenschaften und der forschenden Industrie etabliert.

Metabolite sind der biochemische Endpunkt der genetischen Information. Das Metabolom, die Gesamtheit aller Metabolite eines Systems, bildet auch die Grundlage der Kommunikation zwischen biochemischen Einheiten von Zellen, Geweben und der Umwelt. Die Entwicklung der Metabolomiktechnologie vor über zehn Jahren leistet erstmals die Analyse und Identifikation von hunderten bis tausenden Stoffwechselprodukten in einer biologischen Probe. Die Vielfalt an Metaboliten und deren un-

terschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften machen die Metabolomik zu einer der komplexesten Methoden in den Lebenswissenschaften. Das Metabolitspektrum reicht von hochpolaren Substanzen, wie Nukleotiden, Säuren und Zuckern über Sterole zu komplexen Lipidverbindungen. Gleichzeitig unterscheiden sich die Konzentrationen der untersuchten Stoffe teilweise um mehrere Zehnerpotenzen. Somit ergeben sich große Anforderungen an die Probenaufbereitung und Analytik.

Von der analytischen Seite haben sich zwei Technologien etabliert: die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR) und die Massenspektrometrie (MS). Tabelle 1 liefert einen Überblick über die Vor- und Nachteile dieser beiden komplementären Technologien. Durch die Vielzahl der chemischen Verbindungen und die Fülle an Informationen ist eine automatisierte Datenauswertung in diesen Methoden eine wichtige Voraussetzung. Hierfür sind in den letzten Jahren entsprechende informatische Werkzeuge entwickelt worden, um relevante Informationen über Metabolite aus den Rohdaten zu extrahieren. Mittels chemometrischer Auswertungen können so Muster und Unterschiede in den Proben identifiziert werden (Abbildung 1).

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Massenspektrometrie und Kernspinresonanzspektroskopie

Technologie	Vorteile	Nachteile
NMR	<ul style="list-style-type: none">• Metabolite absolut quantifizierbar• Nicht-destruktiv• Vollständige Strukturinformationen	<ul style="list-style-type: none">• Geringe Sensitivität• Spektren schwer interpretierbar• Hohe Kosten
MS	<ul style="list-style-type: none">• Hohe Sensitivität• Sehr flexible Technologie<ul style="list-style-type: none">• Breites Instrumentspektrum• Breites Metabolitspektrum	<ul style="list-style-type: none">• Destruktive Analyse

Quelle: Metabolomic Discoveries

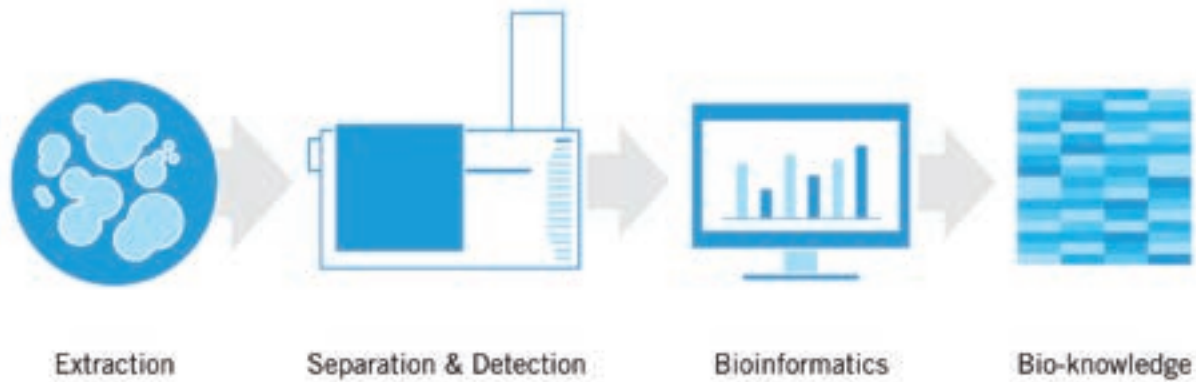


Abbildung 1: Workflow der Metabolomanalyse (Quelle: Metabolomic Discoveries)

Die Potenziale der Metabolomik

Die Metabolomik findet heute Anwendung in allen Bereichen der Forschung. Besonderes Interesse liegt dabei auf der Untersuchung von biochemischen Mechanismen und der Diagnostik im humanen Bereich.

So konnte ein systembiologischer Ansatz erfolgreich bei der Rekonstruktion und Modellierung des menschlichen Stoffwechsels angewandt werden (Recon 2, Thiele *et al.*, 2013). Hierzu wurde der humane Metabolismus zunächst auf Basis eines genombasierten Netzwerks etabliert. In Verbindung mit Informationen über endogene Metabolite konnten genaue Stoffwechselwege bestimmt werden. Gleichzeitig erlaubte die Integration von Proteindaten aus zellulären Einheiten weitere Aufschlüsse über biochemische Mechanismen auf Zell- bzw. Gewebeebene. Insgesamt konnten über 2.600 Metabolite identifiziert und in über 7.400 Reaktionen abgebildet werden. Auf dieser Basis konnten Metabolitveränderungen von 49 Stoffwechselerkrankungen zu 77 % vorhergesagt werden. Damit bietet dieser Ansatz ein großes Potenzial um metabolische Veränderungen bei Krankheiten vorherzusagen und mögliche Wirkstoffziele zu identifizieren.

Die Metabolomik erlaubt durch ihren umfassenden Ansatz, Krankheiten und Wirkmechanismen von biologisch aktiven Substanzen besser zu verstehen. Dies eröffnet neue Möglichkeiten in der Erforschung von Krankheiten und Entwicklung von neuen Arzneimitteln. So können bereits in der präklinischen Forschung in Zellmodellen und Tierversuchen valide Krankheitsmodelle und Wirkmechanismen entwickelt werden. Zugleich bietet die Metabolomik die Möglichkeit, die Ergebnisse in die Klinik zu translätieren und damit präzisere medizinische Therapieansätze zu entwickeln.

Hier setzt Metabolomic Discoveries an. Metabolomic Discoveries hat für die umfassende Metabolomanalyse und deren Auswertung eine weltweit einzigartige Plattform aufgebaut. Die Plattform führt eine multi-parallele Analyse aller Metabolite über zwei hochauflösende, massenspektrometrische Verfahren durch. Die statistische Auswertung und Visualisierung der Daten

ermöglicht einen genauen Einblick in metabolische Veränderungen (Abbildung 2, Yamada *et al.*, 2011). Durch die integrale bioinformatische Plattform werden metabolische Unterschiede erkannt und mit Protein- oder Genexpressionsdaten verknüpft. Dies ermöglicht die Modellierung von biologischen Systemen wie Zellen und Organen, bis hin zum System Mensch.

Funktionelle Untersuchungen von Zelllinien

Ein besseres Verständnis von Krankheiten und den Funktionen von molekularen Einheiten ist der erste Schritt zur Entwicklung von Medikamenten und Therapien. Daher ist die Metabolomik aus der Grundlagenforschung nicht mehr wegzudenken. So konnte in einer Untersuchung von 60 Krebszelllinien gezeigt werden, dass jede Linie ein charakteristisches metabolisches Profil aufweist und bestimmte Metabolite eine funktionelle Bedeutung in der Krebsproliferation haben (Jain *et al.*, 2012).

Optimierung von Bioprozessen

Die biotechnologische Produktion von Medikamenten, Impfstoffen oder Feinchemikalien durch Mikroorganismen oder Zellkulturen ist heutzutage nicht mehr wegzudenken. Durch den Einsatz der Metabolomik können die Verwendung von Rohmaterialien und die Prozesszeit optimiert werden. So kann das Nährmedium durch die Identifikation von Stofflimitierungen oder überschüssigen Metaboliten optimal auf eine Zelllinie angepasst werden. Auch in der Stammentwicklung hilft die Metabolomik, relevante Stoffwechselwege und Nebenprodukte zu identifizieren um in Folge einen Stamm genetisch zu optimieren. Dabei ist insbesondere die Modellierung der Stoffwechselflüsse auf Basis von genombasierten Netzwerkkarten von großer Bedeutung. Hier wird eng mit der Firma Insilico Biotechnology AG zusammengearbeitet.

Vorhersage der Entwicklung von Diabetes Typ-2

In epidemiologischen Studien ist die Metabolomik ein sehr aussagekräftiges Werkzeug, um den Einfluss von Umweltfaktoren und Ernährung auf die Lebensqualität und Gesundheit zu unter-

suchen. So konnten Mitarbeiter von Metabolomic Discoveries im Rahmen einer Langzeitstudie durch Metabolomanalysen ein eindeutiges metabolisches Muster bei erhöhten Werten im Nüchternblutzuckertest mit Hilfe eines komplexen Algorithmus aus dem Bereich des maschinellen Lernens identifizieren (Hische *et al.*, 2012). Damit ist es nun erstmals möglich, anhand der Anzahl von bestimmten Metaboliten die Entwicklung der Blutzuckerwerte in Richtung Diabetes Typ-2 vorherzusagen.

Sicherheit und Präzision in der Medikamentenentwicklung und Krankheitsfrüherkennung

Die Entwicklung von neuen Medikamenten ist ein langwieriger und sehr teurer Prozess. Häufig scheitern Medikamente an geringer Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Toxizität. Die Metabolomik kann bereits in der experimentellen und präklinischen Phase eingesetzt werden um mögliche Risiken und Toxizitäten besser und genauer als andere Verfahren zu identifizieren. In klinischen Studien führte die Anwendung der Metabolomik zu einem präziseren Ergebnis. So können metabolische Marker Probandenausreißer erkennen, Toxizitätseffekte identifizieren oder Responder und nicht-Responder in einem frühen Stadium unterscheiden.

Ausblick

In den kommenden Jahren wird die Metabolomik, besonders im Bereich der angewandten Forschung und der industriellen Anwendung, weiter an Bedeutung gewinnen. Auch in der personalisierten und der Präzisions-Medizin wird die Metabolomik in Kombination mit anderen Omics-Technologien und Hochleistungscomputing zum Einsatz kommen. Metabolomic Discoveries wird dabei eine aktive Rolle spielen.

Steckbrief Metabolomic Discoveries GmbH :

Metabolomic Discoveries GmbH ist ein weltweit führendes Auftragsforschungsunternehmen im biotechnologisch-pharmazeutischen Bereich. Die Firma wurde 2009 in Potsdam gegründet. Grundlage ist die hochauflösende Metabolomicstechnologie in Kombination mit der Analyse von großen Datenmengen. Metabolomic Discoveries entwickelt zudem diagnostische Marker für Krankheiten und Therapiewirksamkeit.

Referenzen:

Thiele, Ines *et al.* (2013). A community-driven global reconstruction of human metabolism. *Nature biotechnology* 31 (5), 419-425.
 Jain, Mohit *et al.* (2012). Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science* 336 (6084), 1040-1044.
 Hische, Manuela *et al.* (2012). A distinct metabolic signature predicts development of fasting plasma glucose. *J Clin Bioinforma* 12 (2), 3.
 Yamada, Takuji *et al.* (2011). iPath2. 0: interactive pathway explorer. *Nucleic acids research* 39, W412-W415.

Kontakt:



Dr. Nicolas Schauer
 Metabolomic Discoveries GmbH
 Potsdam
 schauer@metabolomicdiscoveries.com

www.metabolomicdiscoveries.com

Abbildung 2: Visualisierung von metabolischen Veränderungen auf Basis von ipath



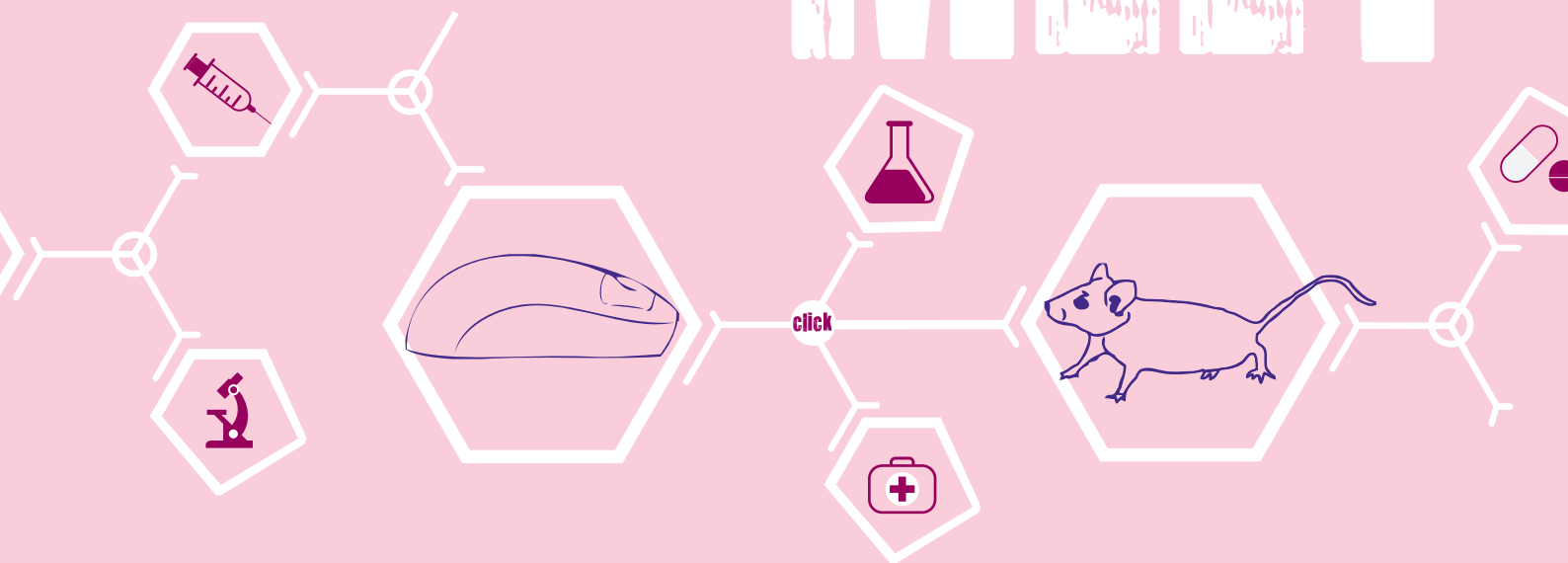
Quelle: EMBL, Metabolomic Discoveries

7TH Berlin Summer Meeting

COMPUTATIONAL & EXPERIMENTAL

Molecular Biology

MEET



TOPIC 2014: From Systems Biology to Systems Medicine

Confirmed Speakers

David R. Bentley, Illumina Cambridge Ltd, Cambridge, UK
Richard Bonneau, New York University, New York, USA
Neal Copeland, Methodist Hospital Research Institute, Houston, Texas
Larry Gold, SomaLogic Inc., Boulder, USA
Annette Grüters-Kieslich, Charité, Berlin, Germany
Peter Lichter, DKFZ, Heidelberg, Germany
Elaine Mardis, Washington University, St. Louis, USA
Andreas Radbruch, DRFZ, Berlin, Germany
Nick Socci, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA
Matthias Tschöp, Helmholtz Zentrum München, Germany
Mathias Uhlén, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden

A conference organised by The Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB)
at the MDC Berlin-Buch

June 12-13 2014,
Berlin, Germany

Scientific Committee: Wei Chen, Annette Grüters-Kieslich,
Nikolaus Rajewsky, Walter Rosenthal, Matthias Selbach

Location: Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin-Buch

Contact: Alexandra Tschernycheff, Michaela Langer
Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

phone: (+) 49 30 9406 2999 / 3720

email: tschernycheff@mdc-berlin.de, langer@mdc-berlin.de

Abstract submission deadline: May 10, 2014

Fees (in Euro)

Early registration (until May 10, 2014) 100

Late registration (after May 10, 2014) 200

Students 50

This fee covers participation, lunch and coffee.

<http://www.berlinsummermeeting.org>

braunschweiger systembiologie-zentrum BRICS

Systembiologie für Infektionsforschung und Biotechnologie

von Dietmar Schomburg, Ida Retter und Dieter Jahn

Gesundheitsforschung mit System – unter diesem Motto haben sich vor knapp drei Jahren die Technische Universität Braunschweig und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung zusammen getan und das BRICS gegründet, das Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology. Gemeinsames Ziel der Braunschweiger Wissenschaftler ist die Anwendung systembiologischer Methoden, um Therapien gegen Infektionen und biotechnologische Produktionsverfahren für Therapeutika zu entwickeln. Die Grundlage hierfür bietet eine hochmoderne und umfassende Infrastruktur in der Genom-, Transkriptom-, Proteom- und Metabolomanalyse in Verbindung mit bioinformatischer Tool-Entwicklung und Expertise in der quantitativen Modellierung biologischer Systeme. Mittlerweile wächst auf dem Campus der TU Braunschweig auch ein neues Gebäude, in das die BRICS-Arbeitsgruppen einziehen werden.

Bakterien systembiologisch untersuchen – Grundlage für Infektionsforschung und Biotechnologie

BRICS ist ein gemeinsames interdisziplinäres Zentrum der Technischen Universität Braunschweig (TU Braunschweig) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI). Beide Einrichtungen verbindet ein gemeinsames Forschungsinteresse: Die Bekämpfung von Infektionen und die Entwicklung von Wirkstoffen. Beim HZI ergibt sich dieser Schwerpunkt schon aus der im Namen dokumentierten Widmungsaufgabe. Die TU Braunschweig hat 2013 in einem Bottom-up Strategieprozess „Infektionen und Wirkstoffe“ als einen ihrer drei strategischen Forschungsschwerpunkte definiert. Das BRICS wurde mit dem Ziel gegründet, durch die Anwendung systembiologischer Methoden einen erheblichen Beitrag zu diesem Forschungsschwerpunkt zu liefern.

Im Bereich der Infektions- und Wirkstoffforschung nimmt auch die Biotechnologie einen wichtigen Platz ein. Mit ihr werden nachhaltige Produktionsverfahren für Wirkstoffe mit dem Schwerpunkt im Bereich der Anti-Infektiva entwickelt und optimiert. So ermöglichen definierte Wachstumsbedingungen in Bioreaktoren reproduzierbare biologische Daten für quantitative Stoffwechselmodelle. An der TU Braunschweig hat in den vergangenen 14 Jahren der Sonderforschungsbereich „Vom Gen zum Produkt“ (SFB 578) die Systembiologie mit der Biotechnologie verschmolzen und dabei den Begriff „Systembiotechnologie“ geprägt. Der SFB wurde in enger Kooperation mit dem HZI durchgeführt, welches vor 8 Jahren aus der „Gesellschaft für Biotechnologische Forschung“ hervorgegangen ist.

Das zentrale biologische Untersuchungsobjekt des BRICS sind Bakterien (Abbildung 1). Auf der einen Seite sind sie als Krankheitserreger, auf der anderen Seite als Produzenten von Wirkstoffen relevant. Ein Experte für Bakterien ist BRICS-Vorstandssprecher Dieter Jahn, Professor für Mikrobiologie und Vizepräsident für Forschung an der TU Braunschweig. Dietmar Schomburg vertritt im Vorstand die Bioinformatik und Biochemie, während der System-Immunologe Michael Meyer-Hermann bei Infektionen vor allem die Wirtseite ins Visier nimmt und mit Hilfe von mathematischen Modellen unter anderem die Entwicklung von Antikörpern durch das Immunsystem untersucht (Abbildung 2). Weitere Mitglieder im BRICS sind Forscher der TU Braunschweig, des HZI und des Leibniz-Instituts DSMZ (Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH).

Verbundprojekte am BRICS: Clostridien-Infektionen, Systembiologie von *Roseobacter*

Am BRICS finden zahlreiche Verbundprojekte statt, von denen zwei der größeren hier näher vorgestellt werden sollen. Im Zentrum des Forschungsprojekts „CDiff“ steht das Bakterium *Clostridium difficile*, das für viele im Krankenhaus erworbene Infektionen mit lebensbedrohlichen Folgen verantwortlich ist

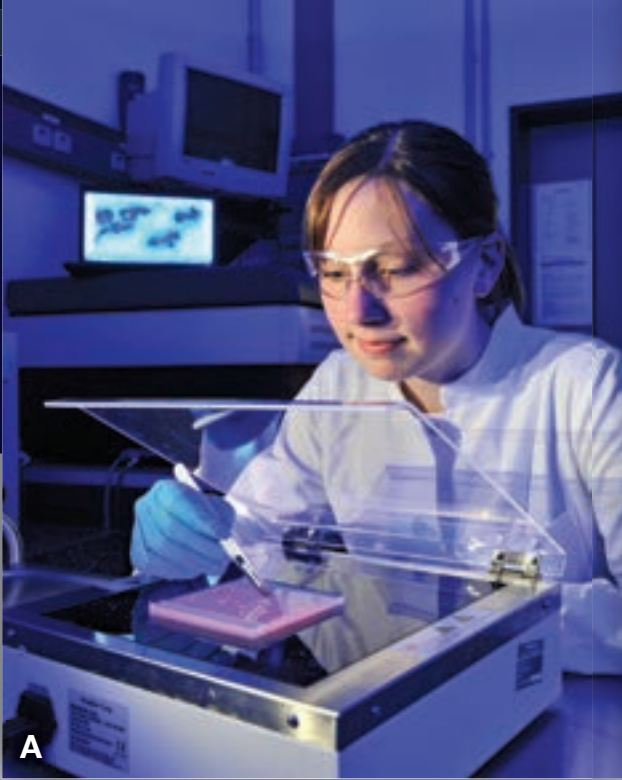


Abbildung 1: Molekularbiologische und mikrobiologische Arbeiten der BRICS-Arbeitsgruppe von Dieter Jahn

A) Ausschneiden von Banden aus einem Agarose-Gel

B) Prüfung einer mit Bakterien bewachsenen Agar-Platte (Fotos: Frank Bierstedt).

(Abbildung 3A). Ziel des Projektes ist es, die Verbreitungswege und Pathogenitätsmechanismen zu verstehen, um neue Angriffspunkte für Medikamente zu identifizieren. Die systembiologische Betrachtungsweise erlaubt dabei eine ganzheitliche Erfassung der Biologie des Organismus, der wegen seiner Sauerstoffempfindlichkeit schwierig und aufwändig zu kultivieren ist. Das Projekt findet im Rahmen des Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomforschung statt. Die beteiligten 13 Arbeitsgruppen der Universitäten Greifswald und Göttingen, der Medizinischen Hochschule Hannover, des HZI, des Leibniz-Instituts DSMZ und der TU Braunschweig werden durch den Projekt-Sprecher Dieter Jahn und durch die BRICS-Geschäftsstelle koordiniert. Gefördert wird das Projekt für drei Jahre mit 3,9 Millionen Euro aus Mitteln des Landes Niedersachsen (Fördermaßnahme: Niedersächsisches Vorab).

Ein weiteres großes Verbundprojekt am BRICS, der SFB TRR-51, untersucht Bakterien der Roseobacter-Gruppe, die in den Weltmeeren zu den häufigsten Mikroorganismen gehören (Abbildung 3B). Aufgrund ihrer Anpassung an die unterschiedlichsten Lebensbedingungen verfügen sie über eine erstaunliche

Vielfalt von Stoffwechselprozessen. Gemeinsam mit der Universität Oldenburg erforschen Wissenschaftler der TU Braunschweig, des HZI und der DSMZ die evolutionären, physiologischen und genetischen Prinzipien, die diese Bakteriengruppe so erfolgreich machen. Ziel des SFB ist ein systembiologisches Verständnis dieser global wichtigen Gruppe mariner Bakterien. Der SFB und die angegliederte Graduiertenschule gehen in diesem Jahr in die zweite Förderperiode.

Technologie und Infrastruktur für Systembiologie und Bioinformatik

Systembiologie lebt durch die enge Verzahnung von experimenteller Forschung und Modellentwicklung. Hier ist das BRICS sehr breit aufgestellt. So sind die Genom-Sequenzierung, Transkriptom-, Proteom-, Metabolom- und Fluxomforschung in jeweils eigenen Gruppen mit sehr guter instrumenteller Ausstattung etabliert, im theoretischen Bereich arbeiten hier zukünftig vier Bioinformatik-Gruppen. Diese Infrastruktur wird natürlich in eigenen BRICS-Projekten genutzt, macht die BRICS-Arbeitsgruppen aber auch zu gefragten Kooperationspartnern in nationalen und internationalen Netzwerken.



Abbildung 2: Der Vorstand des BRICS vor dem Entwurf des neuen Gebäudes

Dietmar Schomburg (Bioinformatik und Biochemie), Dieter Jahn (Mikrobiologie), Michael Meyer-Hermann (System Immunologie) (v.l.n.r.)
(Foto: TU Braunschweig)

Internationale Bedeutung für die Weiterentwicklung der lebenswissenschaftlichen Forschung hat das wohl meistgenutzte „Produkt“ der TU Braunschweig, das BRENDA Enzym-Informationssystem mit über 60 000 Nutzern im Monat. BRENDA wird jetzt in der Arbeitsgruppe von Dietmar Schomburg als Entwicklungsprojekt im BRICS integriert und stellt auch einen wichtigen Partner im Rahmen des zurzeit entstehenden „Deutschen Netzwerks für Bioinformatik Infrastruktur“ dar.

Eine weitere Infrastruktur mit großer, zukünftiger Bedeutung entsteht derzeit in der Arbeitsgruppe von Jörg Overmann am Leibniz-Institut DSMZ mit der Datenbank BacDive, die detaillierte Stamminformationen von mehr als 23 000 Mikroorganismen zur Verfügung stellt.

Die essentiell enge Kooperation im BRICS wird durch den Neubau des Forschungsgebäudes auf dem Campus der TU Braunschweig ermöglicht. Baubeginn des 3.500 qm großen Gebäudes war im November 2013, die symbolische Grundsteinlegung wurde bereits im August 2013 gefeiert.

Vernetzung von TU Braunschweig, HZI und BRICS

Über die Dauer einzelner Förderprojekte hinaus ist das BRICS als Teil der TU Braunschweig und des HZI in langfristig angelegten Netzwerken mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern verbunden. So ist das BRICS eng mit dem Leibniz-Institut DSMZ vernetzt, dessen Geschäftsführer Jörg Overmann BRICS-Mitglied ist. Innerhalb der TU Braunschweig profitiert das BRICS von der Zusammenarbeit mit einem wei-

teren interdisziplinären Zentrum: dem Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ). Der Schwerpunkt im ebenfalls neu gegründeten PVZ liegt in der Entwicklung von verfahrenstechnischen Grundlagen der Medikamentenproduktion für die personalisierte Medizin.

Weiterhin gehört das BRICS zur Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN). Dieser biomedizinische Verbund bündelt das Know-how und die Infrastruktur der universitären und außeruniversitären Forschung für die Wirkstoffentwicklung in Niedersachsen. Ein weiterer wichtiger Verbund ist das bereits erwähnte Norddeutsche Zentrum für Mikrobielle Genomforschung (NZMG), das als Kooperationsnetzwerk im Bereich der Genomforschung die Zusammenarbeit norddeutscher Forschungseinrichtungen unterstützt und Projekte wie „CDiff“ ermöglicht.

Systembiologie studieren an der TU Braunschweig

Die systembiologischen Forschungsaktivitäten spiegeln sich auch in einem entsprechenden Lehrangebot an der TU Braunschweig wieder. Im Rahmen der Masterstudiengänge Biologie und Biotechnologie werden für Braunschweiger Studierende verschiedene systembiologische Module mit Schwerpunkten im Bereich OMICS-Technologien und Bioinformatik angeboten. Typisch für die systembiologischen Module in Braunschweig ist die enge Verzahnung zwischen Modellierung und Experiment. So beginnt beispielsweise ein Modul mit einer Woche zur Annotation eines bakteriellen Genoms und der Erstellung des dazugehörigen metabolischen Netzwerkes am Computer.

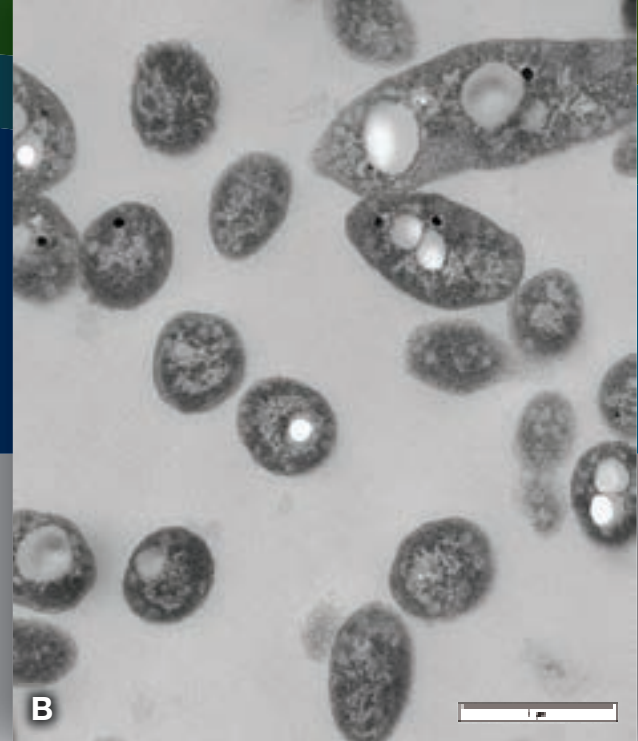


Abbildung 3: Bakterien, die am BRICS untersucht werden

A) *Clostridium difficile*

B) *Dinoroseobacter shibae* (Fotos: Manfred Rohde, HZI)

In der zweiten Woche wird eine Metabolomanalyse vom nativen Organismus und Mutanten im Labor erstellt. In der dritten Woche werden schließlich die experimentellen Daten in das genomweite Flux-Balance-Modell der Zelle integriert. Ergänzt wird das Modul durch ein Literatur-Seminar, das die biologischen und theoretischen Hintergründe des praktischen Teils aufarbeitet. Neben diesem integrierten Ansatz ist auch die Einbeziehung der biotechnologischen Stoffproduktion unter dem Stichwort „Systembiotechnologie“ und die Vorhersage von Drug Targets charakteristisch für die systembiologische Lehre an der TU Braunschweig.

Die Grundlagen hierfür werden bei den Studierenden bereits in den jeweiligen Bachelor-Studiengängen mit Pflichtveranstaltungen z.B. zur Bioinformatik gelegt. Für die Promotion, die sich meist an das Master-Studium anschließt, bietet das BRICS mit seinen unterschiedlichen Forschungsgebieten ein breites Spektrum an möglichen Vertiefungsrichtungen. Zusammengefasst kann gesagt werden: Wer sich für moderne Systembiologie der Infektion und Anti-Infektiva-Produktion interessiert, ist in Braunschweig am BRICS am richtigen Platz.

Kontakt:



Prof. Dr. Dietmar Schomburg
 Institut für Biochemie, Biotechnologie und
 Bioinformatik
 Technische Universität Braunschweig
 d.schomburg@tu-bs.de



Dr. Ida Retter
 BRICS Geschäftsführerin
 Technische Universität Braunschweig
 i.retter@tu-bs.de



Prof. Dr. Dieter Jahn
 Institut für Mikrobiologie
 Vizepräsident Forschung und
 Wissenschaftlicher Nachwuchs
 Technische Universität Braunschweig
 d.jahn@tu-bs.de

www.tu-braunschweig.de/brics

hepatomasys

Evaluierung des Metabolismus für die Diagnose und Therapie des Leberkrebses

von Stefan Kempa, Thorsten Cramer und Hergo Holzhütter

Krebs ist eine komplexe Erkrankung, resultierend aus Veränderungen auf genetischer, epigenetischer und metabolischer Ebene. Es ist daher nicht ausreichend, Krankheitsmechanismen ausschließlich auf der zellulären Ebene (*in vitro*) zu untersuchen sondern ist notwendig, verschiedene Ebenen der Erkrankung in einem systembiologischen Ansatz zu betrachten. Tiefgehende Analysen von Krebszellen *in vitro* haben viele wichtige Erkenntnisse hervorgebracht. Dennoch erhöht sich der Schwierigkeitsgrad bei der Betrachtung *in vivo*, denn hier verflechten sich die zelluläre und systemische Ebene und verkomplizieren ein umfassendes Verständnis dieser Erkrankung.

Das HepatomaSys-Konsortium widmet sich dieser Aufgabe und verknüpft das bekannte Wissen sowie „state of the art“-Methoden der Bioanalytik und mathematischen Modellierung, um den krebsspezifischen Stoffwechsel des Leberkrebses (Hepatocelluläres Carcinom – HCC) zu entschlüsseln.

Die Arbeitsgruppe um Thorsten Cramer (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie, Campus Virchow-Klinikum der Charité) untersucht die Rolle der Mikroumwelt (Mikromillieu) bei der Progression von soliden Tumoren. Die funktionelle Bedeutung von Sauerstoffmangel (=Hypoxie) und der Infiltration von Tumoren durch Immunzellen sind für diese Arbeitsgruppe von besonderem Interesse. Die enge Zusammenarbeit mit klinisch tätigen Kollegen und die gut etablierten Gewebekbankstrukturen der Charité ermöglichen der Gruppe von Thorsten Cramer, Tumorproben von gut charakterisierten Patientenkohorten zu untersuchen sowie eine Translation der gewonnenen Erkenntnissen von „bench-to-beside“ sowie von „bedside-to-bench“ zu erreichen.

Hergo Holzhütter hat mit seiner Gruppe langjährige Erfahrungen in der mathematischen Modellierung des menschlichen Stoffwechsels. Seine Gruppe hat beispielsweise ein umfassendes kinetisches Modell des Leberzellstoffwechsels im Rahmen der Netzwerke „Hepatosys“ und „Virtual Liver“ erstellt. Die Gruppe hat begonnen, dieses Modell zu modifizieren, inklusive der Veränderungen der krebsspezifischen Enzymvarianten. Ziel ist es, die krebsspezifischen Veränderungen zu modellieren und die Ergebnisse mit den Metabolit- und Proteinmustern aus dem HCC zu vergleichen. Diese Analysen werden es ermöglichen, die Veränderungen im Energie-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel dynamisch zu charakterisieren und die Rolle spezifischer Enzymvarianten als mögliche therapeutische Ziele zu identifizieren.

Die Gruppe um Stefan Kempa vom Berlin Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des MDC in Berlin-Buch entwickelt Methoden für die Metabolit- und Proteinanalytik, welche eine dynamische und quantitative Charakterisierung des Stoffwechsels ermöglichen. Diese Methoden ermöglichen eine metabolische Analyse von Zellkulturen aber auch von Geweben und Blutproben und bilden dadurch ein Bindeglied zwischen Klinik und molekularer Medizin.

Das HepatomaSys-Projekt hat es sich zur Aufgabe gemacht, molekulare Daten aus Zellkulturen und *in vivo* generierte Resultate zu vergleichen, um den Einfluss des Mikromilieus auf die metabolische Programmierung des Tumors zu verstehen. Diese Resultate werden für mathematische Analysen und Vorhersagen eingesetzt. Nicht zuletzt sollen die gewonnenen Erkenntnisse dazu verwendet werden, die molekularen Mechanismen der Therapieresistenz besser zu verstehen und die mögliche Rolle des Tumormetabolismus bei der Therapie zu evaluieren.



Leitende Wissenschaftler des HepatomaSys-Projekts:

Stefan Kempa (BIMSB/MDC, Berlin-Buch), Hergo Holzhütter (Charité und Humboldt Universität Berlin) und Thorsten Cramer (Charité, Berlin) (v.l.n.r.)
(Foto: Fabian Bindel)

Metabolische Reprogrammierung

Die metabolische Reprogrammierung des Stoffwechsels ist eine zentrale Eigenschaft von Tumoren (Hanahan *et al.*, 2011). Erste Beschreibungen zu metabolischen Veränderungen des Tumorstoffwechsels liegen schon ein Jahrhundert zurück. Otto Heinrich Warburg entdeckte die verstärkte aerobe Glykolyse von Krebszellen, ein Effekt, den man heute als „Warburg Effekt“ bezeichnet (Warburg *et al.*, 1927). In den letzten Jahren haben Warburg's Erkenntnisse neues Interesse geweckt. Heute ist bekannt, dass die Aktivität einer Reihe von Onkogenen und Tumorsuppressoren eng mit Veränderungen des zellulären Stoffwechsels verknüpft sind. Hierbei sind Veränderungen des mitochondrialen Stoffwechsels und der Glykolyse hervorzuheben (Levine *et al.*, 2010). Auf der molekularen Ebene ist der „Warburg Effekt“ mit der verstärkten Expression von Glykolyse-Enzymen (Hexokinase II (HK II), Phosphofruktokinase 2 (PFK2) und Pyruvatkinase M2 (PKM2) sowie von Glukosetransportern (Glut 1-6)) verknüpft. Die funktionelle Inhibition von Glykolyse-Enzymen und Glukosetransportern haben einen tumorhemmenden Effekt in verschiedenen Krebszelllinien bei Mäusen und Menschen gezeigt. In der Tat ist die verstärkte Aufnahme von Glukose durch Krebszellen eine derart robuste Eigenschaft, dass sie zum Nachweis von Tumoren *in vivo* verwendet wird. Bei der FDG-PET ([¹⁸F] fluorodeoxyglucose positron electron tomography)-Methode wird diese Eigenschaft durch die Verabreichung von markierter Deoxy-Glukose zu Nutzen gemacht, um Tumoren im menschlichen Körper zu detektieren und den Erfolg einer Therapie zu verfolgen (Mankoff

et al., 2007). Bemerkenswerterweise ist die Rolle des tumorspezifischen Stoffwechsels im Hinblick auf das Therapieversagen bisher wenig verstanden. Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Inhibition der Laktatdehydrogenase A (LDHA) eine erhöhte Sensibilität gegenüber dem Zytostatikum Taxol und einem Multikinaseinhibitor erreicht werden konnte. Das sind bisher aber die einzigen Studien einer kombinierten metabolischen Therapie. Auch ist bisher die Rolle der Mitochondrien bei der Entstehung von Tumoren wenig verstanden (Wallace *et al.*, 2012).

Der Einfluss des Mikromilieus

Eine metabolische Reprogrammierung in Tumoren kann durch intrinsische aber auch durch extrinsische Faktoren sowie durch eine Kombination von Beiden vermittelt werden. Die Aktivierung von Onkogenen sowie eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen sind Beispiele für intrinsische Faktoren. Ergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass Onkogene wie zum Beispiel c-MYC, AKT, K-RAS oder B-RAF genauso wie verschiedene Tyrosinkinasen (z. B. epidermal growth factor receptor, EGFR; insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) die Transkription von Genen der Glykolyse und Glutaminolyse beeinflussen. Auf der anderen Seite kann auch das Mikromilieu als externer Faktor metabolische Veränderungen steuern. Bösartige Tumoren sind durch ein extremes Mikromilieu charakterisiert, zum Beispiel Hypoxie, Nährstoffmangel und Gewebeansäuerung. Diese Bedingungen erzeugen einen Selektionsdruck innerhalb des Tumors, und nur gut adaptierte

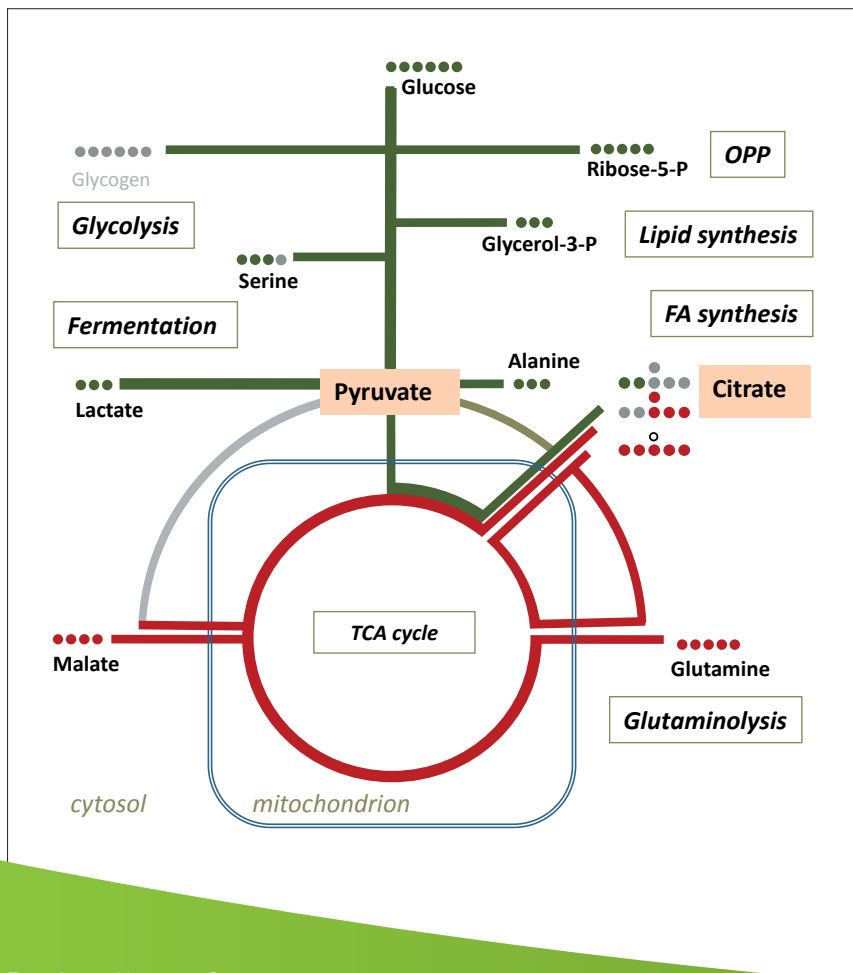
Krebszellen können überleben und proliferieren. Unter diesen Umständen wird angenommen, dass der Warburg-Effekt – also die aerobe Glykolyse – einen Vorteil gegenüber dem normalen Stoffwechsel darstellt, weil der Sauerstoffverbrauch reduziert wird und so das Wachstum unter Sauerstoffmangelbedingungen ermöglicht wird.

Des Weiteren aktiviert die Hypoxie den Hypoxie-induzierbaren Faktor 1 (hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1)), einen Transkriptionsfaktor, der die Adaptation der Zellen an Sauerstoffmangel vermittelt. Daten unabhängiger, internationaler Arbeitsgruppen lassen vermuten, dass HIF-1 ein zentraler pro-tumorigener Faktor ist. HIF-1 ist in den meisten soliden Tumoren und deren Metastasen aktiviert und vermittelt ein transkriptionelles Programm, ähnlich dem der malignen Progression. Die Stabilisierung von HIF-1 resultiert in einem erhöhten Glukosetransport und einer erhöhten Glykolyse. Gene des Glukosetransports, der Glykolyse, der mitochondrialen Aktivität, der zellulären pH-Regulation und des Laktattransports werden von HIF-1 reguliert. Die Inaktivierung von HIF-1 resultiert in vermindertem Tumorwachstum und einer erhöhten Therapieeffizienz in verschiedenen Tumormodellen.

Das Hepatocelluläre Carcinom (HCC)

Das Hepatocelluläre Carcinom (HCC) ist die fünfhäufigste Krebserkrankung weltweit und die dritthäufigste durch Krebs verursachte Todesursache. Sehr häufig tritt die Erkrankung in Regionen wie Afrika, Süd-Amerika und Südostasien auf, die Krankheitszahlen steigen aber auch in Europa und Nordamerika stetig an. Somit ist eine erfolgreiche Behandlung des HCC auch in Deutschland von zentraler Bedeutung. Das HCC ist gekennzeichnet durch eine hohe Therapieresistenz und eine sehr schlechte Prognose. Chronische Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose, chronisch-virale Leberentzündungen und die nicht-alkoholische Fettleberhepatitis stellen wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung des HCC dar. Eine Früherkennung bei Risikopatienten beruht in erster Linie auf Ultraschalluntersuchungen und dem Serummarker α -Fetoprotein, oft jedoch mit ungenügender Genauigkeit. Die meisten HCC Erkrankungen werden zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt diagnostiziert, so dass eine kurative Intervention nicht mehr möglich ist. Daher ist die Entwicklung von innovativen und effektiveren Ansätzen für Diagnose und Therapie dringend erforderlich. Eine detaillierte molekulare Analyse der Entstehung des HCC sowie der Therapieresistenz stellt einen wich-

Abbildung 1: Schema des zentralen Stoffwechsels einer Krebszelle



Das Schema zeigt den Einbau von stabilen Isotopen auf dem Weg der Glykolyse (grün) und Glutaminolyse (rot). Die Daten wurden mittels „stable isotope resolved metabolomics (SIRM)“ erzeugt und zeigen eine proliferierende Krebszelle mit einer hohen Glykolyse- aber auch Glutaminolyse-Aktivität.

(Grafik: Stefan Kempa)

tigen Schritt zur Erreichung dieses Ziels dar. Weiterhin bleibt die präzise Rolle und klinische Bedeutung der metabolischen Reprogrammierung bei der Behandlung und Therapieresistenz unzureichend untersucht. Das HepatomaSys-Projekt widmet sich genau dieser Fragestellung: Im Rahmen des Projekts soll die funktionelle Bedeutung von metabolischen Veränderungen bei der HCC-Entstehung mittels eines integrierten systembiologischen Ansatzes unter Verwendung von „state of the art“ Metabolomics- und Proteomics-Analysen sowie mathematischer Modellierung untersucht werden.

Medizinische Systembiologie

Die medizinische Systembiologie stellt ein neues Feld in der Biologie dar. Hier werden systembiologische Methoden wie genomweite Hochdurchsatzmethoden (Genomics, Metabolomics und Proteomics) und mathematische Modellierung auf medizinische Fragestellungen angewendet und mit klinischen Daten abgestimmt.

Die Kombination von mathematischer Modellierung und quantitativen Proteom-Analysen soll es ermöglichen, die Rolle von alternativen Enzymisofomen und deren Splice-Varianten zu untersuchen, die *in vitro* aber auch *in vivo* zur Reprogrammierung des Stoffwechsel während der Entstehung des HCCs beitragen. Auch wenn tumorspezifische metabolische Veränderungen schon vor einhundert Jahren beschrieben worden sind (Lo *et al.*, 1968), wurden bisher keine klinischen Anwendungen etabliert, welche dieses Phänomen berücksichtigen. Möglicherweise liegt dies in der großen Heterogenität von Lebererkrankungen und der enormen Komplexität des Leberstoffwechsels begründet. Deswegen ist es offensichtlich, dass ein umfassendes Verständnis der Rolle der metabolischen Reprogrammierung während der Entstehung des HCCs nur durch einen systembiologischen Ansatz erreicht werden kann, der alle Ebenen biologischer Systeme in die Betrachtung einschließt.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das HepatomaSys-Projekt hat es sich zur Aufgabe gemacht, molekulare Daten aus Zellkulturen und *in vivo* generierte Resultate zu vergleichen, um den Einfluss des Mikromilieus auf die metabolische Programmierung des Tumors zu verstehen. Durch die enge Zusammenarbeit der Arbeitsgruppen von Thorsten Cramer (Charité), Hergo Holzhütter (Charité, HU-Berlin) und Stefan Kempa (BIMSB/MDC) ist es möglich, die klinische Expertise, neue Hochdurchsatzmethoden und mathematische Modellierung zusammenzuführen und die Fragestellung mit einem medizinisch systembiologischen Ansatz zu untersuchen.

Referenzen:

- Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674 (2011).
- Levine, A. J. & Puzio-Kuter, A. M. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science* 330, 1340-1344 (2010).
- Lo, C. H., Farina, F., Morris, H. P. & Weinhouse, S. Glycolytic regulation in rat liver and hepatomas. *Adv. Enzyme Regul.* 6, 453-464 (1968).
- Mankoff, D. A. *et al.* Tumor-specific positron emission tomography imaging in patients: [18F] fluorodeoxyglucose and beyond. *Clin. Cancer Res.* 13, 3460-3469 (2007).
- Wallace, D. C. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer.* 10, 685-98 (2012)
- Warburg, O., Wind, F. & Negelein, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J. Gen. Physiol* 8, 519-530 (1927).

Kontakt:



Dr. Stefan Kempa

Integrative Proteomics and Metabolomics
BIMSB/MDC
Berlin-Buch
stefan.kempa@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/20902775/en/research/core_facilities/cf_massspectrometry_bimsb

Neuigkeiten aus dem BMBF

Die meisten ausländischen Abschlüsse werden anerkannt

Seit April 2012 haben sich die Möglichkeiten zur Anerkennung von im Ausland erworbenen Berufsqualifikationen erheblich verbessert. Das Anerkennungsgesetz schafft erstmalig einen allgemeinen Rechtsanspruch auf Überprüfung der Gleichwertigkeit eines ausländischen Abschlusses mit dem deutschen Referenzberuf.

Im ersten dreiviertel Jahr wurden bereits rund 8.000 Verfahren entschieden und der überwiegende Teil von 82 Prozent führte zu einer vollen Anerkennung der im Ausland erworbenen Berufsqualifikation. „Die hohe Zahl von vollständigen Anerkennungen ist sehr erfreulich“, sagte Bundesbildungsministerin Johanna Wanka. Die Ablehnungsquote lag insgesamt bei nur 6,5 Prozent.

Besonders groß war das Interesse an einer Anerkennung im Bereich der reglementierten Berufe, bei denen die Anerkennung Voraussetzung für die Berufsausübung ist. Über 90 Prozent der positiv beschiedenen Anträge kamen von Ärzten, Krankenpflegern und Krankenschwestern – also Bereichen mit erheblichen Engpässen in Deutschland. „Die Zahlen verdeutlichen, dass das Anerkennungsgesetz einen wichtigen Beitrag zur Sicherung des Fachkräftebedarfs leistet“, sagte Wanka.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/de/15644.php

Alt werden und gesund bleiben

Dem Ziel, möglichst alt zu werden und dabei gesund zu bleiben, ist die Menschheit ein gutes Stück näher gekommen. Seit 1969 ist die Lebenserwartung in den OECD Mitgliedsländern bereits um 11 Jahre gestiegen. Jedoch leiden etwa 60 Prozent der Menschen über 65 Jahre an mindestens drei chronischen Erkrankungen. Das BMBF unterstützt daher gezielt die Forschung für bessere medizinische Versorgung älterer Menschen und fördert seit 2007 sechs Forschungsverbände zur „Gesundheit im Alter“ mit rund 35 Millionen Euro.

Bundesforschungsministerin Johanna Wanka erläuterte „Wir wünschen uns alle, die gewonnenen Lebensjahre gesund und mit hoher Lebensqualität zu verbringen. Die von uns geförderten Projekte liefern dafür wichtige Erkenntnisse. Sie ermöglichen eine gezieltere Beratung und helfen, Gesundheitsrisiken früher zu erkennen und ihnen besser vorzubeugen“.

So hat das Berliner Projekt AMA gezeigt, dass Autonomie im Alter selbst bei vorhandener Multimorbidität gesichert werden kann. ESTHER-Net aus Heidelberg hat Strategien zur Prävention und Versorgung von Gebrechlichkeit erforscht. Der Münchener Forschungsverbund KORA-Age zeigt: Soziale Kontakte sind ein entscheidender Faktor für das Wohlbefinden im Alter. Der LUCAS Verbund in Hamburg hat auf Grundlage einer Langzeitstudie Empfehlungen für gezielte Beratung und Gesundheitsförderung entwickelt. Wechselwirkungen einzelner Krankheiten stehen im Zentrum des Hamburger Projekts MultiCare. Die sogenannte „Priscus-Studie“ listet Medikamente auf, die für ältere Menschen potenziell ungeeignet sind.

Weitere Informationen finden Sie unter:
www.demografische-chance.de/ und
www.bmbf.de/de/10849.php





Zahl der BAföG-Empfänger auf höchstem Stand seit 30 Jahren

Die Zahl der BAföG-Empfänger hat im Jahr 2012 den höchsten Stand seit 30 Jahren erreicht. Die Bundesbildungsministerin Johanna Wanka sagte zum 20. Bafög-Bericht: „Bund und Länder haben mit dem BAföG noch stärker als bisher in Bildungschancen und Bildungsgerechtigkeit investiert. Die Reformen von 2008 und 2010 tragen Früchte: Sie haben mehr Studierende und Schüler erreicht und ihnen spürbare Verbesserungen gebracht“.

Im Jahresdurchschnitt erhielten 630.000 Studierende, Schülerinnen und Schüler die Förderung; das sind 7,7 Prozent mehr als im Jahr 2010. Die Zahl der geförderten Studierenden stieg im Berichtszeitraum sogar um 14 Prozent auf nunmehr 440.000 und die Gefördertenquote bei den Studierenden liegt damit bei 28 Prozent.

Neben der Anzahl der Geförderten stiegen auch die durchschnittlichen monatlichen Förderbeträge. Außerdem konnte die Auslandsförderung und die Förderung von ausländischen Schülern und Studierenden deutlich gesteigert werden. Die Ausgaben von Bund und Ländern für das BAföG haben sich von 2,84 Milliarden Euro im Jahr 2010 auf 3,34 Milliarden Euro im Jahr 2012 weiter deutlich erhöht.

Auch in Zukunft soll eine verlässliche Ausbildungsförderung gewährleistet werden. „Der Bericht zeigt: Eine Weiterentwicklung des BAföG muss kommen. Dafür werden wir unmittelbar die notwendigen Gespräche aufnehmen, die das Ziel haben, zügig eine Novelle vorzulegen“, sagte Wanka.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/ und
www.bmbf.de/press/3568.php

Europa investiert kräftig in Forschung und Innovation

Das neue EU-Forschungsrahmenprogramm, Horizont 2020, ist mit einem Fördervolumen von rund 77 Milliarden Euro gestartet. Es ist das weltweit größte,

in sich geschlossene Forschungs- und Innovationsprogramm. Es bündelt ab 2014 die Forschungsförderprogramme auf europäischer Ebene und ist stärker als die bisherigen Programme auf Kooperation zwischen Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft ausgerichtet.



Auf der Nationalen Auftaktveranstaltung sagte Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung: „Horizont 2020 ermöglicht uns einen zusätzlichen Investitionsschub über Ländergrenzen hinweg. Es bedeutet Fortschritt und Entwicklung für Europa. Wir haben die Chance, die Zukunft Europas gemeinsam zu gestalten und die Lebensqualität der Menschen entscheidend zu verbessern“.

Die Kommissarin für Forschung, Innovation und Wissenschaft der Europäischen Kommission, Máire Geoghegan-Quinn erklärte: „Horizont 2020 wird die bislang bestehende Lücke zwischen Forschung und Innovation schließen. Es wird einen wichtigen Beitrag zu mehr Wettbewerbsfähigkeit und damit Arbeitsplätzen und Wohlstand in Europa leisten und die weltweite Attraktivität Europas für Wissenschaft und Wirtschaft steigern.“

Das neue Programm ermöglicht die Förderung von Forschung und Innovation von der Grundlagenforschung bis zur Markteinführung. Die stärkere Anwendungsorientierung bietet dabei deutschen Fachhochschulen sowie Kleinen und Mittleren Unternehmen (KMU) verbesserte Fördermöglichkeiten.

Weitere Informationen unter:
www.horizont2020.de und
www.bmbf.de/de/959.php

Deutsch-Türkisches Jahr der Forschung, Bildung und Innovation 2014

„Wissenschaft kennt keine Grenzen. Sie ist mehr denn je international organisiert und verflochten und lebt von gegenseitigem Informationsaustausch und grenzüberschreitenden Netzwerken. Deutschland und die Türkei verbindet eine lange Tradition der fruchtbaren Zusammenarbeit in Forschung und Bildung – eine passende Gelegenheit für ein gemeinsames Wissenschaftsjahr“, sagte die Bundesministerin für Bildung und Forschung, Johanna Wanka anlässlich der feierlichen Auftaktveranstaltung mit ihrem türkischen Amtskollegen Fikri Isik, Minister für Wissenschaft, Industrie und Technologie der Republik Türkei.



Das Wissenschaftsjahr steht unter dem Motto „Wissenschaft verbindet Nationen“. Das Themenspektrum reicht von anwendungsnaher Forschung in Schlüsseltechnologien über die Herausforderungen des globalen Wandels bis hin zu Geistes- und Sozialwissenschaften. Besonderes Augenmerk gilt dabei dem Zusammenwirken von Forschung und Industrie, der Aus- und Weiterbildung in Wirtschaft, Wissenschaft und Forschung sowie der Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Gesellschaft.

Im Laufe des Wissenschaftsjahres sind zahlreiche Konferenzen und Fachveranstaltungen geplant. Besondere Höhepunkte sind dabei die „Türkei-Wochen“ an deutschen Hochschulen und die Förderung neuer Projekte durch einen Ideenwettbewerb.

Weitere Informationen unter:
www.deutsch-tuerkisches-wissenschaftsjahr.de
 und www.bmbf.de/de/22881.php



Eröffnung des Wissenschaftsjahrs in Berlin: Bundesministerin Johanna Wanka und ihr türkischer Amtskollege Fikri Isik unterzeichnen eine Vereinbarung zur bilateralen Kooperation.
 Copyright: BMBF, Jessica Wahl/Wahluniversum

Erasmus+ bringt Mobilitätsschub in Europa

Mehr als 4 Millionen Menschen in Europa – insbesondere Schüler/-innen und Studierende, Auszubildende, Lehrkräfte und junge Freiwillige – sollen so bis 2020 Stipendien und Zuschüsse für einen Aufenthalt zu Lernzwecken im Ausland erhalten. Das neue EU-Programm Erasmus+, das im Januar gestartet ist, hat eine Laufzeit von sieben Jahren und ist mit einem Budget in Höhe von 14,7 Mrd. Euro ausgestattet.

„Wir eröffnen der Jugend Europas neue Bildungschancen und helfen Arbeitslosigkeit vorzubeugen. Mehr junge Menschen sollen die Möglichkeit erhalten, im Ausland zu studieren oder Teile ihrer Ausbildung in einem anderen europäischen Land zu absolvieren“, sagt Bundesbildungsministerin Johanna Wanka. Ein höheres Maß an Internationalisierung in der beruflichen und akademischen Bildung ist wichtig für die Fachkräftesicherung in Deutschland. „Unternehmen profitieren von Erasmus+, indem sie leichter Fachkräfte auch aus dem Ausland finden und die gewonnenen internationalen Erfahrungen ihrer Auszubildenden nutzen können“, betont Wanka.



Junge Menschen, die im Ausland waren, entwickeln einen neuen Blick auf andere Kulturen und auf sich selbst. Europa muss für junge Menschen erlebbar werden, um die Idee der Europäischen Union weiterzutragen.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/de/23124.php

3-Prozent-Ziel des FuE-Anteils am BIP erreicht

Im Jahr 2012 sind die Ausgaben für Forschung und Entwicklung (FuE) in Deutschland auf einen Rekordwert von über 79,5 Milliarden Euro gestiegen. Damit erreicht der FuE-Anteil am Bruttoinlandsprodukt (BIP) erstmals in Deutschland den Höchstwert von 2,98 Prozent, so der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft. Deutschland hat damit seine Stellung als einer der weltweit führenden Innovationsstandorte spürbar gestärkt, auch durch die erfolgreiche Hightech-Strategie.

„Deutschland investiert so stark wie noch nie in die Zukunft. Gemeinsam mit Wirtschaft und Wissenschaft erreichen wir erstmals das 3-Prozent-Ziel. Nun gilt es, diese erfreuliche Entwicklung langfristig zu sichern“, sagt Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung.

Die Bundesregierung hat in den Jahren 2010 bis 2013 bei gleichzeitiger Konsolidierung des Haushalts zusätzliche Mittel für Bildung und Forschung in Höhe von über 13 Milliarden Euro bereitgestellt. Geplant waren nur 12 Milliarden Euro. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland damit bei den FuE-Ausgaben in der Spitzengruppe. Nur die skandinavischen Länder Finnland, Schweden und Dänemark setzten im Jahr 2012 in Relation zum Bruttoinlandsprodukt noch mehr Geld für FuE ein.

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/de/6075.php

Alexander von Humboldts Tagebücher kehren nach Berlin zurück

Die Stiftung Preußischer Kulturbesitz (SPK) hat die berühmten „Amerikanischen Reisetagebücher“ Alexander von Humboldts erworben. Reisetagebücher gehören zu den wissenschaftlich ergiebigsten Dokumenten des 19. Jahrhunderts. Möglich gemacht wurde der Ankauf durch ein breit aufgestelltes Konsortium öffentlicher und privater Geldgeber unter Beteiligung des BMBF. Das BMBF ermöglicht darüber hinaus die inhaltliche und materielle Erschließung der Tagebücher. Insgesamt stellt das BMBF 3 Millionen Euro zur Verfügung.

„Ich bin sehr glücklich darüber, dass Humboldts Reisetagebücher nach Berlin zurückkehren. Sie sind ein wertvoller Bestandteil unseres kulturellen Erbes. Bei den Reisetagebüchern handelt es sich aber nicht nur um ein kostbares Kulturgut – sie sind auch für die Wissenschaft von höchstem Interesse“, kommentiert die Bundesbildungsministerin Johanna Wanka die Rückkehr der Dokumente.

Ziel des geförderten Projektes ist es, die Reisetagebücher im Zusammenhang des gesamten Nachlasses wissenschaftlich zu erschließen, neue Forschungsansätze zu verfolgen und sie in den Kontext der Kultur, Politik, Gesellschaft und vor allem der Forschung des 19. Jahrhunderts zu stellen.

Weitere Informationen finden Sie unter:
www.bmbf.de/de/21592.php

Kontakt

Informationen zu diesen und anderen interessanten Themen zur Hightech-Strategie für Deutschland finden Sie unter
www.hightech-strategie.de

DIE ZUKUNFT DER TECHNIK VORAUSDENKEN UND GESTALTUNGSOPTIONEN AUSLOTEN

Das Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) am KIT

Es ist mittlerweile zur Selbstverständlichkeit geworden: Die Folgen des wissenschaftlich-technischen Fortschritts müssen frühzeitig erforscht und reflektiert werden, sowohl um seine Chancen und Potentiale fruchtbar zu machen als auch um Risiken vorzubeugen und unangenehme Überraschungen zu vermeiden. Das ist, in aller Kürze, die Aufgabe der Technikfolgenabschätzung (*technology assessment*) und damit des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) am KIT.

Die Herausforderungen umfassen viele unterschiedliche Bereiche: neue Wissenschaftszweige und Schlüsseltechnologien (wie etwa die synthetische Biologie oder die Servicerobotik) werden hier genauso

analysiert, wie die Weiterentwicklung und Transformation zentraler Infrastrukturen der modernen Gesellschaft (wie etwa des Energiesystems oder des Internets) oder der Umgang mit „Altlasten“ der Technik, z. B. mit hoch radioaktivem Abfall. Das Grundprinzip ist überall das gleiche: die entsprechenden „Technikzukünfte“ werden vorausschauend in den Blick genommen, klassifiziert und eingeschätzt. Es folgt eine Bewertung, z. B. nach Kriterien der Verantwortbarkeit oder nach politischen oder gesellschaftlichen Zielsetzungen, aus der schließlich Handlungsoptionen entwickelt werden, um eine konstruktive Gestaltung zu ermöglichen. Technikfolgenabschätzung übersetzt das erarbeitete Wissen in Beratungswissen und ist somit Folgenforschung für wissenschaftliche Politik- und Gesellschaftsberatung.

Dementsprechend ist es die Aufgabe des ITAS, drei unterschiedliche Wissensformen zu generieren und zu kombinieren:

SYSTEMWISSEN

Ein hinreichendes Verständnis der betrachteten Systeme (technische Entwicklungen und ihre Bedingungen, Anwendungsmöglichkeiten, Akteurskonstellationen und Interessen, Erfolgsbedingungen und hemmende Faktoren für Innovationen, Einschätzungen zukünftiger Märkte und Akzeptanzverhältnisse, Prozesse an der Schnittstelle zwischen Wissenschaft, Technik, Politik, Umwelt und Gesellschaft etc.) und ihrer zeitlichen Dynamik ist notwendige Voraussetzung einer vorausschauenden Analyse von Wissenschafts- und Technikfolgen.

ORIENTIERUNGSWISSEN

Die Bewertung von wissenschaftlich-technischen Entwicklungen und ihren Folgen erschließt sich nicht aus reinem Faktenwissen, sondern bedarf normativer Prämissen und entsprechender Argumentation bis hin zu ethischen Überlegungen. Hier geht es vor allem um Fragen der Verantwortbarkeit (ein zentraler Begriff im EU Forschungsrahmenprogramm HORIZON2020 lautet genau „Responsible Research and Innovation“) und der nachhaltigen Entwicklung.

HANDLUNGSWISSEN

Die Entwicklung von Gestaltungsoptionen bedarf eines Handlungswissens, z. B. in Bezug auf Regulierung und Forschungsförderung, aber auch in Bezug auf ökonomische Anreizmechanismen oder soziale Prozesse, wie etwa der Partizipation.



Das ITAS wurde 1995 nach einer längeren institutionellen Vorgeschichte gegründet. Seit 2012 ist das Institut in der Karlsruher Innenstadt, in der Nähe des Europaplatzes, in einem traditionsreichen Jugendstilgebäude untergebracht.

Quelle: © ITAS



Ein Thema mit dem sich ITAS beschäftigt ist die Servicerobotik. Hierzu werden Potentiale, Risiken sowie angemessene Förderungen oder auch Restriktionen analysiert, um interdisziplinär tragfähige Handlungsempfehlungen zum Einsatz von Servicerobotik in der Gesellschaft zu geben.

Quelle: © KIT

Nun ist bekanntlich prospektives Wissen ein prekärer Wissenstyp. Seine häufig prinzipielle Unsicherheit bringt es mit sich, dass sich der Weg von Prognosen oft verbietet und dass stattdessen unterschiedliche Zukunftsoptionen, häufig in Form von Szenarien, betrachtet werden. Dabei dürfen die Systemgrenzen nicht zu eng gezogen werden: es müssen unterschiedlichste Folgendimensionen wie ethische, kulturelle, ökonomische, umweltbezogene und politische Dimensionen betrachtet werden. Darüber hinaus müssen unterschiedliche Perspektiven berücksichtigt werden: nicht nur die Perspektive der Entscheider, sondern auch die von Betroffenen bis hin zu zukünftigen Generationen muss in der Analyse und Bewertung berücksichtigt werden. Schließlich gilt es, in dieser Komplexität „bis zum Ende zu denken“, also z. B. den Lebensweg von technologischen Innovationen bis zum Ende zu verfolgen, um Gesamtbilanzen erstellen zu können.

Dieses Programm kann selbstverständlich nur interdisziplinär bearbeitet werden und bedarf häufig der transdisziplinären Kooperation mit Akteuren außerhalb der Wissenschaft. Daher passt das ITAS auch an keine klassische Fakultät: Geistes-, Wirtschafts- und Sozialwissenschaften haben hier genauso wie Natur-, Umwelt- und Technikwissenschaften ihren Platz.

In dieser interdisziplinären Vielfalt wird in vier Forschungsbereichen gearbeitet:

NACHHALTIGKEIT UND UMWELT

Der Schwerpunkt in „Nachhaltigkeit und Umwelt“ liegt auf der nachhaltigen Entwicklung urbaner Systeme, globalen Veränderungen, sowie auf dem nachhaltigen Umgang mit erneuerbaren und nicht-erneuerbaren Ressourcen, vor allem in Bezug auf Fläche und Wasser.



Quelle: © vichie81/Fotolia

WISSENSGESELLSCHAFT UND WISSENSPOLITIK

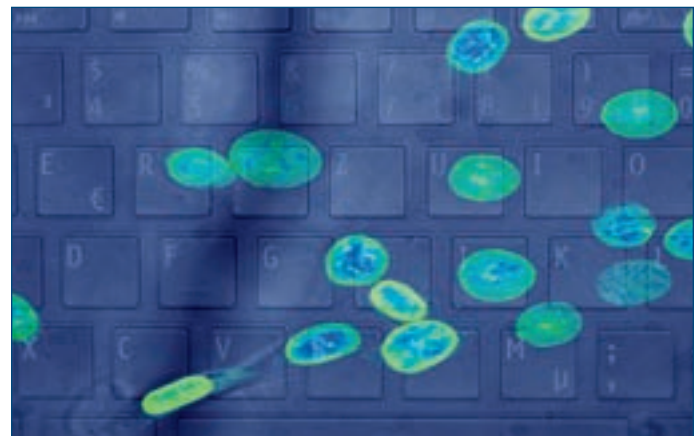
Der Forschungsbereich „Wissensgesellschaft und Wissenspolitik“ beschäftigt sich mit Wissens- und Technologiepolitik, technischem Wandel und sozialen Dynamiken, sowie mit Konzeptionen und Methoden der Technikfolgenabschätzung.



Quelle: © Serg Nvns/Fotolia

INNOVATIONSPROZESSE UND TECHNIKFOLGEN

„Innovationsprozesse und Technikfolgen“ konzentriert sich auf neue Biotechnologien, wie die synthetische Biologie, Informations- und Kommunikationstechnologie, Nanotechnologie sowie Schlüsseltechnologien für zukünftige Mobilitäts- und Verkehrskonzepte.



Quelle: © ITAS

ENERGIE – RESSOURCEN, TECHNOLOGIEN, SYSTEME

In „Energie – Ressourcen, Technologien, Systeme“ liegen die Schwerpunkte auf Energie aus Biomasse (einschließlich Mikroalgen), hocheffizienten fossilen Kraftwerken, neuen Energietechnologien, Querschnitts- und Effizienztechnologien, sowie Kohlenstoffmanagementstrategien.



Quelle: © mentaldisorder/photocase.de

Beratungsleistung in diesen Feldern wird vom ITAS in vielfältiger Form erbracht. Das Institut ist führend in der parlamentarischen Beratung und beim Deutschen Bundestag (vgl. Seite 41 oben) und am Europaparlament tätig. Vielfältige Tätigkeiten für Ministerien auf Bundes- und Landesebene, die EU-Kommission und andere Behörden, sowie die Mitwirkung in einer Vielzahl von Gremien inner- und außerhalb der Wissenschaft dokumentieren die Vielfalt der wissenschaftlichen Politikberatung.

Synthetische Biologie: ein wichtiges Thema für Technikfolgenabschätzung in den Lebenswissenschaften

Im Rahmen der oben umrissenen Aufgaben hat sich ITAS in den letzten Jahren in mehreren Projekten mit der synthetischen Biologie beschäftigt. Zu deren Zielen gehört die Herstellung von neuartigen biologischen Systemen, Funktionen und Organismen, die in der Natur nicht vorkommen. Sie stellt (bisher) weniger ein

streng abgegrenztes Forschungsfeld dar, sondern kann eher als ein Ansatz beschrieben werden, der von der ingenieurwissenschaftlichen Vorstellung geprägt ist, Lebensformen in exakt vorhersehbarer Weise zu verändern oder gar neu zu entwerfen. So bezieht die synthetische Biologie oft verschiedene Disziplinen, wie die Molekular- und Systembiologie, Chemie, (Bio-) Physik oder computergestütztes Modellieren mit ein. Parallel zu der Diskussion über die großen Chancen, die das Feld für die Lösung zentraler Probleme in Bereichen wie Energie, Gesundheit und Umwelt bietet, erleben wir national wie international vermehrt akademische und öffentliche Diskussionen über potenzielle Risiken. Diese beziehen sich auf den Schutz vor Missbrauch („biosecurity“), auf mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit und die Umwelt („biosafety“), sowie auf sozio-ökonomische Risiken mancher Anwendungen. Darüber hinaus sind mögliche Auswirkungen der synthetischen Biologie auf traditionelle Vorstellungen von Leben Teil dieser Diskussionen. Auch in der Kunst findet das Thema zunehmend Beachtung. Hoffnungen und Bedenken konvergieren in Aktivitäten, die darauf abzielen, verantwortungsvolle Forschung und Innovation (Responsible Research and Innovation, RRI; s. oben) zu ermöglichen.

Wie andere neue und entstehende Technowissenschaften (New and Emerging Science and Technology, NEST) stellt auch die synthetische Biologie besondere Anforderungen an die Technikfolgenab-



Quelle: © ITAS



Das ITAS betreibt seit über 20 Jahren das **Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB)**. In dieser Zeit wurden über 150 Studien im Auftrag vieler Ausschüsse des Bundestages angefertigt. Zu den Themen der letzten Jahre gehören Gendoping, die Folgen eines längerfristigen Blackouts der Stromversorgung, die Zukunft der deutschen Automobilindustrie und die synthetische Biologie.

Quelle: © KIT



schätzung. So soll Orientierungswissen zu einem Zeitpunkt bereitgestellt werden, bei dem die Entwicklung noch in relativ frühen Stadien steckt, zugleich aber schon weit reichende Folgediskurse, Technikvisionen und politische wie gesellschaftliche Erwartungen bestehen.

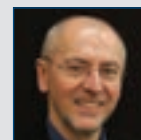
ITAS hat durch seine Beteiligung an verschiedenen Projekten schon relativ früh begonnen, Chancen und Risiken der synthetischen Biologie, einschließlich ethischer Herausforderungen, zu analysieren, den öffentlichen Diskurs zu dem Themenfeld zu untersuchen und dazu beizutragen, Handlungsoptionen aufzuzeigen: in den Projekten „SYNTH-ETHICS“ (EU, FP 7-Rahmenprogramm der EU, bis 2011), „Engineering Life“ (BMBF, bis 2013) und „Synthetische Biologie“ (Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag, laufend). In der im September 2012 angelaufenen „Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie“, die vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg koordiniert wird, und an der fünf Helmholtz-Zentren, sowie die Universitäten Freiburg und Heidelberg beteiligt sind, hat das ITAS die sozial- und geisteswissenschaftliche Forschung und Technikfolgenabschätzung übernommen. Es befasst sich hier speziell mit den ethischen und sozialen Aspekten der synthetischen Biologie, sowie mit Fragen der Forschungspolitik und Förderstrategien. Zudem unterstützt das ITAS den Dialog mit der Öffentlichkeit. Seit September 2013 koordinieren das ITAS und das KIT im Rahmen des Programmes „Wissenschaft in der Gesellschaft“ der Europäischen Kommission das Projekt „SYNERGENE“. Darin haben sich mehr als 25 Institutionen und Netzwerke aus Europa, den USA und Kanada zusammengeschlossen, um Wissenschaftler, Unternehmen, politische Entscheidungsträger, zivilgesellschaftliche Organisationen, Künstler und weitere Gruppen zur Diskussion über die synthetische Biologie zusammenzubringen. Ziele des Projekts sind die Weiterentwicklung des gesellschaftlichen Diskurses zur synthetischen Biologie, um etwa deren Entwicklungen zu analysieren oder kritische Fragestellungen zu identifizieren. Darüber hinaus sollen Agenden für die Bereiche Politik, Forschung und Bürgerbeteiligung erarbeitet und zum Teil bereits umgesetzt werden und so die zukünftige Entwicklung des Feldes über das Projektende hinaus beeinflussen. Auf diese Weise soll ein Beitrag dazu geleistet werden, das Leitbild verantwortungsvoller Forschung und Entwicklung neuer Technologien im Einklang mit den Zielen, Bedürfnissen und Erwartungen der Gesellschaft auf europäischer Ebene und darüber hinaus zu verankern.

WEITERE INFORMATIONEN UND KONTAKT:

Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS)
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Postfach 3640
D-76021 Karlsruhe
<https://www.itas.kit.edu/>



ANSPRECHPARTNER:



Prof. Dr. Armin Grunwald
Institutsleiter
armin.grunwald@kit.edu



Dr. Harald König
Forschungsbereich Innovationsprozesse
und Technikfolgen
h.koenig@kit.edu

systembiologie im doppelpack

Ursula Klingmüller & Jens Timmer im Porträt

von Svantje Braun

Es war im Jahr 1999, als sich Ursula Klingmüller und Jens Timmer zum ersten Mal begegneten. Ursula Klingmüller leitete damals eine Nachwuchsgruppe am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunologie. Fasziniert von den komplexen Prozessen, die innerhalb einer Zelle die Signalweitergabe steuern, war die Molekularbiologin auf der Suche nach einer Kollaboration, die „etwas Ordnung“ in die Moleküle bringen würde. Ein Anruf bei Jens Timmer, zu der Zeit frisch habilitierter wissenschaftlicher Mitarbeiter am Physikalischen Institut der Universität Freiburg, war der erste Schritt eines langen gemeinsamen Weges. Beide Wissenschaftler sind überzeugt, dass durch die Kombination biologischer Daten mit dynamischer mathematischer Modellierung neue Erkenntnisse gewonnen werden können – und so waren sie in den vergangenen 15 Jahren maßgeblich an der Entwicklung der datenbasierten dynamischen Modellierung als Ansatz der Systembiologie beteiligt.

Der Zufall leitete Jens Timmer den Weg in die theoretische Physik. Nach seinem Abitur wären sogar Philosophie, Medizin oder Ökonomie als Studienfach in Frage gekommen. Die Entscheidung für das Physikstudium an der Universität Oldenburg fiel wegen der dort herrschenden familiären Atmosphäre in einer Arbeitsgruppe, die regenerative Energiequellen erforschte. Hier schien sein Wunsch, zur Anti-Atomkraft-Bewegung beizutragen, am besten aufgehoben. Schnell wurde ihm jedoch das Studium in Oldenburg zu technisch und er entdeckte seine Liebe zur theoretischen Physik. An der Universität Freiburg lernte er, „was die Welt im Innersten zusammenhält“ – nämlich die mathematische Physik, und hatte schon früh Kontakt zu experimentellen Gruppen, anfangs aus der Medizin, später aus der Biologie.

Dagegen lag das naturwissenschaftliche Interesse bei Ursula Klingmüller bereits in der Familie. Schon ihr Vater war Genetiker, von klein auf bestand daher ihr Wunsch, es ihm gleichzutun und ebenfalls Biologie zu studieren. Die einzige Alternative, Grafik und Design, blieb ein Hobby. Sie suchte sich gezielt Heidelberg

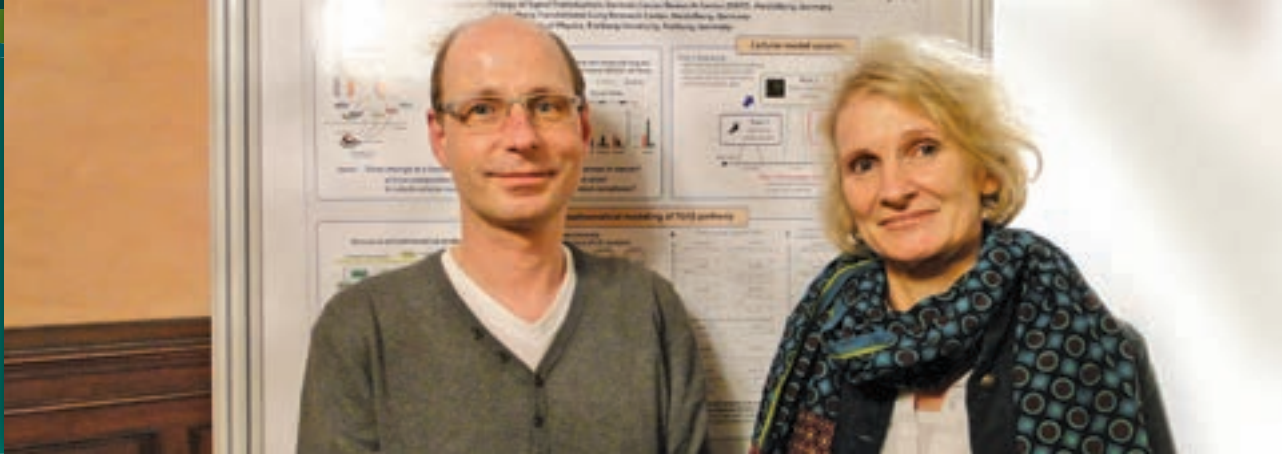
als Studienort aus, da dort die Molekularbiologie besonders weit entwickelt war. Während ihrer Diplom- und Doktorarbeit im Labor des Chemikers Professor Dr. Heinz Schaller am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg lernte sie schon früh einen sehr akkuraten Forschungsstil kennen. Thematisch beschäftigte sie sich in Heidelberg mit der Interaktion von Hepatitisviren mit Leberzellen, ein Kreis, der sich später schließen sollte – auch heute forscht ein großer Teil des Klingmüller-Labors an Funktionen, Schädigungen und Infektionen der Leber.

„Ein solides Standbein ist das A & O“

Als Nachwuchswissenschaftlerin an der Harvard Medical School und am Whitehead Institute for Biomedical Research (Boston/Cambridge, USA) konnte Ursula Klingmüller von ihrer soliden Biologie-Grundausbildung in Heidelberg profitieren. Zusammen mit den dortigen Möglichkeiten verhalf ihr dies zu einer sehr erfolgreichen Zeit als Postdoktorandin. Auch Jens Timmer plädiert für ein solides Standbein. Er würde auch heute wieder Physik „pur“ studieren, denn die dort erlernten mathematisch-physikalischen Grundlagen ermöglichen es einem später, „wirklich neue“ Methoden zu entwickeln – „sonst ist man einfach nur Anwender“, so Jens Timmer. Studenten raten die beiden von einer frühzeitigen Spezialisierung ab. Aufbauend auf einem soliden Grundstudium kann man sich später erfolgreich in andere Richtungen orientieren.

Die Modellierung beginnt schon bei der Datenerhebung

„Am Anfang fehlte einfach das Gefühl für die andere Disziplin“, erinnert sich Jens Timmer, der Biologie als Schulfach nach der 10. Klasse abwählte, an die ersten Jahre der Kooperation in Freiburg. Es dauerte mehrere Monate, ehe die experimentellen Daten aus dem Klingmüller-Labor den Ansprüchen des Modellierers genügten: Für das Kalibrieren eines mathematischen Modells benötigt man viele Datenpunkte, also eine hohe zeitliche Auflösung, mit möglichst kleinen Fehlern. Mit Ursula Klingmüller hatte er hier die richtige Partnerin an seiner Seite: Bereits in der ersten Publikation aus ihrer Zeit in den USA war der zeitliche Verlauf der Aktivierung der JAK2-Kinase im Erythropoietin-Signalweg zu finden. Stets bestrebt, die Aktivität von Signalproteinen in der Zelle besonders genau zu quantifizieren, entwickelte die Forscherin gemeinsam mit ihren



Ursula Klingmüller und Jens Timmer bei der Präsentation gemeinsamer Projekte in Heidelberg (Januar 2014) (Foto: Ulrike Conrad).

Mitarbeitern und im stetigen Austausch mit Jens Timmer Methoden, um die biologischen Messungen besser auf die Modellierer abzustimmen. „Wir mussten viel etablieren, standardisierte Zellsysteme und Methoden waren in biologischen Laboren nicht gang und gäbe“, erklärt Ursula Klingmüller, „das hat anfangs viel Zeit gekostet.“ Im Gegenzug wurden die mathematischen Werkzeuge den biologischen Fragestellungen angepasst, und die mathematischen Gleichungen hielten in der Klingmüller-Gruppe Einzug: „Da wurde auch schon mal eine Differenzialgleichung auf einer Flugzeugserviette erklärt“, freut sich Jens Timmer. Inzwischen sind die Biologen aber nicht mehr der alleinige geschwindigkeitsbestimmende Schritt, denn der Rechenaufwand für die sehr großen mathematischen Modelle ist enorm groß geworden.

Systembiologie als neue Disziplin

Mathematische Modelle in der Biologie gibt es schon lange, neu ist die Nähe zu den Daten! Und beim fertigen Modell ist das Projekt noch lange nicht vorbei. „The model is nice to have“, dieses kann nun aber zu einem tieferen Verständnis der Biologie beitragen und in weiterführenden Experimenten auf Herz und Nieren geprüft werden. Dass durch die datenbasierte mathematische Modellierung von Signalwegen neue Einsichten erhalten werden können, musste sich aber erst einmal in den Köpfen der Gutachter durchsetzen. Ohne einem Beispiel zu folgen, begaben sich Ursula Klingmüller und Jens Timmer in dieses Neuland. Dabei mussten sie viel Mut und Risikobereitschaft aufbringen, denn auf befristeten Stellen beschäftigt stand ihre weitere Karriere auf dem Spiel. In einer glücklichen Fügung wurde die Kombination von Biologie mit mathematischer Modellierung im Rahmen des Förderprogramms „HepatoSys“ bereits sehr früh im Jahr 2004 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung aufgegriffen. Hier war nun die Expertise der Klingmüller/Timmer-Kooperation gefragt, die bereits das erste datenbasierte dynamische Modell für den JAK-STAT-Signalweg veröffentlicht hatte.

Der JAK-STAT-Signalweg als Einstiegsmodell

Der JAK-STAT-Signalweg, der durch das Hormon Erythropoietin (Epo) in Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen aktiviert wird, eignete sich hervorragend als Einstieg in die datenbasierte dynamische Modellierung. Die Signalübertragung von

der Zelloberfläche zum Zellkern wird hier durch wenige Komponenten vermittelt: Den Zelloberflächenrezeptor EpoR, die Kinase JAK2, und den Transkriptionsfaktor STAT5, der Zielgene aktiviert (Abb. 1). Aufbauend auf den Messwerten aus dem Labor von Ursula Klingmüller konnten Jens Timmer und seine Mitarbeiter ein Modell für den Signalweg erstellen, das durch Experimente nicht zugängliche Einsichten ermöglichte: Der kontinuierliche Transport von STAT5 zwischen Zytoplasma und Zellkern koppelt als grundlegende Eigenschaft des Signalwegs das Geschehen an der Zelloberfläche ständig mit der Aktivierung von Zielgenen im Zellkern (Swameye *et al.*, 2003).

Die modellbasierte Erforschung des Signalweges führte auch in den folgenden Jahren zum Erfolg. Wie Vorläuferzellen von roten Blutkörperchen, die mit einem sehr weiten Epo-Konzentrationsbereich konfrontiert sind, trotzdem auf jede Konzentration entsprechend reagieren können, war Forschern lange ein Rätsel. Ursula Klingmüller und Jens Timmer entschlüsselten gemeinsam mit ihren Mitarbeitern die Interaktion von Epo mit seinem Rezeptor EpoR. Dazu stellten sie mehrere Modelle auf, die biologische Hypothesen abbilden, von denen aber nur eines zu den experimentellen Daten passte: Epo bindet an den Rezeptor EpoR und wird mit ihm von der Zelle aufgenommen. Die Zelloberfläche wird anschließend mit neuen EpoR-Molekülen bestückt, die aus großen EpoR-Vorräten in der Zelle stammen (Becker *et al.*, 2010).

Weitere Arbeiten konzentrierten sich auf das Geschehen im Zellinneren. Die beiden Forscher konnten die Aktivierung der MAP-Kinase ERK nach Einwirkung von Epo auf die Zellen quantitativ mit der später eintretenden Zellteilung verknüpfen (Schilling *et al.*, 2009). Außerdem zeigten sie, wie die beiden Moleküle SOCS3 und CIS den JAK2-STAT5-Signalweg bei unterschiedlichen Epo-Konzentrationen drosseln, und so das Überleben von Zellen beeinflussen (Bachmann *et al.*, 2011).

Systembiologie nicht nur im Blut

Das Forschungsgebiet der Erythropoese brachte Ursula Klingmüller aus ihrer Zeit in Boston mit, und sie spielt darin auch heute noch an der vordersten Front. Darauf aufbauend forscht ein großer Teil ihrer Gruppe an der Bedeutung von Epo

bei Lungenkrebs. Über HepatoSys und das aktuelle Förderprogramm Virtual Liver Network kam sie zudem zurück zur Leber, die sie schon in ihrer Zeit als Doktorandin interessierte. Diese Forschungsfelder, die sie auch zusammen mit der Arbeitsgruppe von Jens Timmer bearbeitet, erscheinen recht unterschiedlich – doch die Systembiologin betont, dass die Bereiche sehr voneinander profitieren. „Das Grundprinzip, also die Signalweitergabe von einem Zelloberflächenrezeptor bis in den Zellkern, ist allen Projekten gemein. Wir untersuchen die verschiedenen Strategien, wie Zellen in unterschiedlichen Kontexten diese Aufgabe gelöst haben“, erklärt Ursula Klingmüller.

Interdisziplinäre Forschung auf Distanz

Jens Timmer ist heute Professor für Theoretische Physik an der Universität Freiburg und leitet die Abteilung „Datenanalyse und Modellierung Dynamischer Prozesse in den Lebenswissenschaften“. Ursula Klingmüller zog es 2003 zurück nach Heidelberg. Am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) leitet sie die Abteilung „Systembiologie der Signaltransduktion“, und koordiniert als Professorin für Systembiologie gemeinsam mit Ursula Kummer den Masterstudiengang „Major Systems Biology“. Zwischen beiden Arbeitsgruppen besteht ein reger Austausch. Beim jährlichen Studentenpraktikum in Heidelberg dürfen stets auch Modellierer aus Jens Timmers Gruppe Gele gießen und die Pipette schwingen, während sich die Experimentatoren aus der Klingmüller-Gruppe in Freiburg an den Computer setzen. Trotzdem ist die Distanz das größte Handicap. „Wenn wir in einer Stadt oder gar in einem Haus wären, könnten wir noch erfolgreicher und schneller vorankommen“, betont Ursula Klingmüller, ideal seien interdisziplinäre Institute. Kommunikationsprobleme gibt es aber dank der langjährigen Kooperation keine mehr. Meistens

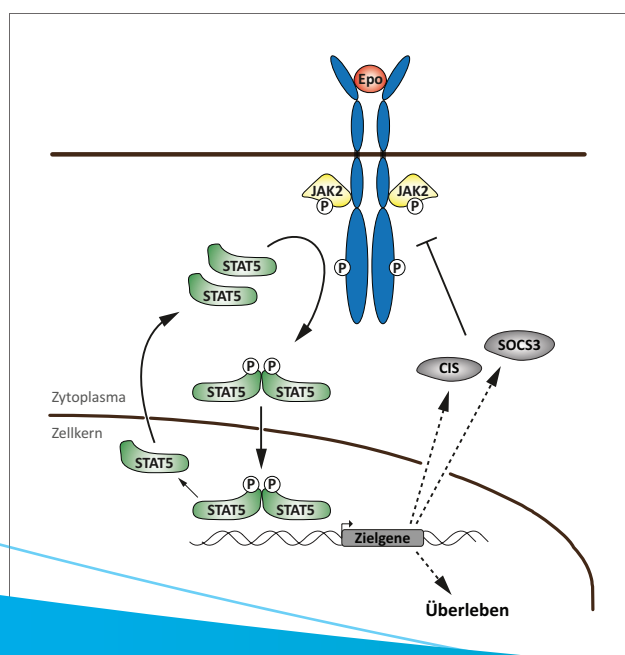
arbeitet ein „Pärchen“ aus Experimentator und Modellierer an einem Projekt. Was dann per Skype nicht geklärt werden kann, wird auf regelmäßigen Treffen diskutiert – oder bei einem gemeinsamen Retreat, wie letztes Jahr im Schwarzwald.

Von der Grundlagenforschung zur medizinischen Anwendung

Nachdem die vergangenen Jahre von Grundlagenforschung und Methodenentwicklung geprägt waren, „öffnet sich nun ein Fenster in Richtung der medizinischen Anwendung“, so Jens Timmer. In mehreren Projekten bestehen Kooperationen mit klinischen Partnern, und beide Forscher möchten in ihrem weiteren Forscherleben mindestens einen Ansatz entwickeln, der wirklich einem Patienten am Krankenbett hilft. „Die einzige Möglichkeit, wie wir wirklich etwas beitragen können, ist es, die Dinge von Grund auf und Schritt für Schritt aufzubauen“, erklärt Ursula Klingmüller, „und das braucht Zeit.“ Die dynamische Modellierung sei jetzt so weit, dass man sie mit anderen Modellierungsansätzen verknüpfen kann. „Wir fragen uns, ob es ein Limit gibt“, beschreibt Ursula Klingmüller diese neue Herausforderung, denn die resultierenden Modelle sind sehr groß. Ein neues Massenspektrometer trägt neuerdings in der Klingmüller-Gruppe dazu bei, noch mehr Komponenten sehr genau zu quantifizieren und wird damit den Wünschen der Modellierer gerecht. Die Messung biologischer Phänomene auf unterschiedlichen Zeitskalen – die Signalweitergabe ist nach wenigen Minuten messbar, Zellteilung erst nach vielen Stunden oder Tagen – gestaltet sich hingegen weiterhin als Herausforderung.

Beide Forscher denken, dass die Systembiologie in Zukunft eine breitere Anwendung in der Grundlagenforschung, aber auch in

Abbildung 1: Schema des durch Erythropoietin (Epo)-Bindung aktivierten JAK2-STAT5-Signalwegs



Epo bindet an der Zelloberfläche an seinen Rezeptor, den EpoR (blau). Daraufhin wird die Rezeptor-gebundene Kinase JAK2 im Zellinneren aktiviert. Sie phosphoryliert (P) sich zunächst selbst, und dann den EpoR. Auf diese Weise entstehen Bindungsstellen für STAT5. Nach der Bindung an den Rezeptor werden STAT5-Moleküle ebenfalls phosphoryliert und wandern paarweise in den Zellkern. Dort aktivieren sie Zielgene, die das Überleben der Zellen unterstützen. Zwei dieser Zielgene, CIS und SOCS3, können den Signalweg wiederum drosseln. STAT5-Paare werden im Kern dephosphoryliert und zerfallen dabei in einzelne STAT5-Moleküle. Diese können wieder in das Zytoplasma transportiert werden und stehen dort erneut für die Signalweiterleitung zur Verfügung (Grafik: Svantje Braun und Lorenz Adlung).



Ursula Klingmüller und Jens Timmer zusammen mit ihren Mitarbeitern beim gemeinsamen Retreat in Durbach im Schwarzwald (Mai 2013)
(Foto: Frédérique Kok).

der Klinik finden wird. Die Offenheit gegenüber diesem interdisziplinären Ansatz, der sich nicht mehr nur mit *einem Molekül* beschäftigt, wird weiterhin zunehmen, denn die Vorteile sind ersichtlich: Nicht nur systembiologische Methoden werden weiterentwickelt. Aus ganz spezifischen Fragen der Biologen wurden zudem Anforderungen an die mathematische Modellierung abstrahiert, deren Lösung zu Fortschritten in der Theorie führte. Umgekehrt werden mathematische Methoden, die aufgrund ihrer quantitativen Vorhersagen wichtige Einsichten in der Physik ermöglichten, auch erfolgversprechend in der Biologie eingesetzt. In jedem Fall hat die gegenseitige Stimulation beide Arbeitsgruppen viel weiter gebracht, als wenn jeder in seinem stillen Kämmerlein geforscht hätte.

Wissenschaft und Familie

Die gute Organisation, die die enge Kooperation über die Distanz Heidelberg-Freiburg hinweg erfordert, findet sich auch im Familienleben der beiden Wissenschaftler wieder. Zwei Abende pro Woche hat Jens Timmer für seine Tochter reserviert, und er ist nicht mehr so viel auf Reisen wie früher. Sicherlich brauchen die Partner viel Geduld, aber der Professorenalltag erlaubt es doch, sich flexibel auf spontane Termine der Kinder einzustellen. Gemeinsame Wochenendaktivitäten mit der Familie und das ein oder andere Konzert – für viel mehr ist keine Zeit neben der Wissenschaft. Zudem setzt sich Ursula Klingmüller am DKFZ für Frauen in Führungspositionen ein: „Hier kann noch viel getan werden, aber wir sind durch die DKFZ Executive Women’s Initiative untereinander vernetzt“, berichtet sie von ihrem Engagement. Immerhin konnten schon weitere Frauen rekrutiert werden – und wie für die Anerkennung der Systembiologie, muss man auch für diesen Prozess Geduld haben.

Entspannung sucht die Forscherin übrigens am liebsten beim Gang durch ihr Labor und in unmittelbaren Gesprächen zu neuen Ergebnissen mit ihren Mitarbeitern direkt an der Bench. Und auch Jens Timmer entspannt sich am meisten, wenn er in Ruhe arbeiten darf.

Referenzen:

- Bachmann, J., Raue, A., Schilling, M., Böhm, M.E., Kreutz, C., Kaschek, D., Busch, H., Gretz, N., Lehmann, W.D., Timmer, J., and Klingmüller, U. (2011). Division of labor by dual feedback regulators controls JAK2/STAT5 signaling over broad ligand range. *Mol. Syst. Biol.* 7.
- Becker, V., Schilling, M., Bachmann, J., Baumann, U., Raue, A., Maiwald, T., Timmer, J., and Klingmüller, U. (2010). Covering a Broad Dynamic Range: Information Processing at the Erythropoietin Receptor. *Science* 328, 1404–1408.
- Schilling, M., Maiwald, T., Hengl, S., Winter, D., Kreutz, C., Kolch, W., Lehmann, W.D., Timmer, J., and Klingmüller, U. (2009). Theoretical and experimental analysis links isoform – specific ERK signalling to cell fate decisions. *Mol. Syst. Biol.* 5.
- Swameye, I., Müller, T.G., Timmer, J., Sandra, O., and Klingmüller, U. (2003). Identification of nucleocytoplasmic cycling as a remote sensor in cellular signaling by databased modeling. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100, 1028–1033.

Kontakt:



Prof. Dr. Ursula Klingmüller

Leiterin der Abteilung „Systembiologie der Signaltransduktion“
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Heidelberg
u.klingmueller@dkfz.de
www.dkfz.de/en/systembiologie



Prof. Dr. Jens Timmer

Leiter der Abteilung „Datenanalyse und Modellierung Dynamischer Prozesse in den Lebenswissenschaften“
Institut für Physik
Albert-Ludwigs Universität Freiburg
jeti@fdm.uni-freiburg.de
webber.physik.uni-freiburg.de/~jeti/

NGFN – nationales genomforschungsnetz

12 Jahre herausragende Genomforschung –
für unsere Gesundheit von morgen

von Silke Argo

„Am Anfang mussten wir erst einmal lernen, die Sprache des Anderen zu verstehen!“, erinnern sich *in silico*- und *in vivo*-Forscher, hier Informatiker und Biologen, an die Anfänge des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN). Das NGFN war ein Geniestreich vorausschauender und nachhaltiger Forschungsförderung. Das Netzwerk hat die Forschungslandschaft in Deutschland nachhaltig verändert. Heute arbeiten Kliniker und Grundlagenforscher ganz selbstverständlich eng zusammen, um Krankheitsmechanismen zu klären und neues Wissen schnellstmöglich in die Versorgung einzubringen. Informatiker, Biologen und Mediziner setzten Top-Technologien auf dem neusten Entwicklungsstand ein und tüftelten gemeinsam an den hoch komplexen Fragestellungen der menschlichen Gesundheit.

Erfolg durch Vernetzung

Der überragende Erfolg der Vernetzung im NGFN zeigte sich bald und blieb die gesamte Förderzeit evident: Über 5.200 Publikationen in namhaften Fachzeitschriften brachten 2001 bis 2013 die Resultate dieser Spitzenforschung in die globale wissenschaftliche Gemeinschaft ein, 280 hiervon in den renommiertesten Journalen. Jedes Forschungsergebnis ist ein Beitrag zu unserem Verständnis des komplexen molekularen Zusammenspiels, dessen reibungsloser Ablauf unsere Gesundheit ermöglicht. „Viele der Forschungsergebnisse haben nicht nur zu bedeutendem Erkenntnisgewinn und besserem Krankheitsverständnis geführt, sondern Patienten profitieren heute ganz konkret von der medizinischen Anwendung der Ergebnisse“ betonte Professor Dr. Johanna Wanka, Bundesministerin für Bildung und Forschung, gegenüber dem NGFN Projektkomitee.

Mit dem NGFN hat Deutschland dort angesetzt, wohin das Deutsche Humangenomprojekt (DHGP) geführt hatte. Das Genom war entziffert, die nächsten drängenden Fragen waren: Wie hängen Struktur und Funktion zusammen? Wie viele Gene gibt es wirklich und welche Gene spielen eine Schlüsselrolle für unsere Gesundheit? Welche ihrer Varianten sind entscheidend für den

Ausbruch einer Krankheit und wie können diese als Ansatzpunkte für Therapien genutzt werden? Diesen Fragen gemeinsam mit komplementär ausgerichteten Kollegen hartnäckig auf den Grund zu gehen, war ein Erfolgsrezept der NGFN-Forscher.

Wegweiser Bioinformatik und Systembiologie

„Wir brauchen eine integrierte Bioinformatik“ konstatierte Professor Dr. Annemarie Poustka (†2008), Gründungsmitglied des NGFN. So war die IT bereits vor zehn Jahren wesentliche Komponente der „Forschungspipelines“, entlang derer molekulare Krankheitszusammenhänge ergründet wurden. Als tragende Plattformtechnologie hatte die Bioinformatik zudem entscheidende Bedeutung für den Erfolg des NGFN. Die aufkeimende Systembiologie modellierte einerseits zelluläre Prozesse auf hochpräziser submolekularer Ebene und andererseits interzelluläre Zusammenhänge wie molekulare Signalwege. Beides entfaltete im NGFN seine analytische Kraft im Miteinander der Mediziner aus Forschung und Klinik, der Biologen, Chemiker, Physiker, Ingenieure und Techniker.

Ordnung im Datenschwungel

Bioinformatische und statistische Verfahren zählen daher zu den Erfolgen des NGFN, beispielsweise entwickelt für die Analyse und Annotation von Daten aus Hochdurchsatzexperimenten unter Einsatz der jeweils aktuellen Sequenzierungstechnologien, molekularer und Gewebe-Microarrays oder automatisierter zellulärer Screens. Hierfür wurden etwa systematisch Regulationsnetzwerke generiert oder revers berechnet via *Modular Response Analysis*. Es wurden *Nested-effects* Modelle für hochdimensionale Phänotypisierung erstellt oder *Support Vector Machines* für die Vorhersage der Proteinfaltungsklassen und Algorithmen für die Protein-Interaktion eingebracht. Verschiedene Softwarepakete für *R* und *Bioconductor* wurden in NGFN-Projekten entwickelt, etwa für den Sequenzvergleich von Microarray-Proben oder die Visualisierung von Signalwegen aus KEGG. Umfassende Datenbanken und Daten-Integrationsplattformen für Experimente der funktionellen Genomik, Proteomik und Systembiologie förderten die Kooperation im NGFN.



Abbildung 1: Hochdurchsatzverfahren: Einsatz und Entwicklung sind entscheidend für die medizinische Genomforschung (Quelle: NGFN/J. Lampert).



Abbildung 2: Die Translation der Erkenntnisse der Genomforschung in die medizinische Nutzenanwendung rückte im NGFN zunehmend in den Mittelpunkt (Quelle: NGFN/Uniklinik Heidelberg).

Diverse Verfahren wurden für den Einsatz in der Klinik weiterentwickelt, etwa für die Charakterisierung, Prädiktion und genetische Diagnostik bei Herzinsuffizienz, Neuroblastom oder Leukämie. Bereits zum Zeitpunkt der Krankheitsentdeckung erlaubt beispielsweise ein im NGFN entwickelter Test eine akkurate Risikovorhersage zur verbesserten Therapieentscheidung für Neuroblastom-Patienten, die bisherigen Standardmethoden klar überlegen ist. Der Test erfasst die Aktivität einer Auswahl von Genen im Tumorgewebe und bewertet diese Informationen durch einen Algorithmus, die *Methode der nächsten, regularisierten Centroide*. Der Test wird aktuell in die deutsche NB2012 Neuroblastom-Studie aufgenommen.

Biomarker für eine individualisierte Medizin

NGFN-Wissenschaftler haben zahlreiche Biomarker identifiziert und ihre Funktion analysiert, die inzwischen in die individualisierte Behandlung von Patienten einfließen. Einzelne oder als Signatur dienen sie Diagnostik, Prädiktion und Therapie von beispielsweise Adipositas, Alkoholsucht, Allergien, Brustkrebs, Morbus Crohn, Epilepsie, Leukämie, Myokardinfarkt, Neuroblastom, Oligodendrogliom, Pankreaskrebs, Parkinson-Erkrankung und Prostatakrebs. So wird ein Biomarker, den NGFN-Forscher identifiziert haben, in der Steuerung der Allergithherapie als „Companion Diagnostics“ eingesetzt. In einer Firmenkooperation wurde ein Testsystem für die medizinische *in vitro*-Labordiagnostik zur

Internationale Positionierung

von Ivo Glynne Gut, Mitglied des Scientific Advisory Boards des NGFN

Der Schlüssel zum Erfolg: Von der Isolation zum Konsortium

Für mich war es eine große Ehre, in alle drei Phasen des NGFN-Programms involviert gewesen zu sein und dabei die unglaublichen Fortschritte zu beobachten, die auf den verschiedenen Ebenen stattgefunden haben. Der Übergang von isoliert arbeitenden Forschungsgruppen zu Konsortien, die mit vereinten Bemühungen ein gemeinsames Ziel bearbeiten, war ein wichtiger Schlüssel zum Erfolg in der medizinischen Genomforschung. Denn die Aufgabenstellungen übersteigen die Kapazitäten einzelner Forscher bei weitem. In Deutschland war das NGFN-Programm für diesen Übergang von entscheidender Bedeutung. Die Entwicklung von Einzelprojekten in der Grundlagenforschung der Genomik zur angewandten Forschung und klinischen Anwendung ist anhand der wissenschaftlichen Resultate NGFN-geförderter Projekte deutlich sichtbar: Sie reichen von der Entwicklung klinischer Tests für eine verbesserte Diagnostik und zur Unterstützung von Therapieentscheidungen bis zur Aufklärung von Krankheitsmechanismen und der Entwicklung von Wirkstoffen für eine breite Palette von Krankheiten. Um erfolgreich zu sein, mussten Konsortien sehr diverse Expertisen vereinen – von der Medizin bis zum wissenschaftlichen Rechnen – und darüber hinaus eine gemeinsame Basis der Kommunikation finden. Durch diesen Prozess sind Spezialisten verschiedener Disziplinen enger aneinander gerückt. Das Programm hat wesentlich zur Entwicklung einer neuen Forschergeneration geführt, die im Bewusstsein ihrer sozialen Verantwortung bereit ist, Werte an die Gesellschaft, die ja letztendlich die Finanzierung der Forschung aufbringt, zurückzugeben. In diesem Sinne ist das NGFN-Programm ein Beispiel, dem andere Länder folgen sollten: Deutschland hat sich damit selbst an die Spitze dieses Feldes gerückt.



Dr. Ivo Glynne Gut

Direktor des Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG), Barcelona
Mitglied des Scientific Advisory Board des NGFN
kslopez@pcb.ub.cat



Abbildung 3: Die Entzifferung des menschlichen Genoms ermöglichte ein besseres Verständnis der Funktion von Genen und deren Rolle bei verschiedensten Erkrankungen (Quelle: NGFN/J. Lampert).

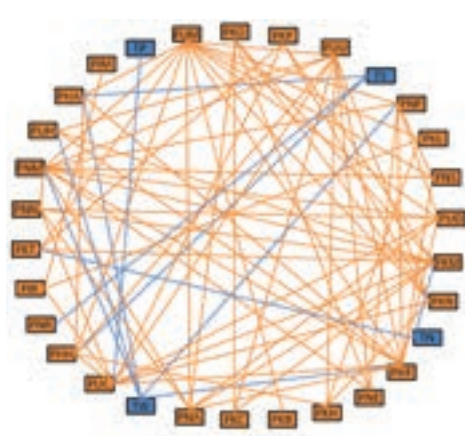


Abbildung 4: Zwischen den verschiedenen Konsortien im NGFN existierte ein dichtes Netzwerk an wissenschaftlichen Kooperationen, belegt durch gemeinsame Publikationen (Quelle: NGFN).

verbesserten Risikoeinschätzung für Personen aus Herzinfarkt-Familien entwickelt. Ein neues sensibles Diagnoseverfahren erlaubt die Detektion aktivierter Moleküle in Biopsien diverser Tumorarten. Besonderes Potential haben Biomarker, die krankheitsübergreifend informativ sind, da die betroffenen Signalwege bei mehreren Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. So haben NGFN-Forscher gezeigt, dass einige der Krankheitsgene für Morbus Crohn auch für Erkrankungen anderer Barriereorgane wie Haut und Lunge relevant sind. Die Dynamik der Translation von NGFN-Forschung in die Klinik zeigt sich auch durch die Initiierung verschiedener klinischer Studien, etwa zur spezifischeren Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs, Lungenkrebs, Neuroblastom oder auch Morbus Crohn.

Technologien für Forschung und Klinik

Mit fragegetriebener Technologieentwicklung verzahnt, gelang im NGFN der Wissensfortschritt. So wurde die *esiRNA*-Technologie unter NGFN-Förderung entwickelt oder kürzlich der Einsatz von *TALENs* zur Entwicklung von Krankheitsmodellen in der Maus. In einer Industriekooperation wurde eine innovative Methode entwickelt, um intakte Proteine aus Gewebeproben zu isolieren, die mit Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet sind. Da diese Aufarbeitung Krankenhausstandard ist, wird die Methode bereits angewendet, um nur wenige Beispiele zu nennen. Im Rahmen des NGFN wurden auch innovative Technologie-Plattformen aufgebaut: Die Deutsche Mausklolik ist hier von besonders weitreichender Bedeutung – auch in den internationalen Forschungsraum hinein. Umfangreiche Projekte wie die Populationsbiomaterialbanken *popgen* und *KORAgens* waren und sind wichtige Ressourcen der medizinischen Genomforschung.

Die Förderung im NGFN hat darüber hinaus entscheidend zu der Formierung von 13 Industrieunternehmen mit insgesamt knapp 100 Mitarbeitern beigetragen, zehn dieser Firmen sind heute noch aktiv. Mehr als 130 Patente wurden aufgrund der NGFN-Förderung angemeldet.

International und kollegial

Die Kultur interdisziplinärer Kooperation auf höchstem Niveau hat deutschen NGFN-Wissenschaftlern erlaubt, Schlüsselpositionen in internationalen Projekten einzunehmen und Kooperationen in über 40 Ländern weltweit zu etablieren. Auch deutsche Beteiligungen an globalen Vorhaben wie dem 1000-Genom-Projekt oder die deutschen Beiträge zum ICGC sind Früchte des NGFN. Der hervorragende wissenschaftliche Standard des NGFN wurde durch einen einzigartigen Prozess kollegialer Selbststeuerung fortschreitend gesteigert. Durchgeführt wurde er durch das Projektkomitee als Leitungsgremium des NGFN. Zudem wurde die Entwicklung des NGFN durch ein hochrangig besetztes externes Gremium mit professionellem Rat kritisch begleitet und das Kompetenzzentrum Technologietransfer war zentraler Partner in der Verwertungsbetreuung.

Über ein Jahrzehnt hat das BMBF das Nationale Genomforschungsnetz gefördert und dafür mehr als 600 Millionen Euro bereitgestellt. Ohne diese langjährige Unterstützung und professionelle Begleitung wäre die Entwicklung einer derart erfolgreichen Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und Klinik nicht denkbar gewesen.

90 Verbände vernetzen 130 Standorte durch 1.000 Projekte

Hunderte hervorragender Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Labor und am Rechner haben diese Erfolge möglich gemacht. Ihr Einsatz hat während 12 Jahren NGFN über 130 Standorte deutschlandweit in multipler Weise interdisziplinär vernetzt. Universitäten, Kliniken, Forschungsinstitute und Firmen haben in insgesamt über 90 Verbänden und gegliedert in 1.000 Teilprojekte gemeinsam die Erforschung der molekularen Grundlagen eines weiten Spektrums von Krankheiten aus den Bereichen Neurologie, Krebs und Herz-Kreislauf sowie durch Infektion/Entzündung bedingte Krankheiten entscheidend vorangetrieben. Die Erfolge, die Sichtbarkeit und die Nachhaltigkeit des richtungsweisenden Programms haben junge Wissenschaftler im Ausland motiviert, zurück nach Deutschland zu kommen und hier ihre exzellente Arbeit fortzusetzen.



Abbildung 5: Die NGFN-Jahrestagungen mit bis zu 700 Teilnehmern – Der zentrale Termin zur Präsentation der Erfolge, für wissenschaftlichen Austausch im NGFN, Diskussion mit internationalen Experten und Information über neue Technologien (Quelle: NGFN).

Die NGFN-Community wurde durch gemeinsame Workshops und international besetzte Jahrestagungen gestärkt, die auch hohes Industrieinteresse hervorriefen. Die Marke NGFN war bald international bekannt. 34 NGFN-Mitglieder sind unter den 50 meistzitierten Wissenschaftlern der Humangenetik aus dem deutschen Sprachraum, die bei der Publikationsanalyse des Laborjournals für die Jahre 2007-2010 ermittelt wurden (http://laborjournal.de/rubric/ranking/R13_12/index.lasso). Es ist absehbar, dass die Früchte der NGFN-Förderung noch jahrelang in Form hervorragender Publikationen die Community bereichern werden.

Wissen aus erster Hand

Der Öffentlichkeit wurden die Errungenschaften des NGFN in einer Reihe hochwertiger Informationsprodukte vorgestellt, allein über 60.000 Printprodukte wurden verteilt. Der Einsatz des NGFN Informationsstandes, Material und Aktionen für die Schule sowie der „Tag der Genomforschung“ 2011 in Berlin sind weitere Komponenten einer intensiven Öffentlichkeitsarbeit. Damit hat das NGFN dazu beigetragen, die Bürgerinnen und Bürger durch Wissen aus erster Hand für das Thema Medizinische Genomforschung zu interessieren und eine fundierte Akzeptanz zu schaffen.

Statement intern

von Stefan Schreiber, langjähriger Sprecher des NGFN-Projektkomitees

„Was haben uns zwölf Jahre NGFN gebracht?“

Forschung im NGFN: International führend und interdisziplinär denkend

Durch die Fördermaßnahme NGFN gelang es, die Erforschung der Biologie des menschlichen Genoms, aber insbesondere auch die Genomik menschlicher Erkrankungen in Deutschland so zu etablieren, dass in vielen Bereichen eine führende internationale Position eingenommen werden konnte. Dies gelang durch eine Fördermaßnahme, die sowohl in ihrer Nachhaltigkeit als auch in ihrer interdisziplinären Breite einmalig für die deutschen Lebenswissenschaften ist. Es wurde eine Diskussionskultur geschaffen, die die wissenschaftlichen Leistungsträger an deutschen Universitäten aus den Bereichen der Grundlagenforschung wie auch der klinischen Forschung eng mit den nicht-universitären Grundlagenforschungseinrichtungen verbunden hat. Zeitweilig, auch unter intensiver Beteiligung der pharmazeutischen Industrie, wurde ein Prozess der Selbststeuerung geschaffen, der sowohl einen intensiven fachlichen Austausch, als auch eine interne Qualitätskontrolle einrichtete. Das NGFN demonstriert, dass es möglich ist, die im Rahmen des föderalen Systems in Deutschland verteilten exzellenten Forschungseinrichtungen thematisch zu bündeln und zu einer gemeinsamen kritischen Masse zusammen zu führen. Dadurch gelang es innerhalb weniger Jahre, den Rückstand im Bereich der Molekularbiologie und der Genomik aufzuholen und erfolgreich gegen finanziell weit besser ausgestattete Programme, z.B. der USA, zu konkurrieren. Ohne Zweifel hat das NGFN neben den wissenschaftlichen Forschungserfolgen eine neue Generation von interdisziplinär denkendem akademischem Nachwuchs geprägt und für die Weiterentwicklung der universitären wie auch der außeruniversitären Forschung positioniert.



Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 Institut für Klinische Molekularbiologie
 s.schreiber@1med.uni-kiel.de

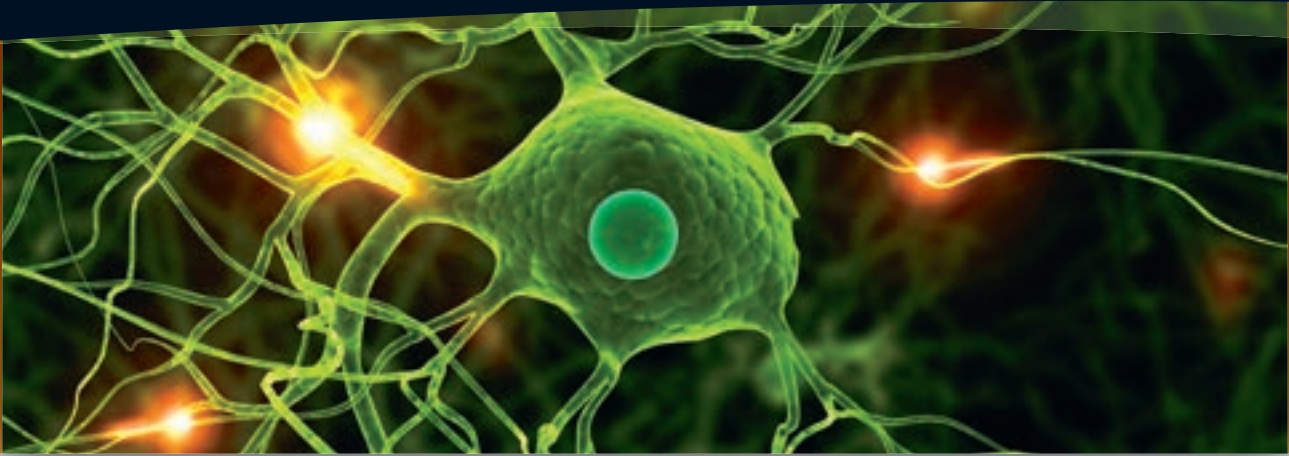


Abbildung 6: Die genetischen Grundlagen neuronaler Funktionen – eine von vielen Fragestellungen, denen Forscher aus dem NGFN nachgehen (Quelle: Fotolia).

Der Weg zur Systemmedizin

Und was sagen die Protagonisten *in silico*- und *in vivo*-Forscher nach zwölf Jahren NGFN? „Wir haben gelernt, unsere Sprache verständlich zu machen und die Partner anderer Disziplinen zu verstehen. Es ist ein toller Prozess, wenn daraus ein zukunftsweisender Erfolg entsteht.“ Systembiologische Expertise, erhebliche Rechenleistung und grundlagenorientierte Forschung, Technologieentwicklung und klinische Forschung greifen in Förderprogrammen wie dem NGFN komplementär ineinander. Als ein Erfolg haben funktionelle Analysen hoch komplexer molekularer Prozesse und deren Modellierung Eingang in eine Systemmedizin eröffnet. Zunehmend gelingt es, die individuellen Charakteristika des Einzelnen zu erkennen und die Patienten in molekulare Subtypen zu stratifizieren. Die aktuelle Entwicklung einer personalisierten Medizin ist eine Chance für den Einzelnen, präziser wirkende Medikation zu erlangen und vor allem durch gezielte Prävention seine Gesundheit zu erhalten. Große Netzwerke bieten auch zukünftig für derart umfassende und interdisziplinäre Forschung ideale Voraussetzungen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname:

Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)



Förderung:

Das NGFN wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in drei Phasen gefördert: NGFN-1: 2001-2004, NGFN-2: 2004-2008, NGFN-Plus und NGFN-Transfer 2008-2013.

Mehr Informationen unter: www.ngfn.de

Beteiligte Partner:

Die Projekte des NGFN wurden deutschlandweit an über 130 Standorten von Hunderten Wissenschaftlern durchgeführt, die hier nicht namentlich aufgeführt werden können, jedoch der Webseite, insbesondere der Publikationsliste, zu entnehmen sind. Im NGFN kooperierten Forschungsinstitute, Großforschungseinrichtungen, Kliniken, Universitäten und Unternehmen der gewerblichen Wirtschaft miteinander.

Kontakt:



Dr. Silke Argo

NGFN Geschäftsstelle

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum

Heidelberg

s.argo@dkfz.de

www.ngfn.de

homöostase der blutglucose

Computersimulationen zentraler Leberfunktionen

von Matthias König und Hermann-Georg Holzhütter

Die Leber erfüllt eine Vielzahl wichtiger Körperfunktionen, wie die Synthese von Plasmaproteinen, die Produktion von Galle und Hormonen, die Entgiftung toxischer Stoffe, sowie die exakte Regulation der Konzentration verschiedener Substanzen im Blut (Homöostase). Eine zentrale Rolle spielt die Leber dabei insbesondere bei der Regulation des Blutglucosespiegels.

Die Modellierung des hepatischen Glucosestoffwechsels hilft, Einblicke in die Funktionsweise der Leber sowie die zu Grunde liegenden Regulationsmechanismen zu gewinnen und so die Rolle der Leber in systemischen Krankheiten wie Diabetes besser zu verstehen.

Glucose - Regulation ist lebensnotwendig

Die Glucosekonzentration im Blut wird innerhalb eines engen Bereichs kontrolliert, der von 3 Millimolar (mM) nach längerem Fasten oder starker Muskelarbeit bis zu 9 mM nach der Nahrungsaufnahme reicht. Diese Homöostase ist entscheidend für den Körper: eine länger bestehende zu hohe Konzentration der Plasmaglucose (Hyperglykämie) führt durch die unspezifische Anlagerung von Zuckermolekülen an Proteine (Glykierung) zu deren Funktionsverlust und schließlich zu Schäden, insbesondere an kleineren Blutgefäßen. Zu niedrige Konzentrationen (Hypoglykämie) resultieren dagegen in der Unterversorgung von Geweben und Organen, allen voran des Gehirns, das seine Energie nahezu vollständig aus Glucose gewinnt. Ohne den Beitrag der Leber zur Aufrechterhaltung des Glucosespiegels im Hungerszustand könnten wir nur wenige Minuten überleben.

Der Blutglucosespiegel – eine dynamische Größe

Die Konzentration der Blutglucose ist eine dynamische Größe, auf die nahezu alle Organe im Körper Einfluss haben (Abbildung 1). Zugleich stellt deren Regulation eine Herausforderung dar, da sowohl der Verbrauch (z. B. durch Muskelarbeit) als auch die Zufuhr von Glucose (durch Nahrungsaufnahme) starken Schwankungen im Tagesverlauf unterworfen sind.

Zwei Hormone regulieren die Glucosehomöostase, indem sie die hepatischen Beiträge sowie den insulinabhängigen Verbrauch von Muskel- und Fettgewebe anpassen: während Insulin die Glucosekonzentration absenken kann, steuert Glucagon einer Hypoglykämie entgegen. Die Insulin- und Glucagonkonzentration im Blut ändert sich dabei als direkte Reaktion auf Schwankungen der Blutglucose, indem ihre Ausschüttung von der Bauchspeicheldrüse angepasst wird: Ein Anstieg des Blutglucosespiegels führt zu einer Erhöhung der Insulinmenge sowie zu einer Erniedrigung der Glucagonkonzentration. Beide Hormone binden an Rezeptoren der Zielorgane und setzen so Signalwege in Gang, die in einer koordinierten Aktion Verbraucher und Produzenten der Blutglucose aneinander anpassen.

Die duale Rolle der Leber im systemischen Glucosestoffwechsel

Die Leber hat eine duale Rolle für die Homöostase der Glucose (Abbildung 2): Einerseits kann sie hepatische Glucose produzieren, wenn der Blutzuckerspiegel beispielsweise während starker sportlicher Betätigung oder längerem Fasten zu niedrig ist (Hypoglykämie), andererseits tritt sie als Speicher und Verbraucher von Glucose auf, wenn nach Mahlzeiten zu hohe Werte erreicht werden (Hyperglykämie). Systemischen Änderungen der Blutglucose auf Grund zeitlicher Schwankungen im Verbrauch (Schlaf vs. sportliche Aktivität) und der Aufnahme an Glucose (Fasten vs. Nahrungsaufnahme) können so von der Leber gesteuert werden.

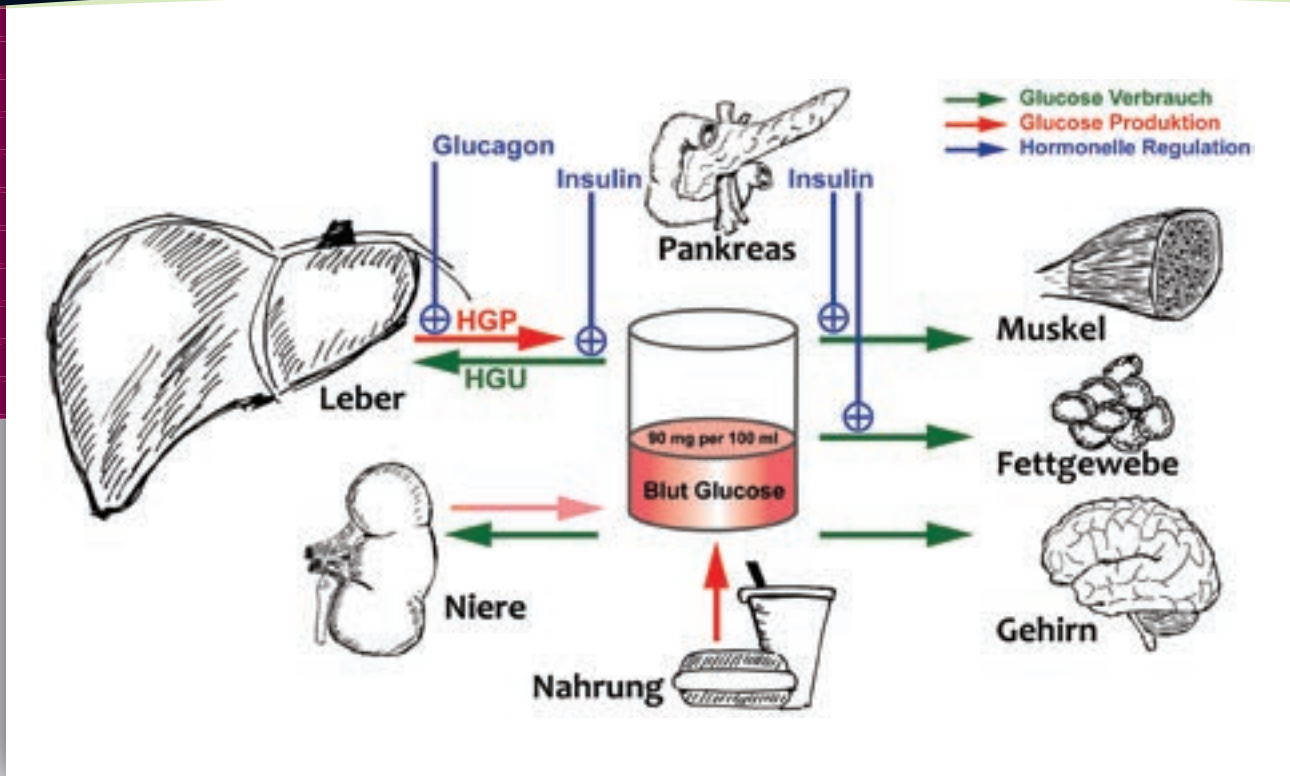


Abbildung 1: Homöostase des Blutglucosespiegels

Die Blutglucosekonzentration wird durch Glucose-verbrauchende Organe und Gewebe erniedrigt (grün) und durch Aufnahme aus der Nahrung sowie durch Glucoseproduktion erhöht (rot). Das Gehirn hat im Tagesverlauf einen relativ konstanten Verbrauch an Glucose, wohingegen der Bedarf der Muskeln starken Schwankungen unterworfen ist. Die Leber kann als einziges Organ unter normalen physiologischen Bedingungen zwischen Produktion (hepatische Glucose Produktion, HGP) und Verbrauch (hepatische Glucose Utilisierung, HGU) umschalten. Während längerem Fasten können die Nieren ebenfalls Glucose produzieren. Insulin und Glucagon, Hormone die von der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ausgeschieden werden, sind entscheidend für die Regulation der Blutglucose, da einerseits der Verbrauch von Muskeln und Fettgewebe insulinabhängig gesteuert wird, andererseits HGU und HGP durch Insulin und Glucagon angepasst werden (Grafik: M. König).

Die Hepatozyten sind für den Großteil der metabolischen Leistung der Leber verantwortlich. Der Stoffwechsel der Glucose in den Hepatozyten besteht aus den Reaktionen der Glykolyse (Glucoseabbau mit anschließender Umwandlung zu Fett oder Energiegewinnung), der sogenannten Gluconeogenese, also dem Aufbau von Glucose aus Vorstufen wie Milchsäure (Laktat), sowie der Möglichkeit, Glucose als polymeres Kohlenhydrat (Glykogen) zu speichern. Hepatozyten bauen Glykogen auf, wenn die Blutglucosekonzentration hoch ist (Glykogensynthese) oder setzen Glucose aus dem Glykogenspeicher frei, wenn die Glucose niedrig ist (Glykogenolyse).

Dadurch, dass Glucose sowohl neu gebildet, als auch aus den Speichern freigesetzt werden kann, hat der Körper ein System realisiert, das schnell auf Schwankungen reagieren kann.

Das Umschalten zwischen Glucoseverbrauch und -produktion wird sowohl über die Hormone Insulin und Glucagon als auch über die Glucose selbst, durch ihre Rolle als Substrat, Produkt, Inhibitor und Aktivator von Reaktionen, gesteuert. Insulin erhöht in der Leber die Aktivität der Glucose verbrauchenden Stoffwechselwege (HGU, Glykolyse und Glykogensynthese) und reduziert die Glucose produzierenden Wege (HGP, Gluconeogenese und Glykogenolyse). Glucagon hat die entgegengesetzte

Wirkung. Insulin und Glucagon entfalten ihre Wirkung, indem sie die Aktivität von Schlüsselenzymen des Glucosestoffwechsels wie Pyruvatkinase oder Glykogensynthase verändern. Einerseits treten schnelle Aktivitätsänderungen auf Grund der Anpassung von Phosphorylierungszuständen als Folge aktivierter Signalkaskaden auf, welche Ihre Wirkung im Bereich von Sekunden bis Minuten entfalten, und so eine schnelle Adaptation auf schwankenden Verbrauch bzw. Aufnahme von Glucose erlauben. Weiterhin kommt es über längere Zeiträume von Stunden, Tagen oder Wochen zu Anpassungen auf Genexpressionsebene und Proteinebene, die eine Anpassung an Fastenzustände oder auch Tag/Nacht-Rhythmen ermöglichen.

Methoden und Ressourcen

Die Modellierung des Leberstoffwechsels ist eine zentrale Aufgabe innerhalb des Virtual Liver Networks (www.virtual-liver.de), einer großangelegten nationalen Initiative des BMBF in Deutschland mit zentraler Bedeutung für die Etablierung der Systembiologie und Systemmedizin. Das Netzwerk strebt eine Serie dynamischer Modelle der menschlichen Leber an, die Physiologie, Morphologie und Funktion zwar nicht vollständig nachbilden, jedoch modellhaft abbilden (Holzhuetter *et al.*, 2012). Dabei werden quantitative und qualitative Daten aus allen Organisationsstufen der Leber in das Modell integriert.

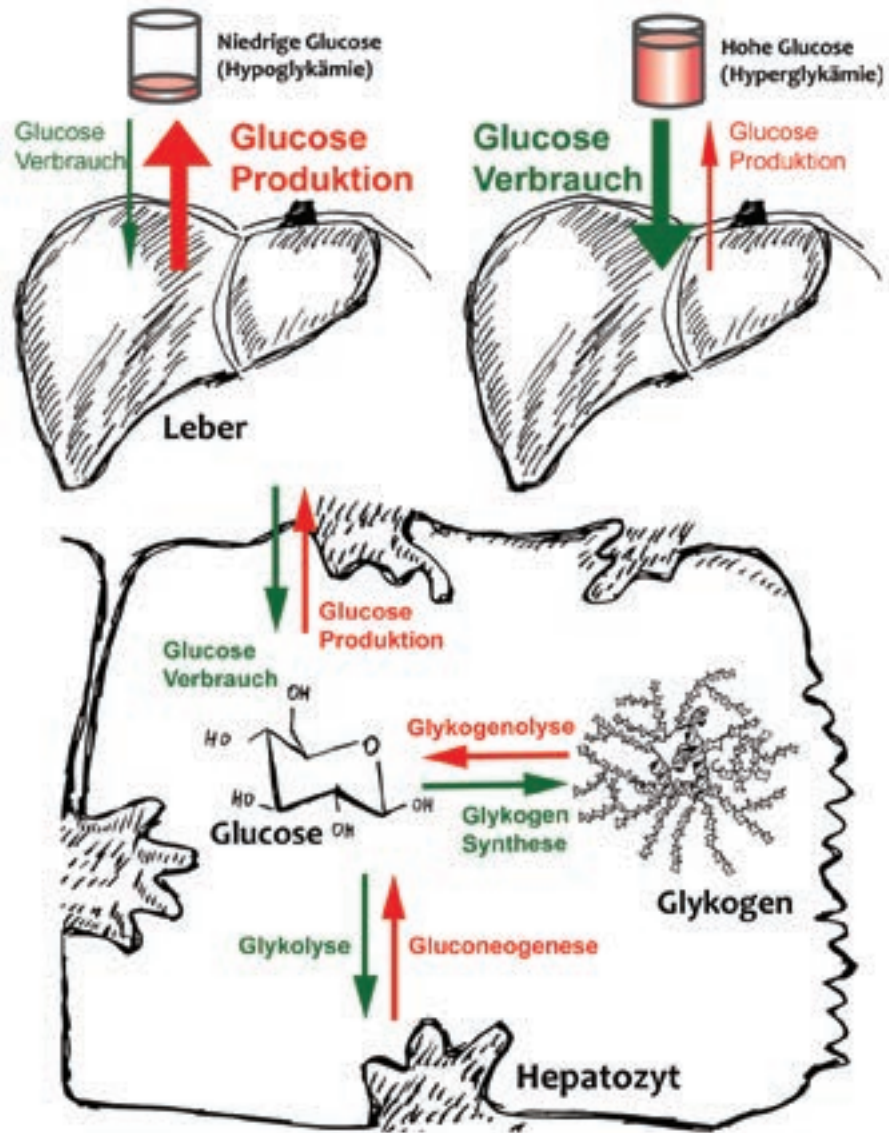


Abbildung 2: Die duale Rolle der Leber im systemischen Glucosestoffwechsel.

Die Leber ist in der Lage zwischen Glucoseproduktion bei niedriger Blutglucose und Glucoseverbrauch bei hoher Blutglucose umzuschalten. In den Hepatozyten kann Glucose für die Energieerzeugung mittels Glykolyse verwendet oder *de novo* synthetisiert werden (Gluconeogenese). Darüber hinaus kann Glucose in Form von Glykogen gespeichert werden, wenn die Blutglucose hoch ist (Glykogensynthese) oder aus Glykogen freigesetzt werden, wenn die Blutglucose niedrig ist (Glykogenolyse) (Grafik: M. König).

Ein Meilenstein für die Modellierung des Leberstoffwechsels war dabei die Rekonstruktion des Reaktionsnetzwerks HepatoNet1 (Gille *et al.*, 2010).

Um die zentrale Rolle der Leber für die Glucosehomöostase besser zu verstehen wurde innerhalb des Virtual Liver Networks ein detailliertes kinetisches Modell des Glucosestoffwechsels entwickelt (Koenig *et al.*, 2012; Abbildung 3). Dieses umfasst unter anderem die hormonelle Kontrolle des Glucosestoffwechsels durch Insulin und Glucagon über Veränderungen im Phosphorylierungszustand von Schüsselenzymen, welches hormonelle Kontrolle und Metabolismus miteinander koppelt. Den Kern des

Modells bildet die Beschreibung der individuellen Prozesse mittels gewöhnlicher Differenzialgleichungen, die es erlauben, das zeitliche Verhalten des Stoffwechsels zu simulieren.

Das Modell kann die duale Rolle der Leber als Produzent (HGP) und Verbraucher (HGU) von Glucose abhängig von der dynamischen Änderung des Blutglucosespiegels sowie der Hormone Insulin und Glucagon basierend auf den kinetischen Eigenschaften einzelner Enzyme beschreiben und so die systemische Organfunktion der Leber im Glucose-Stoffwechsel darstellen (Abbildung 3).

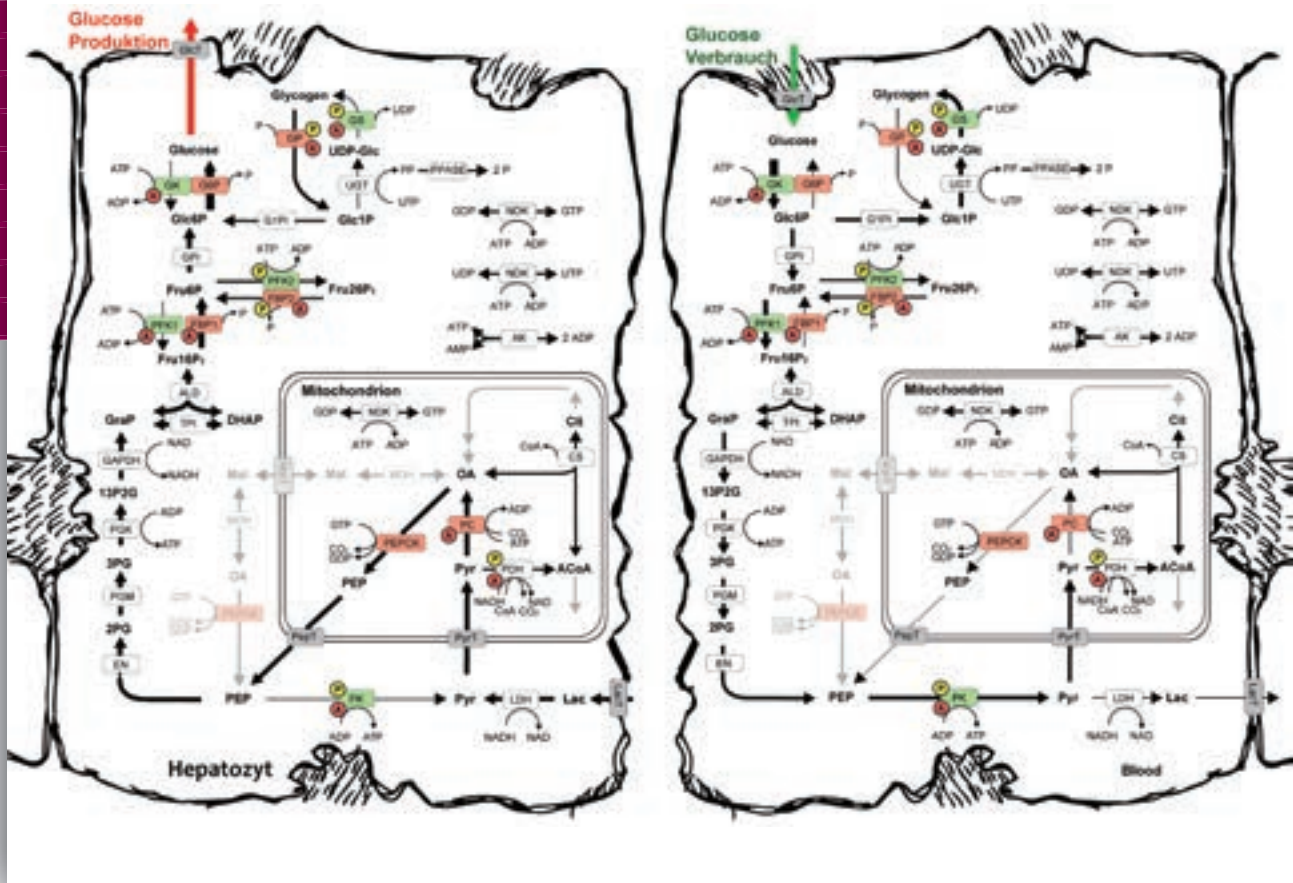


Abbildung 3: Homöostase des Blutglucosespiegels

Die Blutglucosekonzentration wird durch Glucose-verbrauchende Organe und Gewebe erniedrigt (grün) und durch Aufnahme aus der Nahrung sowie durch Glucoseproduktion erhöht (rot). Das Gehirn hat im Tagesverlauf einen relativ konstanten Verbrauch an Glucose, wohingegen der Bedarf der Muskeln starken Schwankungen unterworfen ist. Die Leber kann als einziges Organ unter normalen physiologischen Bedingungen zwischen Produktion (hepatische Glucose Produktion, HGP) und Verbrauch (hepatische Glucose Utilisierung, HGU) umschalten. Während längerem Fasten können die Nieren ebenfalls Glucose produzieren. Insulin und Glucagon, Hormone die von der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ausgeschieden werden, sind entscheidend für die Regulation der Blutglucose, da einerseits der Verbrauch von Muskeln und Fettgewebe insulinabhängig gesteuert wird, andererseits HGU und HGP durch Insulin und Glucagon angepasst werden (Grafik: M. König).

Die Beiträge der Leber sind wesentlich für das Verständnis des Glucosestoffwechsels des Körpers. Das entwickelte Modell bildet ein grundlegendes Modul, das für die Modellierung des Glucosestoffwechsels des gesamten Organismus verwendet werden kann und hilft, Störungen der Glucosehomöostase wie im Falle eines Diabetes besser zu verstehen (Ajmera *et al.*, 2013).

Anwendung des Modells auf Diabetes Typ 2

Die Glucosehomöostase ist in Diabetes Typ 2 (T2DM) beeinträchtigt, da die hormonellen Signale nicht zu den vorhandenen Glucosekonzentrationen im Blut passen und so zu deutlich erhöhten Blutglucosewerten führen: sowohl der Anstieg von Insulin (relative Insulindefizienz), als auch der Abfall von Glucagon als Folge einer ansteigenden Glucosekonzentration sind reduziert und resultieren so in erhöhten Glucagonkonzentrationen. In Folge dieser falschen Signale produziert die Leber zu viel Glucose, was zusätzlich zum erhöhten Blutglucosespiegel bei Diabetes beiträgt. Die Gabe von Insulin in Patienten mit T2DM wird notwendig, falls alternative Therapien wie beispielsweise die

Änderung der Lebensgewohnheiten oder Gabe des Medikaments Metformin nicht in der Lage sind, die Blutglucosekonzentration zu normalisieren. Eine Nebenwirkung von Insulingabe ist ein erhöhtes Risiko für hypoglykämische Episoden, welche, falls unbehandelt, zu Konfusion, Bewusstseinsverlust und in schweren Fällen zu Krämpfen, Koma oder sogar dem Tod führen können. Wir verwendeten unser detailliertes kinetisches Modell des Glucosestoffwechsels, um die Beiträge der Leber zur Hypoglykämie in T2DM zu untersuchen (Koenig *et al.*, 2012). Unser Modell sagt voraus, dass die Kapazität der Leber, auf einen Abfall der Blutglucose mit einer Erhöhung der Glucoseproduktion zu reagieren, aufgrund veränderter enzymatischer Aktivitäten in der Gluconeogenese infolge der falschen hormonellen Signale beeinträchtigt ist. Dies könnte die Ursache für die erhöhte Anzahl an hypoglykämischen Episoden während einer Insulinbehandlung sein. Weiterhin konnten die Modellvorhersagen zur Normalisierung der gestörten hormonellen Signale das große Potential einer Normalisierung der erhöhten Glucagonprofile in der Behandlung von T2DM zeigen.

Mathematische Modellierung über räumliche und zeitliche Skalen

Herausforderungen in der Modellierung sind unter anderem die Überbrückung räumlicher und zeitlicher Skalen, sowie die Integration heterogener qualitativer und quantitativer Daten, die von klinischen Studien bis zu Tierexperimenten, sowie von Untersuchungen des Gesamtorganismus über Versuche an der isolierten Leber bis zu Zellkulturexperimenten reichen. Ein solches Multiskalenmodell wird zur Zeit in unserer Arbeitsgruppe entwickelt.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Die Arbeitsgruppe *Computational Systems Biochemistry* an der Charité Berlin befasst sich mit der Entwicklung von Computermodellen, die komplexe biologische Vorgänge simulieren und vorhersagen können. Die Modellierung des Stoffwechsels der Glucose in der Leber ist ein Teilprojekt des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Virtual Liver Network (Förderkennzeichen 0315741).

Referenzen:

- Ajmera, I., *et al.* (2013). The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2, e54.
- Gille, C., *et al.* (2010). HepatoNet1: a comprehensive metabolic reconstruction of the human hepatocyte for the analysis of liver physiology. *Mol Syst Biol* 6, 411.
- Holzhuetter, H.G., *et al.* (2012). The virtual liver: a multidisciplinary, multilevel challenge for systems biology. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 4, 221-235.

Koenig, M., Bulik, S. and Holzhuetter, H.G. (2012). Quantifying the contribution of the liver to glucose homeostasis: a detailed kinetic model of human hepatic glucose metabolism. *PLoS Comput Biol* 8, e1002577.

Koenig, M. and Holzhuetter, H.G. (2012). Kinetic modeling of human hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus predicts higher risk of hypoglycemic events in rigorous insulin therapy. *J Biol Chem* 287, 36978-36989.

Kontakt:



Matthias König

Computational Systems Biochemistry
Charité – Universitätsmedizin Berlin
matthias.koenig@charite.de



Prof. Hermann-Georg Holzhütter

Computational Systems Biochemistry
Charité – Universitätsmedizin Berlin
hergo@charite.de

www.charite.de/sysbio

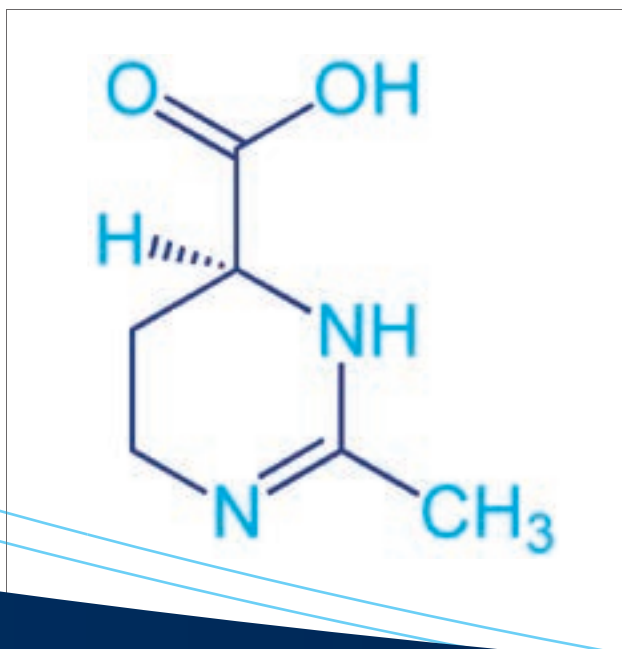
OpHeLIA – Optimierung von *halomonas elongata* für industrielle anwendungen

Auf dem Weg zum Metabolic Engineering halophiler Bakterien

von Alberto Marín-Sanguino

Wasser in Wein zu verwandeln ist kein Wunder. Alles was man braucht ist eine Weinrebe, Sonne und ein paar Zellen *Saccharomyces cerevisiae*. Solche Bio-transformationen sehen unspektakulär aus und wirken doch gleichzeitig geheimnisvoll. Mikroorganismen sind extrem hochentwickelte Fabriken, die alltägliche Substrate in alle möglichen Produkte umwandeln. Einige dieser Produkte, wie Zitronensäure, werden seit einem halben Jahrhundert mikrobiell hergestellt, und die Prozesse sowie die verwendeten Bakterienstämme sind im höchsten Maße optimiert. Hierdurch hat sich eine Handvoll Mikroben als industrielle Arbeitstiere etabliert. Um aber den nächsten Schritt auf dem Weg zu einer echten Bioökonomie zu gehen, wird eine größere Vielfalt industrieller Mikroorganismen gebraucht, die nicht durch die traditionellen Methoden der zufälligen Mutation und künstlichen Selektion erreicht werden kann.

Abbildung 1: Chemische Struktur von Ectoin



Quelle: Wikipedia

Systembiologie als Schlüsseltechnologie zur Optimierung mikrobieller Produktivität

Ein rationaler Ansatz für die Optimierung mikrobieller Produktivität sollte es uns ermöglichen, bestehende Prozesse zu verbessern und die bekannten Mikroorganismen auf eine neue Weise zu nutzen. Ein solches Vorgehen verlangt jedoch ein besseres Verständnis der allgemeinen Gesetzmäßigkeiten von Stoffwechselnetzwerken, sowie einen tieferen Einblick in die Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Bakterienstämmen. Metabolische Netzwerke sind typischerweise hoch komplexe und dynamische Systeme, die sich über Millionen von Jahren entwickelt haben. Die Veränderung einzelner Parameter führt gewöhnlich zu keiner Reaktion, da Redundanzen im Netzwerk die Robustheit des Systems garantieren oder aber zu fatalen Fehlern, die letztendlich zum Tod der Zelle führen können. Die Produktivität zu erhöhen ohne gleichzeitig das Überleben des Organismus zu gefährden, ist somit ein anspruchsvolles Ziel, das ein tieferes Verständnis des Systems voraussetzt. Die vielversprechendste Grundlage hierfür ist die Systembiologie. Vereinfacht ausgedrückt ist der Versuch metabolische Flüsse umzuleiten eher damit zu vergleichen ein Computernetzwerk zu „hacken“ als einen Wasserhahn aufzudrehen. Jetzt bleibt die Frage: Wie machen wir das?

Unser Ansatz eine „Mikrobe zu hacken“ beginnt mit der Zusammensetzung der Forschungsgruppe. Systembiologische Projekte sind häufig das Resultat einer Kooperation von hochspezialisierten Gruppen, die sich jeweils auf eine Technik fokussiert haben (Modellierung, Proteomik, Metabolomik, etc.). Wir haben uns stattdessen für eine kleine Gruppe von Wissenschaftlern mit verschiedenen Hintergründen entschieden, die zusammen auf einer problemorientierten Basis zusammenarbeiten und damit eine effektivere Kommunikation und einen schnelleren Zyklus zwischen Theorie und Experiment sicherstellen. Eine zulässige Analogie wäre die Entwicklung einer Software-Technologie. Traditionelle Ansätze beruhen auf einer langen Planungsphase, die durch Konzepte wie das „Radical Programming“ ersetzt wurden:



Abbildung 2: Salzteiche in der Bucht von San Francisco. Die rote Farbe wird durch halophile Mikroben erzeugt.
(Quelle: Lizenziert unter CC Attribution-NonCommercial-ShareAlike 2.0 Generic license by Kevin Kemmerer (fanigelman at Flickr))

Paare von Programmierern beginnen frühzeitig Codes zu schreiben und behalten dabei einen sehr schnellen und flexiblen Zyklus aus Testen und Kodieren bei. Durch die Übertragung dieser Philosophie auf das „Metabolic Engineering“ erwarten wir eine Verschiebung des Schwerpunkts von der Technik auf den Organismus. Unser Ziel ist es, einen Mikroorganismus, der noch nicht ausführlich untersucht wurde, zu einer industriellen Plattform zu entwickeln.

Halophile Bakterien als salztolerante Produktionsstämme

Halomonas elongata eignet sich perfekt als Fallbeispiel. Dieses Bakterium wächst in Meerwasser, Salzseen und Salinen und hält dabei Salzkonzentrationen aus, die mehr als zehnfach höher sind als die des Meeres. Um sich selber vor dem osmotischen Stress zu schützen, akkumuliert *H. elongata* hohe Konzentrationen von Ectoin (Abb. 1). Die Eigenschaft dieser Substanz, Membrane und Biomoleküle zu schützen, führt zu weitreichenden Anwendungen in der Medizin und Kosmetik. Als hochwertiger Rohstoff ist Ectoin allein ein erstrebenswertes Ziel, aber die

potentiellen Anwendungsmöglichkeiten von *H. elongata* gehen dank seiner Fähigkeit, in Salzwasser und salzigen Umgebungen zu agieren, weit darüber hinaus. Ein vertieftes Wissen über die Stoffwechselleistungen von *H. elongata* und die Optimierung der Techniken zu deren genetischer Manipulation sind nicht nur die ersten Schritte auf dem Weg zu einer optimierten Ectoin-Produktion, sondern auch in Richtung weiterer industrieller und ökologischer Anwendungen.

Der Startpunkt für das OpHeLIA-Projekt war die Genomsequenz, die in einer Kollaboration des Max Planck Instituts in Martinsried und der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung in Berlin entschlüsselt wurde (Schwibbert *et al.*, 2011). Weitere Hochdurchsatzdaten und das Expertenfeedback von diesen beiden Kooperationspartnern bilden die omics-Komponente dieses Projektes. Die anfänglichen Schritte der manuellen Genannota-tion waren eine wertvolle Gelegenheit, um alle Teammitglieder einzubinden und sicherzustellen, dass sie alle die gleiche Ausgangslage haben, bevor sie sich getrennten Aufgaben widmen.



Abbildung 3: Die Mitarbeiter des Fachgebiets Systembiotechnologie an der TU München

Dagmar Rother, Viktoria Kindzierski, Christiana Sehr, Alexandra Iovkova, Susanne Kuchenbaur, Adrian Rauschenbach, Katharina Pflüger-Grau, Andreas Kremling, Alberto Marin-Sanguino (v.l.n.r.)

(Quelle: Technische Universität München)

Von der Genomannotation zur dynamischen Modellierung

Die anfängliche Annotationsrunde führte zur Rekonstruktion der zentralen Stoffwechselwege und der Ectoin-Synthese. Dies ermöglichte wiederum die Erstellung des Kernstücks des Modells auf der Grundlage von Fließgleichgewichten und thermodynamischen Überlegungen. Von hier an ist das Modell organisch durch Erweiterung der Teile, die erwiesenermaßen eine relevante Rolle spielen, gewachsen. Literaturrecherche, Sequenzhomologie und gewöhnliche biochemische Experimente haben nach und nach gemeinsam dazu beigetragen, die Vorhersagen des Modells zu validieren und Inkonsistenzen zu korrigieren. Nachdem der Hauptbiosyntheseweg ergänzt wurde, kann das Modell Vorhersagen für stationäre Zustände treffen, die mit im hohen Maße reproduzierbaren Experimenten im Bioreaktor verglichen werden können.

Die bisher entwickelten Modelle mit Nebenbedingungen haben eine Momentaufnahme der metabolischen Flüsse für mögliche Gleichgewichtszustände erstellt. Dieses Standbild lässt sich nicht ohne ernsthafte Schwierigkeiten in Bewegung versetzen. Obwohl moderne Computer sehr komplexe dynamische Modelle simulieren können, bleibt es extrem schwierig, ihre Parameter zu bestimmen. Ein hinreichend komplexes Modell kann jede Art von Daten erklären, allerdings besteht immer die Möglichkeit,

dass Fehler bei der Abschätzung eines Parameters durch Fehler bei der Abschätzung eines anderen Parameters kompensiert werden. Es gibt viele Strategien dieses Problem anzugehen, aber keine allgemeingültige Lösung. Hier zeigen sich die Vorteile einer engen Kooperation von Experimentatoren und Theoretikern durch Modelle, die Experimente mit dem größten Informationsgewinn vorschlagen.

Die Modellstruktur spielt eine zentrale Rolle bei der Erlangung einer guten Systembeschreibung. Durch die Anwendung von möglichst einfachen kinetischen Ansätzen, wie die durch Potenzgesetze beschriebene Kinetik, erhält man Modelle die eine Standard- (oder kanonische) Form haben. Die Verwendung von mathematischen Modellen mit einer regulären Struktur und bekannten Eigenschaften ermöglicht eine theoretische Analyse, die über eine simple Simulation hinausgeht. Diese Analyse kann wiederum eine fundierte mathematische Grundlage bilden, um die Lücke zwischen Gleichgewichtsmodellen der Flüsse und dynamischen Modellen, die die Metaboliten enthalten, zu schließen (Marin-Sanguino *et al.*, 2010). Die strukturelle Gleichmäßigkeit kann außerdem genutzt werden, um optimale Manipulationsstrategien zu finden (Poza *et al.*, 2011). Solche Strategien sollten aus einer modifizierten Zusammensetzung des Mediums oder einem veränderten Expressionslevel für eine Reihe von Enzymen bestehen. Die Instrumente, die eine solche Manipulation

von *H. elongata* erlauben, werden bei uns im Labor entwickelt. Dies ist ein wichtiger Teil des Projekts, der die Möglichkeit bietet, eine synthetische Promoter-Bibliothek anzulegen, die einen Satz von semi-randomisierten Promotoren enthält, der mit Hilfe von Reporter genen wie GFP in Expressionsbibliotheken getestet werden kann. Durch Fluoreszenzmessungen der verschiedenen Kolonien der Bibliothek kann ein Zusammenhang zwischen der Sequenz und der Expressionsintensität hergestellt werden, so dass alle Promotoren entsprechend angeordnet und für eine weitere Verwendung gelagert werden können.

Es ist noch ein weiter Weg bis eine saubere Bioindustrie die Dickensschen Alpträume als Folge der industriellen Revolution vertreiben kann. Es wird ein langsamer Übergang sein, der von vielen kleinen Gruppen von Naturwissenschaftlern, Ingenieuren, Mathematikern und einer großen Sammlung von Mikroben wie *Halomonas elongata* vorangetrieben wird. Es wird nicht spektakulär, aber in der Tat ein Wunder sein.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das OpHeLIA-Projekt wird durch das BMBF im Rahmen der e:Bio Initiative gefördert (Förderkennzeichen 0316197) und unterstützt die Nachwuchsgruppe *Metabolic Engineering der Halophilen* (M.E.H.). Die Gruppe ist im Fachgebiet für Systembiotechnologie der Technischen Universität München angesiedelt, die von Prof. Andreas Kremling geleitet wird. Die Arbeit der Gruppe wird durch enge Kooperationen mit der Emeritus Gruppe von Prof. Dieter Oesterhelt am Max-Planck Institut in Martinsried, Prof. Jörg Kuntze Gruppe bei der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung in Berlin und der BITOP AG in Witten, ein Pionierunternehmen für die industrielle Anwendung von Extremophilen, ermöglicht.

Referenzen:

- Marín-Sanguino, A., Mendoza E. R., and Voit, E. O. (2010). Flux duality in nonlinear gma systems: Implications for metabolic engineering. *J Biotechnol* 149 (3), 166-172.
- Pozo, C., Marín-Sanguino, A., Alves, R., Guillén-Gosálbez, G., Jiménez, L., and Sorribas, A. (2011). Steady-state global optimization of metabolic non-linear dynamic models through recasting into power-law canonical models. *BMC Syst. Biol.* 5(1), 137.
- Schwibbert, K., Marín-Sanguino, A., Bagyan, I., Heidrich, G., Lentzen, G., Seitz, H., Rampp, M., Schuster, S. C., Klenk, H., Pfeiffer, F., *et al.* (2011). A blueprint of ectoine metabolism from the genome of the industrial producer *halomonas elongata* DSM 2581T. *Environ. Microbiol.* 13(8), 1973-1994.

Kontakt:



Dr. Alberto Marín-Sanguino
Nachwuchsgruppenleiter „OpHeLIA“
Fachgebiet für Systembiotechnologie
Technische Universität München
A.Marin@lrz.tu-muenchen.de

<http://www.biovt.mw.tum.de/fg-systembiotechnologie/forschung/nachwuchsgruppe-ophelia/>

deutsches netzwerk für bioinformatik infrastruktur – de.NBI

Eine neue Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

von Yvonne Pfeiffenschneider

Moderne biologische und medizinische Forschung zeichnet sich durch den zunehmenden Einsatz datenintensiver Technologien wie *omics*-Ansätze sowie Sequenzier- und Bildgebungsverfahren aus. Diese Entwicklung schreitet in großem Tempo voran und wird national und international durch gezielte Fördermaßnahmen unterstützt. Die hohe Komplexität der generierten Datensätze stellt die Bioinformatik vor neue Herausforderungen hinsichtlich der adäquaten Erfassung, standardisierten Archivierung, systematisierten Auswertung und optimalen Nutzbarmachung der Daten. Die effiziente Nutzung der Experimentdaten erfordert weiterhin strukturierte Konzepte für die Sicherung eines langfristigen Betriebs und die Interoperabilität von Datenressourcen.

Auf diese Herausforderung hat das BMBF mit der im Juni 2013 veröffentlichten Bekanntmachung „Deutsches Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur“ reagiert. Diese neue Infrastrukturinitiative hat das Ziel die Verfügbarkeit sowohl von Hardware (Rechen- und Speicherkapazitäten) als auch von Datenressourcen und bioinformatischen Werkzeugen in den Lebenswissenschaften zu erweitern, zu verbessern und nachhaltig sicherzustellen.

Mit dem „Deutschen Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur“ strebt das BMBF die Etablierung einer virtuellen Gemeinschaftseinrichtung an, welche aus einer Reihe bereits gut ausgestatteter und vernetzter Leistungszentren mit einer übergeordneten Koordinierungsstruktur besteht. Die Leistungszentren verfügen über spezifische Expertisen und Ressourcen in der Bioinformatik, die sie im Rahmen dieser Infrastrukturinitiative zur Verfügung stellen. Unterstützt durch die Koordinierungseinheit wird ein Netzwerk aufgebaut, das die Kompetenzen der einzelnen Leistungszentren bündelt und somit eine thematisch umfassende und nachhaltige IT-Basis für die gesamte lebenswissenschaftliche Forschung bereitstellt.

Der Aufbau des Netzwerkes erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden Antrags- bzw. Förderphasen, einer sechsmonatigen Konzipierungsphase und einer fünfjährigen Etablierungsphase. Dem Aufruf zum Einreichen von Projektskizzen für die Konzipierungsphase sind 21 Einzel- und Verbundprojekte gefolgt. Neun internationale Experten wählten Mitte Oktober 2013 sechs Leistungszentren, vier lokale Datenbanken und eine Datenmanagementkomponente aus (siehe Tabelle). Für die Leitung der Koordinierungsstruktur fiel die Wahl des BMBF auf Professor Pühler von der Universität Bielefeld.

Im Rahmen eines ersten Treffens im Dezember 2013 mit Vertretern des BMBF, des Projektträgers Jülich, der ausgewählten Projekte und dem Koordinator wurde ein achtköpfiges Schreibteam bestimmt, welches gemeinschaftlich während der nun folgenden sechsmonatigen Konzipierungsphase ein gemeinsames Konzept für das Deutsche Netzwerk für Bioinformatik Infrastruktur erarbeiten wird.

Dieses Konzept wird im Juni 2014 erneut durch das Gutachtergremium bewertet. Im Falle der positiven Begutachtung und Bewilligung dieses Konzeptes startet die Etablierungsphase, in der die Aktivitäten zum Aufbau des Netzwerkes aufgenommen werden, voraussichtlich im Oktober/November 2014.

Kontakt:



Dr. Yvonne Pfeiffenschneider

Projektträger Jülich

Geschäftsbereich Biotechnologie (Bio-5)

Forschungszentrum Jülich

y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de

www.fz-juelich.de

Ausgewählte Leistungszentren, lokale Datenbanken, Datenmanagement

ACRONYM/THEMA	EINRICHTUNG
LEISTUNGSZENTREN	
HuB – The Heidelberg Center for Human Bioinformatics	DKFZ, Heidelberg
BiGi – Bioinformatics Resource Center of Microbial Genome Research relevant for Biotechnology and Medicine	Universität Bielefeld
BioInfra.Prot – Infrastructure Center „Bioinformatics for Proteomics“	Universität Bochum
CiBi – The Center for Integrative Bioinformatics	Universität Tübingen
RBC – RNA-Bioinformatic Center	Universität Freiburg
GCBN – German Crop BioGreenformatics Network	IPK Gatersleben
LOKALE DATENBANKEN	
PANGAEA	Universität Bremen
SILVA	Jakobs-Universität Bremen
BRENDA	TU Braunschweig
DSMZ	Leibniz-Institut DSMZ Braunschweig
DATENMANAGEMENT	
NBI-SysBIO Datenmanagement	Hits GmbH, Heidelberg

ERASynBio

Förderung und verantwortungsvolle Entwicklung der synthetischen Biologie in europäischen und internationalen Verbänden

von Annette Kremser

„I think the biggest innovations of the twenty-first century will be the intersection of biology and technology. A new era is beginning...“
Steve Jobs (Isaacson, 2011).

Die Synthetische Biologie, die Verschmelzung der Gentechnologie mit den Ingenieurwissenschaften, ist eine Schlüsseltechnologie mit dem Potenzial, Ansätze, Werkzeuge und Techniken der modernen Biotechnologie grundlegend zu verändern. Grundlage dafür bilden die weiterentwickelten Methoden der Bio- und Gentechnologie, vor allem die technischen Möglichkeiten, Erbinformationen immer schneller zu analysieren und zu synthetisieren.

Synthetische Biologie: die Weiterentwicklung einer Wissenschaftsdisziplin

In der Definition der synthetischen Biologie folgt ERASynBio im Wesentlichen dem Vorschlag des „European Academies Science Advisory Council“ (EASAC Policy Report 13, 2010): „Synthetic biology is the engineering of biology: the deliberate (re)design and construction of novel biological and biologically based parts, devices and systems to perform new functions for useful purposes, that draws on principles elucidated from biology and engineering.“ Legt man diese Definition zugrunde wird klar, dass es sich bei der synthetischen Biologie um keinen komplett neu entstehenden Wissenschaftszweig handelt, sondern lediglich um eine Fortentwicklung bestehender Gebiete wie der Gentechnologie, der Biosensorik und der Biomimetik, die alle ebenfalls auf der Basis biologischer Prinzipien technische Anwendungen entwickeln. Analog zur Systembiologie entwickelt sich die Synthetische Biologie aus der Verknüpfung unterschiedlicher Disziplinen wie z. B. der Genetik, Molekularbiologie, Informatik und den

Ingenieurwissenschaften. Liefert die Systembiologie die notwendigen quantitativen Daten und Parameter zur Modellierung natürlicher Prozesse, geht die Synthetische Biologie als logische Fortentwicklung einen Schritt weiter und nutzt diese Prinzipien und Ergebnisse zu Konstruktionszwecken, wie z. B. neuartigen und optimierten Enzymkaskaden, genetischen Schaltkreisen oder „biologischen Bausteinen“ wie Promotoren. Als potentielle Anwendungen kristallisieren sich derzeit die Entwicklung neuartiger Pharmazeutika, Diagnostika und Biomaterialien, eine umwelt- und ressourcenschonende Chemie und die alternative Herstellung biobasierter Rohstoffe und Intermediate heraus. Das wirtschaftliche Potenzial wird laut Studien von McKinsey & Company und BBC Research als enorm hoch eingeschätzt.

Die Ziele von ERASynBio

Um die Chancen dieser Schlüsseltechnologie zu nutzen und die weitere Entwicklung aktiv zu gestalten, haben sich Europäische und US-amerikanische Fördergeber in einem von der Europäischen Kommission finanzierten Netzwerk zur Forschungsförderung unter dem Titel ERASynBio zusammengeschlossen. Deutschland ist darin durch das BMBF und den Projektträger Jülich (Ptj) vertreten und koordiniert auch die Initiative. Insgesamt hat das Netzwerk 16 Partner aus 14 europäischen Ländern, hinzu kommen die USA als Beobachter. Eine der Hauptaktivitäten von ERASynBio besteht in der Planung und Umsetzung gemeinsamer Ausschreibungen. Von den 55 Anträgen der ersten Ausschreibung 2013 mit einem Fördervolumen von ca. 16 Mio. € wurden 8 zur Förderung vorgeschlagen, alle mit deutscher Beteiligung. Die Planung der zweiten Ausschreibung für 2014 hat bereits parallel begonnen. Vorbereitungstreffen für Projektanbahnungen,

Die Forschungsstrategie von ERASynBio benennt in den einzelnen oben genannten Themenfeldern wie z. B. dem potentiellen Missbrauch zu militärischen Zwecken oder der Ethischen Bewertung von Genmanipulationen höherer Organismen verschiedene Kontroll- und Monitoring-Optionen, die diesen Entwicklungsprozess idealerweise begleiten sollen. Erst die Nutzung solch eines integrierten Ansatzes wird es ermöglichen, gesellschaftlich verantwortungsvoll das gesamte Innovationspotential der Synthetischen Biologie in Zukunft auszuschöpfen.

Partner:

ERASynBio ist ein ERA-Net des 7. Forschungsrahmenprogramms zur Entwicklung und Koordinierung der synthetischen Biologie im Europäischen Forschungsraum.

- **Laufzeit:** Januar 2012 bis Dezember 2014
- **Konsortium:** 16 Förderorganisationen aus 14 Ländern; Beobachter USA (National Science Foundation) und UK (EPSRC)
- **Koordination:** Projektträger Jülich
- **Budget:** 1.997.022 €
- **Koordination:** Annette Kremser (a.kremser@fz-juelich.de)

www.erasynbio.eu

Referenzen:

DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., Arbeitskreis Systembiologie und Synthetische Biologie, ed. (2011). Thesenpapier zum Status der Synthetischen Biologie in Deutschland (Frankfurt am Main, Germany).

Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, ed. (2009). Synthetische Biologie, Stellungnahme (Bonn, München, Halle, Germany).

Deutscher Ethikrat, ed. (2013). Werkstatt Leben. Bedeutung der Synthetischen Biologie für Wissenschaft und Gesellschaft (Berlin, Germany: Deutscher Ethikrat).

European Academies Science Advisory Council (EASAC) (2010). Realising European potential in synthetic biology: scientific opportunities and good governance. EASAC policy report 13 (www.easac.eu, ISBN 978-3-8047-2866-0).

Isaacson, W. (2011). Steve Jobs: A biography (New York, USA: Simon & Schuster).

Köchy, K., Hümpel, A., ed. (2012). Synthetische Biologie. Entwicklung einer neuen Ingenieurbiologie?, Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (Berlin, Germany: Forum W)

Kontakt:

Dr. Annette Kremser
Projektträger Jülich
Forschungszentrum Jülich
a.kremser@fz-juelich.de

www.erasynbio.eu
www.ptj.de

Abbildung 2: Europäische Partnerländer von ERASynBio



14 europäische Länder beteiligen sich mit nationalen Förderorganisationen an ERASynBio. Die USA sind mit der NSF als Beobachter an ERASynBio beteiligt. (Grafik: ERASynBio)

das Nukleosom – Zugangskontrolle zum Genom?

Computersimulationen und Hochdurchsatzsequenzierungen entschlüsseln die Zusammenhänge

von Karsten Rippe und Gero Wedemann

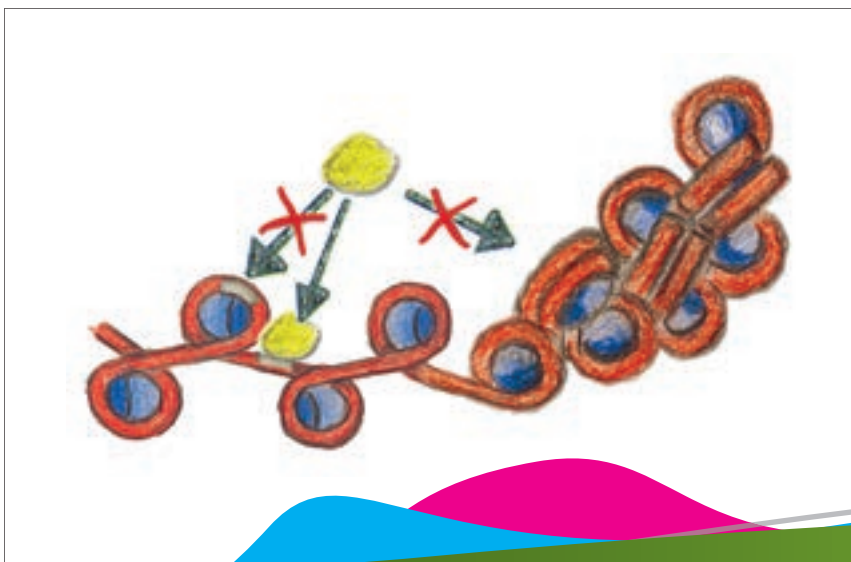
Das menschliche Genom bildet eine Kette von Nukleosomen, in denen die DNA um einen Proteinkern gewickelt ist. Zahlreiche Transkriptionsfaktoren binden besonders gut an die Verbindungs-DNA zwischen zwei Nukleosomen. Die Positionierung von Nukleosomen kann dadurch die Zugänglichkeit einer Genomsequenz direkt bestimmen und diese zusätzlich auch indirekt beeinflussen: Regelmäßige Abstände begünstigen eine Kompaktierung der Nukleosomenkette in übergeordnete Faserstrukturen, in denen auch die Verbindungs-DNA unzugänglich sein kann. Eine Vorhersage der Genexpression anhand der Bindung von Transkriptionsfaktoren muss deshalb nicht nur die DNA-Sequenz und die Proteinkonzentration berücksichtigen, sondern auch die räumliche Anordnung der Nukleosomen im Genom.

Welche Bereiche der DNA-Sequenz werden ausgelesen?

Alle Zellen des menschlichen Körpers enthalten im Wesentlichen die gleiche DNA-Sequenz und damit dieselbe genetische

Information. Die DNA-Sequenz kodiert den Bau- und Funktionsplan des Organismus. Allerdings „liest“ jede Zelle nur bestimmte Kapitel dieses „DNA-Buches“ und verwendet so lediglich einige der Pläne und Rezepte der DNA, um spezifische Funktionen umzusetzen. Wie aber wählt eine undifferenzierte Stammzelle während der Entwicklung das entsprechende DNA-Programm aus, das sie beispielsweise zu einer Muskel-, Leber- oder Hautzelle werden lässt? Einer der an diesem Prozess beteiligten Faktoren ist die Verpackung des DNA-Genoms im Zellkern zum sogenannten *Chromatin* (der Begriff stammt von dem griechischen Wort *chroma*, d. h. Farbe, denn es lässt sich einfach für Lichtmikroskopie-Aufnahmen einfärben). Das Chromatin in einem menschlichen Zellkern enthält DNA-Ketten, die aneinandergereiht eine Länge von annähernd zwei Metern ergeben. Etwa $\frac{1}{4}$ dieser DNA sind Bestandteil der rund 30 Millionen Nukleosomen. In jedem Nukleosom ist DNA in ungefähr zwei Windungen um einen Histonproteinkern gewickelt. Die Nukleosomen sind ihrerseits durch dazwischenliegende Segmente aus proteinfreier Verbindungs-DNA miteinander verbunden. Wie in Abbildung 1 dargestellt, ist die DNA innerhalb der Nukleosomen für Transkriptionsfaktoren schlechter zugänglich als die Verbindungs-DNA.

Abbildung 1: Nukleosomenkette mit einem Protein, das an die freie DNA zwischen zwei Nukleosomen bindet



Nukleosomenkette mit einem zwischen den Nukleosomen (blau) an die Verbindungs-DNA (rot) gebundenen Transkriptionsfaktor (gelb). Die offene Konformation, in der die Nukleosomen wie in einer Perlenkette aneinandergereiht sind, kann sich zu einer Chromatinfaser falten. Daher beeinflussen sowohl die Positionierung eines Nukleosoms auf der DNA sowie die übergeordnete Faltstruktur der Nukleosomenkette die Zugänglichkeit zur DNA (Quelle: Gernot Längst).

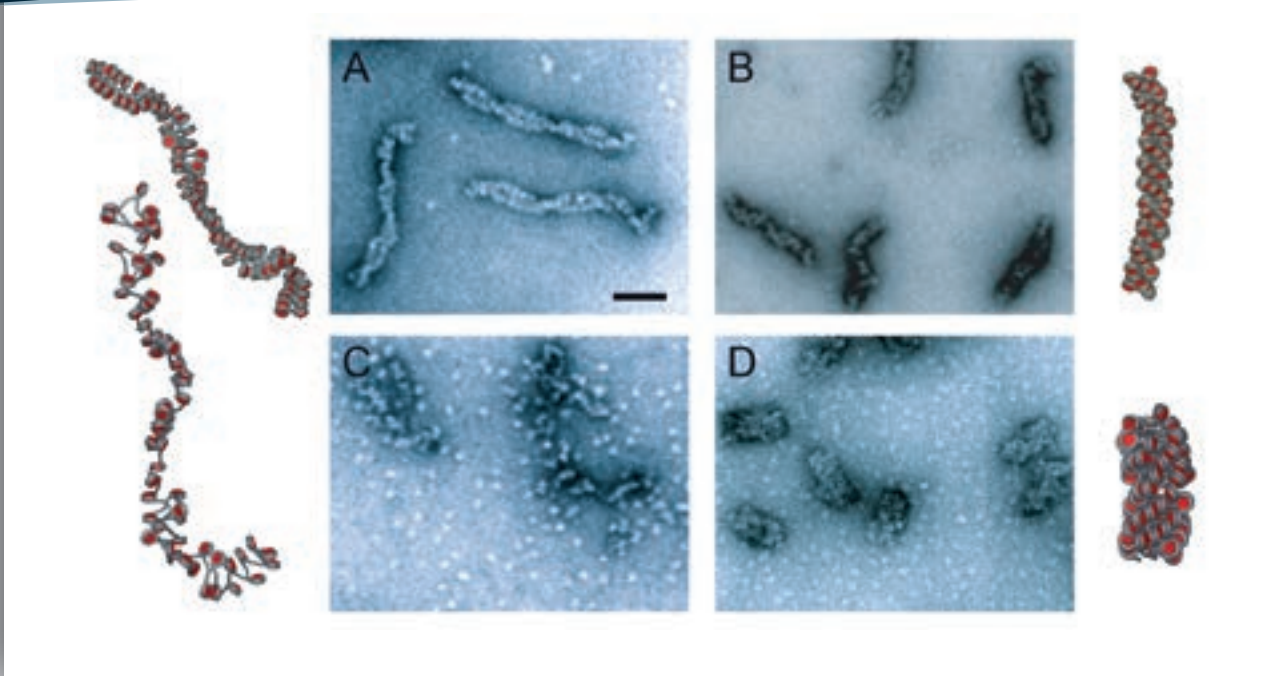


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Chromatinfasern und Modellstrukturen aus Monte-Carlo-Simulationen

Die Proben unterscheiden sich in Bezug auf den Abstand der Nukleosomen, d. h. die nukleosomale Wiederholungslänge (nucleosome repeat length, NRL) und die Anwesenheit bzw. das Fehlen des Verbindungs-Histons H1. Maßstab: 50 nm.

- A)** 167-bp-NRL-Faser ohne Verbindungs-Histon H1.
- B)** Zugabe von H1 löst die Kompaktierung der 167-bp-NRL-Faser aus.
- C)** Ungefaltete 197-bp-NRL-Nukleosomenkette mit einer unregelmäßigeren Struktur ohne Verbindungs-Histon.
- D)** Vollständig gefaltete 197-bp-NRL-Faserstruktur mit Verbindungs-Histon H1.

[Quelle: Daniela Rhodes (Elektronenmikroskopie), Nick Kepper (Chromatinfasersimulation)].

dungs-DNA. Folglich bestimmt die Positionierung der Nukleosomen, ob sich bestimmte DNA-Sequenzen im Bereich der leichter zugänglichen Verbindungs-DNA zwischen den Nukleosomen befinden, oder diese durch die Interaktionen von Histon und DNA verborgen werden. Insofern entscheiden die Nukleosomenpositionen zusammen mit anderen Regulationsmechanismen, ob Gene aktiv oder inaktiv sind.

Modelle, Experimente und neue Modelle...

Unsere theoretischen Studien an Nukleosomen enthüllten einen komplexen Zusammenhang zwischen der dynamischen Struktur des Nukleosoms, Interaktionen der unstrukturierten Enden der Histonproteine mit DNA und der Bindung von Transkriptionsfaktoren (Ettig *et al.*, 2011; Teif *et al.*, 2010). In diesem Zusammenhang entwickelten wir Modelle zur Vorhersage der Zugänglichkeit von Verbindungs-DNA sowie der partiellen Abwicklung der nukleosomalen DNA, um längere Ketten aus bis zu 1.000 Nukleosomen zu untersuchen (Rippe *et al.*, 2012). Diese Modelle wurden anhand von experimentellen Daten aus *in-vitro*-Analysen kurzer Nukleosomenketten mit regelmäßigem Nukleosomenabstand konstruiert und parametrisiert. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, gibt es eine sehr gute Übereinstimmung zwischen experimentell unter dem Elektronenmikroskop untersuchten

Faserstrukturen und den durch die Monte-Carlo-Simulation vorhergesagten Konformationen.

Bis vor kurzem war es jedoch nicht möglich, den Zusammenhang zwischen der Positionierung von Nukleosomen und der Bindung der Transkriptionsfaktoren in Säugetiergenomen genomweit zu untersuchen. Stattdessen konzentrierten sich die meisten Studien auf die Analyse einfacher Modellorganismen wie der Hefe oder der Fruchtfliege *Drosophila* oder beschränkten sich auf die Positionierung von Nukleosomen bei ausgewählten Genen. Aufgrund der jüngsten Fortschritte bei den Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungsmethoden wurde es möglich, alle Nukleosomenpositionen des Säugetiergenoms mit einer Auflösung von einem Basenpaar zu bestimmen und eine Verknüpfung zwischen Modellen und Experimenten herzustellen (Abbildung 3). Im Rahmen des BMBF-geförderten Verbundprojekts *EpiGenSys* wurde diese spannende neue Möglichkeit genutzt. Ziel war es, erstmalig alle Nukleosomenpositionen in embryonalen Stammzellen (also noch undifferenzierten Zellen) der Maus im Vergleich zu deren differenzierten Gegenstücken (also beispielsweise Hautzellen) zu bestimmen (Teif *et al.*, 2012). Die Ergebnisse enthüllten zahlreiche Eigenschaften der Nukleosomenpositionierung an DNA-Stellen, die von großer Bedeutung für die Differenzierung von Zellen sind. Anfang und Ende aktiver Gene

zeichneten sich durch nukleosomenarme Regionen aus, während in diesen Bereichen bei abgeschalteten Genen zahlreiche Nukleosomen zu finden sind.

Es stellte sich außerdem heraus, dass sich die Positionsprofile der Nukleosomen je nach spezifischer Modifikation des Histonproteins verändern. Zu diesen Modifikationen zählen u. a. posttranslationale (also nach der Proteinsynthese aus der genetischen Information stattfindende) Modifikationen mit Methyl- und Acetylgruppen, die an die Histone geheftet bzw. von ihnen entfernt werden können. Diese sogenannten „epigenetischen“ Signale dienen der Übertragung eines bestimmten Chromatinzustands während der Zellteilung.

Wie erwartet konnte festgestellt werden, dass viele der Proteine, die bei der Zellentwicklung eine zentrale Rolle übernehmen, in embryonalen Stammzellen tatsächlich an die freie Verbindungs-DNA zwischen Nukleosomen binden. Dieses Ergebnis bestätigte die erwartete Rolle des Nukleosoms bei der Regulierung des DNA-Zugangs. Allerdings zeigten einige Proteine, wie drei der übergeordneten Regulatoren des Stammzellenzustands, nämlich die Proteine Nanog, Oct4 und Sox2, ein anderes Bindungsmuster. Diese wurden auch in Bereichen mit hoher Nukleosomenkonzentration gefunden, was nahelegt, dass sie als Initiationsfaktoren für weitere Aktivierungsschritte an die nukleosomale DNA binden können. Mit dieser Erkenntnis muss die vereinfachte Sichtweise, dass Nukleosomen stets die Bindung von Transkriptionsfaktoren erschweren, überdacht und in verbesserten theoretischen Modellen berücksichtigt werden.

Eine zusätzliche Herausforderung bei der Modellierung, die sich der experimentell bestimmten Positionen der Nukleosomen zur Erstellung von Monte-Carlo-Simulationen der 3-D-Faltung des Genoms bedient, entsteht durch die Heterogenität der untersuchten Zellpopulationen. In vielen Fällen waren die experimentell ermittelten Nukleosomenpositionen nicht mit einer einzelnen Nukleosomenkettenkonformation kompatibel. Um spezifische Nukleosomenanordnungen und optimierte Lösungen für die komplexen Muster aus experimentellen Daten zu erhalten, entwickelten wir ein Konzept, das die Analyse binärer Variablen und das Monte-Carlo-Verfahren mit einem als „*simulated annealing*“ bezeichneten Optimierungsverfahren

kombiniert (Schöpflin *et al.*, 2013). Mit diesem Ansatz führen wir nun basierend auf den experimentellen Daten des Populationsdurchschnitts die Computersimulationen für spezifische genomische Regionen von bis zu 1.000 Nukleosomen durch, um deren räumliche Anordnung und die Zugänglichkeit der DNA zu untersuchen (siehe Abbildung 3).

Wie geht es weiter?

Die Nukleosomenpositionierung ist ein dynamischer Prozess, der in Zellen durch energieverbrauchende molekulare Maschinen reguliert wird, die als „Chromatin-Remodellierungskomplexe“ (CRs) bezeichnet werden. Sie können Nukleosomen entlang des DNA-Strangs bewegen oder sogar von diesem entfernen und so zwischen „aktivem“ und „inaktivem“ Zustand der DNA umschalten. Interessanterweise zeigen genomweite Sequenzierungsstudien, wie sie beispielsweise im Internationalen Krebsgenomkonsortium (<http://dcc.icgc.org>) durchgeführt werden, bei Krebserkrankungen eine überraschend hohe Anzahl von Mutationen (also Genveränderungen) in verschiedenen CRs. Bei Brust-, Eierstock-, Nieren-, Lungen-, Gebärmutter- und Leberkrebs wurden potenzielle „Treibermutationen“ (also maßgebliche Mutationen, die weitere Veränderungen im Genom auslösen) bei einigen CR-Familien des Typs CHD und SMARCA identifiziert. Darüber hinaus ist bekannt, dass abweichende epigenetische Muster die Aktivität der CRs fehlleiten und somit pathologische Zustände des Chromatins in Tumoren induzieren.

Daher ergeben sich aus den im Rahmen des *EpiGenSys*-Projekts erhaltenen Einblicken neue wichtige Fragen: Wie wird die aktive Translokation (also Bewegung entlang des DNA-Strangs) von Nukleosomen in den Zellen gesteuert? Unser aktuelles Modell legt nahe, dass Signale, die an die CRs gerichtet sind und deren Aktivität verändern, in der nukleosomalen DNA-Sequenz, sowie in den posttranslationalen Modifikationen der Histone H3 und H4 und anderen Chromatineigenschaften wie der DNA-Cytosin-Methylierung verschlüsselt sind. Es scheint, als gäbe es einen bisher unbekanntes „Chromatin-Remodellierungs-Code“, der die CRs auf Genombereiche lenkt, in welchen sie die Positionen der Nukleosomen verändern. Auf diese Weise können CRs spezielle lokale Chromatinstrukturen etablieren und sollten daher nicht länger als Faktoren betrachtet werden, die Nukleosomen unspezifisch verschieben und das Chromatin „flüssiger“ machen. Zudem deutet unsere bisher unveröffentlichte Modellierungsarbeit auf eine

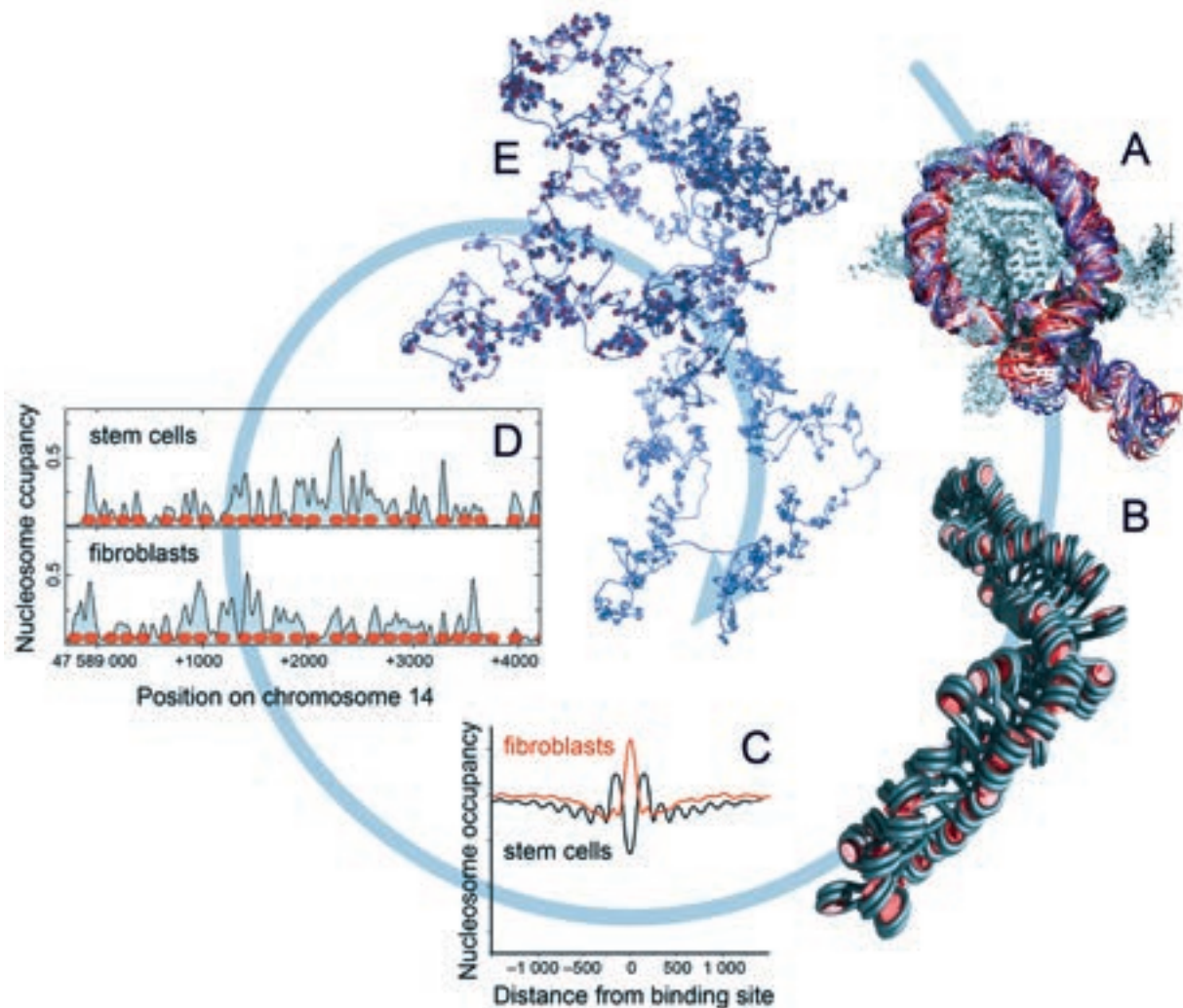


Abbildung 3: Informationsschleifen zwischen Modellierung und experimentellen Studien geben Aufschluss über das Verhältnis zwischen Nucleosomen und der DNA-Zugänglichkeit für die Transkriptionsfaktorbindung

- A)** Mithilfe von Molekulardynamik-Simulationen wurde der Zugang zur nucleosomalen DNA in Bezug auf die kompetitive DNA-Bindung des Histonproteinkerns und der Transkriptionsfaktoren untersucht (Ettig *et al.*, 2011; Teif *et al.*, 2010). Die Abbildung zeigt Nucleosomenkonformationen, die in 0,2-Nanosekunden-Intervallen übereinandergelegt wurden. Die DNA ist entsprechend der Simulationszeit zunehmend von Rot über Weiß zu Blau dargestellt. Die Kernhistonproteine sind weiß dargestellt. Bereits während des sehr kurzen Simulationszeitraums von zwei Nanosekunden zeigt sich die Nucleosomenkonformation sehr dynamisch.
- B)** Die Monte-Carlo-Simulationen der Faltung der Nucleosomenkette liefern Informationen zum Zugang zur Verbindungs-DNA in den Chromatinfasern (Rippe *et al.*, 2012).
- C)** Experimentell erstellte Besetzungsprofile der Nucleosomen an den Bindungsstellen des CTCF-Transkriptionsfaktors (Teif *et al.*, 2012). Bei embryonalen Stammzellen sorgt das gebundene CTCF-Protein für regelmäßige Abstände zwischen den Nucleosomen im Bereich um dessen Bindungsstelle. Bei differenzierten Fibroblastenzellen besetzen Nucleosomen einige der Stellen, an die in Stammzellen CTCF gebunden ist.
- D)** Aus experimentellen Datensätzen konnten eindeutige Positionierungen der Nucleosomen für die anschließende Modellierung von Chromatin bei spezifischen Genorten bestimmt werden (Schöpflin *et al.*, 2013).
- E)** Monte-Carlo-Simulation der Chromatinanordnung am Locus des 200 kb großen SAMD4-Gens basierend auf der experimentellen Bestimmung der Nucleosomenpositionierung (Quelle: Robert Schöpflin).

weitere Verbindung zwischen den Positionen der Nucleosomen und der Chromatinstruktur hin: Bereits durch die Veränderung einer einzelnen Nucleosomenposition kann die übergeordnete Faltung der Nucleosomenkette erheblich modifiziert werden. Folglich regulieren die lokalen Positionen der Nucleosomen den Zugang zur Verbindungs-DNA über die Veränderung der Chromatinfaserkonformation. Gleichzeitig können sie Interaktionen zwischen Proteinen, die an weit voneinander entfernten Stellen gebunden sind, fördern oder erschweren.

Angesichts der Bedeutung der Positionierung von Nucleosomen für die Zugänglichkeit und das Auslesen des Genoms ergibt sich die Frage, ob Fehlsteuerungen der Nucleosomenpositionierung bei Krebszellen mit Vorhersagen zum Therapieansprechen in Verbindung gebracht werden können. Mit diesem Punkt beschäftigt sich das Verbundprojekt *CancerEpiSys* (www.CancerEpiSys.org) im Rahmen des BMBF-geförderten CancerSys-Programms. Die Nucleosomenpositionen und epigenetischen Modifikationen in primären Tumorzellen von Patienten mit chronischer lymph-

tischer Leukämie werden kartiert, um Muster der deregulierten Chromatinanordnung zu identifizieren, die dem Stadium der Krebserkrankung zugeordnet werden können. Die bisherigen Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Einbeziehung der zahlreichen epigenetischen Signale des Genoms in Bezug auf die Veränderungen des DNA-Zugangs wertvolle Informationen für neue individualisierte Therapieansätze ergibt. Daher wird sich die Integration der Nukleosomenpositionen zu einem wesentlichen Bestandteil quantitativer Beschreibungen der Genregulation entwickeln. Diese erlauben Vorhersagen darüber, wie Zellen ihr aktives genetisches Programm auswählen, und wie dieser Prozess in Krebszellen dereguliert wird.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Die Arbeiten zur Modellierung von Nukleosomen und Chromatin sowie die experimentelle Bestimmung der Nukleosomenpositionierungen waren Teil des dreijährigen, BMBF-geförderten Verbundprojekts *EpiGenSys* – Systembiologische Bestimmung der epigenomischen Struktur-Funktionsbeziehung (www.EpiGenSys.org) im Rahmen der europaweiten Initiative ERASysBioPlus im EU FP7 ERA-NET Plus Programm (Förderkennzeichen 0315712A, Karsten Rippe, und 0315712C, Gero Wedemann).

Im Rahmen des Projekts *EpiGenSys* wurden (epi-)genomische Struktur-Funktionsbeziehungen zwischen Chromatin und Transkription in einem mehrstufigen Ansatz analysiert und modelliert. Die Arbeit befasste sich mit der Struktur einzelner Nukleosomen, der Organisation der Nukleosomenkette in übergeordnete Faserstrukturen sowie der globalen 3-D-Architektur des Genoms. Innerhalb des Verbunds führten die Gruppen von Karsten Rippe und Gero Wedemann Modellierungsarbeiten auf Ebene einzelner Nukleosomen in Bezug auf den Zugang zur nukleosomalen DNA aus (Ettig *et al.*, 2011; Teif *et al.*, 2010). Außerdem entwickelten sie grobkörnige Modelle für die Nukleosomenkette mithilfe von Monte-Carlo-Simulationen (s. Übersichtsartikel Rippe *et al.*, 2012), der experimentell durch Hochdurchsatzsequenzierung bestimmten Positionierung der Nukleosomen (Teif *et al.*, 2012) sowie bioinformatischer Ansätze (Schöpflin *et al.*, 2013).

Referenzen:

- Ettig, R., Kepper, N., Stehr, R., Wedemann, G., und Rippe, K. (2011). Dissecting DNA-histone interactions in the nucleosome by molecular dynamics simulations of DNA unwrapping. *Biophys J* 101, 1999 – 2008.
- Rippe, K., Stehr, R., und Wedemann, G. (2012). Monte Carlo simulations of nucleosome chains to identify factors that control DNA compaction and access. In *Innovations in Biomolecular Modeling and Simulations*, T. Schlick, ed. (Cambridge: Royal Society of Chemistry), pp. 198 – 235.
- Schöpflin, R., Teif, V. B., Müller, O., Weinberg, C., Rippe, K., und Wedemann, G. (2013). Modeling nucleosome position distributions from experimental nucleosome positioning maps. *Bioinformatics* 29, 2380 – 2386.
- Teif, V. B., Ettig, R., und Rippe, K. (2010). A lattice model for transcription factor access to nucleosomal DNA. *Biophys J* 99, 2597 – 2607.
- Teif, V. B., Vainshtein, Y., Caudron-Herger, M., Mallm, J.-P., Marth, C., Höfer, T., und Rippe, K. (2012). Genome-wide nucleosome positioning during embryonic stem cell development. *Nat Struct Mol Biol* 19, 1185 – 1192.

Kontakt:



Karsten Rippe

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
& BioQuant, Heidelberg

Leiter der AG „Genomorganisation
und -funktion“

Karsten.Rippe@dkfz.de

<http://malone.bioquant.uni-heidelberg.de>



Gero Wedemann

Fachhochschule Stralsund

Leiter des Institute for Applied Computer
Science

Leiter der AG „Competence Center
Bioinformatics“

gero.wedemann@fh-stralsund.de

www.bioinformatics.fh-stralsund.de

bridging the gap

Studenten- und Postdoc Retreat

des Virtual Liver Networks

von Saskia Sperber, Lorenza A. D'Alessandro, Jonathan Fuller, Philippe Lucarelli, Madlen Matz, Christian Priesnitz, Julia Sanwald, Maria Thomas und Sebastian Vlaic

Das Virtual Liver Network ist ein Flaggschiffprogramm der Systembiologie in Deutschland und umfasst landesweit 69 Arbeitsgruppen. Das Projekt stellt einen ganzheitlichen Ansatz zur Erforschung der Leberphysiologie, mit dem schlussendlichen Ziel eines skalenübergreifenden mathematischen Modells der Leber, dar.

Die größte Herausforderung bei Arbeiten in der Systembiologie allgemein und speziell bei einem Projekt dieser Größe ist dabei die Kommunikation. Um eine möglichst genaue Planung von Experimenten und die Verwendbarkeit der generierten Daten zu garantieren, sind detaillierte Absprachen zwischen den Arbeitsgruppen selbst, vor allem aber zwischen Modellierern und Experimentatoren essentiell. Eine gute Möglichkeit hierfür wird jungen Wissenschaftlern beim jährlich stattfindenden *Virtual Liver Student and Postdoc Retreat* geboten. Dieses Meeting wird aus den eigenen Reihen von Doktoranden und jungen Postdocs organisiert und bietet eine Vielzahl von Möglichkeiten zum direkten Austausch zwischen den einzelnen Teilnehmern.

Ein erstes Hindernis, das es dabei zu überwinden gilt, ist, dass sich Doktoranden und Postdocs aus den verschiedenen Gruppen untereinander meist nicht persönlich kennen. Um den Einstieg für alle zu erleichtern findet alljährlich zu Beginn des Meetings ein „wissenschaftliches Speed-Dating“ statt. Auf diese Weise erhalten die Teilnehmer in kürzester Zeit, neben ersten Kontakten, einen Überblick über die im Netzwerk vorhandenen Expertisen. Um diese bei sozialen Aktivitäten weiter zu intensivieren, findet das Retreat dabei absichtlich in einer gewissen Abgeschlossenheit statt.

In thematisch festgelegten Vortragsreihen haben die Teilnehmer die Möglichkeit ihre Arbeit zu präsentieren. Im Gegensatz zu vielen anderen Meetings geht es dabei jedoch nicht ausschließlich um das Vorstellen der wissenschaftlichen Ergebnisse, sondern vor allem auch um das Aufzeigen von aufgetretenen Problemen. So können in Gruppendiskussionen gemeinsam neue Lösungsansätze entwickelt werden. Ergänzt wird dieser Prozess durch Poster-Sessions, die auch denjenigen die Chance zur Diskussion bieten, die nicht für einen Vortrag ausgewählt wurden. Auf diesem Weg finden sich jedes Jahr neue Kooperationspartner, was maßgeblich zum Erfolg des Netzwerks beiträgt. Im Rahmen des Retreats wird den Doktoranden und Postdocs zusätzlich auch die Möglichkeit gegeben, Karrierewege außerhalb der klassischen akademischen Laufbahn durch eingeladene Redner aus eben diesen Betätigungsfeldern kennenzulernen und mit diesen in Kontakt zu treten. Durch kostenlos angebotene Workshops, wie z. B. wissenschaftliches Schreiben oder Coachings zur Selbstpräsentation, gibt es zudem die Chance sich persönlich weiterzubilden.

Um das Retreat von Jahr zu Jahr zu verbessern, sowie an die Bedürfnisse der jungen Wissenschaftler anzupassen, wurde nach jedem Treffen eine Evaluation durch die Teilnehmer durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die jährlichen Treffen zu einem regen Wissensaustausch zwischen den Arbeitsgruppen sowie zu neuen Herangehensweisen an auftretende Probleme beigetragen haben. Eine Besonderheit ist dabei mit Sicherheit die ungezwungene Art im Umgang miteinander, ohne den Umweg über den jeweiligen Gruppenleiter, was dieses Retreat zu einem äußerst effektiven Mittel und zu einer Stütze des Virtual Liver Networks macht.

Teilnehmer des Virtual Liver Network Retreats im Oktober 2013 in Hünfeld (Foto: Andreas Hoppe)



Non-coding RNA

- From Basic Mechanisms to Cancer -



Heidelberg, 22.–25.06.2014

Speakers:

Keynote Speakers:

Arul Chinnaiyan - Ann Arbor
Jeannie T. Lee - Boston
John Mattick - Sydney
Thomas Tuschl - New York

Organizers:

Sven Diederichs - Heidelberg
Georg Stoecklin - Heidelberg
RNA@DKFZ & CellNetworks EcTop5

Contact: rna-meeting@dkfz.de

Website: www.dkfz.de/rna-meeting

Reuven Agami - Amsterdam
Anja K. Bosserhoff - Regensburg
Irene Bozzoni - Rome
Antonio J. Giraldez - New Haven
Myriam Gorospe - Bethesda
Shiv Grewal - Bethesda
Ingrid Grummt - Heidelberg
René Ketting - Mainz
Leonard Lipovich - Detroit
Anders Lund - Copenhagen
Gunter Meister - Regensburg
Nicholas Proudfoot - Oxford
Nikolaus Rajewsky - Berlin
Michael G. Rosenfeld - San Diego
Alexander Schier - Boston
Gerhard Schrott - Marburg
Frank Slack - New Haven
Francoise Stutz - Geneva
Andrea Ventura - New York
Mihaela Zavolan - Basel

dkfz.

GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION



EXZELLENZCLUSTER
CellNetworks



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

preisgekrönte goldgewinnung mit bakterien

Das Heidelberger Studententeam im internationalen iGEM-Wettbewerb Synthetische Biologie 2013 hat eine Methode für das Recycling von Gold aus Elektronikschrott durch Biomineralisation mit Hilfe eines Bakterien-Peptids entwickelt. Dazu wurde der gesamte Syntheseweg des Peptids rekombinant auf *E. coli* übertragen. Mit ihrem Verfahren, das mit klassischer chemischer Goldaufarbeitung konkurrenzfähig ist, errang das Team den Gesamtsieg im iGEM-Wettbewerb.

Kein anderes chemisches Element hat Menschen über Jahrtausende hinweg so fasziniert wie das Gold – von den altägyptischen Pharaonen über die Inkas und spanischen Konquistadoren bis zum Goldfieber Kaliforniens oder Australiens und den Goldspekulationen unserer Tage. In den 1920er Jahren suchte der berühmte Chemiker Fritz Haber jahrelang nach Wegen, um das im Meerwasser gelöste Gold zu gewinnen, mit dem Deutschland die im Versailler Vertrag auferlegten Reparationskosten des Ersten Weltkrieges hätte bezahlen können. Der Nobelpreisträger, Erfinder der Ammoniaksynthese aus Luftstickstoff und Wasserstoff, gab auf, „nach dieser zweifelhaften Stecknadel in einem Heuhafen zu suchen“, wie er in seinem Forschungsbericht 1926 schrieb, nachdem er festgestellt hatte, dass der Goldgehalt im Meerwasser etwa tausendfach niedriger war als zunächst angenommen.

An Versuchen, Gold aus anderen als den üblichen Lagerstätten zu extrahieren, hat es seitdem nicht gefehlt. Heute wird Gold nicht nur als nationale Reserve der Zentralbanken und für Schmuck und Kunst wie eh und je verwendet, sondern in steigendem Maße

in der Elektronikindustrie, z. B. als wesentliche Komponente moderner Computer und Mobiltelefone. Der dramatische Anstieg des Goldpreises und neue technische Möglichkeiten haben in den letzten Jahren die Bemühungen um eine Goldgewinnung aus unkonventionellen Quellen weiter verstärkt.

Weltmeister 2013 im iGEM-Wettbewerb

Ein Team von 13 Studierenden der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) hat jetzt im Rahmen des renommierten iGEM-Wettbewerbs in synthetischer Biologie eine Methode für die Rückgewinnung von reinem Gold entwickelt. Dieses wird aus Elektronikschrott mit Hilfe eines Peptids aus dem Bakterium *Delftia acidovorans* gewonnen. Der jetzt zum neunten Mal vom Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, USA, ausgetragene Studentenwettbewerb iGEM („international Genetically Engineered Machines competition“) ist inzwischen zu einem internationalen Markenzeichen geworden: In diesem Jahr beteiligten sich 204 Teams aus aller Welt, darunter elf aus Deutschland.

Von den sechs Teams, die sich für die iGEM-Endausscheidung am MIT Anfang November 2013 qualifizierten, stammten fünf aus Europa und drei aus Deutschland. Den Gesamtsieg holte sich das Heidelberger Team, das von dem Mathematiker und Systembiologen Prof. Dr. Roland Eils und Dr. Barbara Di Ventura, Gruppenleiterin für Synthetische Biologie am BioQuant Heidelberg, wissenschaftlich betreut wurde. Zusammen mit dem Team aus Freiburg errangen die Heidelberger auch den „Best Foundational Advance Award“, den Sonderpreis für die besten Fortschritte in den Grundlagen der synthetischen Biologie.

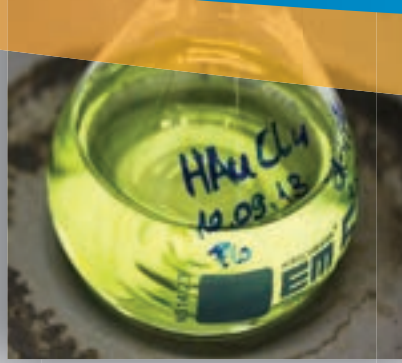
Das siegreiche Heidelberger iGEM-Team (links: Prof. Roland Eils)



Foto: Universität Heidelberg



Goldhaltige Kontaktstifte aus einem alten Prozessor (Foto: iGEM Heidelberg 2013).



Goldhaltige Lösung aus den Stiften eines alten Prozessors (Foto: iGEM Heidelberg 2013).



Feste Goldpartikel, die durch *Delftia acidovorans* in Petrischalen präzipitiert wurden (Foto: iGEM Heidelberg 2013).

Das preisgekrönte Projekt

In dem Projekt, das die Heidelberger Jungwissenschaftler im iGEM-Wettbewerb vorstellten, wird eine Substanz aus dem Bakterium *Delftia acidovorans* verwendet, um elementares Gold aus einer Goldlösung auszufällen und rückzugewinnen. Man hat dieses Bakterium unter anderem in Goldminen gefunden. Es wächst aber relativ langsam – wie viele andere in einem extremen Milieu lebende Bakterien auch. *Delftia* schützt sich gegen die toxische Wirkung der Goldchlorid-Ionen durch die Produktion eines Gold-präzipitierenden Peptids aus zehn Aminosäuren. Dieses als Delftibactin bezeichnete ungewöhnliche Molekül gehört zu den „nicht-ribosomalen Peptiden“ (NRPs), das heißt, seine Synthese erfolgt nicht über eine spezielle MessengerRNA an den Ribosomen, sondern über den sogenannten Polyketid-Weg in einer Reaktionskette spezifischer Enzyme.

Vor kurzem fanden amerikanische Forscher, dass diese synthetisierenden und modifizierenden Enzyme im *Delftia*-Genom von einem zusammenhängenden Cluster aus 21 Genen kodiert werden. Das iGEM-Team hat dieses große „DEL-Cluster“ aus *Delftia* isoliert und in das leicht zu handhabende und schnell wachsende Laborbakterium *Escherichia coli* eingebaut. Zusätzlich wurden zwei weitere Enzyme aus *Bacillus subtilis* in *E. coli* inseriert, eines zur besseren Aktivierung der Polyketid-Synthase und ein für die Reaktion benötigtes Substrat (Methylmalonyl-CoA), das von *E. coli* natürlicherweise nicht metabolisiert werden kann.

Experimentell konnten die Heidelberger zeigen, dass ihr rekombinanter *E.-coli*-Stamm das NRP-Delftibactin in ausreichenden Mengen produziert, sodass eine industrielle Anwendung möglich erscheint. Um NRPs besser sichtbar machen und aufreinigen zu können, entwickelten die Studenten einen in die Peptide eingebauten Farbstoffmarker, und dieses neuartige, auf dem NRP-Indigoidine basierende Nachweisverfahren meldeten sie auch zum Patent an. Mit dem rekombinant hergestellten Delftibactin konnten sie aus Goldlösungen niedriger Konzentration, wie sie bei der Extraktion aus Elektronikschrott anfallen, das Edelmetall in guter Ausbeute rückzugewinnen.

Der Stein der Weisen

Hat nun das Team aus der Universität Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum den „Stein der Weisen“ gefunden, nach dem die Alchemisten jahrhundertlang gesucht hatten, um wertlose Stoffe in Gold zu verwandeln? Die Jury des iGEM-Wettbewerbs 2013 jedenfalls ließ sich nicht nur von dem eleganten Lösungsansatz aus dem Bereich der synthetischen Biologie und der Qualität der Durchführung und Präsentation des Projektes überzeugen, sondern auch von der Machbarkeitsstudie, die von den Studenten für ein industrielles Gold-Recycling mithilfe von Delftibactin vorgelegt wurde.

Jedes Jahr fallen Millionen Tonnen Elektronikschrott an, in denen viele Tonnen von Gold und anderen seltenen Metallen stecken. Nach einer Studie der Technischen Universität Berlin waren es 2007 in Deutschland allein mehr als zwei Tonnen Gold im Wert von damals 92 Millionen Dollar. Das heute meist verwendete chemische Verfahren zur Extraktion von Gold aus solchen Abfällen beruht auf Elektrolyse. Damit vermeidet man zwar die in Goldminen oft noch eingesetzte hochgiftige Zyanidlauge, aber die Elektrolyse ist sehr energieaufwändig und ineffizient. Man schätzt, dass nicht mehr als 10 bis 15 Prozent des Metalls auf diese Weise zurückgewonnen werden.

Die jetzt vorgestellte Methode der Biomineralisation von Gold mit Hilfe von Delftibactin ist mit geschätzten Kosten von ca. 180 Euro pro Mol schon jetzt mit der klassischen chemischen Goldaufarbeitung konkurrenzfähig. Und sie belastet die Umwelt deutlich weniger, betonte der Coach des Heidelberger iGEM-Teams Roland Eils, Abteilungsleiter für Theoretische Bioinformatik am DKFZ und Ordinarius für Bioinformatik und Funktionelle Genomik sowie Geschäftsführender Direktor des BioQuant der Universität Heidelberg. Er hatte schon in den vergangenen Jahren Studententeams betreut, die bei iGEM-Wettbewerben Preise errungen hatten. Aber das international mit großer Aufmerksamkeit registrierte Gold-Recycling-Projekt hat diese Erfolge noch überboten. Vielleicht ist es die Stecknadel, die Fritz Haber vergeblich im Heuhaufen gesucht hatte.

Erstveröffentlichung auf www.bio-pro.de (EJ - 25.11.2013)

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Mehr Informationen zu iGEM unter: www.igem.org

kommunikation ist das, was ankommt

Konferenzbericht der Comm4Biotech 2013

von Fanny Georgi

Offenen Fragen auf den Grund zu gehen und drängende Probleme zu lösen ist nicht nur die Motivation der allermeisten Wissenschaftler, es ist zugleich die Existenzberechtigung der wissenschaftlichen Forschung. Die Aussicht, durch Forschung Leben zu verbessern oder gar zu retten, ist auch die Begründung für die Wissenschaftsfinanzierung aus öffentlichen Mitteln. Darüber hinaus hängt der Erfolg der aufgezeigten Lösungsvorschläge maßgeblich von ihrer Akzeptanz in der Gesellschaft ab. Über Wahlen entscheidet die Meinung der breiten Öffentlichkeit schließlich auch über die gesetzlichen Rahmenbestimmungen, in denen sich die Forschung bewegen darf. Es wird deutlich, dass sich die Akteure der Forschung keinesfalls auf einen Elfenbeinturm zurückziehen dürfen, sondern ihre Arbeit der Öffentlichkeit auf verständliche Art und Weise zugänglich machen müssen.

Die Wissenschaftler von morgen auf diese Herausforderung vorzubereiten ist das Ziel der Comm4Biotech (comm4biotech.eu). Die Konferenz, die vom 29. bis 30. November 2013 zum zweiten Mal stattfand, wird gemeinsam von der Biotechnologischen Studenteninitiative e.V. (btS) und der französischen Nouvelle Génération des Biotechnologistes (NGB) veranstaltet. Beide Stu-

dentenvereinigungen haben sich zum Ziel gesetzt, den Austausch zwischen Studenten, Universitäten, Industrie und Öffentlichkeit zu intensivieren.



Nach der ersten Ausgabe der Comm4Biotech, die 2011 in Straßburg stattfand, kamen im vergangenen Jahr über 200 Nachwuchswissenschaftler ins Kommunikationszentrum des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg. Dank der Unterstützung von Sponsoren und der großzügigen Förderung durch die Deutsch-Französische Hochschule (DFH) war die Teilnahme an der Comm4Biotech, wie alle Veranstaltungen von NGB und btS, komplett kostenlos.

Die Referenten aus Deutschland, Frankreich und den USA diskutierten wie Wissenschaftler mit Politik und Öffentlichkeit über ihre Forschung sprechen und komplexe Zusammenhänge verständlich und objektiv darlegen können. Sebastian Olényi, Doktorand im Bereich Wissenschaftskommunikation in Den Haag, erläuterte in seinem Vortrag, dass die Verwendung von genetisch veränderten Organismen (GMO) in der grünen Biotechnologie



Foto: btS e.V.



Über 200 Nachwuchswissenschaftler diskutierten bei der Comm4Biotech in Heidelberg über Wege, ihre Arbeit der Öffentlichkeit auf verständliche Art und Weise zugänglich zu machen (Fotos: btS e.V.).

auf großen Widerstand in der Bevölkerung treffe und zeigte mögliche Gründe und Maßnahmen in der Kommunikation auf, um diesem Trend entgegenzuwirken. Prof. Dr. Marcel Kuntz von der Universität Grenoble ging sogar noch weiter und bezeichnete den Diskurs um GMOs nicht mehr als eine „wissenschaftliche Auseinandersetzung“, sondern als „politischen Krieg“, da die Antriebsfaktoren der Parteien größtenteils Geld und Wählerstimmen seien.

Im Fokus stand in diesem Jahr besonders die Synthetische Biologie. Als junges Wissenschaftsfeld bietet sie die einmalige Gelegenheit, die Entwicklung der Selbstdefinition und deren Kommunikation „live“ zu studieren. In interaktiven Workshops diskutierten Dr. Harald König vom Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) am Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Prof. Dr. Bernadette Bensaude Vincent von der Universität Paris und das Heidelberger Gewinnerteam des studentischen Forschungswettbewerbs der Synthetischen Biologie iGEM (international genetically engineered machines competition) mit den Teilnehmern über ihre Erfahrungen und aktuelle Zahlen zum Öffentlichkeitsbild der Synthetischen Biologie.

Der Konsens der Vortragenden ist der Aufruf an das Auditorium, Initiative zu zeigen und die Komfortzone des Labors zu verlassen. Es ist eine zentrale Aufgabe jedes Wissenschaftlers, seine Arbeit mit Kollegen und vor allem mit der breiten Öffentlichkeit auf

verständliche und objektive Weise zu diskutieren. Nur durch aktive Kommunikation der wissenschaftlichen Gemeinde lässt sich Missverständnissen vorbeugen und bestehende Probleme aus dem Weg räumen. Dass sich im Rahmen der Comm4Biotech vor allem Nachwuchswissenschaftler dieser Herausforderung bewusst werden und sie motiviert angehen, weckt Hoffnung auf eine neue Generation kommunikativer Wissenschaftler.

Weitere Informationen:

www.comm4biotech.eu

www.btS-eV.de

www.biotechnologistes.fr

www.dfh-ufa.org

Kontakt:



Fanny Georgi

Biotechnologische Studenteninitiative e.V.

f.georgi@stud.uni-heidelberg.de

events

7. Berlin Summer Meeting 2014: From Systems Biology to Systems Medicine

12. – 13. Juni 2014, Berlin

Das Berlin Summer Meeting findet seit seiner Gründung und Konzeption durch Nikolaus Rajewsky jährlich statt und bringt gemäß dem Motto „Computational & Experimental Molecular Biology Meet“ diese beiden Wissenschaftsdisziplinen zu einem immer neuen Thema zusammen. Das Konzept sieht vor, dass die Themen sowohl von experimentell arbeitenden Experten als auch von informatisch/theoretisch arbeitenden Experten vorgestellt werden. Das mittlerweile siebte Meeting widmet sich in 2014 dem großen Thema „From Systems Biology to Systems Medicine“ und wird am 12. und 13. Juni 2014 in Berlin-Buch stattfinden.

Charakteristisch für das Berlin Summer Meeting sind die sehr umfassenden und übergreifenden Präsentationen mit viel Raum für anregende Diskussionen. Damit unterstützt das Meeting den intensiven Austausch zwischen den Disziplinen sowie zwischen den Sprechern und Teilnehmern, insbesondere jungen Wissenschaftlern.

Für das Meeting in 2014 konnte das Scientific Committee (Wei Chen, Annette Grüters-Kieslich, Nikolaus Rajewsky, Walter Rosenthal, Matthias Selbach) namhafte internationale und lokale Sprecher gewinnen. Wie immer kann man mit reger Beteiligung vieler systemmedizinisch orientierter Wissenschaftler aller Berliner Forschungseinrichtungen, sowie nationaler und internationaler Gäste rechnen. Das Meeting bietet den Teilnehmern die Möglichkeit, abstracts einzureichen, um die eigene Arbeit in Form eines Kurzvortrags vorzustellen.

Mehr Informationen auf Seite 27 und unter:

www.berlinsummermeeting.org

International Congress on Stem Cells and Tissue Formation

8. – 11. Juli 2014, Dresden

Bereits zum fünften Mal kommen Stammzellforscher aus aller Welt zum *International Congress on Stem Cells and Tissue Formation* in Dresden zusammen. Was diese Veranstaltung von anderen Stammzell-Kongressen abhebt, ist der starke Fokus auf Entwicklungsbiologie, eine interdisziplinäre Ausrichtung sowie die translationalen Ambitionen. Eine überschaubare Teilnehmerzahl erlaubt wertvolle direkte Interaktionen.



International Congress
on Stem Cells
and Tissue Formation

Wie in den Jahren zuvor kombiniert der Kongress Symposien über Grundlagen und Mechanismen in der Stammzellbiologie mit Themenschwerpunkten wie hämatopoietische Stammzellen, neurale Stammzellen und Diabetes.

Eine große Anzahl exzellenter Sprecher ermutigt die teilnehmenden Wissenschaftler dazu, über ihr eigenes Forschungsgebiet hinaus interdisziplinär zu diskutieren und sich zu vernetzen. Doktoranden und Postdoktoranden sind explizit aufgefordert, ihre Arbeiten als Poster oder Kurzpräsentation vorzustellen.

Weitere Informationen unter:

www.stemcellcongress-dresden.org

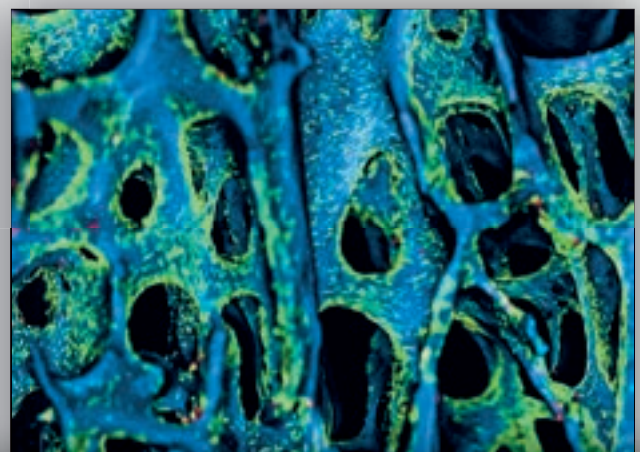
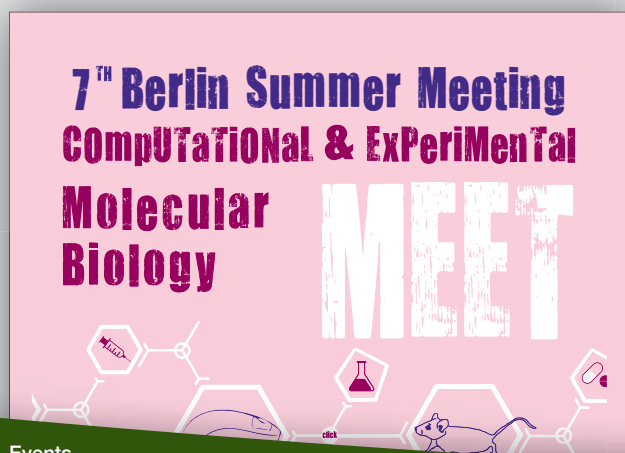
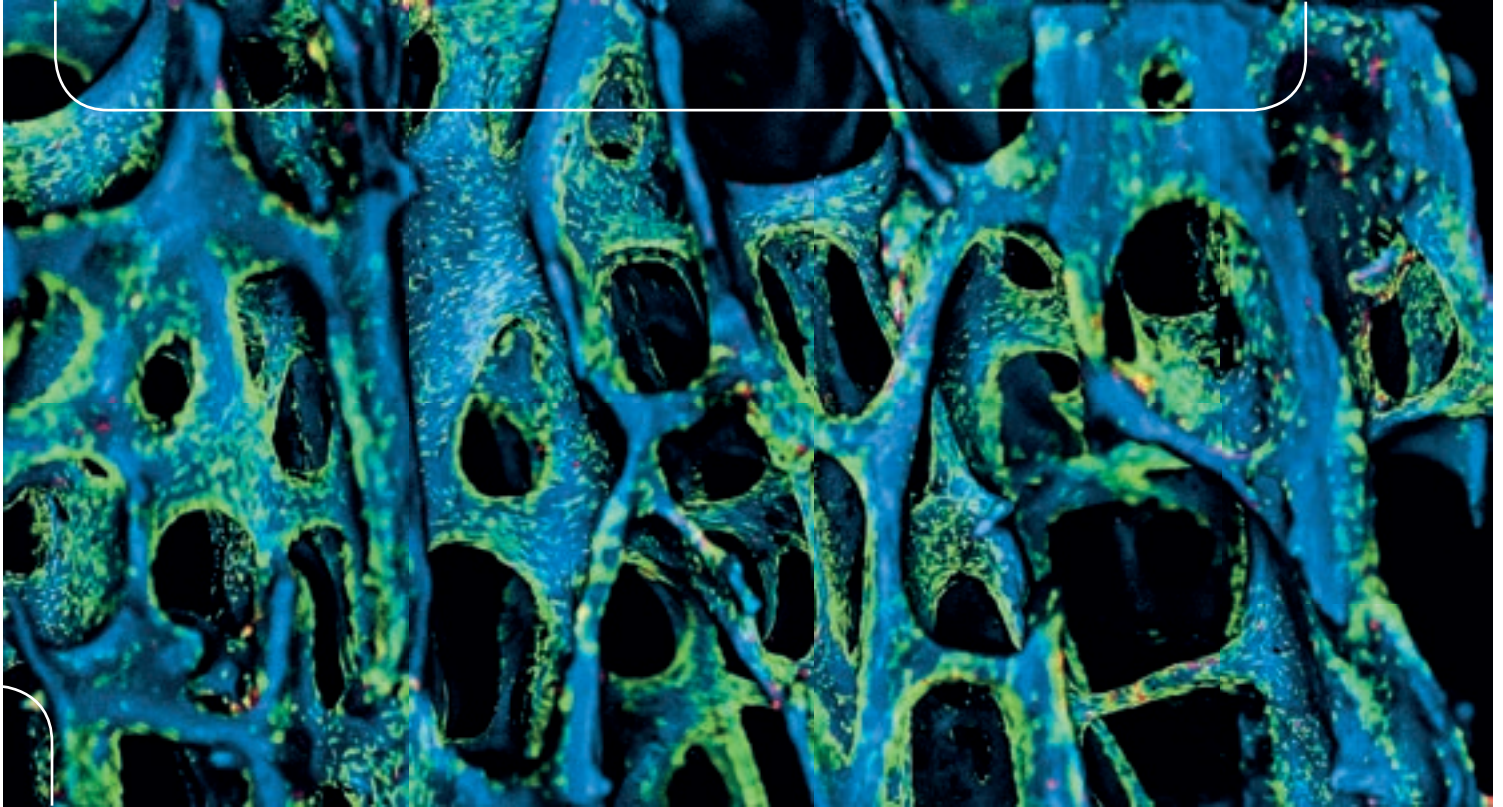


Foto: Falk Milan



5th International Congress on Stem Cells and Tissue Formation July 8–11, 2014 • Dresden (DE)



Abstract Topics

Brain and Retina

Diabetes

Blood

Bone

Stem Cell Biology

• Dresden

Program Committee

Ezio Bonifacio

Michael Brand

Gerd Kempermann

Karsten Kretschmer

Elly Tanaka

Abstract Deadline April 15, 2014



CONVENTUS
- Congressmanagement & Marketing GmbH -



Information and Registration: www.stemcellcongress-dresden.org

ICSB 2014 – 15th International Conference on Systems Biology

14. – 18. September 2014, Melbourne Convention and Exhibition Centre, Melbourne, Australia

Die International Conference on Systems Biology (ICSB) ist die größte und wichtigste Konferenz zum Thema Systembiologie. Bereits zum fünfzehnten Mal jährt sich die im Jahre 2000 von Hiroaki Kitano und der International Society of Systems Biology (ISSB) in Tokyo gegründete Veranstaltung, die jährlich Systembiologen aus der ganzen Welt anzieht. Geboten wird ein inspirierendes Umfeld in den Fachbereichen Biologie, Computerwissenschaften, Ingenieurwissenschaften und Chemie mit dem Brückenschlag zur biomedizinischen Forschung. Die Konferenz bringt interdisziplinäre Wissenschaft an einen Tisch, um Forschung in den Bereichen Biomedizin, Gesundheitswesen und Medikamentenentwicklung voran zu treiben.

Weitere Informationen über Vortragsprogramm, Sprecherliste und Anmeldung befinden sich auf Seite 88 und unter:

www.icsb14.com

Kontakt:

info@icsb14.com

German Conference on Bioinformatics (GCB)

28. September – 1. Oktober 2014, Bielefeld

Die GCB ist eine jährlich stattfindende internationale Konferenz, die sämtliche Bereiche der Bioinformatik abdeckt: von Genomik, Metagenomik, und Polyomik, über Visualisierung und Bildverarbeitung biologischer Daten, regulatorische Netzwerke und Stoffwechselwege, strukturelle Modellierung, personalisierte und translationale Medizin, Management und Interpretation von großen Datenmengen, bis hin zu Bioinformatik in der *Cloud*. Die Veranstaltung wird von den Bioinformatikgruppen der Universität Bielefeld gemeinsam mit der Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. (DECHEMA), der Fachgruppe BIOINF der Gesellschaft für Informatik (GI) und der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V. (GBM) organisiert.

Wissenschaftler aus aller Welt sind nicht nur dazu eingeladen teilzunehmen, sondern auch inhaltlich zur Konferenz beizutragen, indem sie aktuelle Forschungsergebnisse in der Bioinformatik einreichen. Nach einem Begutachtungsprozess werden ausgewählte Themen von den Autoren auf der Konferenz vorgestellt und in einem Konferenzband der *GI Lecture Notes Informatics* publiziert. Desweiteren können *Highlight-Papers*, *Posterabstracts* und Vorschläge für *Satellite Workshops* eingereicht werden.

Namhafte Referenten wie Theodore Alexandrov (San Diego), Rolf Apweiler (EMBL Hinxton), Ellen Baake (Bielefeld), Cenk Sahinalp (Vancouver), Peter Stadler (Leipzig) und Tanja Woyke (Walnut Creek, CA) werden das vielversprechende Programm bereichern.

Mehr Informationen und Anmeldung unter:

www.gcb2014.de

Kontakt:

contact@gcb2014.de

Einreichungsfrist für Manuskripte: 30. Mai

Satellite Workshops: 28. September

Konferenz: 29. September – 1. Oktober



German Conference on Bioinformatics

September 28 – October 1, 2014
Bielefeld University

Konferenzbericht

International Symposium on Synthetic Biology – from understanding to application

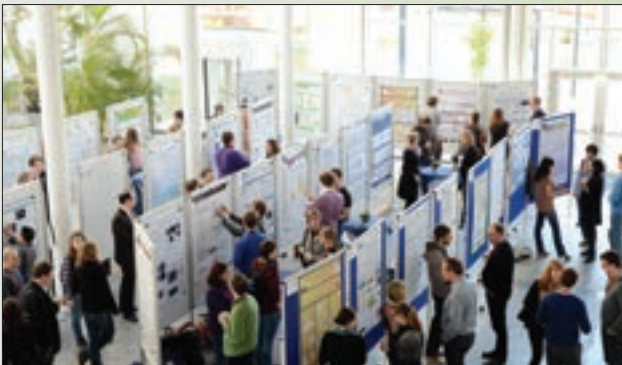
9. – 11. Dezember 2013, DKFZ Heidelberg

Die synthetische Biologie ist ein aufstrebendes Wissenschaftsfeld – auch in Deutschland! Dessen konnten sich die über 230 Teilnehmer des internationalen Symposiums „Synthetic Biology – from understanding to application“ während des zweieinhalbtägigen hochkarätigen wissenschaftlichen Programms am DKFZ in Heidelberg überzeugen.

Federführender Veranstalter des Symposiums war die von Roland Eils koordinierte „Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie“, die mit dieser Veranstaltung gewissermaßen ihren ersten Geburtstag feierte. Dass diese Maßnahme der Helmholtz-Gemeinschaft auch zur Etablierung eines nachhaltigen Netzwerks der synthetischen Biologie in Deutschland führt, bewies die Beteiligung zahlreicher wissenschaftlicher Partner: SYNMIKRO LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie (Marburg), BIOSS Centre for Biological Signalling Studies (Freiburg), die Fachgemeinschaft Biotechnologie der DECHEMA (Frankfurt), HEiKA Heidelberg-Karlsruhe Research Partnership und das Interreg-Netzwerk zur synthetischen Biologie im Oberrhein (Strasbourg) trugen zur Gestaltung und Realisierung des hochkarätigen wissenschaftlichen Programms bei: 15 internationale Top-Wissenschaftler, u. a. John Glass (J. Craig Venter Institute, USA), Eckard Wimmer (Stony

Brook University, USA) und Luis Serrano (Centre for Genomic Regulation, Barcelona, Spain) fanden genauso ihren Weg ins winterliche Heidelberg, wie die deutschen Spitzenforscher der synthetischen Biologie. Darüber hinaus erhielten zahlreiche Nachwuchswissenschaftler die Gelegenheit, ihre Forschungsergebnisse in Form von Postern und Kurzpräsentationen vorzustellen. Als zusätzlicher Programmpunkt standen die Vorträge von vier europäischen iGEM-Teams (darunter das Heidelberger Gewinner-Team, s. auch Seite 74) auf dem Tagesplan. Besonders gelobt wurde die ungezwungene Atmosphäre, die den wissenschaftlichen Austausch im Tages- und Abendprogramm zu einer Selbstverständlichkeit werden ließ.

Neben dem wissenschaftlichen Programm waren sowohl die Teilnehmer, als auch die interessierte Heidelberger Öffentlichkeit eingeladen, bei einem öffentlichen Abend (organisiert vom ITAS des KIT) mit einem gemischten Panel von Politikern (Wolf-Michael Catenhusen, Deutscher Ethikrat), Wissenschaftlern (Petra Schwille, Martinsried), Ethikern (Thorsten Moos, Heidelberg; s. auch Seite 16 ff.) und Künstlern (Ursula Damm, Weimar) über die ethischen und gesellschaftlichen Aspekte der synthetischen Biologie zu diskutieren. Der angeregten Diskussion im BioQuant-Zentrum folgte eine Live Performance und die Vernissage der BioArts-Ausstellung „not invented by nature“.



Impressionen vom internationalen Symposium „Synthetic Biology – from understanding to application“ am DKFZ in Heidelberg (Foto: T. Schwerdt).

ermöglicht. Ihre Gruppe hat die erste RNAi Klon-Bibliothek gegen sämtliche *C. elegans*-Gene hergestellt und diese Gene systematisch ausgeschaltet, um die Regulation der Chromatin-Struktur zu untersuchen. Sie kombiniert im Hochdurchsatz verschiedene RNAi-Strategien und vereint genetische, biochemische sowie bioinformatischen Analysen um transkriptionelle wie auch posttranskriptionelle Genregulation basierend auf der Chromatinstruktur zu erforschen. Ein weiterer Sprecher ist **Adam Antebi**, Direktor am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns in Köln und Koordinator von *Sybacol – Systems Biology of Ageing Cologne*. Seine Forschung ergründet die molekularen Mechanismen von Signaltransduktionswegen bis hin zur Qualitätskontrolle von Proteinen und deren Einflüsse auf das Altern. Ein weiterer Höhepunkt wird der Vortrag von **Paul Sternberg**, *California Institute of Technology* (USA), Mitglied der *American Academy of Arts and Sciences* und *Howard Hughes Medical Institute Scientist*, sein. Er ist zudem Leiter der *C. elegans* Online-Datenbank WormBase (wormbase.org). WormBase ist zusammen mit *FlyBase*, *Saccharomyces Genome Database* und der *Mouse Genome Database* Teil des *Generic Model Organism Database* (GMOD) Projektes, das die elektronische Einspeisung sämtlicher biologischer Daten von Modellorganismen sowie deren bioinformatische Aufbereitung zum Ziel hat. In seiner eigenen Forschung verwendet Sternberg diverse Hochdurchsatz-Technologien, um die komplexen Zusammenhänge der genetischen Kontrolle von Entwicklung und stereotyper Verhaltensmuster auch mit Hinblick auf deren Evolution zu entschlüsseln.

Die *C. elegans*-Konferenz wird ein interaktives Forum für die Zusammenkunft europäischer und internationaler *C. elegans*-Forscher sein und zu Netzwerkbildung und neuen Kooperationen anregen. Diese Zusammenkunft soll zudem der Ausgangspunkt für regelmäßige europäischen *C. elegans*-Meetings sein.

Weitere Informationen:

www.wormmeeting-berlin.de

Referenzen:

- [1] Brenner S. EMBO Rep 2003;4:224.
- [2] Zimmer M. Chem Soc Rev 2009;38:2823.
- [3] Zamore PD. RNA Interference: Big Applause for Silencing in Stockholm., vol. 127. 2006.
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. Cell 1993;75:843.

Who's in your Network?

Werden Sie Teil unseres Netzwerks der europäischen Systembiologie-Forschung! Auch wenn Sie selbst nicht ausschließlich auf dem Gebiet der Systembiologie tätig sind, können Sie in dem Gemeinschafts-Netzwerk wertvolle Informationen finden, Forscherkollegen treffen, Leute mit denselben Interessen und Expertisen finden, sich wissenschaftlich austauschen, und dabei helfen, die Systems Biology Community aufzubauen.



Die Systems Biology Community Website hilft beim Ausbau eines wissenschaftliches Netzwerks: <http://community.isbe.eu>
Quelle: CRG, Barcelona, Spanien

Machen Sie mit und erstellen Sie Ihr Profil auf der European Systems Biology Community Webseite (community.isbe.eu)! Wir bringen multi-disziplinäre Wissenschaftler aus ganz Europa zusammen, um die Europäische Systembiologie gemeinsam zu gestalten. Diese Initiative wurde von dem von der Europäischen Kommission geförderten Projekt ISBE (Infrastructure for Systems Biology – Europe, www.isbe.eu) aufgebaut und braucht Ihre Mithilfe!

Helfen Sie uns, die Europäische Systems Biology Community aufzubauen und erstellen oder bearbeiten Sie Ihr eigenes Profil online!

Mehr Informationen und Anmeldung unter:

community.isbe.eu

Kontakt:

Joaquim Calbó, CRG Barcelona, joaquim.calbo@crg.es

Buchbesprechungen

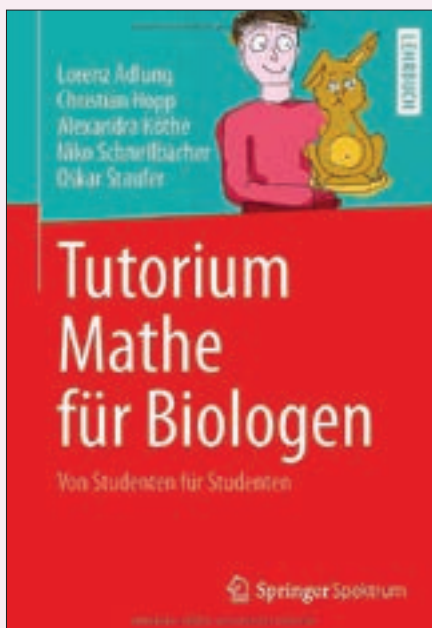
Tutorium – Mathe für Biologen Von Studenten für Studenten

Dieses Buch richtet sich an angehende Studenten der Molekularbiologie und hat den Anspruch, die Studenten ohne Ehrfurcht vor der Thematik zielsicher durch die Klausurvorbereitung zu bringen. Die jungen Autoren richten ihre Erklärungen dazu in einem lockeren Stil an den Bedürfnissen der Studenten aus, ohne Abstriche an der fachlichen Korrektheit in Kauf zu nehmen. Der Stoff umfasst dabei neben den Grundlagen der Analysis und Linearen Algebra genau die in der derzeitigen molekularbiologischen Praxis am häufigsten angewendeten Methoden der Mathematik, wobei in Anbetracht der technologischen Entwicklung auch auf die immer bedeutsamer werdende Simulation molekularbiologischer Systeme eingegangen wird. Im Gegensatz zu anderen Lehrbüchern werden

die mathematischen Sachverhalte stets im Zusammenhang mit hochaktuellen Forschungsprojekten der molekularen (System-) Biologie erläutert, so dass der Student beiläufig direkt in die Wissenschaft eintaucht. Dabei werden – zum Beispiel bei der Behandlung statistischer Verfahren – die entsprechenden Funktionen gebräuchlicher Softwarepakete wie R oder Excel praktischerweise gleich mit beschrieben, so dass die Studenten nach dieser Lektüre prinzipiell in der Lage wären, einen Labor Datensatz selbstständig auszuwerten. Fazit: Dieses Buch füllt auf dem Markt für mathematische Lehrbücher eine hinfällige Lücke, wobei es den Studenten nicht nur auf das Bestehen der Klausur sondern auch auf die Laborpraxis vorbereitet.

L. Adlung, C. Hopp, A. Köthe, N. Schnellbacher, O. Stauffer:
Tutorium – Mathe für Biologen, 2014, Springer Spektrum

Quelle: Jens Keienburg



Kompendium

Computational Systems Biology

From molecular mechanisms to disease

In der vorliegenden Neuauflage dieses Buches haben sich die beiden erfahrenen Autoren Roland Eils und Andres Kriete ihren hohen wissenschaftlichen Vernetzungsgrad in besonderem Maße zunutze gemacht, um durch eine sorgfältige Auswahl von Themen sowohl das komplette methodische wie auch das wissenschaftsthematische Spektrum der rechenorientierten Systembiologie abzudecken. Da die neunzehn Kapitel ausschließlich von prägenden Wissenschaftlern dieses sich rapide entwickelnden Gebiets erarbeitet wurden, wirkt der reichhaltige Inhalt im Vergleich zur Erstauflage vor acht Jahren nun wie ein Blick in die Zukunft. Dabei werden neben den Methoden zur dynamischen Modellierung und Netzwerkanalyse auch die Technologieentwicklungen von Datenbanken und Modellierungsplattformen thematisiert. Unabhängig von der Spezialisierung wird der Leser hierin jedenfalls schnell die Faszination an einer ganzen Reihe von hochaktuellen Forschungsthemen – wie krankheitsbezogene Signaltransduktionen, zirkadiane

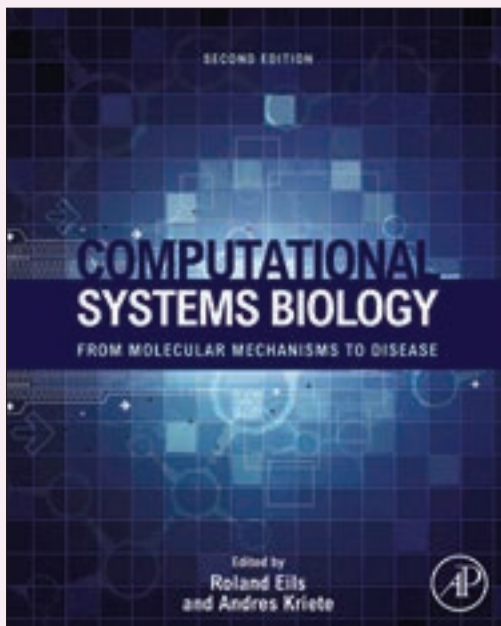
impresum

Oszillationen, Alterung, metabolische Netzwerke u.v.m. – entdecken und durch die sehr verständliche wie gründliche Übersichtsperspektive schnell in die sonst schwierig zugängliche Materie finden.

Fazit: Dieses Kompendium bietet jedem interessierten Wissenschaftler und Studenten nicht nur einen fundierten Überblick mit Vertiefungsmöglichkeiten mittels umfassender Literaturverweise, sondern auch eine Möglichkeit zur Quervernetzung zwischen den einzelnen Themen der rechenorientierten Systembiologie.

R. Eils, A. Kriete: Computational Systems Biology, 2nd edition, 2014, Elsevier

Quelle: Jens Keienburg



systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 08, Mai 2014

systembiologie.de ist ein halbjährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Systembiologieforschung.

ISSN 2191-2505

Herausgeber:

systembiologie.de wird herausgegeben von der Helmholtz Gemeinschaft, Querschnittsthema Systembiologie und Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, dem Virtual Liver Network und dem Projektträger Jülich.

Redaktion:

Chefredakteur: Prof. Dr. Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg)

Redaktionelle Koordination: Ulrike Conrad (DKFZ Heidelberg)

Redaktion:

Johannes Bausch (Virtual Liver Network, Universität Freiburg), Ulrike Conrad (DKFZ Heidelberg), Dr. Jan Eufinger (DKFZ Heidelberg), Dr. Bernhard Gilleßen (PtJ), Dr. Gisela Miczka (PtJ), Dr. Angela Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Dr. Julia Ritzerfeld (Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, DKFZ Heidelberg) und Dr. Caroline Steingen (DLR).

Anschrift:

Redaktion systembiologie.de
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Abteilung Theoretische Bioinformatik - B080
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg

Der Inhalt von namentlich gekennzeichneten Artikeln liegt in der Verantwortung der jeweiligen Autoren. Wenn nicht anders genannt, liegen die Bildrechte der in den Artikeln abgedruckten Bilder und Abbildungen bei den Autoren der Artikel. Die Redaktion trägt keinerlei weitergehende Verantwortung für die Inhalte der von den Autoren in ihren Artikeln zitierten URLs.

Gestalterische Konzeption und Umsetzung:

LANGEundPFLANZ Werbeagentur GmbH, Speyer (www.LPsp.de)

Druck:

Werbedruck GmbH Horst Schreckhase, Spangenberg (www.schreckhase.de)



PEFC zertifiziert

Dieses Produkt stammt aus nachhaltig bewirtschafteten Wäldern und kontrollierten Quellen
www.pefc.de

Aboservice:

Das Magazin wird aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Diese Veröffentlichung ist Teil der Öffentlichkeitsarbeit der unter Herausgeber genannten Initiativen. Sie wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

Wenn Sie das Magazin abonnieren möchten, füllen Sie bitte das Formular auf www.systembiologie.de aus oder wenden sich an:

Redaktion systembiologie.de, c/o Abteilung Theoretische Bioinformatik B080
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg
abo@systembiologie.de

wir über uns

die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor

systembiologie.de möchte die Erfolge der deutschen Systembiologie auf anschauliche Weise einem breiten Publikum zugänglich machen. Erstellt wird das zweimal jährlich auf Deutsch und einmal jährlich auf Englisch erscheinende Magazin gemeinsam durch die Helmholtz Gemeinschaft, Querschnittsthema System-

biologie und Helmholtz Initiative Synthetische Biologie, dem Virtual Liver Network und dem Projektträger Jülich. Finanziert wird das Magazin aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).

Die Redaktionsmitglieder von systembiologie.de:

v.l.n.r. stehend: Jan Eufinger (DKFZ Heidelberg), Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ, Speyer), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Gisela Miczka (PtJ), Johannes Bausch (Virtual Liver Network), Caroline Steingen (DLR).

v.l.n.r. sitzend: Bernhard Gilleßen (PtJ), Ulrike Conrad (DKFZ Heidelberg), Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg), Julia Ritzerfeld (DKFZ Heidelberg).
Nicht im Bild: Angela Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg).



kontakt

Helmholtz Gemeinschaft, Querschnittsthema Systembiologie und

Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie

Koordination: Prof. Dr. Roland Eils

Wissenschaftliches Projektmanagement:

Dr. Jan Eufinger, Ulrike Conrad, Dr. Julia Ritterfeld

c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080

Im Neuenheimer Feld 580; D-69120 Heidelberg

Email: j.eufinger@dkfz.de, u.conrad@dkfz.de, j.ritzerfeld@dkfz.de

www.helmholtz.de/systemsbiology

www.helmholtz.de/syntheticbiology



Virtual Liver Network

Programmdirektor: Dr. Adriano Henney

Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch

Universität Heidelberg

BioQuant/BQ0018

Im Neuenheimer Feld 267, R. 203; D-69120 Heidelberg

Email: johannes.bausch@virtual-liver.de

www.virtual-liver.de



BioQuant – Universität Heidelberg

Direktorium: Prof. Dr. Roland Eils, Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich,

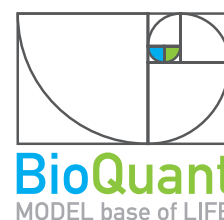
Prof. Dr. Victor Sourjik

Geschäftsleitung: Dr. Angela Oberthür

Im Neuenheimer Feld 267; D-69120 Heidelberg

Email: angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de

www.bioquant.uni-heidelberg.de



Projekträger Jülich

Forschungszentrum Jülich GmbH

Biologische Innovation und Ökonomie (BIO)

Molekulare Lebenswissenschaften (BIO 5)

Ansprechpartner:

Dr. Gisela Miczka, Dr. Yvonne Pfeiffenschneider, Dr. Bernhard Gilleßen

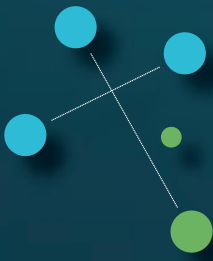
52425 Jülich

Email: g.miczka@fz-juelich.de, y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de,

b.gillessen@fz-juelich.de

www.ptj.de





ICSB 2014

The International Conference
on **Systems Biology**

MELBOURNE AUSTRALIA
14–18 SEPTEMBER 2014

**REGISTRATION
NOW OPEN**

The **International Conference on Systems Biology** is being held in Melbourne, Australia in 2014. For further information please visit www.icsb14.com or email info@icsb14.com.

Speaker Announcements



Dr Lee Hood
President
Institute for Systems
Biology



**Professor
Hiroaki Kitano**
CEO
Systems Biology
Institute

Brenda Andrews The Banting and Best Department of Medical Research, The University of Toronto | **Edmund Crampin** University of Melbourne | **Roland Eils** Heidelberg University, Germany | **Barbara Fazekas** Centenary Institute of Cancer Medicine and Cell Biology | **Anne-Claude Gavin** EMBL Heidelberg | **Huck Hui Ng** Genome Institute of Singapore | **Peter Hunter** Auckland Bioengineering Institute | **Edda Klipp** Humboldt-Universität zu Berlin | **Nicholas Le Novère** Babraham Institute | **John Mattick** The Garvan Institute | **Elizabeth Murchison** University of Cambridge | **Dana Pe'er** Columbia University | **David Rand** Warwick Systems Biology Centre | **Ian Small** ARC Centre of Excellence, UWA | **Giulio Siperti Ferga** Research Center for Molecular Medicine | **John Tyson** Virginia Tech | **Marc Vidal** Harvard Medical School | **Christine Wells** Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology | **Hans Westerhoff** University of Amsterdam | **Marc Wilkins** University of NSW

Sponsorship and exhibition opportunities now available!

The 15th International Conference on Systems Biology will expand your networks within this vast field, and raise your profile within the international market place. Becoming a sponsor or exhibitor puts you one step ahead of the competition, provides national and international brand presence and business leads and offers direct access to the key leaders within the Systems Biology space. Visit the conference website to download the prospectus.

www.icsb14.com | info@icsb14.com | +61 3 9320 8563

